

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR DERMATOLOGIE
PROF. DR. MED. M. BERNEBURG
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prospektive, monozentrische, einarmige, randomisierte, kontrollierte
Studie über fraktionierte CO₂-Lasertherapie von freien
Hauttransplantaten

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Carmen Schönberger

2017

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR DERMATOLOGIE
PROF. DR. MED. M. BERNEBURG
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prospektive, monozentrische, einarmige, randomisierte, kontrollierte
Studie über fraktionierte CO₂-Lasertherapie von freien
Hauttransplantaten

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Carmen Schönberger

2017

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1.Berichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Hohenleutner
2.Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Kühnel
Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2017

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	4
1.1 Arten der freien Hauttransplantation	4
1.1.1 Spalthauttransplantation	4
1.1.2 Vollhauttransplantation	6
1.2 Grundlagen der Lasertherapie	8
1.2.1 Laserprinzip	8
1.2.2 Der fraktionierte CO ₂ -Laser	9
1.2.2.1 Wirkprinzip	9
1.2.2.2 Bisherige Einsatzgebiete in der Medizin	12
1.3 Zielsetzung und Studienhypothese	14
2 MATERIAL UND METHODEN	16
2.1 Studiendesign	16
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.1.2 Patientenkollektiv	16
2.1.3 Studiendesign und Randomisierung	19
2.2 Technische Daten	24
2.2.1 Verwendetes Lasersystem	24
2.2.2 Laserparameter	24
2.3 Fotodokumentation	25
2.4 In vivo Hautanalyse	27

2.5 Statistische Auswertung	30
3 ERGEBNISSE	32
3.1 Nebenwirkungen der Behandlung	32
3.2 Bildauswertung	35
3.2.1 Profilometrie	35
3.2.2 Melaninverteilung	38
3.2.3 Transplantatausdehnung	40
3.2.4 Klinische Beurteilung der Transplantatanpassung	42
3.3 Patientenzufriedenheit	46
4 DISKUSSION	48
5 KLINISCHER AUSBLICK	61
6 ZUSAMMENFASSUNG	63
7 LITERATURVERZEICHNIS	65
8 ANHANG	73
8.1 Case Report Form	73
8.2 DLQI-Fragebogen	105

8.3 Danksagung **108**

8.4 Erklärung **109**

1 EINLEITUNG

1.1 Arten der freien Hauttransplantation

Bei Hauttransplantationen werden angeborene oder erworbene Defekte durch freie Gewebeverpflanzung bestmöglich in Form und Funktion rekonstruiert. Je nach Herkunft des Transplantats unterscheidet man die autologe, alloplastische, xenogene und allogene Transplantation (1).

Freie, autologe Hauttransplantate finden vor allem nach Tumoroperationen, Verbrennungen oder Verbrühungen in Hautregionen, bei denen aufgrund geringer Hautverschiebbarkeit (wie Stirn, Schläfe, Nasenspitze und Nasenrücken) ein Primärverschluss nicht angezeigt ist, ihre Anwendung (2). Dabei wird die Spenderhaut aus ihrem ursprünglich vaskularisierten Bett vollständig separiert und auf den zu deckenden Defekt aufgebracht. Die Einheilung findet anschließend durch die Revaskularisation statt (3). Um eine optimale Wundheilung gewährleisten zu können, benötigen Hauttransplantate daher einen Wundgrund mit vitalem Gewebe wie Subkutis, unbeschädigtes Periost/Perichondrium, Muskel oder Faszie (2).

Damit ein ästhetisches Ergebnis erzielt wird, sollte das Spenderareal eine möglichst ähnliche Pigmentierung und Oberflächenbeschaffenheit wie das Empfängerareal aufweisen. Man unterscheidet zwei Arten der autologen Hautdeckung, die Spalthaut- und Vollhauttransplantation. Diese unterscheiden sich hinsichtlich Transplantatdicke, Spenderregion, Indikation, Funktionalität, Wundheilung und Ästhetik (2, 4).

1.1.1 Spalthauttransplantation

Bei Spalthauttransplantaten handelt es sich um 0,25- 0,75mm dicke Hauttransplantate bestehend aus den gesamten Schichten der Oberhaut und Anteilen der papillären Dermis. Je nach Schichtdicke werden sie in dünn (0,25-0,4mm), mittel (0,4-0,55mm) und dick (0,55-0,75mm) eingeteilt (5). Bei

zunehmender Transplantatdicke steigt die Stabilität und Funktionalität des Transplantats. Gleichzeitig erhöhen sich die Anforderungen an die Verhältnisse im Wundgrund des Empfängerbetts.

Die Transplantatentnahme erfolgt vorzugsweise aus dem ventrolateralen proximalen Oberschenkelanteil, der Regio glutealis oder aus der Okzipitalregion mittels Dermatom (4). Hier zeigt das elektrische Dermatom gegenüber dem manuellen Vorteile in der Effektivität, Benutzerfreundlichkeit und Zeitsparnis (6). Das Donorareal kann anschließend dank der nur oberflächlichen Transplantatentnahme der eigenständigen Reepithelisierung überlassen werden (7).

Nach subtiler Blutstillung erfolgen das Zurechtschneiden des Transplantats und das Einpassen im Empfängerbett. Anschließend wird das Transplantat unverschiebbar und fest an den Wundgrund gedrückt und mittels Naht, Klemmen und/oder Fibrinkleber adaptiert. Die Dekompression des Überknüpf- oder Kompressionsverbands sollte erst nach 5 Tagen erfolgen. Die Ernährung des Transplantats findet in den ersten Tagen per diffusionem und danach durch das Einsprossen von Gefäße statt. Je dünner das Transplantat gewählt wird, umso schneller gelingt die Wundheilung, welche in den ersten postoperativen Tagen an der livid-roten Verfärbung sichtbar wird. Allerdings ist bei dünnen Transplantaten eine umso stärkere Schrumpfung zu erwarten (2, 4, 7).

Bei der Therapie von großflächigen Verbrühungen und Verbrennungen steht häufig zu wenig Haut für die Deckung zur Verfügung. Hier findet das sogenannte Mesh-graft-Verfahren Anwendung, welches das entnommene Transplantat um das 1,5 bis 6 fache vergrößert. Es stellt eine Sonderform der Spalthauttransplantation dar, bei der das Transplantat mit einer speziellen Messerwalze netzförmig eingeschnitten wird. Das entstandene Netzschnittmuster ermöglicht eine Dehnung und somit variable Vergrößerung des Transplantats. Das Aufbringen des Netztransplantats erfolgt anschließend wie bei gewöhnlichen Spalthauttransplantaten (4, 8).

Durch mögliche Hypopigmentierungen, Hyperpigmentierungen und Schrumpfungen, die sowohl im Empfängerareal als auch im Spenderareal auftreten können, kann das kosmetische Ergebnis beeinträchtigt werden, so dass die Art der Defektdeckung mittels Spalthaut mehr der funktionalen als ästhetischen Wiederherstellung dient (9, 10). Die Spalthauttransplantation bietet

aufgrund der großflächigen Entnahmemöglichkeit und der schnellen Wundheilung Vorteile gegenüber der Vollhauttransplantation. Die Funktionalität, Ästhetik und Schrumpfungstendenz sind gegenüber Vollhauttransplantationen als nachteilig zu beurteilen. Bei großen Wunden und Wunden ohne adäquat vaskularisiertem Wundgrund stellt das Spalthauttransplantat die Therapie der Wahl dar und wird vorrangig in der Defektdeckung nach Verbrennungen, zur Ulcusdeckung und nach der Exzision großer Hauttumore eingesetzt (9).

1.1.2 Vollhauttransplantation

1875 wurde von Wolfe et al. (11) die Kutisverpflanzung in ihrer vollen Dicke für Hautdefekte im Gesicht erstmals empfohlen und bereits 6 Jahre später konnten Ärzte aus mehreren Ländern sehr gute ästhetische Ergebnisse mit Hauttransplantaten erzielen (12). Das Vollhauttransplantat wird im Gegensatz zum Spalthauttransplantat mit der gesamten Epidermis und Dermis mitsamt Haarfollikeln, Schweiß- und Talgdrüsen entnommen (3). Die Transplantatdicke variiert zwischen 0,8 und 1,1 mm und wird aufgrund der Funktionsstabilität vor allem bei kleinen Defekten an mechanisch und motorisch belasteten Bereichen eingesetzt (5).

Als Spenderareale werden Regionen gewählt, die in der Farbe, Konsistenz, Sonnenexposition und Textur der Haut des umliegenden Wundareals möglichst ähnlich sind. Für Defektdeckungen im Bereich des Gesichts sind je nach Defektgröße retroaurikuläre sowie supraclavikuläre Entnahmestellen besonders gut geeignet, für größere Areale kann Haut von der Oberarminnenseite entnommen werden (2). Für das gewünschte Behandlungsergebnis sollte ein möglichst sekretfreies Transplantatbett mit optimalem Transplantat-Wundfläche-Kontakt gedeckt werden (13).

Bei der Entnahme ist darauf zu achten, dass die Schrumpfung und die natürliche Kontraktion miteingerechnet werden. Die Transplantate sollten daher 3-5% größer entnommen werden, als der zu deckende Defekt ist (3). Da im Gegensatz zu Spalthautentnahmestellen die Haut in ihrer gesamten Dicke entnommen wird, kann der Defekt der Entnahmestelle nicht selbstständig reepithelisieren und muss mittels primären Wundverschluss verschlossen werden (7).

An der Empfängerstelle erfolgt nach subtiler Blutstillung des Wundgrunds und der Entfernung sämtlicher Blutkoagel das exakte Einpassen und Zuschneiden des freien Transplantats. Die Adaption des Transplantats an die Wundfläche unter mäßigem Druck findet durch einen Druckverband oder bei konkaven Flächen durch einen Überknüpfverband statt. Kleine Inzisionen können im Einzelfall den Sekretabfluss gewährleisten (2). Für die Ernährung und das Einheilen des Transplantats ist ein flächiger Kontakt zum Transplantatbett erforderlich. Eine gute Einheilung ist nur bei nicht bakteriell kontaminierten Wunddefekten mit vitalem, gut vaskularisiertem Wundgrund zu erwarten (1, 3). Nach der Einheilung zeichnet sich das Vollhauttransplantat in der Regel durch Funktionsstabilität und ein gutes ästhetisches Ergebnis aus. Die Schrumpfungstendenz ist wegen der erhalten gebliebenen elastischen Fasern im Vergleich zu Spalthäuten deutlich geringer. Allerdings findet aufgrund der Transplantatdicke die Gefäßeinsprossung langsamer statt als bei Spalthäuten, wodurch die Wundheilung bei Vollhäuten oftmals kritischer verläuft als bei Spalthäuten (1, 7).

Die Hauptindikation für Vollhauttransplantate in der Dermatologie stellt die Defektdeckung nach Exzision von Hauttumoren oder großflächigen Narben dar, wenn ein primärer Wundverschluss oder eine Lappenplastik nicht möglich sind (13).

1.2 Grundlagen der Lasertherapie

1.2.1 Laserprinzip

Das Lasergrundprinzip wird bereits durch das Akronym LASER, welches für die englische Bezeichnung „**L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation“ steht, beschrieben. Licht wird demnach durch stimulierte Emission elektromagnetischer Strahlung verstärkt.

Durch das sogenannte Pumpen wird dem Lasermedium (Festkörper, Flüssigkeit oder im gasförmigen Zustand) von außen Energie zugeführt, wodurch die Elektronen auf eine hohe Energiestufe gebracht werden. Erst wenn die Anzahl der angeregten Atome die Zahl derer im Grundzustand übersteigt (Inversion), kann der Prozess der Lichtverstärkung durch stimulierte Emission stattfinden. Trifft nun ein bereits existierendes Photon auf ein angeregtes Atom, wird dieses stimuliert, ein zweites gleichartiges Photon zu emittieren, und fällt anschließend wieder in den Grundzustand zurück (14,15).

Die Laserfunktion tritt aber erst bei der sogenannten Laserschwelle ein. Diese wird durch einen Laserresonator, der zur Reflexion des entstandenen Lichts führt, erreicht. Durch die zusätzliche Vielfachreflexion entsteht ein Lawineneffekt, bei dem die angeregten Atome zur fortlaufenden Emission stimuliert werden. Der Resonator befindet sich zusammen mit der Steuerungselektronik, der Kühlung und der elektrischen Versorgung in einem hermetisch geschlossenen Gehäuse, an dem von außen die Laserparameter wie Impulsdauer, Energiedichte und Leistung eingestellt werden können. Für den Lichttransport und die Lichtapplikation am Patienten ist ein mehrere Meter langer Lichtleiter verantwortlich. Dieser ist zusammen mit dem Handstück mit dem Gerät verbunden. Im Lasergehäuse wird das dort erzeugte Licht durch Fokussierung auf die Größe des Quarzkerns des Lichtleiters gebracht und im Lichtleiter fortbewegt. Am distalen Ende tritt das Licht nahezu ungeschwächt, aber defokussiert aus. Durch die Optik aus Linsen wird es anschließend wieder parallelisiert und fokussiert. Die Auskopplung aus dem Lichtleiter und die Re-Fokussierung finden im Handstück statt. Aufgrund der Gesetze der geometrischen Optik muss ein bestimmter Abstand zwischen der Optik durch Linsen und der Haut eingehalten werden. Ein Distanzstück am Handstück gewährleistet eine optimale Abbildung auf die Hautoberfläche. Der Laser erzeugt

so in einem engen Strahl gebündeltes, monochromatisches Licht. Je nach Wellenlänge der Emission werden die gebräuchlichen Lasertypen in der Dermatologie für unterschiedliche Indikationen eingesetzt (14, 15).

Von der Forschung, der Medizin bis hin zur Technik ist das Einsatzgebiet des Lasers sehr vielfältig. Im Bereich der Medizin erschienen bereits 1961 erste Publikationen in der Augenheilkunde, die die Laserlichttherapie am Patienten beschreiben (16).

In der Dermatologie erhielt dieses neue Therapieverfahren zwei Jahre später Einzug. Goldman et al. (17) untersuchten die Auswirkungen eines Rubinlasers auf die Haut und veröffentlichten 1963 einen der ersten Artikel.

1.2.2 Der fraktionierte CO₂-Laser

1.2.2.1 Wirkprinzip

Das Wirkprinzip der fraktionierten CO₂-Lasertherapie basiert zum einen auf der ablativen Wirkung des CO₂-Lasers und zum anderen auf der Theorie der fraktionierten Photothermolyse (18).

Die Abtragung der Haut findet aufgrund der Wellenlänge des CO₂-Lasers von 10600nm, welche eine starke Absorption im extrazellulären und intrazellulären Wasser aufweist, statt. Die hohe Absorption im Wasser führt zur Vaporisation des Gewebes und damit zum sofortigen, kontrollierten Abtrag epidermaler und oberer dermaler Hautschichten. Die dadurch entstandene Wundfläche reepithelisiert aus den verbliebenen Follikelanteilen und regenerative biologische Prozesse, die zur Hauterneuerung führen, setzen ein (15, 19-21).

Durch die Hitzeinwirkung des Lasers, wird das Kollagen in der Dermis denaturiert und umstrukturiert, was in einer sofortigen Hautschrumpfung resultiert. Dieser thermische Effekt bewirkt aufgrund der Kollagendenaturierung die Neokollagenese durch Fibroblasten und führt somit zur konsekutiven Hautstraffung. Mikroskopisch erkennt man völlig neue, lange, gerade Kollagenfasern in paralleler Anordnung (22-24).

Aufgrund des starken Nebenwirkungspotentials, wie Ödem, Nässen, Krustenbildung, Erythem, langanhaltende Pigmentverschiebung, Infektion und

die Gefahr der Narbenbildung, die der konventionelle, ablative CO₂-Laser mit sich bringt (25), wurde dieser zum gewebeschonenderen fraktionierten CO₂-Laser weiterentwickelt (26).

Dabei wird der CO₂-Laser nach dem Prinzip der fraktionierten Photothermolyse, die 2004 von Manstein et al. (18) vorgestellt wurde, betrieben. Der fraktionierte Laser verursacht isoliert angeordnete, mikroskopisch kleine, säulenartige Nekrosezonen mit thermischer Schädigung, sogenannte Microscopic Treatment Zones (MTZ) und behandelt somit im Gegensatz zum konventionellen, ablatten CO₂-Laser nur einen Teil der Hautoberfläche (Abbildung 1). Zwischen den Mikrowunden bleiben unversehrte Epidermisbrücken bestehen. Die Reepithelisierung findet durch das Einwachsen der Keratinozyten aus den benachbarten, verbliebenen Hautarealen in die verursachten Wunden relativ schnell statt. Die Hitzewirkung des Lasers wird auf die unversehrten Epidermisbrücken verteilt, wodurch eine Überwärmung des therapierten Hautareals, das sogenannte Bulk Heating, vermieden wird (18). Dies ermöglicht die fokale Applikation relativ hoher, effektiver Energiedichten im Bereich der MTZ unter größtmöglicher Schonung des umliegenden Gewebes. Eine zusätzliche Schonung der Epidermis wird durch simultane Anwendung einer Luftkühlung erreicht (14).

Das Konzept der punktuellen Applikation des Laserlichts zur Induktion mikroskopischer Nekrosezonen wurde zunächst zur Erhöhung der Effektivität nicht-ablativer Laser im nahen Infrarotlichtbereich angewandt (18). Später wurde die fraktionierte Photothermolyse aufgrund der Erfolge auf ablative Lasersysteme wie den CO₂-Laser und den Erbium:YAG-Laser übertragen. Hantash et al. (27) publizierten 2007 die erste in vivo Studie, die histologische Effekte beim Skin Resurfacing mit dem ablatten fraktionierten CO₂-Laser aufzeigen konnte.

Bei der Wundheilung nach fraktionierter CO₂-Lasertherapie spielen vor allem Zytokine und Wachstumsfaktoren wie EGF, PDGF, TGF- β , bFGF (28) sowie die Expression von Hitzeschockproteinen (nach 38 Stunden hsp 72 und nach 7 Tagen bis 3 Monaten hsp 47) (27) eine entscheidende Rolle. Während ein erhöhter hsp 72 Level Anzeichen für eine Verletzung der Haut und Ausdruck von Umbauprozessen und zellulärem Stress ist (29), wird hsp 47, ein 47kD kollagenbindendes Glykoprotein, nach Hitzeinwirkung von Fibroblasten freigesetzt und fördert die Synthese von Kollagen (30). Einen Tag nach der

Laserbehandlung mit einem fraktionierten Laser werden histologisch die sogenannten Microscopic Epidermal Necrotic Debris (MEND) am Wundrand sichtbar. Die Ausschleusung der durch die Hitze nekrotischen Keratinozyten dauert insgesamt 7 Tage (31). Nach bereits 48 Stunden ist histologisch die Reepithelisierung gegeben. Zellen der Epidermis sind in die ablative Zone eingewandert und ersetzen diese (27). Erst nach ca. 6 Monaten ist die Regeneration, Neokollagenese und Wundheilung völlig abgeschlossen und der vollständige klinische Effekt der Behandlung zu erwarten(32).

Der mechanische Hautabtrag, das Schrumpfen des Kollagens durch thermisch induzierte Denaturierung und die Neokollagenese bzw. der Kollagenumbau durch Fibroblasten (sog. Remodelling) sind die drei entscheidenden Mechanismen, auf denen sich der hautverjüngende und -straffende Effekt des ablativen CO₂-Laser zurückführen lässt (33). Aufgrund der Schonung umliegender Hautareale kann mit dem fraktionierten CO₂-Laser im Bereich der MTZ eine tiefere Penetration ins Gewebe erreicht werden als mit dem ablativen CO₂-Laser. Bei gleichzeitig verringertem Nebenwirkungspotential können sich dadurch ähnliche oder sogar bessere kosmetische Ergebnisse erzielen lassen (34, 35).



Abbildung 1: Das geometrische, punktförmige Muster der Ablationskanäle (MTZ) wird unmittelbar nach der Laserbehandlung sichtbar.

Pro Laserimpuls werden bei der fraktionierten Photothermolysis normalerweise zwischen 1000 und 2000 MTZ pro Quadratzentimeter gesetzt (31). Deren

Durchmesser und Läsionstiefe ist abhängig von der eingesetzten Energiedichte und der Hauttemperatur (36).

Die eingesetzte Energie (Joule), die Leistung (Watt), die gewählte Spotdichte (Abstand der MTZ = density) und die Intensität der Hautkühlung sind die Behandlungsparameter, die ausschlaggebend für den Behandlungseffekt, die Nebenwirkungsrate und die Ausfallzeit des Patienten sind. Sie werden individuell je nach Hautbeschaffenheit, Indikation und Lokalisation gewählt. Je höher die Energie eingesetzt wird, umso tiefer ist die Ablation des Gewebes und umso breiter ist die Koagulationszone. Das Nebenwirkungspotential wird mit steigender Energiedosis höher (37).

Die hautstraffende Wirkung wird vor allem durch den thermisch induzierten Kollagenumbau in der Dermis bewirkt. Da in der Regel die Kollagenschrumpfung erst bei über 60°C eintritt (38, 39), erfolgt zum Schutz der Epidermis eine Hautkühlung durch ein angeschlossenes Luftkühlungssystem. Dadurch wird durch den Laser das Kollagen als Zielstruktur erreicht und gleichzeitig werden thermische Schäden in der Epidermis vermieden und überschüssige Wärmeenergie abtransportiert (14). Allerdings beeinträchtigt eine zu starke Luftkühlung auch die Effektivität der Behandlung.

Wiederholungen von Laserbehandlungen (bis maximal 6) im Abstand von mindestens 4 Wochen verbessern das kosmetische Ergebnis hinsichtlich Hautrauigkeit, Pigmentunregelmäßigkeiten und vaskulärer Hautveränderungen (40).

1.2.2.2 Bisherige Einsatzgebiete in der Medizin

Das bisherige Einsatzgebiet des ablativen fraktionierten CO₂-Lasers in der Medizin ist sehr vielseitig. Die beiden Domänen dieses Therapieverfahrens stellen aber zweifelsohne die Behandlung altersbedingter Hautveränderungen und die Behandlung von Narben dar.

In den vergangenen Jahren wurde in zahlreichen Studien die Effektivität der fraktionierten Photothermolysis auf die Abnahme der Hautelastizität, auftretende Falten und Furchen sowie chronisch aktinische Hautschäden und

Pigmentstörungen untersucht (34, 41, 42). Dabei erzielte vor allem der fraktionierte CO₂ Laser sehr gute kosmetische Ergebnisse.

Feine Falten lichtgeschädigter Haut werden mit diesem Therapiekonzept nachweislich reduziert (43-45). In der randomisierten, kontrollierten Studie von Karsai et al. (46) wurden durch diese Lasertherapie insbesondere Periorbital-Falten um bis zu 10-20% vermindert. Kohl et al. (47) zeigten nach dreimaliger Laserbehandlung periorbital sogar eine Abnahme der Hautrauigkeit um 22,3%.

Im Bereich der Pigmentverschiebungen mit chronisch aktinischen Schädigungen konnte sich das Konzept des fraktionierten ablativen und nicht-ablativen Lasers als sichere und effektive Methode beweisen und gehört hier bereits jetzt zu den Standardlasern (40).

Hyperpigmentierungen sowohl im Bereich des Gesichts als auch im Bereich des Dekolletés und des Nackens können nachweislich durch den fraktionsierten CO₂ Laser verringert werden (48).

Eine weitere Hauptindikation ist die Behandlung von Narben. In einer kontrollierten Studie von Christophe et al. (49) wird der ablativen fraktionierte CO₂-Laser aufgrund seiner guten kosmetischen Ergebnisse in der Narbenreduktion, der Effizienz, der Sicherheit und der schnellen Abheilung als gute und schonende Alternative zur Dermabrasion beschrieben. Verschiedene Studien zeigen klinische Verbesserungen sowohl hypertropher als auch atropher Narben. Die Arbeit von Scrimali et al. (50) mit Verlaufsuntersuchungen nach einem Jahr zeigt, dass durch die Behandlung mit dem fraktionsierten CO₂-Laser nachhaltig pathologische Narben (hypertrophe Narben und Keloide) reduziert und Rezidivbildungen vermieden werden. Weiss et al. (51) konnten durch dreimalige Behandlung atrophe, postoperative und traumatische Narben hinsichtlich der Narbenvolumina, Narbentiefe, Pigmentierung und des Gesamteindrucks verbessern. Bei der Therapie atropher Narben wurden in den letzten Jahren vor allem Aknenarben untersucht. Diese konnten durch fraktionierte CO₂-Laserbehandlungen in ihrer Narbenkontur bezüglich Textur und Atrophie reduziert werden (52, 53).

Selbst bei Verbrennungsnarben konnten Haedersdal et al. (54) erstmals retrospektiv beeindruckende Verbesserungen durch die Behandlung mit dem ablativen fraktionsierten CO₂-Laser bei einem Patienten feststellen.

Auch bei Rhinophymata (55), Striae cutis distensae (56, 57) und Melasmen (58) wurde in der Literatur über eine erfolgreiche Therapie mithilfe des ablativen, fraktionierten CO₂-Lasers berichtet.

Die guten klinischen Ergebnisse in Verbindung mit dem geringen Nebenwirkungspotential, die durch die Behandlung mit fraktionierten, ablativen CO₂-Lasersystemen erreicht werden, stellen eine optimale Balance dar. Je höher die eingesetzte Energie und Spotdichte, umso bessere klinische Behandlungsergebnisse wurden erzielt. Zur Festlegung von Standardparametern werden aber noch weitere klinische Studien benötigt (48, 53, 54).

1.3 Zielsetzung und Studienhypothese

Nach einer Hauttransplantation können im Bereich des Transplantats bleibende oder vorübergehend auftretende farbliche Diskrepanzen durch Pigmentverschiebungen wie Hyper- oder Hypopigmentierungen (59) und Konturunregelmäßigkeiten in Form von Hypertrophie, Schrumpfung und Atrophie entstehen (10, 60). Narbenbildungen, die zu funktionalen und ästhetischen Beeinträchtigungen führen, können auftreten. Auch wenn die Narben nur selten zu einem gesundheitlichen Risiko führen, empfindet der Patient sie als störend bis hin zu entstellend. Diese unerwünschten Folgeerscheinungen führen nicht selten bei den Patienten zur Verminderung der Lebensqualität (61, 62). Hansen et al. (63) befasste sich mit den negativen psychologischen Auswirkungen, die die Defektdeckung mittels Spalthauttransplantat mit sich bringt. Die oben erwähnten Nebenwirkungen können bei den Patienten Verzweiflung, negative Emotionen und Unzufriedenheit auslösen, was zu einem fehlenden Selbstbewusstsein führt und sich bis zur sozialen Isolation steigern kann. 19% der insgesamt 102 untersuchten Patienten litten als Folge der Spalthauttransplantation unter Angst und 13% unter Depressionen.

Als Therapiemöglichkeit zur Verbesserung des Aussehens von Hauttransplantaten und damit zur Steigerung der Lebensqualität besteht 6-8 Monate nach der Deckungsoperation die Möglichkeit einer sogenannten Dermabrasion (64). Dabei wird die Haut entweder mit einer Drahtbürste oder mit

einem diamantbesetzten Schleifkopf bis zum Stratum papillare der Dermis abgetragen (65). Dieser operative Eingriff wird aufgrund der starken Belastung für den Patienten in Deutschland nur selten durchgeführt. In einer kontrollierten, randomisierten Studie zeigte der fraktionierte CO₂-Laser bereits gleiche Ergebnisse im Narben-Resurfacing wie die Dermabrasion und wird dort als schonende Alternative beschrieben (49). Da bereits mehrere Studien über eine klinische Verbesserung von Narben nach der Behandlung mit dem fraktionsierten CO₂-Laser berichten (66), wird in der vorliegenden Studie diese Lasertherapie als mögliche Alternative zu dem oberflächlichen Abschleifen der Haut getestet. Beide Verfahren führen Studien zufolge zu Umbauprozessen in der Dermis und Epidermis und zur Kollagensynthese, wodurch es zur ästhetischen Verbesserung von Narben kommt (67).

Nach meinen Kenntnissen gibt es bisher keine prospektive, kontrollierte, randomisierte in vivo Studie, die die Wirksamkeit des fraktionsierten CO₂-Lasers zur Konturangepassung und Narbenkorrektur von Hauttransplantaten nachgewiesen hat. Primäres Ziel der vorliegenden Studie ist der Nachweis einer möglichen Verbesserung des kosmetischen Ergebnisses von Spalthaut- und Vollhauttransplantaten durch eine prophylaktische fraktionierte CO₂-Laserbehandlung. Dabei steht die Anpassung des Transplantats an die Umgebung im Fokus der Untersuchungen. Konturunregelmäßigkeiten der Transplantate, Hyper- bzw. Hypopigmentierungen und Transplantatausdehnung werden sowohl objektiv als auch subjektiv untersucht.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die in der Studie aufgenommenen Patienten mussten volljährig und kaukasisch sein. Die Vollhaut- oder Spalthauttransplantation durfte nicht länger als 8 Wochen zurückliegen und das Hauttransplantat musste einen Mindestdurchmesser von 2cm haben. Einschlusskriterium zur Teilnahme an der Studie war außerdem die schriftliche Einverständniserklärung zum Zeitpunkt der Screening Visite.

Ausschlusskriterien waren eine gesicherte oder nicht ausschließbare Schwangerschaft. Patienten, die den Inhalt der Studie nicht verstehen konnten und keine Einverständniserklärung abgeben konnten oder bei denen der Verdacht auf mögliche Incompliance bestand, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Hauttyp V oder VI nach Fitzpatrick, Hautkrankheiten, die die Evaluation der Studienbehandlung beeinflussen, sowie nicht eingehielte Hauttransplantate waren ebenfalls Ausschlusskriterien.

2.1.2 Patientenkollektiv

Die Grundlage dieser Studie bilden Patienten, bei denen in der dermatologischen Klinik des Universitätsklinikums Regensburg zwischen Oktober 2011 und März 2013 eine Vollhaut- oder Spalthauttransplantation durchgeführt wurde.

Bei 28 untersuchten Patienten trafen alle Einschluss- und keines der Ausschlusskriterien zu. Da ein Patient nach der ersten Laserbehandlung nicht mehr zu den darauffolgenden Terminen erschien und ein Patient aufgrund eines Tumorrezidivs aus der Studie ausschied, basieren die folgenden analysierten Daten auf der Grundlage von 26 Patienten. 2 Studienteilnehmern war es aus familiären bzw. gesundheitlichen Gründen nicht möglich zur vierten Visite (6 Monate nach der letzten Laserbehandlung) zu erscheinen. Beide nahmen an allen weiteren Visiten teil und wurden daher in die Studie eingeschlossen.

Bei der geschlechtsspezifischen Verteilung des Patientenkollektivs zeigte sich eine weibliche Prädominanz von 61,5%. Demnach waren 10 der 26 untersuchten Patienten männlich und 16 weiblich. Das mediane Alter betrug zum Zeitpunkt der Screeningvisite 60,10 (zwischen 28 und 81 Jahren).

Nach der Klassifikation der Hauttypen von Fitzpatrick wurden 16 Studienteilnehmer mit Hauttyp I, 9 mit Hauttyp II, und einer mit Hauttyp III charakterisiert. Mit 61,5% machte der keltische Typ (Hauttyp I) die Mehrzahl der untersuchten Patienten aus.

Da drei der insgesamt 26 Patienten zwei Transplantate erhielten, wurden in der Studie 29 Transplantate (n=29) untersucht. 2 Transplantatdeckungen wurden im Bereich des Körpers und 27 im Bereich des Gesichts vorgenommen (Tabelle 1).

2 Defekte wurden mittels Spalthauttransplantat und 27 mittels Vollhauttransplantat gedeckt. Die Vollhauttransplantate wurden in 19 Fällen supraclavicular und in 8 Fällen retroauriculär entnommen (Abbildung 2).

Lokalisation	Anzahl (n=29)
Schläfe	3
Stirn	4
Augeninnenwinkel	3
Augenaußenwinkel	1
Nasenflügel	3
Nasenrücken	4
Nasenspitze	8
Wange	1
Schulter	1
Schienbein	1

Tabelle 1: Lokalisation der Transplantate

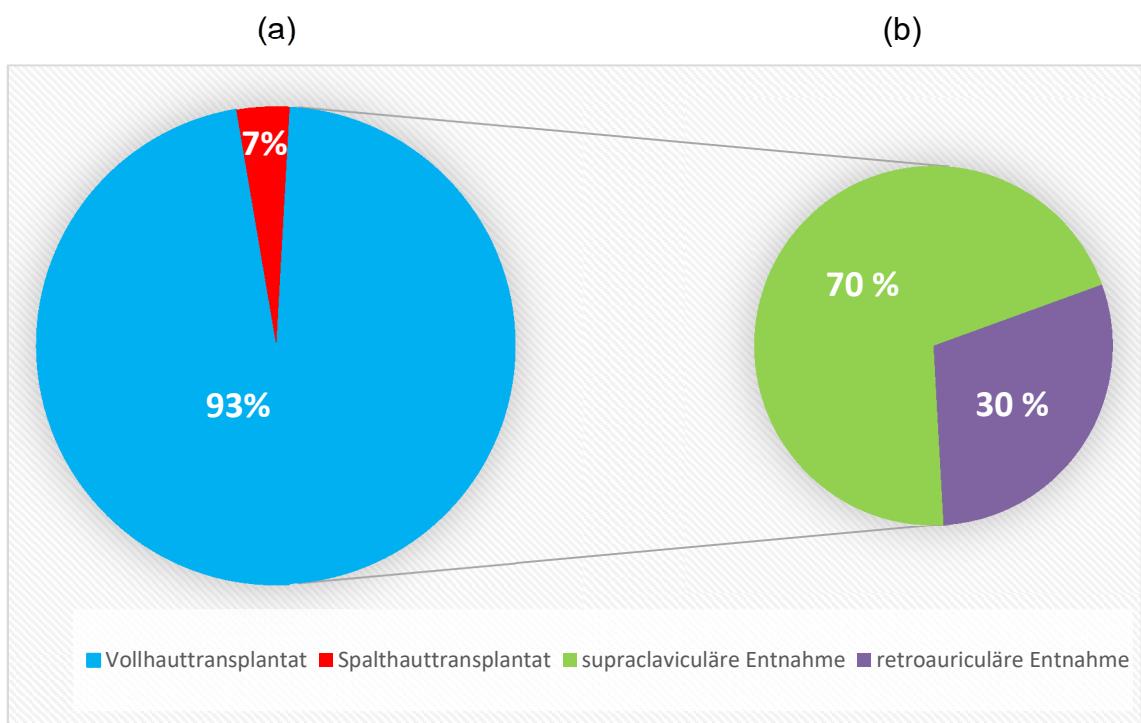


Abbildung 2: (a) zeigt die prozentuale Verteilung der Transplantatart und (b) die prozentuale Verteilung der Entnahmestelle der Vollhauttransplantate

2.1.3 Studiendesign und Randomisierung

Bei der vorliegenden prospektiven, mono-zentrischen, kontrollierten Studie wurde eine Hälfte der frisch-operierten Vollhaut- und Spalthauttransplantate mit zwei Laserbehandlungen im Abstand von 4 Wochen behandelt und im direkten Seitenvergleich mit dem unbehandelten Areal im zeitlichen Verlauf auf Veränderungen hinsichtlich Ästhetik geprüft. Insgesamt fanden 5 Visiten statt.

Studienablauf:

Postoperativ wurden potentiell geeignete Patienten auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft und auf eine mögliche Studienteilnahme hingewiesen.

Die **erste Visite (V1)** fand 0-28 Tage nach der Operation statt (Abbildung 3). Zu Beginn erfolgte sowohl die Aufklärung über den Ablauf, mögliche Nebenwirkungen der Behandlung und Indikation als auch die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie mündlich und schriftlich. Nach Studieneinwilligung wurde das Transplantat gesäubert und anschließend mit einem weißen Klebestreifen in zwei gleich große Areale, je nach Hautbeschaffenheit und Lokalisation vertikal oder horizontal geteilt. Die beiden entstandenen Transplantathälften sollten dabei eine möglichst identische Anpassung an die Umgebung, dieselbe Hautbeschaffenheit und eine vergleichbare Hautumgebung aufweisen. Anschließend wurde eine Schablone mittels selbstklebender Folie hergestellt.

Es folgte eine genaue Fotodokumentation, sowie die 3D in vivo Analyse der Haut, sowohl mit Markierungen als auch ohne.

Im Anschluss wurden die Transplantathälften in Behandlungs- und Kontrollareal randomisiert. Um einen möglichen Bias zu reduzieren, handelt es sich um eine blockrandomisierte, kontrollierte Studie. Die Erstellung der randomisierten Behandlungszuteilung erfolgte vorab von einem Biometriker mittels der Software SAS 9.3. In Briefumschlägen mit aufsteigenden Random-Nummer befand sich die Zuteilung für die Laser-Therapie entweder dem medialen/ cranialen oder lateralen/ kaudalen zuvor markierten Hautbereich.

Nach der Randomisierung in Behandlungs- und Kontrollareal erfolgte die schriftliche Dokumentation in der Case Report Form (CRF) (Anlage 8.1).

Zur genauen klinischen Evaluation wurden die Anpassung des Hauttransplantats an das umgebene Hautareal, das Ausmaß der Pigmentierung und die Oberflächenstruktur des Transplantats schriftlich festgehalten (Tabelle 2). Behandlungsareal und Kontrollareal wurden dabei getrennt voneinander beurteilt.

	Anpassung	Pigmentierung	Oberflächenstruktur
0	keine	homogen pigmentierte Haut,	im Hautniveau
1	wenig	leichte Hypo- oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen	Hypertroph
2	noch zufriedenstellende	mäßige Hypo- oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen oder leichte Hypo- oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen	atroph
3	weitgehende	mäßige Hypo- oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen, oder leichte Hypo- oder Hyperpigmentierung in großen Arealen, oder starke Hypo- oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen	zum Teil hypertroph/ zum Teil atroph
4	völlige Anpassung	Hyper- oder Hypopigmentierung stärker als 3	zum Teil hypertroph/ zum Teil im Hautniveau
5	-	-	zum Teil atroph/ zum Teil im Hautniveau

Tabelle 2: Scores (Anpassung, Pigmentierung und Oberflächenstruktur) der klinischen Evaluation in der Case Report Form (CRF)

Zudem wurde vom Patienten der dermatologische Lebensqualitäts-Fragebogen (DLQI-Fragebogen) ausgefüllt (Anlage 8.2) und der Patient zur Zufriedenheit befragt, wobei er zwischen sehr zufrieden, zufrieden, mäßig zufrieden und unzufrieden wählen konnte. Im Anschluss erfolgte die Laserbehandlung.

Zu Beginn der Lasertherapie wurde der Patient bequem auf einer Liege gelagert und die Augen wurden zum Schutz mit einer Schutzbrille bedeckt. Nach der

Laserbehandlung wurden die Behandlungsparameter im CRF-Bogen und in der Patientenakte erfasst.

Nach Abschluss der Behandlung beurteilte der Patient seine empfundenen Schmerzen während der Laserbehandlung in einer ordinalen Scala von 0 bis 10. 0 wurde für keine Schmerzen und 10 für die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen festgelegt.

Insgesamt wurden bei den Studienteilnehmern zwei Laserbehandlungen durchgeführt, wobei immer die gleiche zuvor randomisierte Transplantatseite behandelt wurde.

Die zweite Laserbehandlung fand 4 Wochen (-1/+ 4 Wochen) später bei **Visite 2 (V2)** statt. Wie bei Visite 1 wurde zunächst der klinische Behandlungserfolg evaluiert und nach der Laserbehandlung wurden die Behandlungsparameter im CRF-Bogen notiert. Außerdem wurde der Patient über die Lokalreaktionen und Nebenwirkungen nach der ersten Laserbehandlung befragt. Die Patientenaussagen wurden ebenfalls im CRF-Bogen festgehalten. Auch hier wurden Behandlungs- und Kontrollareal getrennt voneinander bewertet. Bei der retrospektiven Beurteilung der lokalen Reaktionen durch den Patienten wurden die Krustenbildung, Nässe, Rötung und Schwellung nach Schweregrad, Beginn und Dauer notiert (Tabelle 3).

	Krustenbildung	Nässe	Rötung	Schwellung
0	keine	keine	keine	keine
1	leicht	leicht	leicht	leicht
2	mäßig	mäßig	mäßig	mäßig
3	schwer	schwer	schwer	schwer
4	sehr schwer	sehr schwer	sehr schwer	sehr schwer
Beginn	welcher Tag	welcher Tag	-	-
Dauer	Tage	Tage	Tage	Tage

Tabelle 3: Scores der lokalen Reaktionen und der Nebenwirkungen (Krustenbildung, Nässe, Rötung und Schwellung) in der Case Report Form (CRF)

Bei allen weiteren Visiten wurde der Behandlungserfolg evaluiert. 1-3 Monate nach Visite 2 erfolgte **Visite 3 (V3)**. Die Befragung über Lokalreaktionen wurde

hier, bezogen auf die zweite Lasersitzung, wiederholt. **Visite 4 (V4)** wurde ein halbes Jahr (± 8 Wochen) und **Visite 5 (V5)** ein Jahr (± 8 Wochen) nach Visite 2 durchgeführt.

Bei den Visiten 2-5 erfolgte die klinische Evaluation, die standardisierte Fotodokumentation und die 3D in vivo Analyse der Haut genau wie bei Visite 1. Außerdem wurde immer die individuelle Patientenzufriedenheit befragt, notiert und der DLQI Fragebogen ausgefüllt (Abbildung 3).

Nach Studienabschluss erfolgte die Auswertung der Profilometrie und der Melaninverteilung mit den Bildern eines 3-D in-vivo- Aufnahmegeräts. Außerdem wurde die Fotodokumentation subjektiv durch unabhängige, verblindete Dermatologen nach der Anpassung beurteilt. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows 19.0, Armonk, NY, U.S.A).

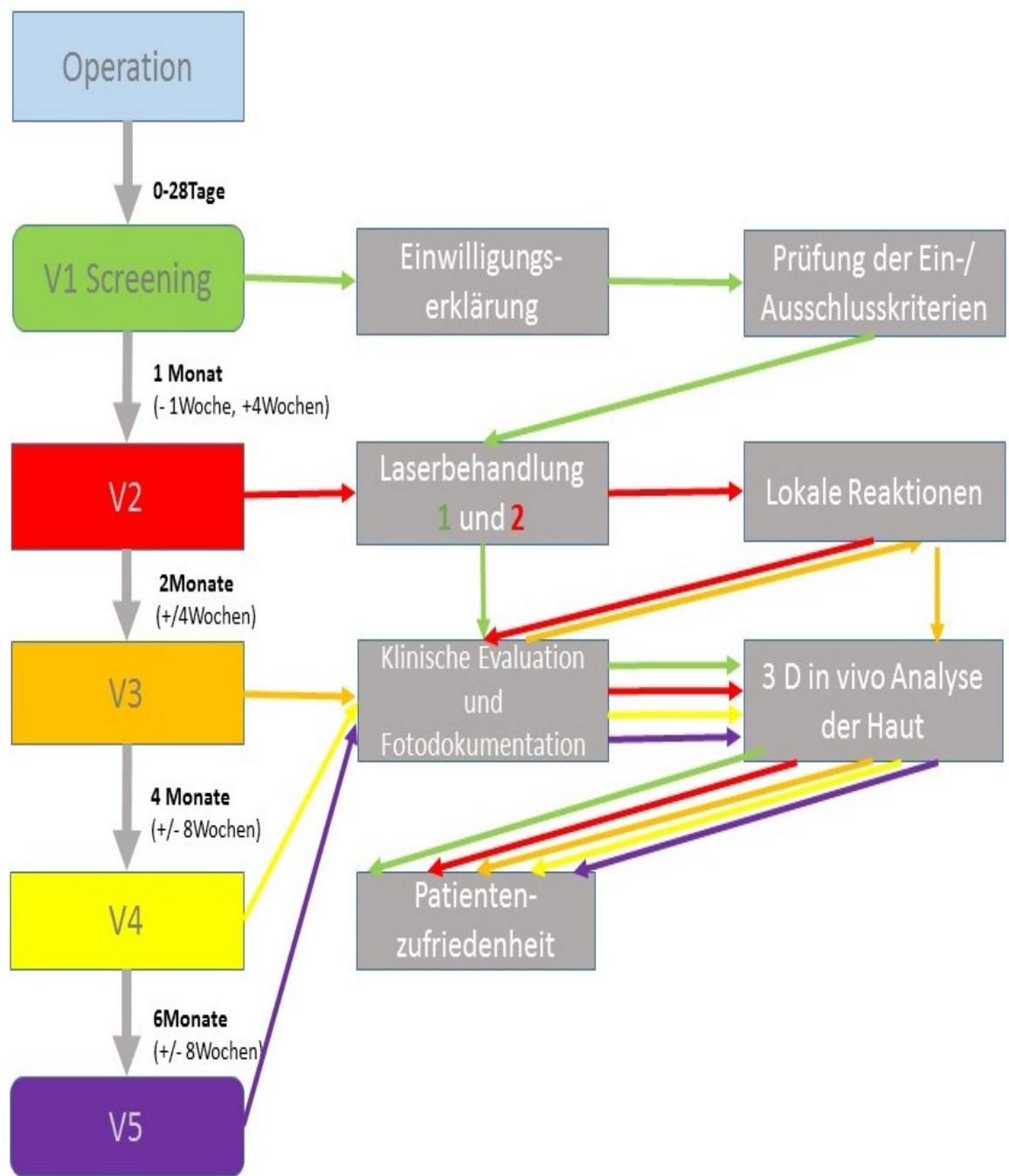


Abbildung 3: Flussdiagramm des Studienaufbaus. Für jede Visite wird der zeitliche Ablauf und der genaue Studienplan aufgezeigt.

2.2 Technische Daten

2.2.1 Verwendetes Lasersystem

Bei dem verwendeten Lasersystem handelt es sich um den fraktionierten, ablativen CO₂-Laser EXEL0₂ der Firma Alma Lasers GmbH (Nürnberg, Deutschland) mit einem Spotdurchmesser von 250µm. Über einen Scanner kann das Behandlungsfeld mit unterschiedlichen geometrischen Figuren verschiedener Größe (Kreis, Vier- oder Dreieck) abgescannt werden.

Durch ein angeschlossenes Luftkühlungssystem werden während der Laserbehandlung thermische Schäden der Haut vermieden, die Epidermis geschont und Schmerzen am Patienten reduziert.

2.2.2 Laserparameter

Die Behandlungsparameter wurden in der Studie individuell nach Hautbeschaffenheit und Lokalisation des Transplantats gewählt.

Bei einer Pulsdauer von 2-3ms lag die Energie zwischen 40-70mJ. Je nach Lokalisation der Transplantate wurden 200-400 Microspots pro cm² gesetzt. Die Luftkühlung wurde auf Stufe 1 betrieben. Die Dauer der einzelnen Behandlungen schwankte zwischen 1-3 Minuten, abhängig von der Transplantatgröße.

Die Durchschnittswerte für die gewählten Laserparameter sind in Tabelle 4 aufgeführt. Da bei der ersten Laserbehandlung keine nennenswerten Nebenwirkungen aufgetreten waren, wurde für bessere klinische Ergebnisse je nach Nebenwirkungspotential, Hautelastizität und der individuellen Schmerzgrenze der Patienten bei der zweiten Behandlung die Pulsergie und Density leicht erhöht. In der ersten Sitzung wurden durchschnittlich 282.8 Microspots pro cm² gesetzt. In der zweiten Behandlung erhöhte sich die Dichte der Spots um 10%.

	Behandlung 1	Behandlung 2
Pulsdauer (ms)	2.59 ± 0.50	2.69 ± 0.47
Energie (mJ)	55.34 ± 7.19	58.45 ± 8.03
Microspots pro cm²	282.8 ± 60.2	312.2 ± 56.1

Tabelle 4: Durchschnittswerte \pm SD der Behandlungsparameter für die erste und zweite Laserbehandlung

Am Übergang des Behandlungsfeldes zum umliegenden Gewebe wurde die Einstellung „Random Modus“ bzw. „Soft Random Modus“ gewählt. Beim „Random Modus“ werden die Spots im Behandlungsareal zufällig und nicht streng geometrisch verteilt. Beim „Soft Random Modus“ wird der Abstand der MTZ im Übergangsbereich zur umgebenden unbehandelten Haut allmählich vergrößert. An den Rändern des Behandlungsfeldes werden so gezielt die entstandenen MTZ weniger, so dass ein natürlicher Übergang zur unbehandelten Haut erzielt werden kann (sog. „feathering“ oder „fading out“).

2.3 Fotodokumentation

Die Farbfotos wurden mit Hilfe der Kamera Canon Powershot G10 mit 14,6 Millionen Bildpunkten aufgenommen. Durch den Anschluss an das Fotodokumentationssystem FotoFinder Mediscope (FotoFinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Deutschland) werden standardisierte Fotos von Patienten sowohl in der Front als auch im Profil ermöglicht. Der Patient wird durch eine Kinnstütze in eine vorgegebene und immer wieder reproduzierbare Position gebracht. Der Fotoapparat ist durch ein Gestänge mit der Kinnstütze im Abstand von 45cm verbunden und lässt sich um das Gesicht des Patienten rotieren. Dadurch entstehen Fotos in 40 Grad, 45 Grad, 75 Grad, 90 Grad jeweils von rechts und links mit dem gleichen Abstand (Abbildung 4). Reproduzierbare, standardisierte Folgeaufnahmen werden durch die automatische Gesichtserkennung und durch die softwaregesteuerte „Ghost-Funktion“ gewährleistet. Bei dieser Funktion wird

ein zuvor aufgenommenes Foto transparent auf den Bildschirm eingeblendet, wodurch die Patientenpositionierung im Folgebild deckungsgleich zu diesem ausgerichtet werden kann. Dadurch wird die Aufnahme von möglichst identischen Fotos ermöglicht. Zudem wurden alle Fotos im selben Raum bei gleichem Hintergrund und gleichen Lichtverhältnissen aufgenommen.



Abbildung 4: die Canon Power Shot G10 Kamera angeschlossen an den FotoFinder

Diese Fotos wurden in der vorliegenden Studie zum Vorher-Nachher-Bildvergleich durch zwei unabhängige, verblindete, ansonsten nicht an der Studie beteiligten Dermatologen verwendet. Dazu wurden Fotos von V1, V3, V4 und V5 mit Markierungen gewählt, die die Transplantate in das gelaserte und das unbehandelte Areal unterteilen. Die beiden Bereiche wurden bezüglich der Anpassung an die umgebene Haut in einem Fragebogen beurteilt. Der Fragebogen enthielt eine ordinale Scala von 0-10, wobei 0 keine und 10 völlige Anpassung bedeutete.

2.4 In vivo Hautanalyse

Die in vivo Analyse der Haut fand mit dem ANTERA 3D™ (Miravex Limited, Dublin) Aufnahmegerät statt. Die Handkamera ermöglicht das Erfassen und Analysieren digitaler Bilder der Haut. Oberflächenbeschaffenheit sowie Verteilung und Konzentration von Hämoglobin und Melanin lassen sich mit den Bildern analysieren. Die Kamera ist mit einem Laptop verbunden, auf dem die dazugehörige Software zur Bildanalyse installiert ist. Für die Darstellung der Oberfläche wird die Haut durch die Kamera von unterschiedlichen Seiten ausgeleuchtet und anschließend am Computer digital nachgebildet (68).

Die Leuchtdioden in der Kamera erzeugen Licht und beleuchten die Haut von allen Seiten. Je nach Halbleiter der einzelnen LED hat das ausgestrahlte Licht eine von insgesamt sieben verschiedenen Wellenlängen, die das gesamte Farbspektrum von Rot bis Blau abdecken. Da so das sichtbare Spektrum imitiert wird, kann die Hautfarbe hoch präzise analysiert werden. Das emittierte Licht wird von der Haut zum Teil absorbiert, gestreut und reflektiert. Das reflektierte Licht wird von einem Kamerachip gesammelt und die Daten werden auf einen Computer zur Analyse übertragen. Durch mathematische Algorithmen wird die Haut in 3D rekonstruiert und eine Multi-Spektralanalyse der Dermis und Epidermis erzeugt (68, 69).

Die Verteilung und Konzentration von Hämoglobin und Melanin in der Haut können aufgrund des unterschiedlichen Absorptionsverhaltens in 3D- Bildern sichtbar gemacht und analysiert werden. Diese beiden Chromophoren der Haut reflektieren das emittierte Licht verschieden. Anhand von Spektralbildern wird die Reflexion der Haut sichtbar. Um Abweichungen und Fehler in der Lichtintensität zu kompensieren wird die Oberflächenbeschaffenheit der Haut berücksichtigt. Die nun gesammelten Daten der Reflexion werden in den Haut-Absorptions-Koeffizienten umgerechnet, der dazu benutzt wird, die Konzentration von Hämoglobin und Melanin zu quantifizieren(70).

In der computergestützten Bildverarbeitung wird mit Hilfe der „shape from shading Methode“ (Form durch Schattierung, SFS) die Oberflächeninformation rekonstruiert. Durch die unterschiedliche Helligkeitsverteilung reflektierter Lichtquellen entstehen differente Grauwerte im Bild, woraus die genaue 3D-Form berechnet wird (71).

Die entstandenen Bilder können in verschiedenen Modi sowohl zweidimensional als auch dreidimensional dargestellt werden. Die Melaninkonzentration, Melaninverteilung, der Hämoglobingehalt und die Oberflächenbeschaffenheit in Struktur und Rauigkeit kann damit analysiert werden (Abbildung 5).

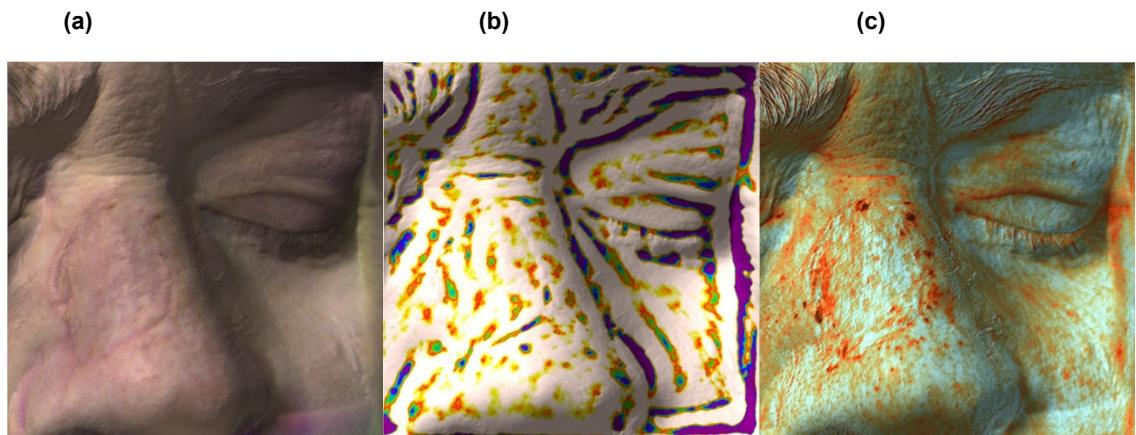


Abbildung 5: Darstellung einer Aufnahme mit der ANTERA 3D™ Handkamera in 3 Modi. Real- (a), Profil- (b) und Melaninansicht (c)

Damit die Wirksamkeit der Laserbehandlungen quantifiziert werden kann, müssen die Bilder der Transplantate und der umliegenden Haut identisch aufgenommen werden. Geringe Rotationen oder Verlagerungen der Bilder kann die Software ausgleichen.

In der vorliegenden Studie wurden die 3D- Bilder auf Oberflächenrauigkeit der Transplantate und Melaninvariation analysiert. Dazu wurden die Bilder von V1, V2, V3, V4 und V5 mit dem Programm Antera im Profilmodus für die Rauigkeit und im Melaninmodus für die Melaninvariation geöffnet. Die Bilder von V1 zeigen die Transplantate vor den Laserbehandlungen und wurden als Referenzbilder genommen. Zunächst wurde die zu analysierende Fläche im Referenzbild manuell eingezeichnet und die Kantenlängen und die eingeschlossene Fläche wurden automatisch vermessen. Anschließend wurde entweder automatisch mit Hilfe der „Spot-on“-Funktion oder manuell mit Hilfe von Bezugspunkten und Vektoren das Bild mit den Follow-up-Bildern abgeglichen und so die identische Fläche von Bild 1 auf alle weiteren Bilder übertragen. „Spot-on“ ist ein proprietärer Algorithmus, der mehrere Bilder untereinander im Bildausschnitt anpasst und dabei sogar relative Verschiebungen und Drehungen der Bilder kompensiert (69) (Abbildung 6).

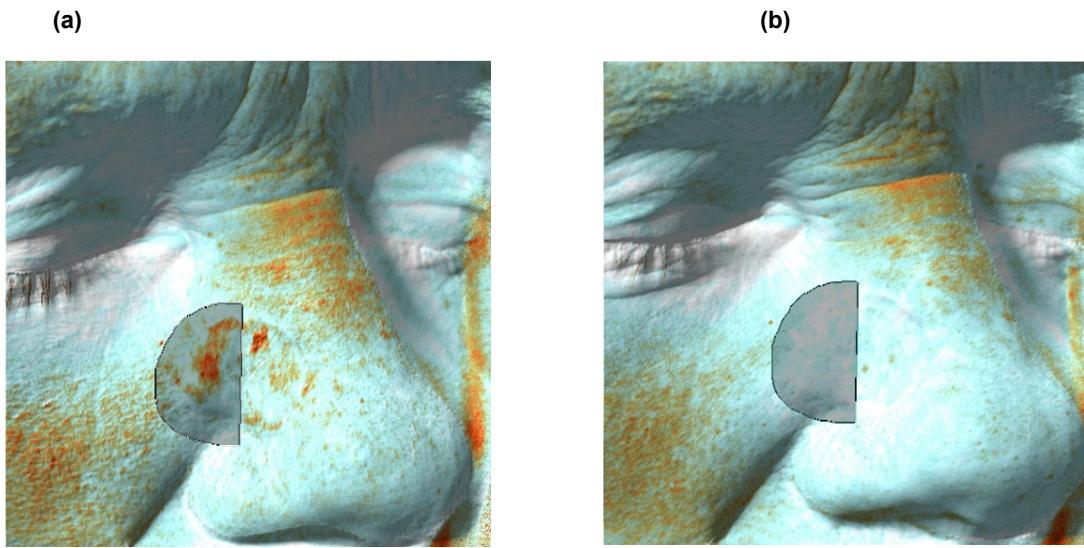


Abbildung 6: Melaninverteilung vor der Lasertherapie mit eingezeichneter zu analysierender Fläche (a) und Melaninverteilung 1 Jahr nach der letzten Lasertherapie mit eingezeichneter, identischer zu analysierender Fläche (b). Leichte Verschiebungen und Drehungen wurden automatisch durch die „Spot-on“ Funktion in (b) kompensiert.

Die Software errechnet im Anschluss in der gewählten zu analysierenden Fläche die Oberflächenrauigkeit und die Melaninvariation und stellt die Werte in einem Bericht dar.

Die Oberflächenstruktur wird über die Messung und Analyse der Rauigkeit dargestellt. Quantifiziert wird diese durch die vertikale Abweichung der real gemessenen Struktur zu deren idealer Oberfläche. Daraus folgt: Die Oberfläche der Haut ist umso rauer, je höher die vertikale Abweichung (47).

Für die Melaninvariation wurde zu Beginn für jeden einzelnen Bildpunkt ein absoluter Melaninwert ermittelt. Der Durchschnittsmelaninwert im zu analysierenden Feld ergibt sich aus der Gesamtsumme dieser absoluten Melaninwerte geteilt durch die Pixelanzahl im zu untersuchenden Bereich. Die durchschnittliche Abweichung aller absoluten Melaninwerte vom ermittelten Durchschnittsmelaninwert wird durch die absolute Melaninvariation beschrieben (47).

Zusätzlich wurden die Transplantatbilder im Seitenvergleich mit Hilfe des Bildverarbeitungsprogramms Image J in der Größe vermessen. Das open source- Programm wurde aus dem Vorläuferprogramm „NIH Image“ von Wayne

Rasband am National Institutes of Health, Bethesda, MD entwickelt und eignet sich für die Verarbeitung wissenschaftlicher Bilddaten (72).

Zur Größenvermessung wurden die Fotos des ANTERA 3D Aufnahmegeräts in Realansicht in Image J geöffnet und die zu untersuchende Fläche eingezeichnet.

Anschließend erfolgte die genaue Vermessung, welche unabhängig vom Vergrößerungsgrad am Computer vorgenommen wird. Dabei errechnet das Programm aus der vorliegenden Bildinformation, abhängig von der Bildauflösung, die Anzahl der Bildpunkte (Pixel) in der zuvor eingezeichneten Fläche.

Bei den Patienten, bei denen die Transplantatgröße nach V5 noch klar ersichtlich war, wurden die Bilder von V1 mit V5 verglichen. Pro Bild wurde zum einen die Anzahl der Pixel im Behandlungsareal und zum anderen die im Kontrollareal bestimmt. Durch den Vergleich der Werte im gelaserten bzw. im ungelaserten Areal von V1 und V5 konnten Rückschlüsse auf etwaige Transplantatvergrößerungen oder -verkleinerungen gezogen werden.

2.5 Statistische Auswertung

Die empirischen Daten wurden mit einer deskriptiven Statistik quantitativ zusammengefasst. Durchschnittswerte (Median und Mittelwert), Standardabweichungen und Varianz wurden als statistische Kennwerte berechnet und Informationen zu den Häufigkeitsverteilungen und zur Korrelation abgerufen.

Die Beurteiler-Übereinstimmung wurde mit Hilfe des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) berechnet.

Zur Analyse von Zeit und Behandlungseffekten bzgl. variabler Anpassung, Melaninvariation, Pixel und Rauigkeit wurden lineare gemischte Modelle verwendet. Die Kovarianzstruktur zwischen den wiederholten Messungen innerhalb der Patienten wurde als „unstructured“ definiert. Bei signifikanten Haupteffekten wurden anschließende post-hoc, Bonferroni adjustierte Paarvergleiche durchgeführt. Da die Pixel nicht normalverteilt waren, wurde dieses Modell mit Rangwerten berechnet. Zum Vergleich zweier gepaarter

Stichproben wurde der gepaarte t-Test verwendet. p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet. Die statistischen Auswertungen erfolgten mit der Software SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows 19.0, Armonk, NY, U.S.A), welche die analytischen Daten in Form von Zahlen, Medianwerten, Prozentangaben und graphischen Darstellungen präsentierte. Für die Berechnung der linear gemischten Modelle wurde die Software SAS, 9.3 und die Prozedur „proc mixed“ verwendet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Nebenwirkungen der Behandlung

Nach jeder Laserbehandlung bewertete der Patient die Schmerzen während der Behandlung in einer Schmerzpunktskala von 0-10. Dabei bedeutete 0 keine Schmerzen und 10 die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen. Während der ersten Lasertherapie betrug der mittlere Schmerzscore $4,6 \pm 2,2$ und während der zweiten Behandlung $4,4 \pm 1,9$.

Die retrospektive Beurteilung der Nebenwirkungen durch die Patienten erfolgte jeweils in den Anschlussvisiten der Laserbehandlungen. Die lokalen Reaktionen waren in der Regel transient und die Nebenwirkungen verliefen mild. Krustenbildung und Rötung waren die häufigsten und am längsten andauernden Lokalreaktionen (Tabelle 5).

Alle Patienten schilderten im behandelten Areal Krustenbildungen sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Laserbehandlung, wobei diese zumeist nur leicht oder mäßig auftraten. Nach der ersten Laserbehandlung gaben 41,4% der Patienten leichte, 48,3% mäßige, 6,9% schwere und 3,4% sehr schwere Krusten an. Nach der zweiten Laserbehandlung schilderten 51,7% der Patienten leichte, 31% mäßige, 13,8% schwere und 3,4% sehr schwere Krustenbildung. Die Krustenbildung setzte nach Angaben der Patienten 0-5 Tage nach den Behandlungen ein und dauerte nach der ersten Behandlung 3-21 Tage und nach der zweiten Behandlung 2-14 Tage an.

Rötungen waren ebenfalls häufig geschilderte lokale Reaktionen im Behandlungsareal und dauerten am längsten an. Während nach der ersten Laserbehandlung 31% keine und 34,5% leichte, 31% mäßige und 3,4% schwere Rötung angaben, schilderten nach der zweiten Behandlung 20,7% keine, 37,9% leichte, 27,6% mäßige, 10,3% schwere und 3,4% sehr schwere Rötungen. Die Rötungen dauerten laut Patienten nach der ersten Behandlung bis zu 28 Tage und nach der zweiten Behandlung bis zu 60 Tage an.

Nässen und Schwellungen wurden von nur wenigen Patienten berichtet. Lediglich 13,8% gaben nach der ersten und zweiten Laserbehandlung leichtes Nässen an. Mäßiges Nässen beobachteten nach der zweiten Behandlung 3,4% und schweres Nässen beobachteten sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Behandlung 3,4%. Von sehr schwerem Nässen wurde nach keiner Laserbehandlung berichtet. Das Nässen setzte nach 1-7 Tagen ein und hielt bis zu 10 Tage an.

Schwellungen wurden nach der ersten Behandlung in 17,2% der Fälle als leicht und in 6,9% der Fälle als mäßig angegeben. Nach der zweiten Behandlung wurden diese von 10,3 % als leicht und von 3,4% als mäßig geschildert. Schwere oder sehr schwere Schwellungen traten nicht auf. Nach der ersten Behandlung gaben die Patienten die Dauer der Schwellung mit bis zu 21 Tagen und nach der zweiten Lasertherapie mit bis zu 9 Tage an.

Im Kontrollareal sind nach Angabe der Patienten so gut wie nie Lokalreaktionen aufgetreten. Lediglich ein Patient berichtete nach der ersten Laserbehandlung von einer mäßigen Rötung, die 14 Tage andauerte. Nach der zweiten Laserbehandlung gaben zwei Patienten eine leichte Rötung im Kontrollareal an, die bis zu 5 Tage andauerte. Keine weiteren Nebenwirkungen wurden beobachtet.

Parameter	Krusten	Rötung	Nässen	Schwellung
Häufigkeit nach Behandlung 1				
keine %	0 0	9 31	24 82,8	22 75,9
leicht %	12 41,4	10 34,5	4 13,8	5 17,2
mäßig %	14 48,3	9 31	0 0	2 6,9
schwer %	2 6,9	1 3,4	1 3,4	0 0
sehr schwer %	1 3,4	0 0	0 0	0 0
Beginn, Tage Dauer, Tage	0-3 3-21	X 0-28	0-7 0-4	X 0-21
Häufigkeit nach Behandlung 2				
keine %	0 0	6 20,7	23 79,3	25 86,3
leicht %	15 51,7	11 37,9	4 13,8	3 10,3
mäßig %	9 31	8 27,6	1 3,4	1 3,4
schwer %	4 13,8	3 10,3	1 3,4	0 0
sehr schwer %	1 3,4	1 3,4	0 0	0 0
Beginn, Tage Dauer , Tage	1-5 2-14	X 0-60	0-3 0-10	X 0-9

Tabelle 5: Lokalreaktionen der beiden Laserbehandlungen im Behandlungsareal (n=29)

3.2 Bildauswertung

Die Bildauswertung zeigte in allen untersuchten Gebieten eine Besserung der gelaserten Hautareale im Vergleich zum ungelaserten Hautareal. Die Reduktion der Melaninvariation und Oberflächenrauigkeit war bei der letzten Visite, zum Zeitpunkt V5 im Behandlungsareal signifikant größer als im Kontrollareal.

3.2.1 Profilometrie

Die Veränderung der Hautoberflächenstruktur wurde über die Messung der Rauigkeit dargestellt. Dabei wurden die Werte der laserbehandelten Transplantathälfte mit den Werten der unbehandelten Hälfte verglichen (siehe Abbildung 7,8).

Nach der ersten Laserbehandlung nahm die Rauigkeit im Kontrollareal um 10,9% und im Behandlungsareal um 18,9 % ab (Tabelle 6, Abbildung 9). Im anschließenden zeitlichen Verlauf nahm die Rauigkeit im unbehandelten Areal nur geringfügig weiter ab. Zum Zeitpunkt V4 ergab sich das beste Ergebnis mit einer Reduktion von 15,2%. Ein Jahr nach der Screeningvisite (V5) war die Hautoberflächenbeschaffenheit noch um 12,7% verbessert.

Während sich im Kontrollfeld die Hautstruktur lediglich im ersten Monat nach der Screeningvisite (V2) deutlich verbesserte, nahm die Rauigkeit im Behandlungsareal im zeitlichen Verlauf stetig ab. Nach der zweiten Lasertherapie (V3) kam es im behandelten Areal zu einer Reduktion der Rauigkeit um 23,1% und ein halbes Jahr nach der zweiten Lasertherapie (V4) um 25,9%. Das beste Ergebnis ergab sich ein Jahr nach der zweiten Lasertherapie (V5) mit einer Verbesserung der Hautoberflächenbeschaffenheit um 29%. Hier kam es zu einer signifikant stärkeren Reduktion der Rauigkeit als im Kontrollareal ($p= 0.003$).

Zusammenfassung:

In beiden Transplantathälften kam es im zeitlichen Verlauf zu einer Abnahme der Oberflächenrauigkeit und damit zu einer Verbesserung der Hautstruktur. Über die Zeit kam es zu einer signifikanten Reduktion der Rauigkeit sowohl im Behandlungsareal als auch im Kontrollareal ($p< 0.001$). Zum Zeitpunkt V5 nahm

die Oberflächenrauigkeit im Behandlungsareal signifikant stärker ab als die im Kontrollareal ($p= 0.003$).

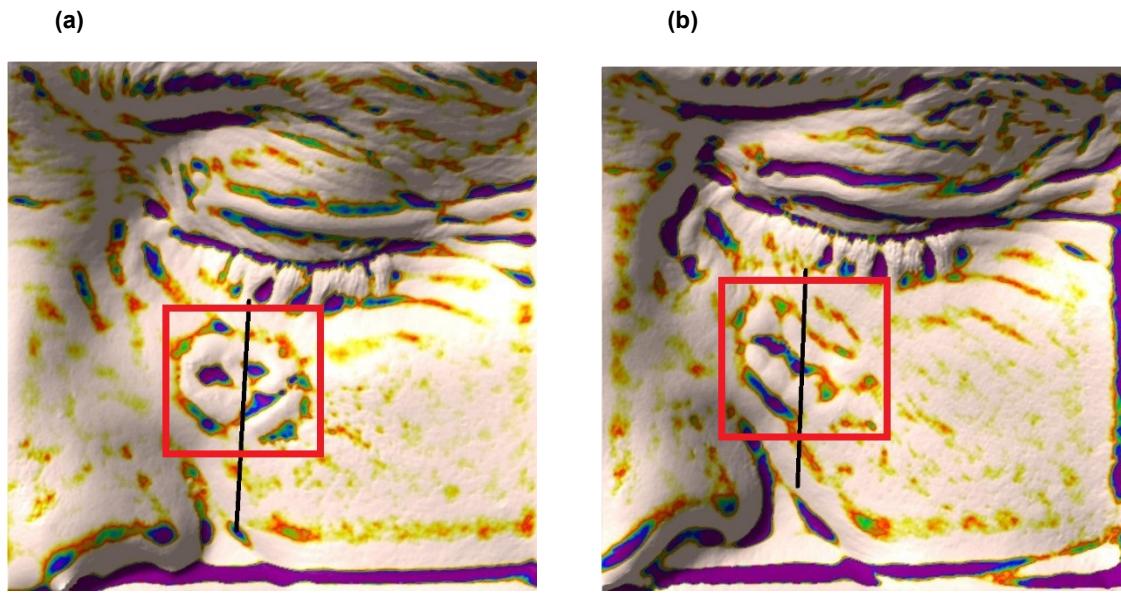


Abbildung 7: Darstellung der Oberflächenstruktur eines Vollhauttransplantats an der Wange einer 50 jährigen Frau zum Zeitpunkt V1 (a) und zum Zeitpunkt V5 (b). Im rot markierten Feld liegt der Bereich des Transplantates. (b) zeigt den Zustand 1 Jahr nach zwei Laserbehandlungen links (aus Patientensicht) von der schwarzen Markierung.

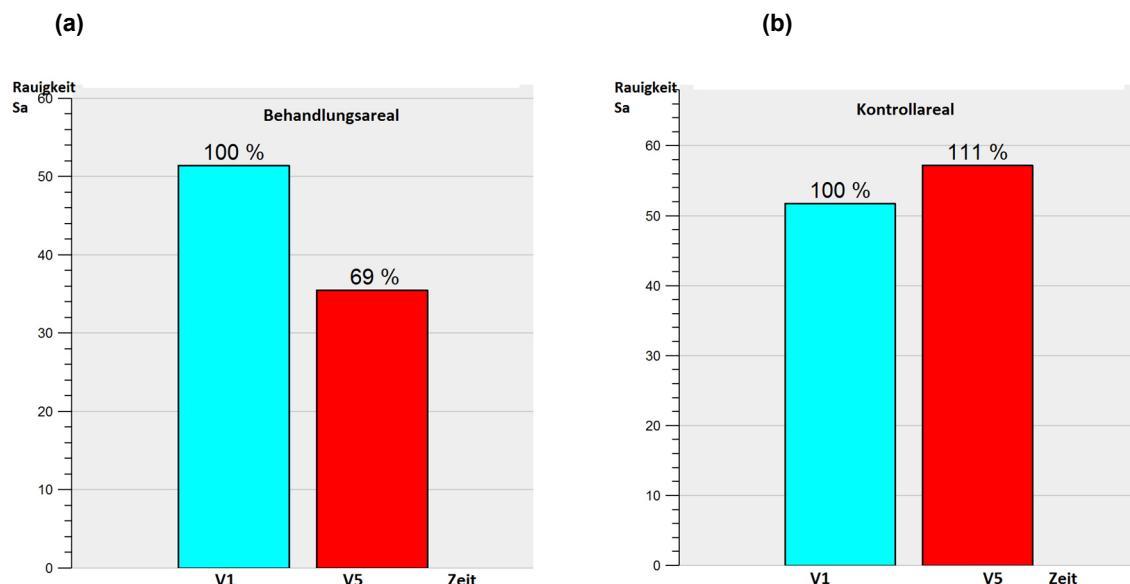


Abbildung 8: Analyse der Oberflächenrauigkeit des Vollhauttransplantats aus Abbildung 7 im Behandlungsareal (a) und im Kontrollareal (b) zum Zeitpunkt V1 und V5. (a) zeigt im Behandlungsareal 1 Jahr nach der zweiten Laserbehandlung eine Abnahme der Rauigkeit um 31% und (b) zeigt im Kontrollareal zum selben Zeitpunkt eine Zunahme der Rauigkeit um 11 %.

Parameter	V1, vor der Behandlung (n= 29)	V2 (n= 29)	V3 (n= 29)	V4 (n= 27)	V5, 1 Jahr nach der letzten Behandlung (n= 29)
Kontrollareal					
Rauigkeit, Sa	43.3 ± 13.4	38.6 ± 13.2	38.1 ± 13.4	36.7 ± 13.4	37.8 ± 12.8
Mittlere Reduktion zu V1, %		10,9	12,0	15,2	12,7
Behandlungs-areal					
Rauigkeit, Sa	42.8 ± 11.3	34.7 ± 11.8	32.9 ± 12.0	31.7 ± 12.3	30.4 ± 11.0
Mittlere Reduktion zu V1, %		18,9	23,1	25,9	29,0
Adj. P-value	1.00	0.724	0.183	0.179	0.003
Zeit: p< 0.001, Behandlung: p= 0.039, Zeit*Behandlung: p< 0.001					

Tabelle 6: Profilanalyse der durchschnittlichen Oberflächenrauigkeit im zeitlichen Verlauf (V1-V5) und die mittlere prozentuale Reduktion der Rauigkeit bei V2-V5

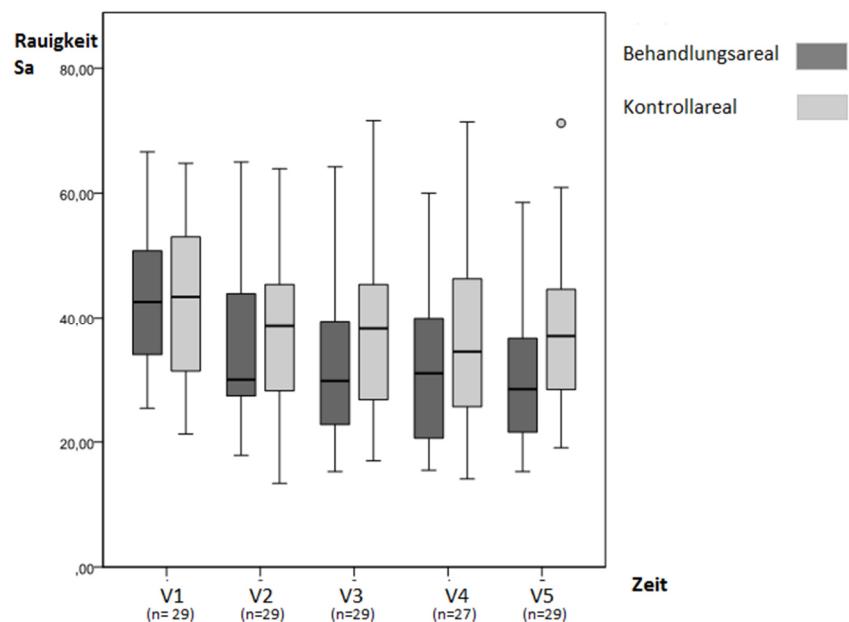


Abbildung 9: Darstellung der Oberflächenrauigkeit im Behandlungs- und Kontrollareal bei jeder Visite (V1-V5)

3.2.2 Melaninverteilung

Pigmentunregelmäßigkeiten wurden anhand der Werte der Melaninvariation zum Zeitpunkt V1 und V5 analysiert (siehe Abbildung 10, 11).

Im zeitlichen Verlauf reduzierten sich sowohl im Behandlungs- als auch im Kontrollareal die Pigmentunregelmäßigkeiten signifikant ($p<0.001$) (Tabelle 7, Abbildung 12).

Ein Jahr nach der letzten Laserbehandlung war im Behandlungsareal die Reduktion der Pigmentunregelmäßigkeiten 1,5fach höher als im Behandlungsareal (Tabelle 7, Abbildung 12). Im Kontrollareal kam es zu einer Reduktion der Melaninvariation um 23,5%. Im Behandlungsareal wurde zum selben Zeitpunkt die Melaninvariation um 36,5% vermindert.

Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0.03$).

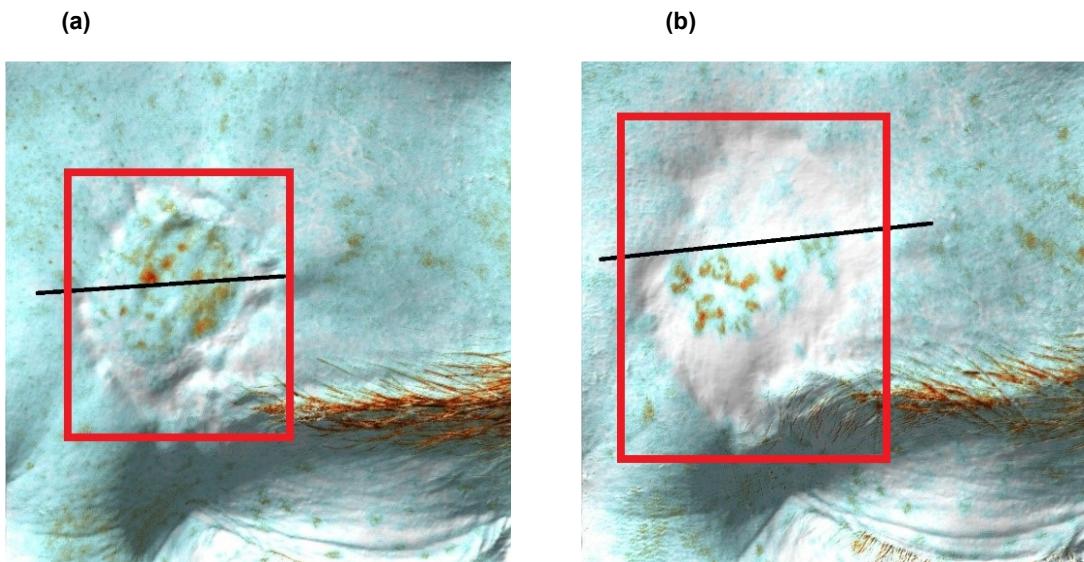


Abbildung 10: Darstellung der Melaninvariation eines Vollhauttransplantats an der Stirn eines 42 jährigen Mannes zum Zeitpunkt V1 (a) und zum Zeitpunkt V5 (b). Im rot markierten Feld liegt der Bereich des Transplantates. (b) zeigt den Zustand 1 Jahr nach zwei Laserbehandlungen cranial der schwarzen Markierung. Die Melaninvariation reduzierte sich im Behandlungsareal um 65,6% und im Kontrollareal um 9,5%.

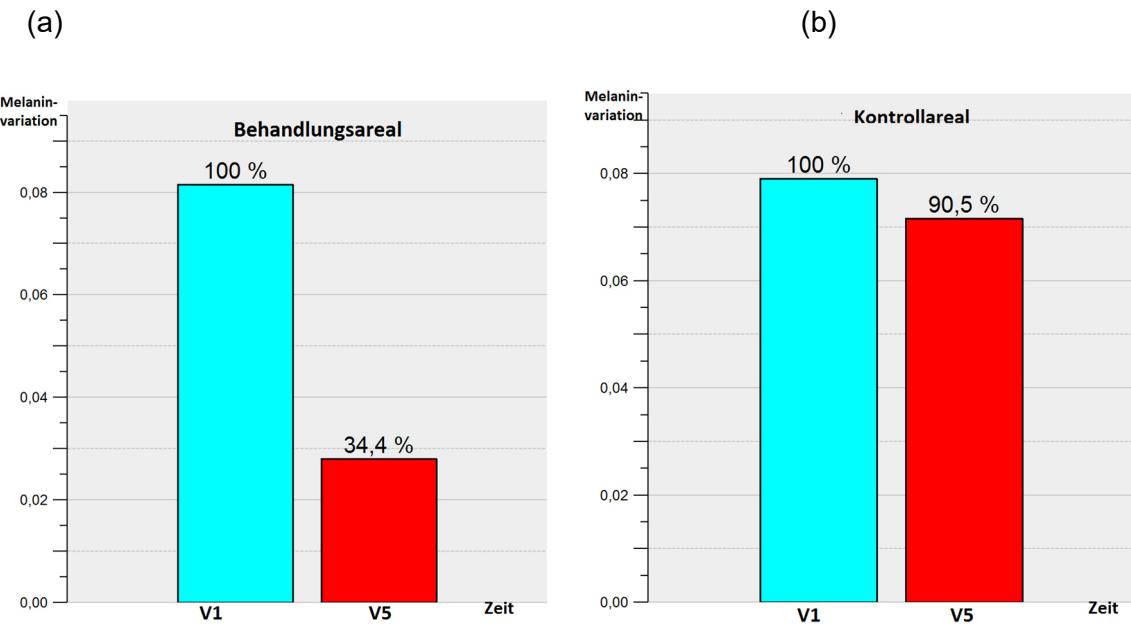


Abbildung 11: Analyse der Melaninvariation des Vollhauttransplantats aus Abbildung 10 im Behandlungsareal (a) und im Kontrollareal (b) zum Zeitpunkt V1 und V5. (a) zeigt im Behandlungsareal 1 Jahr nach der zweiten Laserbehandlung eine Abnahme der Melaninvariation um 65,6% und (b) zeigt im Kontrollareal zum selben Zeitpunkt eine Abnahme der Melaninvariation um 9,5 %.

Parameter	V1, vor der Behandlung (n= 29)	V5, 1 Jahr nach der letzten Behandlung (n= 29)	Mittlere Reduktion %
Kontrollareal			
Melaninvariation	0.081 ± 0.021	0.062 ± 0.023	23,5
Behandlungsareal			
Melaninvariation	0.085 ± 0.019	0.054 ± 0.020	36,5
Adj. P-value	0.187	0.03	
Zeit: p< 0.001, Behandlung: p= 0.439 , Zeit*Behandlung: p= 0.001			

Tabelle 7: Pigmentunregelmäßigkeiten (Melaninvariation) im Kontroll- und Behandlungsareal zum Zeitpunkt V1 und V5 und die prozentuale Reduktion

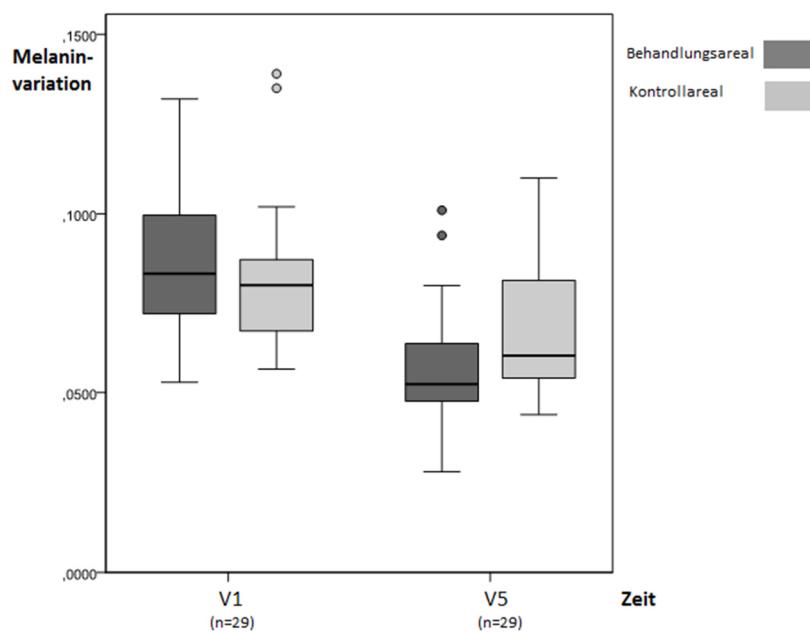


Abbildung 12: Darstellung der Melaninvariation im Behandlungs- und Kontrollareal zum Zeitpunkt V1 und V5

3.2.3 Transplantatausdehnung

Für die Analyse der Transplantatausdehnung konnten nur die Transplantate ausgewertet werden, bei denen die Transplantatgröße zum Zeitpunkt V5 noch klar ersichtlich war. Dafür wurden die Bilder des ANTERA 3D Aufnahmegerätes in Realansicht verwendet.

In der vorliegenden Studie wurden von 18 Transplantaten die Bilder vor der ersten Lasertherapie und die Fotos ein Jahr nach der zweiten Laserbehandlung untersucht und miteinander verglichen. Durch den Vergleich der Pixelanzahl von V1 und V5 im gelaserten und im ungelaserten Areal konnten Rückschlüsse auf etwaige Transplantatausdehnungen oder -schrumpfungen gezogen werden (siehe Abbildung 13).

Ein Jahr nach der der letzten Laserbehandlung (V5) kam es im Kontrollareal zu einer durchschnittlichen Vergrößerung der Transplantate um 8,6%.

Im Behandlungsareal verkleinerten sich zum gleichen Zeitpunkt die Transplantate im Schnitt um 5%, was auf eine hautstraffende Wirkung der

Laserbehandlung schließen lassen könnte. Statistisch ist der Unterschied allerdings nicht signifikant (Tabelle 8).

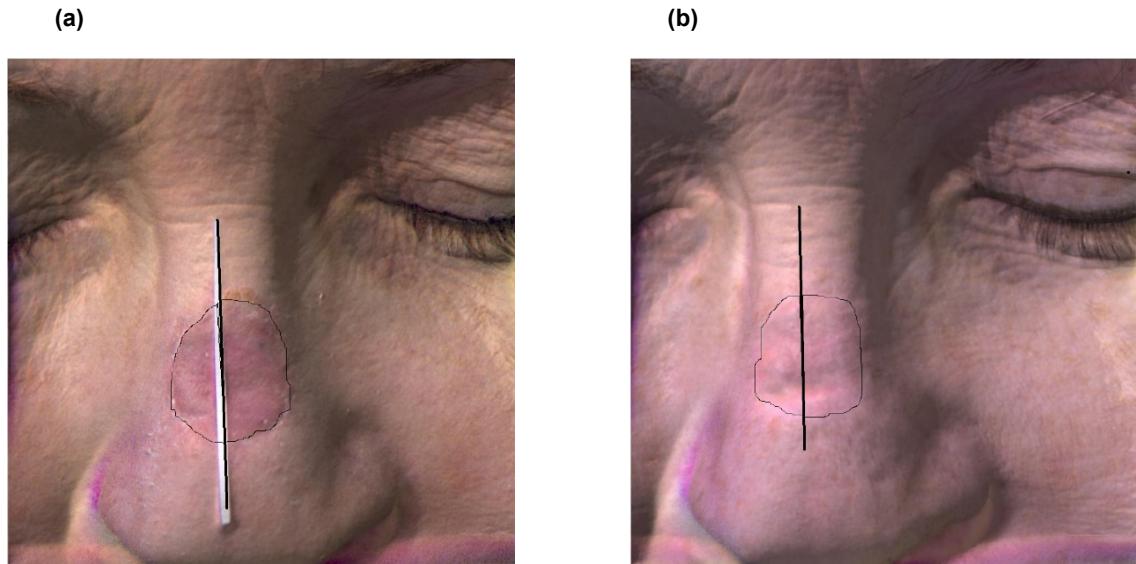


Abbildung 13: Realansicht des ANTERA 3D Aufnahmegerätes, Darstellung eines Vollhauttransplantates einer 49 jährigen Patientin zum Zeitpunkt V1 (a) und V5 (b) mit den eingezeichneten zu untersuchenden Flächen. (b) zeigt den Zustand 1 Jahr nach zwei Laserbehandlungen links (aus Patientensicht) der schwarzen Markierung. Im Behandlungsareal reduzierte sich die Pixelanzahl von 28694 auf 18475. Im Kontrollareal reduzierte sich die Pixelanzahl von 23048 auf 15701

Parameter	V1, vor der Behandlung (n= 29)	V5, 1 Jahr nach der letzten Behandlung (n= 29)	Transplantatausdehnung in %
Kontrollareal			
Pixelanzahl	29749 (23048; 53136)	32332 (23878; 68479)	108,6
Behandlungsareal			
Pixelanzahl	33924 (26042; 59990)	32322 (18464; 64194)	95,0
Adj. P-value	0.397	0.417	
Zeit: p=0.078, Behandlung: p= 0.860, Zeit*Behandlung: p< 0.001.			

Tabelle 8: Pixelanzahl im Behandlungs- und Kontrollareal vor der Laserbehandlung und ein Jahr nach der letzten Behandlung. Darstellung der Transplantatausdehnung in %

3.2.4 Klinische Beurteilung der Transplantatanpassung

Anhand der mit dem FotoFinder Mediscope aufgenommenen Fotos führten zwei unabhängige Beurteiler die subjektive und verblindete Auswertung durch (siehe Abbildung 14, 15, 16). Die Anpassung der beiden Transplantathälften an das umliegende Gewebe wurde nach einer 10 Punkteskala bewertet. Der Wert 10 bedeutete völlige Anpassung und der Wert 0 keine Anpassung.

Da die Übereinstimmung der Beurteiler hoch ($ICC = 0.8$) war, wurde der Durchschnittswert der beiden Beurteiler für alle statistischen Analysen verwendet (Tabelle 9, Abbildung 17).

Die Beurteiler konnten bereits nach der **zweiten Lasertherapie** sowohl im behandelten als auch im unbehandelten Bereich eine Verbesserung der Anpassung des Transplantats an das umliegende Gewebe feststellen. Während sich die Bewertung zum Zeitpunkt V3 im Kontrollareal von initial 2,24 (V1) auf 5,29 erhöhte, zeigte sich im Behandlungsareal zum selben Zeitpunkt eine Verbesserung von initial 1,95 auf 6,38.

Das beste ästhetische Ergebnis erzielten die Transplantate bei der **letzten Visite**. Im Bereich des unbehandelten Areals kam es bei V5 zu einer nochmaligen Erhöhung des Scores von initial 2,24 auf 6,57. Im gelaserten Areal zeigte sich sogar eine Erhöhung von initial 1,95 auf 7,60.

Im Kontrollfeld zeigte sich demnach eine absolute Verbesserung von 4,33 Punkten und im Behandlungsfeld konnte eine Erhöhung um 5,65 Punkte erreicht werden.

Die Auswertung der klinischen Beurteilung zeigte im zeitlichen Verlauf eine signifikante Verbesserung der Anpassung beider Transplantathälften an das umliegende Gewebe ($p < 0.001$). Die Anpassung des Behandlungsareals wurde insgesamt bei jeder Visite signifikant besser bewertet als die des Kontrollareals ($p < 0.001$).

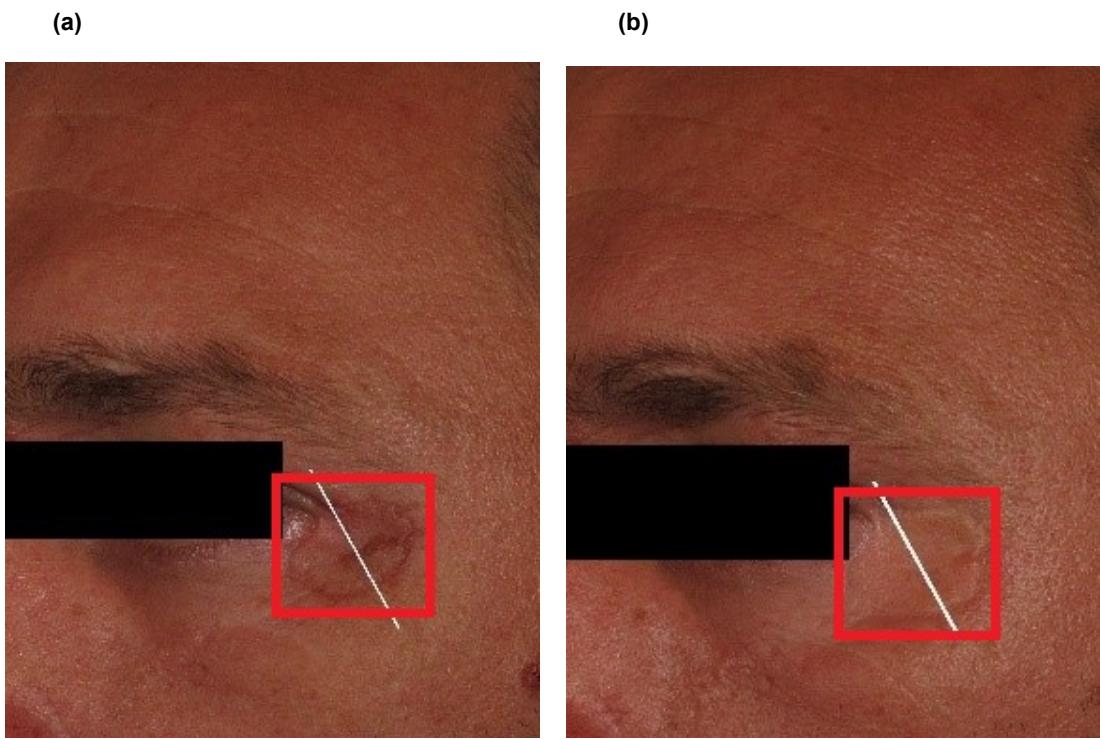


Abbildung 14: Ein Vollhauttransplantat an der Commissura lateralis palpebrarum eines 33 jährigen Mannes zum Zeitpunkt V1 (a) und V5 (b). Im rot markierten Feld liegt der Bereich des Transplantates. (b) zeigt den Zustand 1 Jahr nach zwei Laserbehandlungen rechts (aus Patientensicht) der weißen Markierung (b).

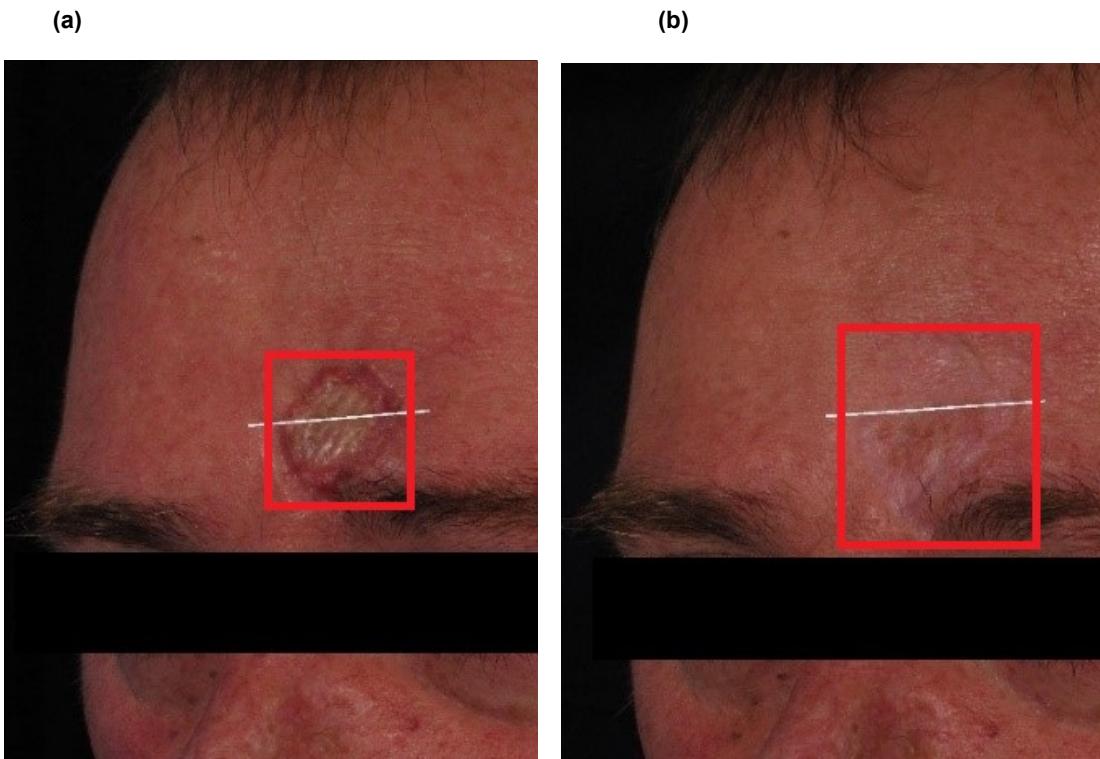


Abbildung 15: Ein Vollhauttransplantat an der Stirn eines 42 jährigen Mannes zum Zeitpunkt V1 (a) und V5 (b). Im rot markierten Feld liegt der Bereich des Transplantates. (b) zeigt den Zustand 1 Jahr nach zwei Laserbehandlungen cranial der weißen Markierung.

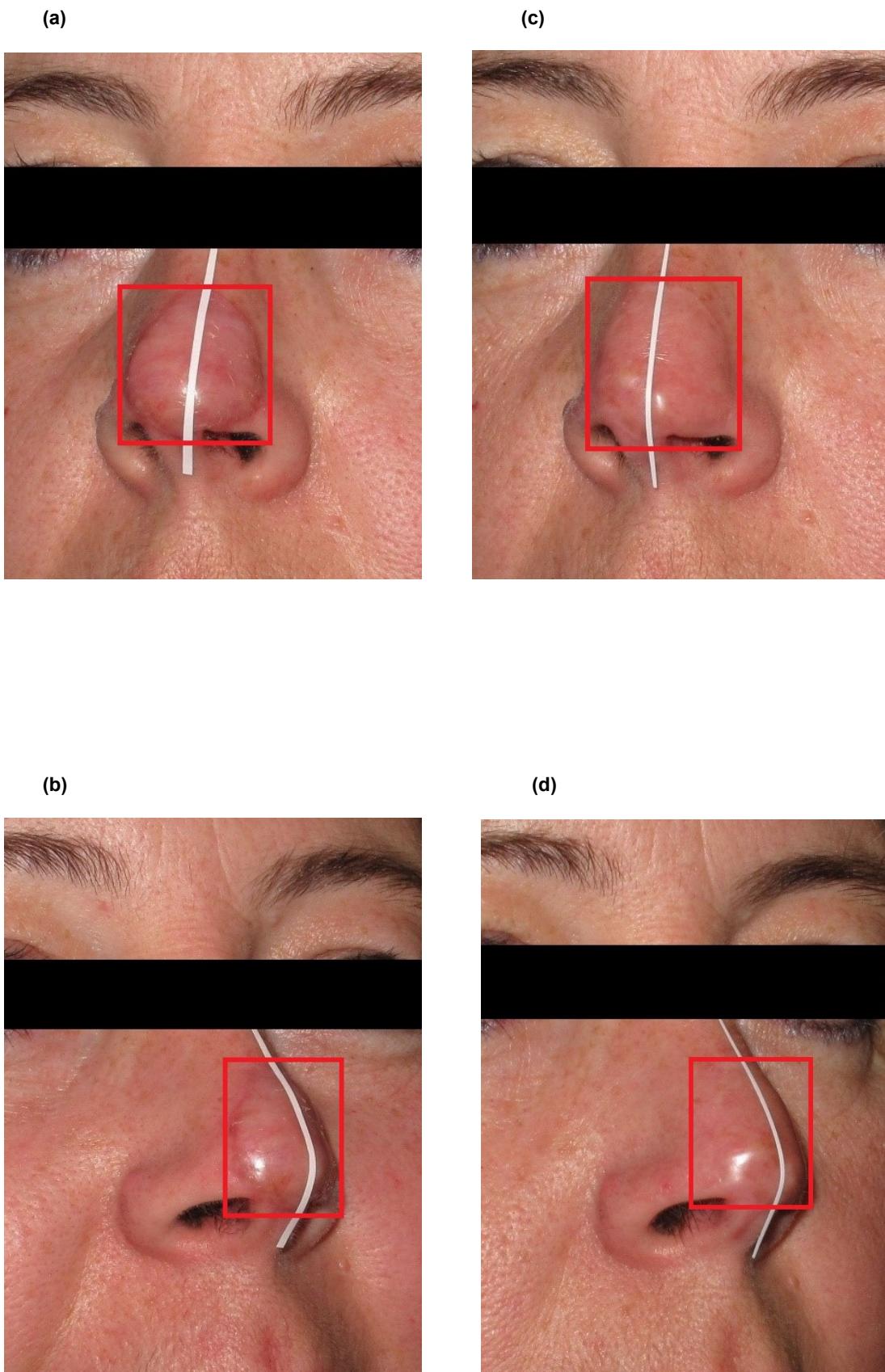


Abbildung 16: Ein Vollhauttransplantat an der Nasenspitze einer 50 jährigen Frau zum Zeitpunkt V1 (a), (b) und V5 (c), (d). Im rot markierten Feld liegt der Bereich des Transplantates. (c) und (d) zeigen den Zustand 1 Jahr nach zwei Laserbehandlungen rechts (aus Patientensicht) der weißen Markierung.

Parameter	V1, vor der Behandlung (n= 29)	V3 (n= 29)	V4 (n= 27)	V5, 1 Jahr nach der letzten Behandlung (n= 29)
Kontrollareal				
Mittlere Übereinstimmung der Beurteiler	2.24 ± 1.00	5.29 ± 1.27	6.04 ± 0.91	6.57 ± 1.02
Behandlungsareal				
Mittlere Übereinstimmung der Beurteiler	1.95 ± 1.27	6.38 ± 1.47	7.31 ± 1.24	7.60 ± 1.26
Adj. P-value	0.130	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Zeit: p< 0.001, Behandlung: p< 0.001, Zeit*Behandlung: p< 0.001				

Tabelle 9: Subjektive Bildbeurteilung zur Transplantatanpassung im zeitlichen Verlauf (V1-V5) in einer 10 Punkteskala

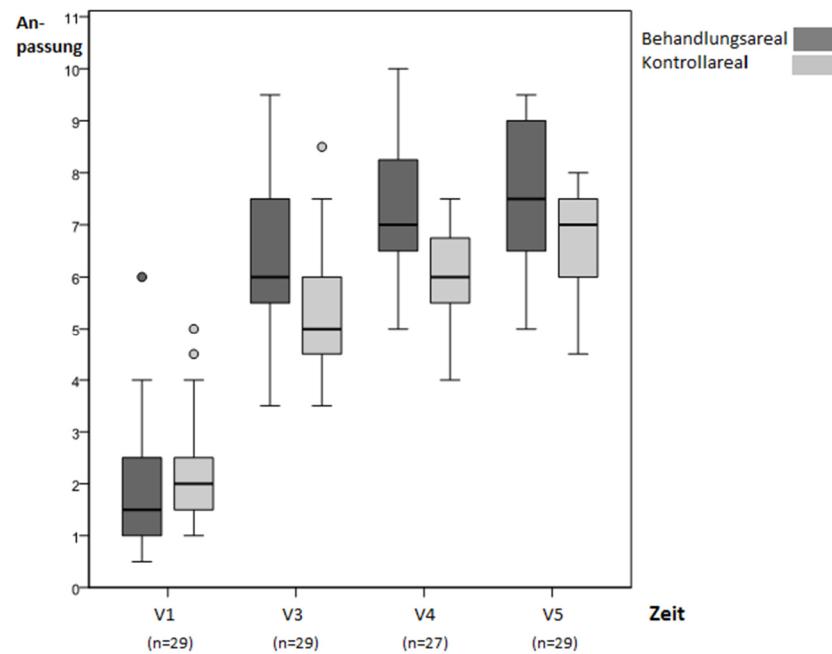


Abbildung 17: Analyse der subjektiven Bildbeurteilung zur Transplantatanpassung anhand einer 10-Punkteskala

3.3 Patientenzufriedenheit

Zu Beginn jeder Visite wurden die Patienten mittels Fragebogen bezüglich ihrer Zufriedenheit mit dem Behandlungs- und Kontrollareal befragt. Es standen jeweils die Antwortmöglichkeiten sehr zufrieden, zufrieden, mäßig zufrieden und unzufrieden zur Auswahl.

Anhand einer Kreuztabelle wurden die Aussagen der Patientenzufriedenheit ausgewertet und analysiert (Tabelle 10).

Vor der Laserbehandlung, zum Zeitpunkt V1, waren 17 Patienten mit dem kosmetischen Ergebnis des Transplantats mäßig zufrieden (7 Patienten) oder gar unzufrieden (10 Patienten). 12 Patienten gaben an, sehr zufrieden (2 Patienten) oder zufrieden (10 Patienten) zu sein. Insgesamt waren lediglich 6,9% sehr zufrieden und dahingegen 34,5% unzufrieden. Keiner der Patienten konnte zwischen dem zukünftigen, bereits markierten Behandlungs- und Kontrollareal einen Unterschied feststellen.

Ein Jahr nach der Laserbehandlung (V5) gaben alle 29 Patienten an mit dem Behandlungsareal zufrieden (4 Patienten) oder sogar sehr zufrieden (25 Patienten) zu sein. Während 86,2% des Patientenkollektivs mit dem Ergebnis des Behandlungsareals sehr zufrieden waren, waren lediglich 31% mit dem Kontrollareal sehr zufrieden. 37,9% gaben an mit dem unbehandelten Areal mäßig zufrieden oder unzufrieden zu sein.

Keiner der Patienten war mit der behandelten Transplantatseite unzufriedener als mit der unbehandelten. Bei 10 Transplantaten (34,5%) gaben die Patienten an, keinen Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollareal zu erkennen und bei 19 (65,5%) wurde die Behandlungsseite zufriedener beurteilt als die Kontrollseite.

Die Mehrheit der Patienten beurteilte somit nach einem Jahr (V5) die behandelte Stelle als zufriedenstellender als die unbehandelte.

(a)

		Patientenzufriedenheit im Kontrollareal				Gesamtsumme	
		sehr zufrieden	zufrieden	mäßig zufrieden	unzufrieden		
V1	Patientenzufriedenheit im Behandlungsareal:	Anzahl zufrieden	2 6,9%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 6,9%
		Anzahl zufrieden	0 0,0%	10 34,5%	0 0,0%	0 0,0%	10 34,5%
		Anzahl mäßig zufrieden	0 0,0%	0 0,0%	7 24,1%	0 0,0%	7 24,1%
		Anzahl unzufrieden	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	10 34,5%	10 34,5%
	Gesamtsumme	Anzahl zufrieden	2 6,9%	10 34,5%	7 24,1%	10 34,5%	29 100,0%

p=1.00

(b)

		Patientenzufriedenheit im Kontrollareal				Gesamtsumme	
		sehr zufrieden	zufrieden	mäßig zufrieden	unzufrieden		
V5	Patientenzufriedenheit im Behandlungsareal:	Anzahl zufrieden	9 31,0%	8 27,6%	5 17,2%	3 10,3%	25 86,2%
		Anzahl zufrieden	0 0,0%	1 3,4%	3 10,3%	0 0,0%	4 13,8%
	Gesamtsumme	Anzahl zufrieden	9 31,0%	9 31,0%	8 27,6%	3 10,3%	29 100,0%

P<0.001

Zeit: p< 0,001, Behandlung: p< 0,001, Zeit*Behandlung: p< 0,001

Tabelle 10: Analyse der Patientenzufriedenheit vor der Laserbehandlung (a) und ein Jahr nach der letzten Laserbehandlung (V5) (b) anhand von Kreuztabellen

4 DISKUSSION

Ziel der monozentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie ist es, die Effektivität und Sicherheit bei der Behandlung von Hauttransplantaten mit dem fraktionierten CO₂-Laser zu untersuchen. Primäres Studienziel war die Analyse des kosmetischen Ergebnisses von frischen Spalthaut- und Vollhauttransplantaten nach zweimaliger fraktionierter CO₂-Lasertherapie im zeitlichen Verlauf. Die Anpassung der Transplantate an die Umgebung stand im Fokus. Bei der Durchführung wurde auf ein kontrolliertes Umfeld, vergleichbare Patientenfälle sowie eine ausreichend große Fallzahl geachtet.

Bei allen 28 Patienten waren Hauttumore die Ursache für die Spalthaut- oder Vollhauttransplantation. In den meisten Fällen fand die Hauttransplantation im Zuge der Entfernung eines Basalzellkarzinoms (BCC) statt. Das Durchschnittsalter dieser Erkrankung von 60 Jahren korreliert in etwa mit dem Durchschnittsalter der Studienteilnehmer (73). Genetische Faktoren wie helle, lichtempfindliche Haut konnten in Studien als Risikofaktor für ein BCC nachgewiesen werden und erklären die Prädominanz von Patienten der Hauttypen I und II (74, 75).

Die **bisherige Studienlage** zur Behandlung von Hauttransplantaten mit dem fraktionierten CO₂-Laser ist mangelhaft. Nach meinen Kenntnissen gibt es bislang keine randomisierte, kontrollierte, prospektive *in vivo* Studie, die die Wirksamkeit des fraktionierten CO₂-Lasers zur Konturanpassung und kosmetischen Verbesserung nach freien Hauttransplantationen nachgewiesen hat.

Stephan et al. (76) untersuchten anhand eines Fallberichts die Auswirkungen des fraktionierten CO₂-Lasers auf ein Hauttransplantat. In dem Case Report wurde von einer 34-jährigen Frau berichtet, deren Mesh-graft Transplantat am Unterschenkel im Abstand von 3 Monaten dreimal gelasert wurde. Das kosmetische Ergebnis bezüglich Erscheinungsbild, Hautstruktur und Pigmentierung verbesserte sich im Verlauf deutlich und nach 6 Monaten konnten histologisch Umbauprozesse und Kollagenformationen beobachtet werden.

Aufgrund des Fehlens eines unbehandelten Kontrollareals kann allerdings nicht bewiesen werden, dass die Laserbehandlung für die Verbesserung ursächlich war.

In der Arbeit von Hyungwoo et al. (77) wurden 14 Patienten mit Hauttransplantaten im Gesicht untersucht. Die Transplantate von 7 Patienten wurden 5 Wochen postoperativ erstmals und weitere zweimal im Abstand von 4 Wochen mit dem fraktionierten CO₂-Laser behandelt. Die Hauttransplantate der restlichen 7 Patienten erhielten keinerlei Behandlungen. Anhand des Vancouver Scar Scale (VSS), dem Observer Scar Assessment Scale (OAS) und dem Patient Scar Assessment Scale (PAS) wurden anschließend Aussagen zur Effektivität des Lasers getroffen. Die Narbenevaluierung fiel 21 Wochen nach der Transplantatdeckung bei den Patienten mit der Laserbehandlung besser aus als bei jenen ohne Behandlung.

Die Aussagekraft der beiden oben genannten Arbeiten ist aufgrund des kasuistischen Charakters bzw. der zu geringen Fallzahl als stark eingeschränkt zu beurteilen. Außerdem handelt es sich bei der Studie von Hyungwoo et al. um eine nicht randomisierte Studie, ein direkter Seitenvergleich mit einem unbehandelten Kontrollareal wurde nicht durchgeführt, es gab keine verblindeten Beurteiler.

Demzufolge kann lediglich angemerkt werden, dass unsere Ergebnisse die Ergebnisse dieser beiden Arbeiten stützen. Auch in der vorliegenden Studie konnte durch zweimalige fraktionierte CO₂-Laserbehandlung das äußere Erscheinungsbild der Hauttransplantate verbessert werden. Oberflächenrauigkeiten und Pigmentunregelmäßigkeiten konnten ein Jahr nach der letzten Laserbehandlung sowohl subjektiv als auch objektiv im behandelten Areal mehr reduziert werden als im Kontrollfeld ohne Laserbehandlung.

Das bisherige Einsatzgebiet des ablativen fraktionierten CO₂-Lasers ist in der Medizin sehr vielseitig. Da bisher in der Literatur nur wenig über die Behandlung von Hauttransplantaten berichtet wurde, müssen vorwiegend Literaturberichte zur Behandlung von Narben und altersbedingter Hautveränderung als Grundlage für die nachfolgende Diskussion dienen. Aufgrund der unterschiedlichen

Diagnosen und Indikationen können zwar die gewonnenen Ergebnisse nicht direkt mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie verglichen werden, allerdings kann die Wirkweise des ablativen fraktionierten CO₂-Lasers und der erzielte Behandlungseffekt auf die Haut diskutiert werden.

Während für die effektive Behandlung von atrophen Aknenarben und Striae distensae zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien vorliegen, die die Wirksamkeit des ablativen fraktionierten Lasers beweisen (51, 56, 78), ist die derzeitige Studienlage für posttraumatische, hypertrophe und postoperative Narben mangelhaft. Lediglich unkontrollierte Studien, Studien mit einer kleinen Fallzahl oder Studien ohne verblindete Analyse sind vorliegend (50, 79-81). Auch wenn Transplantate nicht mit echten Narben gleichzusetzen sind, werden in der nachfolgenden Diskussion vorwiegend Literaturberichte zur Behandlung von Aknenarben mit dem fraktionierten ablativen Laser herangezogen.

In der vorliegenden Arbeit basiert die **subjektive Beurteilung** auf der Zufriedenheit der Patienten und auf der Evaluation zweier verblindeter, ansonsten nicht an der Studie beteiligten Dermatologen.

Bei der **Patientenbefragung** vor der Lasertherapie gab die Mehrheit der Patienten (58,6%) an, mit dem bisherigen Ergebnis der Transplantatdeckung mäßig zufrieden (7 von 29 Transplantate) oder sogar unzufrieden (10 von 29 Transplantate) zu sein. 1 Jahr nach der zweiten Laserbehandlung gaben alle Patienten an, mit dem gelaserten Areal zufrieden oder sehr zufrieden zu sein. Im Kontrollareal waren die Patienten bei 11 Transplantaten (37,9%) immer noch mit dem Ergebnis mäßig zufrieden oder unzufrieden. Bei 19 Transplantaten (65,5%) gaben die Patienten an, mit der behandelten Transplantatseite zufriedener zu sein als mit der unbehandelten und konnten demnach eine ästhetische Verbesserung feststellen. In 10 Fällen (34,5%) konnten sie keinen Unterschied zwischen Behandlungsareal und Kontrollareal feststellen. Eine Verschlechterung des ästhetischen Ergebnisses durch die Laserbehandlungen gab keiner an.

Nach einer Hauttransplantation können bleibende Hyper- oder Hypopigmentierungen und Narben in Form von Hypertrophie, Schrumpfung und Atrophie auftreten (10, 60). Auch wenn die meisten Narben kein hohes Gesundheitsrisiko darstellen, können neben der optisch-kosmetischen

Beeinträchtigung Schmerzen, Juckreiz und funktionelle, motorische Einschränkungen entstehen (82). Oft werden Narben von Patienten als verunstaltend oder sogar als entstellend empfunden und führen nicht selten zu psychischen Problemen und Depressionen bis hin zur sozialen Isolation (61-63). Letzterer Aspekt ist bei dieser Studie aufgrund der vorwiegenden Transplantatlokalisierung im Gesicht entscheidend und erklärt die subjektive Bewertung der Patienten bei der ersten Screeningvisite.

Die **Evaluation der Beurteiler** ergab im zeitlichen Verlauf sowohl im Behandlungsareal als auch im Kontrollareal eine deutliche Verbesserung der Anpassung des Transplantats an das umliegende Gewebe. Bei jeder untersuchten Folgevisite wurde die Anpassung an die umgebene Haut beim Behandlungsareal signifikant besser bewertet als die des Kontrollareals ($p < 0,001$). Das beste Ergebnis wurde im Behandlungsareal 1 Jahr nach der letzten Laserbehandlung mit einer Verbesserung von initial 1,95 auf 7,60 erzielt. Im Kontrollareal zeigte sich zum selben Zeitpunkt eine Verbesserung von initial 2,24 auf 6,57.

In der Literatur wird auch in der Narbenbehandlung mit Hilfe des fraktionierten CO₂-Lasers von sehr guten Ergebnissen in der subjektiven Beurteilung durch die Patienten selbst oder durch verblindete Beurteiler berichtet.

Weiss et al. (51) zeigen in einer unkontrollierten, prospektiven Studie ästhetische Verbesserungen von atrophen, postoperativen Narben durch die Behandlung mit dem fraktionierten CO₂-Laser. Bei der Evaluation sowohl durch den Patienten als auch durch einen nichtverblindeten Beurteiler konnte nach dreimaliger Laserbehandlung das Erscheinungsbild der Narben verbessert werden. Hier fand die Evaluation des Erscheinungsbildes in einer 4-Punkteskala statt. 0 stand für keine Verbesserung, 1 für eine Verbesserung um 1-25%, 2 für eine Verbesserung um 26-50%, 3 für eine Verbesserung um 51-75% und 4 für eine Verbesserung um 76-100%. 6 Monate nach der Laserbehandlung wurde vom Patienten die Ästhetik mit 2,89 und vom Beurteiler mit 3,05 bewertet.

Hedelund et al. (78) berichteten ebenfalls in ihrer kontrollierten, randomisierten Studie von einer Verbesserung der Aknenarben durch dreimalige Laserbehandlung mit dem fraktionierten CO₂-Laser. Bei 13 Patienten mit atrophen Aknenarben wurden 2 gleichgroße Hautareale mit ähnlicher

Hautstruktur ausgewählt. Ein Hautareal wurde dreimal mit dem fraktionierten CO₂-Laser behandelt und anschließend mit dem anderen unbehandelten Areal verglichen. Sowohl die Patientenbefragung als auch die verblindete Beurteilung ergaben im Seitenvergleich 6 Monate nach der letzten Laserbehandlung im gelaserten Bereich eine Verbesserung der Narbenstruktur. Die Evaluation durch 3 verblindete Beurteiler fand in einer 10-Punkteskala statt. Der Wert 0 bedeutete keine Narben und der Wert 10 die schlimmsten möglichen Narben. Im behandelten Areal konnte nach 6 Monaten eine Verbesserung von initial 6.15 ± 1.23 auf 3.89 ± 1.7 festgestellt werden. Die Patienten gaben an, mit dem Ergebnis zufrieden zu sein.

Auch in der Arbeit von Majid et al. (83) wurde die Effektivität von drei- bis viermaliger fraktionierter CO₂-Lasertherapie auf Aknenarben bei 60 Patienten getestet. Laut einem Beurteiler konnte 6 Monate nach der letzten Laserbehandlung bei 26 Patientenfällen die Narben hinsichtlich Ästhetik und Hautstruktur um mehr als 50% verbessert werden. In 15 Patientenfällen konnte eine Verbesserung um 25-50% festgestellt werden. 19 Patientenfälle wurden mit einer Verbesserung um weniger als 25% beurteilt und auch bei der Patientenbefragung gab 28% an, nicht den gewünschten klinischen Erfolg erreicht zu haben.

Da es sich bei gut eingehielten Transplantaten, wie in der vorliegenden Studie, nicht um Narben im engeren Sinne handelt, kann dies als Erklärung für die leicht abweichenden subjektiven Ergebnisse angenommen werden.

Zusätzlich lässt sich anmerken, dass bereits 4 Wochen postoperativ die Transplantate erstmals laserbehandelt wurden. In allen oben aufgeführten Arbeiten wurden überwiegend alte Narben behandelt. In der Literatur wird angenommen, dass aktive/frische Narben stärker auf Laserbehandlungen reagieren und bessere ästhetische Ergebnisse erzielen als alte Narben (50, 81). Ob diese These auch auf Hauttransplantate übertragbar ist, sollte künftig näher untersucht werden.

Insgesamt konnten im Rahmen der subjektiven Beurteilung sowohl vergangene Studienergebnisse als auch unsere Ergebnisse eine allgemeine Verbesserung des Hautbildes durch fraktionierte CO₂-Laserbehandlungen zeigen.

Bis auf 2 Defektdeckungen fanden in der vorliegenden Studie alle weiteren im Gesicht statt. Bezogen auf die **Lokalisation der Laserbehandlung** erzielten beide Transplantate am Körper in allen untersuchten Bereichen schlechtere Ergebnisse als die im Gesicht. Fazialschnitten in unserer Arbeit die gelaserten Transplantatareale im Vergleich zum Kontrollareal vor allem im Bereich der Stirn, Schläfe und Wange bezüglich Anpassung, Hautrauigkeit und Pigmentunregelmäßigkeiten sehr gut ab. Die durch die Lasertherapie erzielten Verbesserungen fielen in der Nasenregion und periorbital im Schnitt etwas schwächer aus.

In wie weit die Lokalisation der Laserbehandlung Einfluss auf das kosmetische Ergebnis hat, wurde in der Vergangenheit in mehreren Arbeiten diskutiert.

Van Drooge et al. (81) untersuchten verschiedene Arten von Narben. 84% ihrer untersuchten Narben befanden sich am Körper und konnten nach dreimaliger Laserbehandlung keinen signifikanten Unterschied zwischen behandeltem und unbehandeltem Gebiet zeigen. Da in den bisherigen Laserstudien vorwiegend Narben im Gesicht untersucht wurden, führten Van Drooge et al. ihre im Vergleich schlechteren Studienergebnisse auf die Lokalisation der Narben am Körper zurück.

Weiss et al. (51) berichteten von besseren kosmetischen Ergebnissen bei Narbenbehandlungen im Gesicht als am Körper.

In der Studie von Kohl et al. (47) wird berichtet, dass durch dreimalige fraktionierte CO₂-Lasertherapie Falten und Lichtalterung im Gesicht reduziert werden konnte. Hier erzielten die Falten an den Wangen die besten und die Falten perioral und periorbital die schlechtesten ästhetischen Ergebnisse.

Da es sich bei den von uns untersuchten Transplantaten am Körper um Spalthäute handelt, liegt das schlechtere Ergebnis vermutlich nicht an der Lokalisation sondern an der erhöhten Schrumpfungs- und Pigmentierungstendenz von Spalthäuten (9).

Die Annahme, dass die Neokollagenese im Zuge der Laserbehandlung an Wange, Schläfe und Stirn besser stattfinden kann und dass die deutlich stärker ausgeprägten Hautbewegungen durch die mimische Muskulatur wahrscheinlich

der Grund für die schlechteren ästhetischen Ergebnisse periorbital sind (47), wird durch die vorliegende Ergebnisse gestützt.

Da die Fallzahl in dieser Studie für die statistische Auswertung der eben genannten Aspekte zu gering war, handelt es sich lediglich um subjektive Beobachtungen, die in zukünftigen Studien genauer untersucht werden sollten.

Die objektivierbare in vivo Hautanalyse zeigte in unserer Studie in allen untersuchten Gebieten eine Verbesserung der gelaserten Hautareale im Vergleich zum ungelaserten Hautareal.

Die Auswertung der **Profilometrie** ergab über die Zeit eine signifikante Verminderung der Rauigkeit sowohl im Behandlungs- als auch Kontrollareal. Im Behandlungsareal war bei jeder Visite die Abnahme der Oberflächenrauigkeit größer als die im Kontrollareal. Das beste Ergebnis ergab sich ein Jahr nach der letzten Lasersitzung (V5). Die Rauigkeit konnte im Behandlungsareal um 29,0% und im Kontrollareal um 12,7% reduziert werden. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ($p=0,003$).

Auch bei der Faltenbehandlung mit dem fraktionierten CO₂-Laser, wurde von Kohl et al. (47) eine Reduktion der Hautrauigkeit beschrieben. Die Hautrauigkeit wurde wie bei uns anhand von Bildern mit dem ANTERA 3D™ Aufnahmegerät gemessen. 3 Monate nach der letzten Laserbehandlung verbesserte sich die Hautrauigkeit im Bereich der Augen um 22,3% und im Bereich der Wangen um 16,6%.

Die Auswertung der meisten Studien basiert lediglich auf der subjektiven Beurteilung durch die Patienten selbst, und /oder durch verblindete, unabhängige Beurteiler. Objektive Messdaten wie die unserer Profilometrie und Messung der Melaninverteilung fehlen häufig. Da einige Studien bei der Analyse der Hauttopographie starke Abweichungen zwischen subjektiver und objektiver Beurteilungen zeigen, ist ein Vergleich dieser subjektiven Ergebnisse mit den hier durch objektivierbare Messungen mit dem ANTERA 3D™ System gewonnenen problematisch (45, 81).

Weiss et al.(51) und Chapas et al. (53) verwendeten für die objektive Analyse ein optisches 3D in vivo Hautmessgerät (Primos imaging). In beiden Arbeiten wurde

die Narbentiefe untersucht und es wurden Verbesserungen im zeitlichen Verlauf um 35,6-66,8% festgestellt.

In der Literatur weichen die Laserergebnisse bei atrophen und hypertrophen Narben stark voneinander ab (80, 81). Fibroblasten werden durch die Laserbehandlung zur Neubildung von Kollagen angeregt. Diese Neokollagenese und Remodellierung führen letztlich zu einer Abnahme der Atrophie und können als Erklärungen für die besseren Ergebnisse der atrophen Narben angenommen werden.

Da es sich in der vorliegenden Studie sowohl um hypertrophe, atrophe als auch im Hautniveau befindliche Transplantate handelte, konnte die Transplantattiefe nicht im Datenvolumen profilometrisch vermessen werden. Es konnte lediglich beobachtet werden, dass bei der letzten Verlaufsuntersuchung sich im Behandlungsareal alle Transplantate teilweise oder vollständig im Hautniveau befanden und im Kontrollfeld 11 der untersuchten Transplantate atroph oder hypertroph blieben. Atrophe und hypertrophe Defektdeckungen wurden in dieser Studie aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht getrennt analysiert und ausgewertet.

Pigmentunregelmäßigkeiten wurden in der vorliegenden Studie anhand der Werte der **Melaninvariation** gemessen.

Die Melaninvariation verminderte sich ein Jahr nach der letzten Laserbehandlung im gelaserten Feld um 36,5% und im ungelaserten Feld um 23,5%. Die Abnahme der Melaninvariation im Behandlungsareal war signifikant größer als im Kontrollareal.

In der bereits unter dem Abschnitt der Profilometrie angeführten Studie von Kohl et al. (47) wurde die Wirkung des gleichen Lasers auf Pigmentverschiebungen bei aktinisch geschädigter Haut untersucht. 3 Monate nach der letzten Laserbehandlung nahm die Melaninvariation im Bereich der Augen um 24,0%, im Bereich der Stirn um 23,6% und im Bereich der Wangen um 21,4% ab.

Da es sich dort um stark aktinisch geschädigte Haut handelte, könnte dies als Erklärung der schlechteren Ergebnisse angenommen werden.

Die Reduktion der Melaninvariation lässt sich durch die Ausschleusung der durch die laserinduzierten nekrotischen dermalen Zellen erklären. Hantash et al. (84) zeigten, dass die nekrotischen Zellen im sogenannten Microscopic Epidermal Necrotic Debris (MEND) über die dermal-epidermale Übergangszone (D-E-junktion), das Stratum papillare und die Epidermis abtransportiert werden. Nekrotische pigmentbildende Zellen, Melanozyten können so durch fraktionierte Laserbehandlungen entfernt werden und Pigmentunregelmäßigkeiten werden reduziert (85).

Weitere Arbeiten können anhand subjektiver Beurteilungen durch die Patienten selbst oder durch Beurteiler Verbesserungen von Hyperpigmentierungen durch fraktionierte CO₂-Lasertherapie bestätigen (35, 86, 87). Objektive Messdaten fehlen.

Zusätzlich wurde in der vorliegenden Studie die **Transplantatausdehnung** untersucht. Hier konnte zum Zeitpunkt V5 im laserbehandelten Areal eine Verkleinerung des Transplantats von 5% festgestellt werden. Im unbehandelten Feld vergrößerte sich zum selben Zeitpunkt das Transplantat sogar um 8,6%.

Weiss et al. (51) analysierten die Fläche von Narben. Hier konnten sie eine Reduktion um 38,0% feststellen.

Demzufolge lässt sich also bei der Behandlung mit dem fraktionsierten CO₂-Laser eine Hautstraffung beobachten. Diese Hypothese sollte allerdings durch weitere Arbeiten belegt werden.

Die Erkenntnis der objektiven Bildauswertung, dass es sowohl im behandelten als auch im unbehandelten Areal im zeitlichen Verlauf zu einer deutlichen Verbesserung der Hautstruktur und Pigmentierung kam, ist nicht weiter verwunderlich. Die Erklärung für die starken Veränderungen in der Analyse der Hauttopographie auch in den Kontrollarealen liegt im Alter der Transplantate. Peltonen et al. (88) beschreiben bei Narben Umbauprozesse, die bis ein Jahr nach der Verletzung andauern. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen ebenfalls ein Jahr nach der Defektdeckung sowohl subjektiv als auch objektiv Veränderungen im unbehandelten Areal der Hauttransplantate. Da die erste Laserbehandlung bereits 4 Wochen nach der Defektdeckung vorgenommen

wurde und die physiologische Wundheilung bis zu einem Jahr dauert (89) , war die Heilung bis zur letzten Visite noch nicht gänzlich abgeschlossen. Die kosmetische Verbesserung der freien Hauttransplantate im Kontrollareal ist dem natürlichen Verlauf nach Transplantateinheilung geschuldet.

Die Wundheilung läuft in 3 Phasen ab. Zu Beginn jeder Wundheilung werden chemische Substanzen ausgeschieden, die zu einer Vasodilatation und zu Schmerzen führen, Entzündungszellen wandern in die Wunde, Fibrin wird exsudiert und das Blut koaguliert. In der zweiten Phase wandern Fibroblasten in das Fibrinkoagulat und produzieren ein Kollagennetzwerk. In der dritten Phase entsteht durch Kollagensynthese und -umbau das endgültige Narbengewebe (89, 90). Diese Neokollagenese führt letztlich zu den starken profilometrischen und ästhetischen Veränderungen im zeitlichen Verlauf.

Durch eine Laserbehandlung wird die Wundheilung zusätzlich stimuliert. Dabei spielt die Expression von verschiedenen Mediatoren wie Hitzeschockproteine und Wachstumsproteine eine entscheidende Rolle. Diese induzierte Wundheilung und Kollagenformation dauert 6 Monate oder länger an (27, 37). Die Verlaufsuntersuchungen in dieser Studie können sogar bis ein Jahr nach der letzten Laserbehandlung Umbauprozesse profilometrisch nachweisen. Die Umformung und die Verbesserung des Erscheinungsbildes der Transplantate liegen vor allem an der durch die Hitzewirkung stimulierten Neokollagenese, der Kollagenumformung und Kollagenkontraktion.

Die Narbenkontraktion wird vorwiegend von den Wachstumsfaktoren TGF- β und PDGF beeinflusst. TGF- β ist beim Heilungsprozess für die Chemotaxis von Fibroblasten verantwortlich und reguliert sich normalerweise durch autokrine Sekretion selbst (88). In hypertrophen Narben konnte eine erhöhte TGF- β 1 Produktion für die exzessive Narbenkontraktion verantwortlich gemacht werden (91). Laut Kenneth et al. (92) wird durch eine CO₂-Laserbehandlung die Fibroblastenreplikation erhöht und die TGF- β 1 Sekretion unterbunden und somit eine normale Wundheilung unterstützt.

In einer Studie von Shumaker et al. (79) wurden 2 bis 5 Monate alte Narben insgesamt dreimal mit dem fraktionierten CO₂-Laser behandelt. Rasch kam es zu einer signifikanten Verbesserung sowohl der Narbenkontraktion als auch des äußeren Erscheinungsbildes. Die Annahme, dass eine Laserbehandlung während der aktiven Umbauphase in verletztem Hautgewebe die

Narbenentwicklung sowohl ästhetisch als auch funktional verbessern könnte, wird durch die gewonnenen Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigt. Weitere Studien werden allerdings benötigt.

Die **Laserparameter** wurden in der vorliegenden Studie individuell nach Hautbeschaffenheit und Lokalisation des Transplantats gewählt.

Die verwendete Pulsergie zwischen 40-70mJ und das Behandlungsintervall (3-8 Wochen) korrelieren mit zahlreichen Arbeiten (78, 79, 81). Obwohl bei der zweiten Behandlung die Dichte und Anzahl der Microspots leicht erhöht wurden, erhöhte sich bei der Schmerzbefragung der Score kaum. Die Annahme, der Schmerz während einer Laserbehandlung sei viel mehr abhängig von der verwendeten Pulsergie als von der Dichte der Spots (47), sollte künftig weiter überprüft werden.

Für das spätere kosmetische Ergebnis sind vor allem die gewählten Laserparameter ausschlaggebend. Bei höheren, aggressiveren Parametern werden auf der einen Seite bessere ästhetische Ergebnisse erzielt, auf der anderen Seite sind allerdings die Nebenwirkungen wie Rötungen und Krusten heftiger und halten in der Regel deutlich länger an (78, 93-95). Höhere Energiedosen bewirken tiefere Ablationskanäle (MTZ) und führen damit zu einer stärkeren Neokollagenese und Gewebeneubildung. Basierend auf den histologischen Untersuchungen von Grunewald et al. (96) drangen bei den von uns durchschnittlich verwendeten Laserparametern die entstandenen MTZs bis zum Stratum papillare vor.

Nebenwirkungen wurden in unserer Studie von allen Patienten beschrieben. Die Lokalreaktionen waren in der Regel transient und verliefen mild. Krustenbildung und Rötung waren im Behandlungsareal die häufigsten und am längsten andauernden lokalen Reaktionen. Krustenbildung wurde von allen Patienten geschildert, wobei diese zumeist nur leicht oder mäßig auftraten. Rötungen wurden ebenfalls häufig von Patienten berichtet. Diese lokale Reaktion dauerte am längsten an. Nässen und Schwellungen wurden nur selten von Patienten beobachtet und wurden meist als leicht bis mäßig angegeben.

Im Schnitt verliefen die lokalen Reaktionen nach der zweiten Laserbehandlung etwas stärker. Die Krusten und die Schwellung dauerten allerdings nicht so lange an wie nach der ersten Behandlung.

Diese Erkenntnis ist zwar bemerkenswert, könnte aber dadurch erklärbar sein, dass zum Zeitpunkt der zweiten Laserbehandlung das Transplantat bereits stabiler als bei der ersten Laserbehandlung war. Obwohl die Laserparameter zur zweiten Behandlung etwas erhöht wurden, war so eine raschere Abheilung möglich.

Nur sehr wenige Patienten berichteten von leichten Lokalreaktionen im unbehandelten Bereich. Nach der ersten Behandlung schilderte ein Patient eine leichte Rötung im Kontrollareal. Nach der zweiten Laserbehandlung gaben zwei Patienten eine leichte Rötung im Kontrollareal an.

Bleibende Nebenwirkungen wie postoperative Pigmentverschiebungen, Ulzerationen, Narbenbildung, Allergien oder bakterielle Infektionen, wie sie in einigen anderen Arbeiten geschildert werden (97, 98), konnten nicht beobachtet werden.

Als **Alternativtherapie** zur Verbesserung von posttraumatischen Narben und Aknenarben wird in der Medizin seit Jahrzehnten die Dermabrasion angewendet (99-101). Für diese Art des Resurfacing wird die Haut mit einer Drahtbürste oder einem diamantbesetzten Schleifkopf flächenhaft bis zum Stratum papillare abgetragen (65). Die Dermabrasion erzielt im Vergleich zum Laserresurfacing ähnliche kosmetische Ergebnisse (49). Auch von der Dermabrasion als Therapiemöglichkeit zur Verbesserung des Aussehens von Hauttransplantaten wird in der Literatur berichtet (64).

Verglichen mit den in unserer Studie beschriebenen Nebenwirkungen stellen sowohl die Behandlung selbst als auch die Lokalreaktionen dieser Behandlungsmöglichkeit eine deutlich höhere Belastung für die Patienten dar. Postoperative Schmerzen, bakterielle Infektionen und Milien können auftreten und in der Regel dauert es einen Monat, bis die Haut ihr normales Aussehen zurücklangt (64, 102, 103). 2012 verglichen Christophe et al. (49) die Wirkung der Dermabrasion auf Narben mit der des fraktionierten Lasers. Neben den stärkeren Lokalreaktionen dauerte die Wundheilung nach der Dermabrasion deutlich länger. Nach drei Monaten konnten keine besseren ästhetischen Ergebnisse erzielt werden. Das Risiko für langanhaltende, unerwünschte Nebenwirkungen nach einer Dermabrasion war deutlich erhöht.

Die unterschiedlichen Wirkweisen der beiden Behandlungsmethoden erklären die abweichenden lokalen Reaktionen. Da die Hautabtragung beim fraktionierten Laser nicht wie bei der Dermabrasion flächenhaft sondern punktuell stattfindet, wird nur ein Teil der Hautoberfläche behandelt. Zwischen den vielen MTZs bleiben unversehrte Epidermisbrücken bestehen, wodurch die Reepithelisierung durch das Einwachsen der Keratinozyten aus den benachbarten, gesunden Hautarealen in die verursachten Microwunden schnell stattfinden kann (18). Dadurch ist die Behandlung an sich schmerzloser, der Verlauf der Nebenwirkungen deutlich milder und die Wundheilung schneller als bei der Dermabrasion.

Im abschließenden Vergleich kann das gute Nutzen-Risiko-Profil des ablativen, fraktionierten CO₂-Lasers hervorgehoben werden, welches sichere und effektive Behandlungen ermöglicht.

5 KLINISCHER AUSBLICK

Abschließend lässt sich sagen, dass sowohl in der subjektiven Beurteilung als auch in der Profilometrie und Pigmentanalyse der 29 Hauttransplantate ein Jahr nach der letzten Lasertherapie im Behandlungsareal eine signifikant stärkere Reduktion der Hautrauigkeit und Pigmentunregelmäßigkeiten sowie eine signifikant bessere Anpassung der Transplantate an das umliegende Gewebe als im Kontrollareal beobachtet werden konnte. Basierend auf diesen Daten konnte die Effektivität zweimaliger fraktionierter CO₂-Lasertherapie von Hauttransplantaten nachgewiesen werden.

Die Studie wurde allerdings durch einige Faktoren limitiert. Die individuelle Schmerzgrenze jedes Patienten während der Laserbehandlung schränkte die Wahl der Laserparameter ein und verhinderte eine weitere Steigerung der Pulsennergie. Auf jegliche Schmerzmedikation vor der Behandlung wurde verzichtet. Topisch anästhesierende Zubereitungen erhöhen die Wasserabsorption in der Haut (47) und wurden daher nicht, wie in anderen Studien (53), angewendet. Auch von der Anwendung von Hautpflegecremes oder Antibiotikacremes nach der Laserbehandlung wurde im Unterschied zu anderen Studien abgesehen (50, 79, 104). Um die Wirksamkeit der Laserbehandlung nicht abzuschwächen, wurden für die Luftkühlung lediglich niedrige Stufen gewählt. Sowohl der Einfluss lokaler anästhesierender Cremes als auch der Luftkühlung könnte in zukünftigen Studien untersucht werden.

Die Laserparameter wurden wie vom Hersteller empfohlen gewählt. Bei der zweiten Laserbehandlung wurden diese in Abhängigkeit von der Stärke der Nebenwirkungen, der Hautbeschaffenheit und der individuellen Schmerzgrenze des Patienten leicht erhöht. Die gewählten Lasereinstellungen werden häufig in der Literatur diskutiert. Ein abschließendes Urteil über die effektivste Einstellung der Parameter konnte allerdings noch nicht gefällt werden und erfordert weitere Untersuchungen. Die Anzahl der in Studien durchgeführten Laserbehandlungen pro Patient variiert deutlich. Mit welcher Anzahl an Laserbehandlungen das optimale Ergebnis erzielt werden kann, ist noch nicht vollständig geklärt und sollte ebenfalls künftig untersucht werden.

Mehrere Studien untersuchten die Laserergebnisse in Abhängigkeit von der Lokalisation (47, 51, 81). Neben der Lokalisation kann die Art der Transplantatdeckung sowie die Lokalisation der Entnahmestelle das Therapieergebnis beeinflussen. Die geringe Fallzahl von Spalthauttransplantaten ließ einen Vergleich mit den Ergebnissen der Vollhauttransplantate nicht zu. Auch für die Untersuchung der unterschiedlichen Entnahmestellen war die Fallzahl zu gering. In künftigen Studien sollten diese möglichen Einflussfaktoren näher untersucht werden. Sie erfordern ein größeres Datenvolumen.

In der Vergangenheit gibt es kaum Langzeitstudien, die die nachhaltige Wirksamkeit der fraktionierten CO₂-Laserbehandlung nachweisen. Obwohl das Follow-up in dieser Studie verglichen zu anderen relativ lange ist, lässt sich nur bedingt eine Aussage zur langfristigen Effektivität treffen. Das vorhandene Datenmaterial sollte für eine langjährige Vergleichsstudie herangezogen werden. In der Zukunft werden weitere Langzeitstudien benötigt.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Nach einer Hauttransplantation ist häufig das ästhetische Ergebnis aufgrund von Pigmentverschiebungen und Narben stark beeinträchtigt und wird von den Patienten als unbefriedigend betrachtet. Bisher gibt es keine prospektive, randomisierte, kontrollierte *in vivo* Studie, die die Wirksamkeit des fraktionierten CO₂-Lasers zur Konturanpassung und Narbenkorrektur von Hauttransplantaten nachgewiesen hat. Da sich allerdings in der Vergangenheit in zahlreichen Studien der fraktionierte CO₂-Laser in der Behandlung von altersbedingten Hautveränderungen und Narben als Therapiemöglichkeit bewähren konnte, ist das primäre Ziel dieser Studie, durch zweimalige fraktionierte CO₂-Lasertherapie die Anpassung frischer, freier Hauttransplantate an das umgebene Hautareal zu optimieren und so das kosmetische Ergebnis zu verbessern.

Methoden: 28 Patienten, bei denen in der dermatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Regensburg zwischen Oktober 2011 und März 2013 eine Vollhaut- oder Spalthauttransplantation durchgeführt wurde, wurden in die Studie eingeschlossen. 1 Patient brach die Teilnahme an der Studie nach der ersten Behandlung ab, ein weiterer Patient schied wegen eines Tumorrezzidivs aus. Insgesamt wurden 29 Hauttransplantate in einer Hälfte zweimal im Abstand von 4 Wochen mit dem fraktionierten, ablativen CO₂-Laser EXELO₂ behandelt. Die Behandlungsparameter wurden bei jeder Behandlung individuell nach Hautbeschaffenheit und Lokalisation des Hauttransplantats gewählt. Im zeitlichen Verlauf fanden anschließend insgesamt 3 weitere Visiten statt. Bei allen fünf Terminen erfolgte die klinische Evaluation, Fotodokumentation sowie die Befragung zur individuellen Patientenzufriedenheit. Die erfassten Daten wurden in einem standardisierten CRF-Bogen dokumentiert. Objektiv wurden die Transplantate im Seitenvergleich auf Oberflächenrauigkeit, Melaninverteilung und Transplantatausdehnung analysiert. Die subjektive Bewertung der Transplantatanpassung erfolgte durch die Patienten und durch zwei verblindete, unabhängige, ansonsten an der Studie nicht beteiligte Dermatologen.

Ergebnisse: Von den 29 Defekten wurden 2 mittels Spalthaut und 27 mittels Vollhaut gedeckt. 2 Transplantatdeckungen fanden im Bereich des Körpers und 27 im Bereich des Gesichts statt. In der objektiven Profilanalyse zeigte sich zum Zeitpunkt V5 in allen untersuchten Gebieten eine signifikant stärkere Verbesserung (adj. p-value < 0,05) der gelaserten Hautareale im Vergleich zum ungelaserten Hautareal. 1 Jahr nach der letzten Laserbehandlung nahm die Hautrauigkeit im Behandlungsareal (29,0%) signifikant (adj. p-value= 0,003) stärker ab als im Kontrollareal (12,7%).

Pigmentunregelmäßigkeiten wurden anhand der Melaninvariation analysiert. Die Reduktion der Melaninvariation im Behandlungsareal ein Jahr nach der letzten Behandlung war signifikant (adj. p-value =0,03) stärker als die im Kontrollareal (36,5% vs. 23,5%).

Bei der subjektiven Beurteilung durch zwei verblindete, unabhängige Dermatologen war die Übereinstimmung hoch (ICC = 0.8). Die besten Ergebnisse zeigten sich nach der letzten Visite. Hier erhöhte sich der Score im Behandlungsareal von initial 1,95 (V1) auf 7,6 (V5) und im Kontrollareal von initial 2,24 (V1) auf 6,57 (V5). Bei V3, V4 und V5 zeigte sich eine signifikant (adj. p-value <0,001) bessere klinische Bewertung des Behandlungsareals im Vergleich zum Kontrollareal.

Bei der Befragung der Patientenzufriedenheit wurde zum Zeitpunkt V5 in 10 Fällen kein Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollareal angegeben und in 19 Fällen wurde die Behandlungsseite zufriedener beurteilt als die Kontrollseite.

Schlussfolgerung: Speziell im angloamerikanischen Raum wird nach der Hautverpflanzung die Dermabrasion zur Verbesserung des kosmetischen Bildes empfohlen.

Diese Studie konnte zeigen, dass die fraktionierte CO₂-Lasertherapie als unblutige und schonende Alternativtherapie die Dermabrasion ersetzen kann. Es konnte anhand subjektiver und objektiver Evaluationsmethoden nachgewiesen werden, dass bei deutlich niedrigerem Nebenwirkungspotential nach fraktionierter Lasertherapie eine statistisch signifikante kosmetische Verbesserung im Vergleich zum Kontrollareal zu erreichen war. Weitere randomisierte, prospektive, kontrollierte Langzeitstudien werden benötigt.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Röthlin M. Haut und Weichteile. In: Largaidèr F., Hrsg. Checkliste Chirurgie. 11. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016: 799-800.
2. Eberlein A., Kimmig W., Dirschka, T., Hartwig R. Therapieprinzipien: Operative Dermatologie, Lasertherapie, Strahlentherapie. In: Dirschka T., Hartwig R., Oster-Schmidt C., Hrsg. Klinikleitfaden Dermatologie. 3. Auflage. München: Elsevier GmbH Urban&Fischer Verlag; 2011: 967-86.
3. Johnson TM, Ratner D, Nelson BR. Soft tissue reconstruction with skin grafting. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992;27(2 Pt 1):151-65.
4. Kaufmann R., Podda M., Landes E., Meissner M., Rapprich S. Standardtechniken in der operativen Dermatologie. In: Kaufmann R., Podda M., Landes E., Hrsg. Dermatologische Operationen: Farbatlas und Lehrbuch der Hautchirurgie. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011: 60-61.
5. Souza-Offtermatt G. Prinzipien der Operationstechnik. In: Souza-Offtermatt G., Staubach K-H., Sterk P., Udolph A., Hrsg. Intensivkurs Chirurgie. 1. Auflage. München: Elsevier GmbH Urban&Fischer Verlag; 2004: 42.
6. Housewright CD, Lenis A, Butler DF. Oscillating Electric Dermatome Use for Harvesting Split-Thickness Skin Grafts. *Dermatologic Surgery*. 2010;36(7):1179-82.
7. Schaller E. Plastische Chirurgie. In: Hirner A., Weise K., Hrsg. Chirurgie. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008: 817-18.
8. Ellerkamp V, Lieber J, Königs I, Reichert B, Möller M, Striepling E et al. Thermische Verletzungen im Kindesalter (Verbrennung, Verbrühung), AWMF Leitlinien, S2k Registernummer 006 - 128. AWMF Leitlinien. 2015:11-32.
9. Adams DC, Ramsey ML. Grafts in dermatologic surgery: Review and update on full- and split-thickness skin grafts, free cartilage grafts, and composite grafts. *Dermatologic Surgery*. 2005;31(8):1055-67.
10. Kim YJ, Kim MY, Lee PK, Kim HO, Park YM. Evaluation of natural change of skin function in split-thickness skin grafts by noninvasive bioengineering methods. *Dermatologic Surgery*. 2006;32(11):1358-63.
11. Wolfe JR. A New Method of Performing Plastic Operations. *British medical journal*. 1875;2(768):360-1.
12. Wolfe JR. On a New Method of Performing Plastic Operations. *British medical journal*. 1881;1(1055):426-7.
13. Muller W. [Split skin and full-thickness skin grafts]. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie: MKG*. 2000;4 (Suppl 1):314-21.
14. Bäumler W. Biophysikalische Grundlagen. In: Landthaler M., Hohenleutner U., Hrsg. Lasertherapie in der Dermatologie, Atlas und Lehrbuch. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006: 3-40.

15. Itzkan I., Bourgelais D.B.C. An Introduction to Lasers. In: Arndt K.A., Dover J.S., Olbricht S., Hrsg. Lasers in cutaneous and aesthetic surgery. 1. Auflage. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997: 11-25.
16. Zaret MM, Breinin GM, Schmidt H, Rippes H, Siegel IM, Solon LR. Ocular lesions produced by an optical maser (laser). *Science*. 1961;134(3489):1525-6.
17. Goldman L, Blaney DJ, Kindel DJ, Jr., Franke EK. Effect of the laser beam on the skin. Preliminary report. *The Journal of investigative dermatology*. 1963;40:121-2.
18. Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers in surgery and medicine*. 2004;34(5):426-38.
19. Alster TS. Cutaneous resurfacing with CO₂ and erbium: YAG lasers: preoperative, intraoperative, and postoperative considerations. *Plastic and reconstructive surgery*. 1999;103(2):619-32; discussion 33-4.
20. Fitzpatrick RE, Goldman MP. Advances in carbon dioxide laser surgery. *Clinics in dermatology*. 1995;13(1):35-47.
21. Omi T, Numano K. The Role of the CO₂ Laser and Fractional CO₂ Laser in Dermatology. *Laser therapy*. 2014;23(1):49-60.
22. Park SH, Kim DW, Jeong T. Skin-tightening effect of fractional lasers: comparison of non-ablative and ablative fractional lasers in animal models. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2012;65(10):1305-11.
23. Rosenberg GJ, Brito MA, Jr., Aportella R, Kapoor S. Long-term histologic effects of the CO₂ laser. *Plastic and reconstructive surgery*. 1999;104(7):2239-44; discussion 45-6.
24. Longo C, Galimberti M, De Pace B, Pellacani G, Bencini PL. Laser skin rejuvenation: epidermal changes and collagen remodeling evaluated by in vivo confocal microscopy. *Lasers Med Sci*. 2013;28(3):769-76.
25. Nanni CA, Alster TS. Complications of carbon dioxide laser resurfacing. An evaluation of 500 patients. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 1998;24(3):315-20.
26. Hunzeker CM, Weiss ET, Geronemus RG. Fractionated CO₂ laser resurfacing: our experience with more than 2000 treatments. *Aesthetic surgery journal / the American Society for Aesthetic Plastic surgery*. 2009;29(4):317-22.
27. Hantash BM, Bedi VP, Kapadia B, Rahman Z, Jiang K, Tanner H, et al. In vivo histological evaluation of a novel ablative fractional resurfacing device. *Lasers in surgery and medicine*. 2007;39(2):96-107.
28. Prignano F, Campolmi P, Bonan P, Ricceri F, Cannarozzo G, Troiano M, et al. Fractional CO₂ laser: a novel therapeutic device upon photobiomodulation of tissue remodeling and cytokine pathway of tissue repair. *Dermatologic therapy*. 2009;22:8-15.

29. Keagle JN, Welch WJ, Young DM. Expression of heat shock proteins in a linear rodent wound. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2001;9(5):378-85.
30. Nagata K, Saga S, Yamada KM. A Major Collagen-Binding Protein of Chick-Embryo Fibroblasts Is a Novel Heat-Shock Protein. *J Cell Biol*. 1986;103(1):223-9
31. Laubach HJ, Tannous Z, Anderson RR, Manstein D. Skin responses to fractional photothermolysis. *Lasers in surgery and medicine*. 2006;38(2):142-9.
32. Orringer JS, Kang S, Johnson TM, Karimipour DJ, Hamilton T, Hammerberg C, et al. Connective tissue remodeling induced by carbon dioxide laser resurfacing of photodamaged human skin. *Archives of dermatology*. 2004;140(11):1326-32.
33. Ross EV, Grossman MC, Duke D, Grevelink JM. Long-term results after CO₂ laser skin resurfacing: a comparison of scanned and pulsed systems. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;37(5 Pt 1):709-18.
34. Ortiz AE, Goldman MP, Fitzpatrick RE. Ablative CO₂ lasers for skin tightening: traditional versus fractional. *Dermatologic surgery*. 2014; 40 (Suppl 12):147-51
35. Rahman Z, MacFalls H, Jiang K, Chan KF, Kelly K, Tournas J, et al. Fractional deep dermal ablation induces tissue tightening. *Lasers in surgery and medicine*. 2009;41(2):78-86.
36. Laubach H, Chan HH, Rius F, Anderson RR, Manstein D. Effects of skin temperature on lesion size in fractional photothermolysis. *Lasers in surgery and medicine*. 2007;39(1):14-8.
37. Helbig D, Bodendorf MO, Grunewald S, Kendler M, Simon JC, Paasch U. Immunohistochemical investigation of wound healing in response to fractional photothermolysis. *Journal of biomedical optics*. 2009;14(6):064044.
38. Lennox F.G. Shrinkage of collagen. *Biochimica et Biophys Acta*. 1949;3:170-87.
39. Rossmann C, Garrett-Mayer E, Rattay F, Haemmerich D. Dynamics of tissue shrinkage during ablative temperature exposures. *Physiological measurement*. 2014;35(1):55-67.
40. Grunewald S, Bodendorf MO, Simon JC, Paasch U. Update dermatologic laser therapy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2011;9(2):146-59.
41. Collawn SS. Skin tightening with fractional lasers, radiofrequency, Smartlipo. *Annals of plastic surgery*. 2010;64(5):526-9.
42. Geraghty LN, Biesman B. Clinical evaluation of a single-wavelength fractional laser and a novel multi-wavelength fractional laser in the treatment of photodamaged skin. *Lasers in surgery and medicine*. 2009;41(6):408-16.
43. Clementoni MT, Gilardino P, Muti GF, Beretta D, Schianchi R. Non-sequential fractional ultrapulsed CO₂ resurfacing of photoaged facial skin: preliminary clinical report. *Journal of cosmetic and laser therapy*. 2007;9(4):218-25.

44. Alexiades-Armenakas M, Sarnoff D, Gotkin R, Sadick N. Multi-center clinical study and review of fractional ablative CO₂ laser resurfacing for the treatment of rhytides, photoaging, scars and striae. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2011;10(4):352-62.
45. Kohl E, Meierhofer J, Koller M, Zeman F, Groesser L, Karrer S, et al. Fractional carbon dioxide laser resurfacing of rhytides and photoaged skin--a prospective clinical study on patient expectation and satisfaction. *Lasers in surgery and medicine*. 2015;47(2):111-9.
46. Karsai S, Czarnecka A, Junger M, Raulin C. Ablative fractional lasers (CO₂) and Er:YAG): a randomized controlled double-blind split-face trial of the treatment of peri-orbital rhytides. *Lasers Surg Med*. 2010;42(2):160-7.
47. Kohl E, Meierhofer J, Koller M, Zeman F, Klein A, Hohenleutner U, et al. Fractional carbon dioxide laser resurfacing of rhytides and photoageing: a prospective study using profilometric analysis. *The British journal of dermatology*. 2014;170(4):858-65.
48. Sasaki GH, Travis HM, Tucker B. Fractional CO₂ laser resurfacing of photoaged facial and non-facial skin: histologic and clinical results and side effects. *Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology*. 2009;11(4):190-201.
49. Jared Christophe J, Elm C, Endrizzi BT, Hilger PA, Zelickson B. A randomized controlled trial of fractional laser therapy and dermabrasion for scar resurfacing. *Dermatologic surgery*. 2012;38(4):595-602.
50. Scrimali L, Lomeo G, Nolfo C, Pompili G, Tamburino S, Catalani A, et al. Treatment of hypertrophic scars and keloids with a fractional CO₂ laser: a personal experience. *Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology*. 2010;12(5):218-21.
51. Weiss ET, Chapas A, Brightman L, Hunzeker C, Hale EK, Karen JK, et al. Successful treatment of atrophic postoperative and traumatic scarring with carbon dioxide ablative fractional resurfacing: quantitative volumetric scar improvement. *Archives of dermatology*. 2010;146(2):133-40.
52. Walgrave SE, Ortiz AE, MacFalls HT, Elkeeb L, Truitt AK, Tournas JA, et al. Evaluation of a novel fractional resurfacing device for treatment of acne scarring. *Lasers in surgery and medicine*. 2009;41(2):122-7.
53. Chapas AM, Brightman L, Sukal S, Hale E, Daniel D, Bernstein LJ, et al. Successful treatment of acneiform scarring with CO₂ ablative fractional resurfacing. *Lasers in surgery and medicine*. 2008;40(6):381-6.
54. Haedersdal M. Fractional ablative CO₂ laser resurfacing improves a thermal burn scar. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(11):1340-1.
55. Serowka KL, Saedi N, Dover JS, Zachary CB. Fractionated ablative carbon dioxide laser for the treatment of rhinophyma. *Lasers in surgery and medicine*. 2014;46(1):8-12.
56. Yang YJ, Lee GY. Treatment of Striae Distensae with Nonablative Fractional Laser versus Ablative CO₂ Fractional Laser: A Randomized Controlled Trial. *Annals of dermatology*. 2011;23(4):481-9.

57. Shin JU, Roh MR, Rah DK, Ae NK, Suh H, Chung KY. The effect of succinylated atelocollagen and ablative fractional resurfacing laser on striae distensae. *The Journal of dermatological treatment*. 2011;22(2):113-21.
58. Rokhsar CK, Fitzpatrick RE. The treatment of melasma with fractional photothermolysis: a pilot study. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2005;31(12):1645-50.
59. Li H, Zhao W, Zheng X. [Histological change of keratinocyte in full-thickness skin autograft and its effect on hyperpigmentation of the graft]. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery*. 1997;11(2):72-5.
60. Horn W. On the long-term behavior of grafts of meshed skin. *J Dermatol Surg Oncol*. 1980;6(11):946-8.
61. Bock O, Schmid-Ott G, Malewski P, Mrowietz U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Archives of dermatological research*. 2006;297(10):433-8.
62. Brown BC, McKenna SP, Siddhi K, McGrouther DA, Bayat A. The hidden cost of skin scars: quality of life after skin scarring. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2008;61(9):1049-58.
63. Hansen ELE, Clarke A, Austin-Parsons N, Butler PEM. The psychological impact of split-thickness skin grafts. *Journal of wound care*. 2012;21(10):490-7.
64. Robinson JK. Improvement of the appearance of full-thickness skin grafts with dermabrasion. *Archives of dermatology*. 1987;123(10):1340-5.
65. Larrabee W.F., Sherris D.A. Fundamental techniques. In: Larrabee W.F., Sherris D.A., Hrsg. *Principles of facial reconstruction*. 2. Auflage. New York: Georg Thieme Verlag; 2009: 34.
66. Bjorn M, Stausbol-Gron B, Braae Olesen A, Hedelund L. Treatment of acne scars with fractional CO₂ laser at 1-month versus 3-month intervals: an intra-individual randomized controlled trial. *Lasers in surgery and medicine*. 2014;46(2):89-93.
67. Le Pillouer PA, Casanova D. Scarring process after induced dermabrasion. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2002;10(2):113-5.
68. Clementoni MT, Lavagno R, Catenacci M, Kantor R, Mariotto G, Shvets I. 3D in vivo optical skin imaging for intense pulsed light and fractional ablative resurfacing of photodamaged skin. *Facial plastic surgery clinics of North America*. 2011;19(4):737-57, x.Review
69. ANTERA 3D Benutzerhandbuch Miravex Limited. 2011.4.
70. Anderson RR, Parrish JA. The optics of human skin. *The Journal of investigative dermatology*. 1981;77(1):13-9.
71. Horn BKP. Obtaining Shape from Shading Information. chapter 4 in *The Psychology of Computer Vision*, Winston, P H (Ed), McGraw-Hill, New York. April 1975:115-55.

72. Collins TJ. ImageJ for microscopy. *BioTechniques*. 2007;43(Suppl 1):25-30.
73. Berking C, Hauschild A, Kolbl O, Mast G, Gutzmer R. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014;111(22):389-95.
74. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2005;353(21):2262-9.
75. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *The British journal of dermatology*. 2007;157 (Suppl 2):47-51.
76. Stephan FE HM, Helou JF, Tohme RG, Tomb RR. Fractional CO₂ laser treatment for a skin graft. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2015;1-7.
77. Hyungwoo Yoon, Yoon-kyu Chung and Jiye Kim. Efficacy of Early Application of Ablative Fractional CO₂ Laser on Secondary Skin Contracture after Skin Graft Arch Aesthetic Plast Surg 2014;20 (2)(20 (2)):114-9.
78. Hedelund L, Haak CS, Togsverd-Bo K, Bogh MK, Bjerring P, Haedersdal M. Fractional CO₂ laser resurfacing for atrophic acne scars: a randomized controlled trial with blinded response evaluation. *Lasers in surgery and medicine*. 2012;44(6):447-52.
79. Shumaker PR, Kwan JM, Landers JT, Uebelhoer NS. Functional improvements in traumatic scars and scar contractures using an ablative fractional laser protocol. *J Trauma Acute Care*. 2012;73:116-21.
80. Vrijman C, van Drooge AM, Limpens J, Bos J, van der Veen W, Spuls P, et al. Laser and Intense Pulsed Light Therapy for the Treatment of Hypertrophic Scars: A Systematic Review. *Br J Dermatol*. 2011;165(5):934-43
81. van Drooge AM, Vrijman C, van der Veen W, Wolkerstorfer A. A Randomized Controlled Pilot Study on Ablative Fractional CO₂ Laser for Consecutive Patients Presenting With Various Scar Types. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2015;41(3):371-7.
82. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Molecular medicine*. 2011;17(1-2):113-25.
83. Majid I, Imran S. Fractional CO₂ Laser Resurfacing as Monotherapy in the Treatment of Atrophic Facial Acne Scars. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2014;7(2):87-92.
84. Hantash BM, Bedi VP, Sudireddy V, Struck SK, Herron GS, Chan KF. Laser-induced transepidermal elimination of dermal content by fractional photothermolysis. *Journal of biomedical optics*. 2006;11(4):041115.
85. Katz TM, Goldberg LH, Firoz BF, Friedman PM. Fractional photothermolysis for the treatment of postinflammatory hyperpigmentation. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2009;35(11):1844-8.

86. Oram Y, Akkaya AD. Refractory Postinflammatory Hyperpigmentation Treated Fractional CO₂ Laser. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2014;7(3):42-4.
87. Petrov A. Efficiency of Carbon Dioxide Fractional Laser in Skin Resurfacing. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2016;4(2):271-6.
88. Peltonen J, Hsiao LL, Jaakkola S, Sollberg S, Aumailley M, Timpl R, et al. Activation of collagen gene expression in keloids: co-localization of type I and VI collagen and transforming growth factor-beta 1 mRNA. *The Journal of investigative dermatology*. 1991;97(2):240-8.
89. Rudolph R. Wide spread scars, hypertrophic scars, and keloids. *Clinics in plastic surgery*. 1987;14(2):253-60.
90. English RS, Shenefelt PD. Keloids and hypertrophic scars. *Dermatologic surgery*. 1999;25(8):631-8.
91. Younai S, Venters G, Vu S, Nichter L, Nimni ME, Tuan TL. Role of growth factors in scar contraction: an in vitro analysis. *Annals of plastic surgery*. 1996;36(5):495-501.
92. Nowak KC, McCormack M, Koch RJ. The effect of superpulsed carbon dioxide laser energy on keloid and normal dermal fibroblast secretion of growth factors: a serum-free study. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;105(6):2039-48.
93. Jung JY, Lee JH, Ryu DJ, Lee SJ, Bang D, Cho SB. Lower-fluence, higher-density versus higher-fluence, lower-density treatment with a 10,600-nm carbon dioxide fractional laser system: a split-face, evaluator-blinded study. *Dermatologic surgery*. 2010;36(12):2022-9.
94. Ozog DM, Liu A, Chaffins ML, Ormsby AH, Fincher EF, Chipps LK, et al. Evaluation of clinical results, histological architecture, and collagen expression following treatment of mature burn scars with a fractional carbon dioxide laser. *JAMA dermatology*. 2013;149(1):50-7.
95. Shamsaldeen O, Peterson JD, Goldman MP. The adverse events of deep fractional CO₂: a retrospective study of 490 treatments in 374 patients. *Lasers in surgery and medicine*. 2011;43(6):453-6.
96. Grunewald S, Bodendorf M, Illes M, Kendler M, Simon JC, Paasch U. In vivo wound healing and dermal matrix remodelling in response to fractional CO₂ laser intervention: clinicopathological correlation in non-facial skin. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2011;27(8):811-8.
97. Campbell TM, Goldman MP. Adverse events of fractionated carbon dioxide laser: review of 373 treatments. *Dermatologic surgery*. 2010;36(11):1645-50.
98. Fife DJ, Fitzpatrick RE, Zachary CB. Complications of fractional CO₂ laser resurfacing: four cases. *Lasers in surgery and medicine*. 2009;41(3):179-84.

99. Ardeshirpour F, Shaye DA, Hilger PA. Improving Posttraumatic Facial Scars. *Otolaryng Clin N Am.* 2013;46(5):867-81.
100. Lanoue J, Goldenberg G. Acne Scarring: A Review of Cosmetic Therapies. *Cutis.* 2015;95(5):276-81.
101. Surowitz JB, Shockley WW. Enhancement of Facial Scars With Dermabrasion. *Facial plastic surgery clinics of North America.* 2011;19(3):517-25.
102. Mandy SH. Tretinoin in the preoperative and postoperative management of dermabrasion. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1986;15(4 Pt 2):878-9, 88-9.
103. Smith JE. Dermabrasion. *Facial plastic surgery : FPS.* 2014;30(1):35-9.
104. Cameli N, Mariano M, Serio M, Ardigo M. Preliminary Comparison of Fractional Laser with Fractional Laser Plus Radiofrequency for the Treatment of Acne Scars and Photoaging. *Dermatologic Surgery.* 2014;40(5):553-61.

8 ANHANG

8.1 Case Report Form



Case Report Form

Final Version 1.0 vom 05.12.2011

Studie:

**„Prospective, mono-centric, one-armed, randomized, controlled
(side to side comparison) trial for fractional carbon dioxide laser
treatment of new surgical full-thickness and split-thickness skin
grafts“**

Patienten-Nummer:	1_1_1_1 (001-030) konsekutiv aufsteigend)
-------------------	---

PATIENTEN-NR.: 1_1_1_1
SCREENING

DATUM DER SCREENING VISITE: 1_1.1_1.12101_1_1

SCREENING

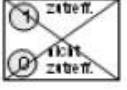
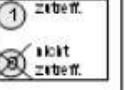
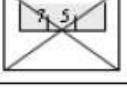
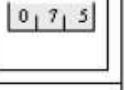
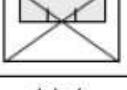
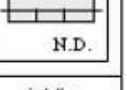
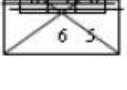
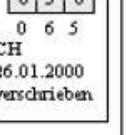
Studienplan

Zeit	(-28) - 0 d	0 d	(-1 w) - 4w - (+4w)	2(± 4w)	2(± 8 w)	2(± 8 w) 12months after visit
				2 months after visit	6 months after visit	
Visite	Screening	1	2	3	4	5
Einwilligungserklärung	X					
Prüfung der Einschluss- / Ausschlusskriterien	X	X (falls nicht bei Screening erfolgt)				
Studienbehandlung		X	X			
Klinische Evaluation und Fotodokumentation	X	X (falls nicht bei Screening erfolgt)	X	X	X	X
3 D in vivo Analyse der Haut	X	X (falls nicht bei Screening erfolgt)		X	X	X(opt.)
Lokale Reaktionen			X	X	X	X(opt.)
Patientenzufriedenheit	X	X (falls nicht bei Screening erfolgt)	X	X	X	X
DLOJ Fragebogen	X	X (falls nicht bei Screening erfolgt)	X	X	X	X

HINWEISBLATT

Sehr geehrte Prüfärztin, sehr geehrter Prüfarzt,

die folgenden Regeln zum Ausfüllen der Erhebungsbögen erleichtern die Dokumentation und die anschließende Erfassung der Studiendaten.

1. Benutzen Sie bitte grundsätzlich einen schwarzen Kugelschreiber zum Ausfüllen der Bögen und schreiben Sie immer leserlich in Blockschrift.	falsch 	richtig 
2. Kreuzen Sie Fragen mit kodierten Antworten bitte grundsätzlich an.	falsch 	richtig 
3. Tragen Sie mehrstellige Ziffern immer rechtsbündig ein und füllen Sie führende Leerstellen mit Nullen auf.	falsch 	richtig 
4. Geben Sie Fehlwerte (z.B. ein Laborparameter wurde nicht untersucht, jedoch auch bei anderen Gründen) folgendermaßen an: N.D. (not done = nicht durchgeführt)	falsch 	richtig 
5. Bitte führen Sie Korrekturen folgendermaßen durch: - Bitte benutzen Sie kein Tipp-Ex. - Falscheintrag leserlich streichen. - Neben den Falscheintrag die Korrektur setzen. - Korrektur mit Kürzel und Datum abzeichnen, ggf. Grund für Änderung dokumentieren.	falsch 	richtig 

1 Einwilligung

PATIENTEN-NR.:
SCREENING

DATUM DER **SCREENING VISITE**: . . 0

Schriftliche Einverständniserklärung, unterschrieben vor oder zur Screening-Visite durch den Patienten:

Datum der Einwilligung: . . (Format: tt.mm.jjjj)

2 Anamnese

Datum (Format: tt.mm.jjjj) der Operation und Diagnose

 . . _____

 . . _____

3 Demographische Faktoren

Geburtsdatum: . . (Format: tt.mm.jjjj)

Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Screening-Visite: (Jahre)

Hauttyp I-VI (nach Fitzpatrick)?

- I
- II
- III
- IV
- V
- VI

PATIENTEN-NR.: I_I_I_I
SCREENING

DATUM DER **SCREENING VISITE**: I_I_I_I_I_20I_I_I

4 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium	JA	NEIN
1. Unterschriebene Einverständniserklärung vor oder zur Screening Visite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Kaukasischer Patient/in	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Alter \geq 18 Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Vollhaut- oder Spalthauttransplantat innerhalb der letzten 3 – 8 Wochen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Durchmesser der Hauttransplantation \geq 2cm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

⇒ Um in die Studien eingeschlossen werden zu können, müssen alle
Einschlusskriterien mit JA beantwortet sein!



EXCLUSION

PATIENTEN-NR.: I_I_I_I
SCREENING

DATUM DER **SCREENING VISITE**: I_I_I_I_20I_I_I

Ausschlusskriterium	JA	NEIN
 Nicht eingehielte Hauttransplantate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Schwangerschaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Hautkrankheiten die die Evaluation der Studienbehandlung beeinflussen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Unfähigkeit, den Inhalt der Studie zu verstehen und eine gültige Einverständniserklärung abzugeben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Verdacht auf unzureichende Mitarbeit/ Incompliance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Durchmesser der Hauttransplantation < 2cm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Hauttyp V oder VI nach Fitzpatrick	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

⇒ Um in die Studien eingeschlossen werden zu können, müssen alle
Ausschlusskriterien mit NEIN beantwortet sein!



EXCLUSION

PATIENTEN-NR.: I_I_I_I

DATUM DES SCREENINGS : I_I_I_I.I_I_I.I2I0I_I_I

5 Photodokumentation

Photodokumentation

Übersichtsaufnahme

keine Photodokumentation, *Begründung:* _____

7 Analyse der Mikrostruktur

Analyse der Mikrostruktur

erfolgt

nicht erfolgt, *Begründung:* _____

6 DLQI

DLQI Fragebogen ausgefüllt: nein ja

⇒ *wenn nein, Begründung erforderlich:* _____

Ich versichere, dass die CRF-Seiten der Screening Visite nach bestem Wissen vollständig und gewissenhaft ausgefüllt worden sind.

I_I_I_I.I_I_I_I

Ort

Datum (tt/mm/jj)

Unterschrift Prüfarzt

Name in Blockschrift

Visite 1 muss am Tag der Screening Visite oder bis zu 28 Tage später stattfinden.

- 1 Kontrolle aller Ein- und Ausschlusskriterien (entfällt falls Visite 1 und Screening am gleichen Tag)

Einschlusskriterium	JA	NEIN
1. Unterschriebene Einverständniserklärung vor oder zur Screening Visite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Kaukasischer Patient/in	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Alter \geq 18 Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Vollhaut- oder Spalthauttransplantat innerhalb der letzten 3 – 8 Wochen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Durchmesser der Hauttransplantation \geq 2cm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

⇒ Um in die Studien eingeschlossen werden zu können, müssen alle Einschlusskriterien mit JA beantwortet sein!



EXCLUSION

PATIENTEN-NR.: I_I_I_I

DATUM VON VISITE 1: I_I_I_I_I_I_20I_I

Ausschlusskriterium	JA	NEIN
 Nicht eingehielte Hauttransplantate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Schwangerschaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Hautkrankheiten die die Evaluation der Studienbehandlung beeinflussen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Unfähigkeit, den Inhalt der Studie zu verstehen und eine gültige Einverständniserklärung abzugeben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Verdacht auf unzureichende Mitarbeit/ Incompliance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Durchmesser der Hauttransplantation < 2cm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Hauttyp V oder VI nach Fitzpatrick	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

⇒ Um in die Studien eingeschlossen werden zu können, müssen alle
Ausschlusskriterien mit NEIN beantwortet sein!

↓
EXCLUSIO

2 Photodokumentation

Photodokumentation

Übersichtsaufnahme

keine Photodokumentation, Begründung: _____

3 Analyse der Mikrostruktur

Analyse der Mikrostruktur

erfolgt

nicht erfolgt, Begründung: _____

PATIENTEN-NR.: I_I_I_I

DATUM VON **VISITE 1**: I_I_I_I_I_20I_I_I

4 Randomisation

Umschlag-Nr:

Behandlung

- lateral medial
 kranial kaudal

Kontrolle

- lateral medial
 kranial kaudal

5 Evaluation

Behandlungsareal

Anpassung des Hauttransplantats an das umgebene Hautareal:

- 0: keine Anpassung
 1: wenig Anpassung
 2: noch zufriedenstellende Anpassung
 3: weitgehende Anpassung
 4: völlige Anpassung

Narbenkontur

- hypertroph
 atroph

Pigmentierung

- 0: homogen pigmentierte Haut
 1: leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen
 2: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen
 3: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen, oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in großen Arealen, oder starke Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen
 4: Hyperpigmentierung oder Hypopigmentierung stärker als 3

PATIENTEN-NR.: I_I_I_I

DATUM VON VISITE 1: I_I_I_I_I_I_210I_I_I

Kontrollareal

Anpassung des Hauttransplantats an das umgebene Hautareal:

- 0: keine Anpassung
- 1: wenig Anpassung
- 2: noch zufriedenstellende Anpassung
- 3: weitgehende Anpassung
- 4: völlige Anpassung

Narbenkontur

- hypertroph
- atroph

Pigmentierung

- 0: homogen pigmentierte Haut
- 1: leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen
- 2: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen
- 3: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen, oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in großen Arealen, oder starke Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen
- 4: Hyperpigmentierung oder Hypopigmentierung stärker als 3

6 DLQI und Patientenzufriedenheit

DLQI Fragebogen ausgefüllt: nein ja

⇒ wenn nein, Begründung erforderlich: _____

Patientenzufriedenheit

Behandlungsareal:

- Sehr zufrieden
- Zufrieden
- Mäßig zufrieden
- Unzufrieden

PATIENTEN-NR.: I_I_I_I

DATUM VON **VISITE 1**: I_I_I_I_I_I_20I_I_I

Kontrollareal:

- Sehr zufrieden
- Zufrieden
- Mäßig zufrieden
- Unzufrieden

7 Behandlung

Verwendete Dosis: [mJ]

Verwendete Pulsdauer: [ms]

Punkte: [points/cm²]

Punkte insgesamt:

Kühlung: (Stufe)

Beginn der Behandlung (Uhrzeit): I_I_I:I_I_I (Uhr)

Ende der Behandlung (Uhrzeit): I_I_I:I_I_I (Uhr)

8 Nebenwirkungen der Behandlung

Schmerzen: nein ja \Rightarrow wenn ja, bitte spezifizieren:

0 = keine Schmerzen, 10 = unerträgliche Schmerzen

0 | _____ Wert: I_I_I

(VAS des Schmerzes, durch Patienten auszufüllen)

Hinweis auf Notwendigkeit des vierwöchigen UV-Schutzes erfolgt? nein ja

Hinweis auf Unterlassen manueller Reize wie Kratzen erfolgt? nein ja

Ich versichere, dass die CRF-Seiten der Visite 1 nach bestem Wissen vollständig und gewissenhaft ausgefüllt worden sind.

I_I_I_I_I_I_I

Ort

Datum (tt/mm/jj)

Unterschrift Prüfarzt

Name in Blockschrift

PATIENTEN-NR.: 1_1_1_1

DATUM DER **VISITE 2**: 1_1_1_1_201_1

VISITE 2

Visite 2 muss 4 Wochen (3 –8 Wochen) nach Visite 1 stattfinden.

1 Lokale Reaktionen (retrospektive Beurteilung durch den Patienten)

Behandlungsareal

Krusten

- 0: keine
- 1: leicht
- 2: mäßig
- 3: schwer
- 4: sehr schwer

Beginn:

Dauer:

Nässen

- 0: kein
- 1: leicht
- 2: mäßig
- 3: schwer
- 4: sehr schwer

Beginn:

Dauer:

Rötung

- 0: keine
- 1: leicht
- 2: mäßig
- 3: schwer
- 4: sehr schwer

Dauer:

Schwellung

- 0: keine
- 1: leicht
- 2: mäßig
- 3: schwer
- 4: sehr schwer

Dauer:

PATIENTEN-NR.: 1_1_1_1

Weitere Lokalreaktionen:

Kontrollareal

Krusten

- 0: keine
 - 1: leicht
 - 2: mäßig
 - 3: schwer
 - 4: sehr schwer

Beginn:

Dauer:

Nässen

0: kein

- 1: leicht
 - 2: mäßig
 - 3: schwer
 - 4: sehr schwer

Beginn:

Dauer:

Rötung

- 0: keine
 - 1: leicht
 - 2: mäßig
 - 3: schwer
 - 4: sehr schwer

Dauer:

Schwellung

- 0: keine
 - 1: leicht
 - 2: mäßig
 - 3: schwer
 - 4: sehr schwer

Dauer-

Weitere Lokalreaktionen:

2 Photodokumentation

Photodokumentation

- Übersichtsaufnahme
 - keine Photodokumentation, *Begründung:*

3 Analyse der Mikrostruktur

Analyse der Mikrostruktur

- erfolgt
 - nicht erfolgt, *Begründung:*

4 Evaluation

Behandlungsareal

Anpassung des Hauttransplantats an das umgebene Hautareal:

- 0: keine Anpassung
 - 1: wenig Anpassung
 - 2: noch zufriedenstellende Anpassung
 - 3: weitgehende Anpassung
 - 4: völlige Anpassung

Narbenkontur

- hypertroph

Pigmentierung

- 0: homogen pigmentierte Haut
 - 1: leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen
 - 2: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen

PATIENTEN-NR.: 1_1_1_1

DATUM DER VISITE 2: 11.11.2010 VISITE 2

VISITE 2

- 3: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen, oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in großen Arealen, oder starke Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen
 - 4: Hyperpigmentierung oder Hypopigmentierung stärker als 3

Kontrolllareal

Anpassung des Hauttransplantats an das umgebene Hautareal:

- 0: keine Anpassung
 - 1: wenig Anpassung
 - 2: noch zufriedenstellende Anpassung
 - 3: weitgehende Anpassung
 - 4: völlige Anpassung

Narbenkontur

- hypertroph
 - atroph

Pigmentierung

- 0: homogen pigmentierte Haut
 - 1: leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen
 - 2: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen
 - 3: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen, oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in großen Arealen, oder starke Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen
 - 4: Hyperpigmentierung oder Hypopigmentierung stärker als 3

5 DLQI und Patientenzufriedenheit

DLQI Fragebogen ausgefüllt: nein ja

⇒ wenn nein, Begründung erforderlich:

Patientenzufriedenheit

Behandlungsareal:

PATIENTEN-NR.: 1 1 1 1

DATUM DER VISITE 2: 11.11.2011 VISITE 2

- Sehr zufrieden
 - Zufrieden
 - Mäßig zufrieden
 - Unzufrieden

Kontrollareal:

- Sehr zufrieden
 - Zufrieden
 - Mäßig zufrieden
 - Unzufrieden

6 Behandlung

Verwendete Dosis: [mJ]
Verwendete Pulsdauer: [ms]
Punkte: [points/cm²]
Punkte insgesamt:
Kühlung: (Stufe)
Beginn der Behandlung (Uhrzeit): _:_:_ (U)
Ende der Behandlung (Uhrzeit): _:_:_ (U)

7 Nebenwirkungen der Behandlung

Schmerzen: nein ja \Rightarrow wenn ja, bitte spezifizieren:

0 = keine Schmerzen, 10 = unerträgliche Schmerzen

0 Wert: 111

(VAS des Schmerzes, durch Patienten auszufüllen)

Hinweis auf Notwendigkeit des vierwöchigen UV-Schutzes erfolgt? nein ja

Hinweis auf Unterlassen manueller Reize wie Kratzen erfolgt? nein ja

Hinweis auf Notwendigkeit des 4-wöchigen UV-Schutzes erfolgt? nein ja

Ich versichere, dass die CRF-Seiten der Visite 2 nach bestem Wissen vollständig und gewissenhaft ausgefüllt worden sind.

1000

1111111111

1000

Visite 3 muss 2 Monate (4 bis 12 Wochen) nach Visite 2 stattfinden.

8 Lokale Reaktionen (retrospektive Beurteilung durch den Patienten)

Behandlungsareal

Krusten

- 0: keine
- 1: leicht
- 2: mäßig
- 3: schwer
- 4: sehr schwer

Beginn:

Dauer:

Nässen

- 0: kein
- 1: leicht
- 2: mäßig
- 3: schwer
- 4: sehr schwer

Beginn:

Dauer:

Rötung

- 0: keine
- 1: leicht
- 2: mäßig
- 3: schwer
- 4: sehr schwer

Dauer:

Schwellung

- 0: keine
- 1: leicht
- 2: mäßig
- 3: schwer

PATIENTEN-NR.: 1 1 1 1

DATUM DER VISITE 3: 11.11.2011 VISITE 3

4: sehr schwer

Dauer:

Weitere Lokalreaktionen:

Kontrollareal Krusten

- 0: keine
 - 1: leicht
 - 2: mäßig
 - 3: schwer
 - 4: sehr schwer

Beginn:

Dauer:

Nässen

- 0: kein
 - 1: leicht
 - 2: mäßig
 - 3: schwer
 - 4: sehr schwer

Beginning

Dauer:

Rötung

- 0: keine
 - 1: leicht
 - 2: mäßig
 - 3: schwer
 - 4: sehr schwer

Dauer:

Schwellung

- 0: keine
 - 1: leicht
 - 2: mäßig
 - 3: schwer
 - 4: sehr schwer

PATIENTEN-NR.: I_I_I_I DATUM DER VISITE 3: I_I_I_I_201_I VISITE 3

Dauer:

Weitere Lokalreaktionen:

9 Photodokumentation

Photodokumentation

- Übersichtsaufnahme
 - keine Photodokumentation, *Begründung:*

10 Analyse der Mikrostruktur

Analyse der Mikrostruktur

- erfolgt
 nicht erfolgt, Begründung: _____

11 Evaluation

Behandlungsareal

Anpassung des Hauttransplantats an das umgebene Hautareal:

- 0: keine Anpassung
 - 1: wenig Anpassung
 - 2: noch zufriedenstellende Anpassung
 - 3: weitgehende Anpassung
 - 4: völlige Anpassung

Narbenkontur

- hypertroph

Pigmentierung

- 0: homogen pigmentierte Haut
 - 1: leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen

PATIENTEN-NR.: I_I_I_I

DATUM DER VISITE 3: I_I_I_I_I_0210_I_I VISITE 3

2: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen

3: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen, oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in großen Arealen, oder starke Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen

4: Hyperpigmentierung oder Hypopigmentierung stärker als 3

Kontrollareal

Anpassung des Hauttransplantats an das umgebene Hautareal:

0: keine Anpassung

1: wenig Anpassung

2: noch zufriedenstellende Anpassung

3: weitgehende Anpassung

4: völlige Anpassung

Narbenkontur

hypertroph

atroph

Pigmentierung

0: homogen pigmentierte Haut

1: leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen

2: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen

3: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen, oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in großen Arealen, oder starke Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen

4: Hyperpigmentierung oder Hypopigmentierung stärker als 3

12 DLQI und Patientenzufriedenheit

DLQI Fragebogen ausgefüllt: nein ja

⇒ wenn nein, Begründung erforderlich: _____

PATIENTEN-NR.: I_I_I_I

DATUM DER **VISITE 3**: I_I.I.I_I.I.210I_I_I VISITE 3

Patientenzufriedenheit

Behandlungsareal:

- Sehr zufrieden
- Zufrieden
- Mäßig zufrieden
- Unzufrieden

Kontrollareal:

- Sehr zufrieden
- Zufrieden
- Mäßig zufrieden
- Unzufrieden

Ich versichere, dass die CRF-Seiten der Visite 3 nach bestem Wissen vollständig und gewissenhaft ausgefüllt worden sind.

_____ I_I.I_I.I_I_I_I

Ort

Datum (tt/mm/jj)

Unterschrift Prüfarzt

Name in Blockschrift

Visite 4 muss 6 Monate (+/- 8 Wochen) nach Visite 2 stattfinden.

1 Lokale Reaktionen (retrospektive Beurteilung durch den Patienten)

Behandlungsareal

Krusten

- 0: keine
- 1: leicht
- 2: mäßig
- 3: schwer
- 4: sehr schwer

Beginn:

Dauer:

Nässen

- 0: kein
- 1: leicht
- 2: mäßig
- 3: schwer
- 4: sehr schwer

Beginn:

Dauer:

Rötung

- 0: keine
- 1: leicht
- 2: mäßig
- 3: schwer
- 4: sehr schwer

Dauer:

Schwellung

- 0: keine
- 1: leicht
- 2: mäßig
- 3: schwer
- 4: sehr schwer

PATIENTEN-NR.: I_I_I_I

DATUM DER **VISITE 4**: I_I_I_I_I_20_I_I

VISITE 4

Dauer:

Weitere Lokalreaktionen:

Kontrollareal

Krusten

- 0: keine
- 1: leicht
- 2: mäßig
- 3: schwer
- 4: sehr schwer

Beginn:

Dauer:

Nässen

- 0: kein
- 1: leicht
- 2: mäßig
- 3: schwer
- 4: sehr schwer

Beginn:

Dauer:

Rötung

- 0: keine
- 1: leicht
- 2: mäßig
- 3: schwer
- 4: sehr schwer

Dauer:

Schwellung

- 0: keine
- 1: leicht
- 2: mäßig
- 3: schwer
- 4: sehr schwer

PATIENTEN-NR.: I_I_I_I

DATUM DER **VISITE 4**: I_I_I_I_I_I_20_I_I

VISITE 4

Dauer:

Weitere Lokalreaktionen:

2 Photodokumentation

Photodokumentation

- Übersichtsaufnahme
 keine Photodokumentation, *Begründung:* _____

3 Analyse der Mikrostruktur

Analyse der Mikrostruktur

- erfolgt
 nicht erfolgt, *Begründung:* _____

4 Evaluation

Behandlungsareal

Anpassung des Hauttransplantats an das umgebene Hautareal:

- 0: keine Anpassung
 1: wenig Anpassung
 2: noch zufriedenstellende Anpassung
 3: weitgehende Anpassung
 4: völlige Anpassung

Narbenkontur

- hypertroph
 atroph

Pigmentierung

- 0: homogen pigmentierte Haut
 1: leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen

2: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen

3: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen, oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in großen Arealen, oder starke Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen

4: Hyperpigmentierung oder Hypopigmentierung stärker als 3

Kontrollareal

Anpassung des Hauttransplantats an das umgebene Hautareal:

0: keine Anpassung

1: wenig Anpassung

2: noch zufriedenstellende Anpassung

3: weitgehende Anpassung

4: völlige Anpassung

Narbenkontur

hypertroph

atroph

Pigmentierung

0: homogen pigmentierte Haut

1: leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen

2: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen

3: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen, oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in großen Arealen, oder starke Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen

4: Hyperpigmentierung oder Hypopigmentierung stärker als 3

5 DLQI und Patientenzufriedenheit

DLQI Fragebogen ausgefüllt: nein ja

⇒ wenn nein, Begründung erforderlich: _____

PATIENTEN-NR.: I_I_I_I

DATUM DER **VISITE 4**: I_I_I_I_I_20I_I_I

VISITE 4

Patientenzufriedenheit

Behandlungsareal:

- Sehr zufrieden
- Zufrieden
- Mäßig zufrieden
- Unzufrieden

Kontrollareal:

- Sehr zufrieden
- Zufrieden
- Mäßig zufrieden
- Unzufrieden

PATIENTEN-NR.: 1_1_1_1

DATUM DER **VISITE 5**: 1_1_1_1_1.2101_1_1

VISITE 5

Visite 5 muss 12 Monate (□/- 8 Wochen) nach Visite 2 stattfinden

1 Evaluation

Behandlungsareal

Anpassung des Hauttransplantats an das umgebene Hautareal:

- 0: keine Anpassung
- 1: wenig Anpassung
- 2: noch zufriedenstellende Anpassung
- 3: weitgehende Anpassung
- 4: völlige Anpassung

Narbenkontur

- hypertroph
- atroph

Pigmentierung

- 0: homogen pigmentierte Haut
- 1: leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen
- 2: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen
- 3: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen, oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in großen Arealen, oder starke Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen
- 4: Hyperpigmentierung oder Hypopigmentierung stärker als 3

Kontrollareal

Anpassung des Hauttransplantats an das umgebene Hautareal:

- 0: keine Anpassung
- 1: wenig Anpassung
- 2: noch zufriedenstellende Anpassung
- 3: weitgehende Anpassung
- 4: völlige Anpassung

PATIENTEN-NR.: 1111

DATUM DER VISITE 5: 11.11.2011 VISITE 5

Narbenkontur

- hypertroph
 - atroph

Pigmentierung

- 0: homogen pigmentierte Haut
 - 1: leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen
 - 2: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen
 - 3: mäßige Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen, oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in großen Arealen, oder starke Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen
 - 4: Hyperpigmentierung oder Hypopigmentierung stärker als 3

2 Photodokumentation

Photodokumentation

- Übersichtsaufnahme
 - keine Photodokumentation. *Begründung:*

3 Analyse der Mikrostruktur (optional)

Analyse der Mikrostruktur

- erfolgt
 - nicht erfolgt. *Bearücksichtigen:*

4 DLO und Patientenzufriedenheit

DLQI Fragebogen ausgefüllt: nein ja

⇒ wenn nein: Begründung erforderlich:

Fragebogen zur Patientenzufriedenheit ausgefüllt: nein ja

⇒ wenn nein, Bearündung erforderlich:

PATIENTEN-NR.: 1_1_1

DATUM DER VISITE 5: 11.11.2011 VISITE 5

Ich versichere, dass die CRF-Seiten der Visite 5 nach bestem Wissen vollständig und gewissenhaft ausgefüllt worden sind.

Ort

Datum (tt/mm)

Unterschrift Prüfarzt

Name in Blockschrift

Der Bogen „Ungeplante Visite“ muss bei außerplanmäßigen Visiten des Patienten ausgefüllt werden.

Angaben zur Ungeplanten Visite

Datum der ungeplanten Visite: 1_1_1_1_1_1_1 (Format: tt.mm.jjjj)

Grund der ungeplanten Visite:

- Auftreten eines Adverse Events
- Dokumentation des klinischen Befundes
- Patient konnte an einer regulären Visite nicht teilnehmen
- Anderer Grund, *bitte spezifizieren:* _____

Ich versichere, dass die CRF-Seite der Ungeplanten Visite nach bestem Wissen vollständig und gewissenhaft ausgefüllt worden ist.

1_1_1_1_1_1

Ort _____ Datum (tt/mm/jj) _____

Unterschrift Prüfarzt _____

Name in Blockschrift _____

Der Studienabschlussbogen muss beim regulären, wie auch beim vorzeitigen Studienende ausgefüllt werden

1 Regulärer Studienabschluss

Hat der Patient alle Visiten der Studie abgeschlossen, wie im Protokoll spezifiziert?

nein ja

⇒ wenn ja, bitte spezifizieren:

Datum des regulären Studienabschlusses: I_I.I.I.I.I.I.I.I (Format: tt.mm.jjjj)

⇒ wenn nein, bitte unter „Vorzeitiger Studienabschluss“ spezifizieren.

1 Vorzeitiger Studienabschluss

Datum der letzten Visite: I_I.I.I.I.I.I.I.I (Format: tt.mm.jjjj)

Begründung:

- Patient hat sein Einverständnis zur Teilnahme zurückgezogen
- Patient hat nicht an den Kontrollvisiten teilgenommen
- Abbruch aufgrund eines Adverse Events, bitte spezifizieren: AE-Nr.: I_I_I
- Abbruch aufgrund eines Serious Adverse Events, bitte spezifizieren: SAE-Nr.: I_I_I
- Erhebliche Abweichung vom Studienprotokoll (Protokollverletzung)
- Nichterfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien, bitte spezifizieren: Nr. I_I_I
- Vorzeitige Beendigung der gesamten Studie
- Anderer Grund, bitte spezifizieren: _____

Ich versichere, dass die CRF-Seite des Studienabschlusses nach bestem Wissen vollständig und gewissenhaft ausgefüllt worden ist.

Ort _____ Datum (tt/mm/jj) _____ Unterschrift Prüfarzt _____ Name in Blockschrift _____

8.2 DLQI-Fragebogen

Fractional carbon dioxide laser
treatment of skin grafts

Visite



Klinikum der Universität Regensburg
Klinik und Poliklinik für Dermatologie, 93042 Regensburg

Patienten-Nummer: __

Name:

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR DERMATOLOGIE
Interdisziplinäres Hautkrebszentrum Ostbayern

QM-zertifiziert nach ISO 9001: 2008

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Landthaler

Regensburg, _____

Familienstand	Alter	Geschlecht	
Schulabschluss	Beruf	M	W

1. Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen **gejuckt**, hat **geschmerzt** oder **gebrannt**?

<input type="radio"/> Sehr	3	<input type="radio"/> Ziemlich	2	<input type="radio"/> Ein bisschen	1	<input type="radio"/> Überhaupt nicht	0
----------------------------	---	--------------------------------	---	------------------------------------	---	---------------------------------------	---

2. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den letzten 7 Tagen **verlegen** oder **befangen** gemacht?

<input type="radio"/> Sehr	3	<input type="radio"/> Ziemlich	2	<input type="radio"/> Ein bisschen	1	<input type="radio"/> Überhaupt nicht	0
----------------------------	---	--------------------------------	---	------------------------------------	---	---------------------------------------	---

3. Wie sehr hat Sie Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen bei **Einkäufen** oder bei **Haus- oder Gartenarbeit** behindert?

<input type="radio"/> Sehr	3	<input type="radio"/> Ziemlich	2	<input type="radio"/> Ein bisschen	1	<input type="radio"/> Überhaupt nicht	0	<input type="radio"/> Frage betrifft mich nicht
----------------------------	---	--------------------------------	---	------------------------------------	---	---------------------------------------	---	---

4. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der **Kleidung** (auch Kopfbedeckung) beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?

<input type="radio"/> Sehr	3	<input type="radio"/> Ziemlich	2	<input type="radio"/> Ein bisschen	1	<input type="radio"/> Überhaupt nicht	0
----------------------------	---	--------------------------------	---	------------------------------------	---	---------------------------------------	---

5. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre **Aktivitäten mit anderen Menschen** oder Ihre **Freizeitgestaltung** beeinflusst?

<input type="radio"/> Sehr	3	<input type="radio"/> Ziemlich	2	<input type="radio"/> Ein bisschen	1	<input type="radio"/> Überhaupt nicht	0	<input type="radio"/> Frage betrifft mich nicht
----------------------------	---	--------------------------------	---	------------------------------------	---	---------------------------------------	---	---

6. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, sportlich aktiv zu sein?									
<input type="radio"/> Sehr	3	<input type="radio"/> Ziemlich	2	<input type="radio"/> Ein bisschen	1	<input type="radio"/> Überhaupt nicht	0	<input type="radio"/> Frage betrifft mich nicht	0

7. Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, dass Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten?							
<input type="radio"/> Ja	3	<input type="radio"/> Nein	0	<input type="radio"/> Frage betrifft mich nicht			

Falls "nein", wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer beruflichen Tätigkeit bzw. Ihrem Studium gewesen?						
<input type="radio"/> Ziemlich	2	<input type="radio"/> Ein bisschen	1	<input type="radio"/> Überhaupt nicht	0	<input type="radio"/> Frage betrifft mich nicht

8. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem Partner, Freunden oder Verwandten verursacht?									
<input type="radio"/> Sehr	3	<input type="radio"/> Ziemlich	2	<input type="radio"/> Ein bisschen	1	<input type="radio"/> Überhaupt nicht	0	<input type="radio"/> Frage betrifft mich nicht	0

9. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr Liebesleben beeinträchtigt?								
<input type="radio"/> Sehr	3	<input type="radio"/> Ziemlich	2	<input type="radio"/> Ein bisschen	1	<input type="radio"/> Überhaupt nicht	0	<input type="radio"/> Frage betrifft mich nicht

10. Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z.B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde)?								
<input type="radio"/> Sehr	3	<input type="radio"/> Ziemlich	2	<input type="radio"/> Ein bisschen	1	<input type="radio"/> Überhaupt nicht	0	<input type="radio"/> Frage betrifft mich nicht

11. Wie sehr fühlten Sie sich in den vergangenen 7 Tagen ästhetisch von Hautbereichen beeinträchtigt, die im Vergleich zur Umgebung blasser waren (sogenannte "Hypopigmentierungen")?							
<input type="radio"/> Sehr	3	<input type="radio"/> Ziemlich	2	<input type="radio"/> Ein bisschen	1	<input type="radio"/> Überhaupt nicht	0

12. Wie stark fühlten Sie sich in den vergangenen 7 Tagen von Nässen und Sekretabsonderung der Wunde gestört?							
<input type="radio"/> Sehr	3	<input type="radio"/> Ziemlich	2	<input type="radio"/> Ein bisschen	1	<input type="radio"/> Überhaupt nicht	0

13. Wie sehr fühlten Sie sich in den vergangenen 7 Tagen ästhetisch durch die Therapie beeinträchtigt?							
<input type="radio"/> Sehr	3	<input type="radio"/> Ziemlich	2	<input type="radio"/> Ein bisschen	1	<input type="radio"/> Überhaupt nicht	0

14. Wie schätzen Sie die Zeitdauer ein, die die Abheilung Ihrer Hauterkrankung nach der Behandlung in Anspruch genommen hat?							
<input type="radio"/> Sehr lange	3	<input type="radio"/> Ziemlich lange	2	<input type="radio"/> Nicht lange	1	<input type="radio"/> Ganz kurz	0

15. Würden Sie sich mit diesem Verfahren noch einmal therapieren lassen?							
<input type="radio"/> Auf keinen Fall	3	<input type="radio"/> Eher nicht	2	<input type="radio"/> Ja, mit Einschränkungen	1	<input type="radio"/> Auf jeden Fall	0

16. Würden Sie dieses Therapieverfahren weiterempfehlen?					
<input type="radio"/> Nein	1	<input type="radio"/> Ja	0		

17. Haben Sie Angst vor einer weiteren Verschlechterung bzw. einem erneutem Auftretender Hauterkrankung?							
<input type="radio"/> Auf jeden Fall	3	<input type="radio"/> Ja, mit Einschränkungen	2	<input type="radio"/> Eher nicht	1	<input type="radio"/> Auf keinen Fall	0

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

8.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, die mit ihrer Unterstützung zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Landthaler und Herrn Prof. Dr. Berneburg für die Möglichkeit der Durchführung dieser Promotionsarbeit an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie der Universitätsklinik Regensburg.

Großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hohenleutner für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Gutachtens.

Für die Bereitschaft, die fakultätsinterne Betreuung und Vertretung dieser Arbeit zu übernehmen danke ich Frau Dr. Elisabeth Kohl. Besonders danke ich ihr für die freundliche Betreuung sowie Unterstützung während der praktischen Ausführung dieser klinischen Studie.

Mein ganz besonderes Dankeschön gilt Frau Dr. Hohenleutner, die mir vor allem während der Anfertigung der Dissertation behilflich war. Hervorheben möchte ich dabei ihr großes Engagement und die zahlreichen Anregungen bei der Klärung von Problemen. Ihre wegweisenden Ideen haben wesentlich zum Erstellen der Arbeit beigetragen.

Vielen Dank auch an Herrn Zeman, der mir bei der statistischen Auswertung der Daten behilflich war und mir viel Arbeit abgenommen hat.

Abschließend möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie und meinem Partner Thomas bedanken. Danke für die Ausdauer, Ruhe, Geduld und Motivation. Ein ganz herzlicher Dank geht an meine Eltern, die mir das Studium der Zahnmedizin ermöglichten und mir jederzeit liebevoll und unterstützend zur Seite standen. Ganz besonderer Dank dafür, dass sie immer das Beste für mich tun und alles Erdenkliche bereit sind, dafür zu geben.

8.4 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungspersonen (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

Unterschrift