Einsatzmöglichkeiten der fraktionalen Lasertherapie in der Ästhetischen Medizin

Autoren: Dr. med. Peter Arne Gerber, Dr. med. Said Hilton

Das klassische Laser-Skin-Resurfacing ist neben tiefen Peelings eine der effektivsten Verfahren der Hautverjüngung. Auch wenn sich mit dieser Technik teils beeindruckende Ergebnisse erzielen lassen, so ist die Praktikabilität des klassischen Laser-Resurfacings doch durch seine starken Nebenwirkungen und eine signifikante Downtime limitiert. Vor diesem Hintergrund hat sich in den letzten Jahren die fraktionale Lasertherapie als schonenderes Verfahren fest in der ästhetischen Praxis etabliert.

© Igor Zh.

Biophysikalisches Wirkprinzip der Lasertherapie ist nach R. Rox Anderson und John A. Parrish die selektive Photothermolyse (Anderson & Parrish in Science, 1983). So wird die durch den Laser generierte monochromatische, elektromagnetische Strahlung spezifisch durch das Zielchromophor absorbiert. Das Zielchromophor wird erhitzt und im Idealfall zerstört. Durch die selektive Wirkung des Lasers werden das umgebende Gewebe geschont und Nebenwirkungen (z. B. Narbenbildung) minimiert. Als Zielchromophore fungieren Hämoglobin (nicht ablative Therapie vaskulärer Läsionen), Melanin bzw. exogene Pigmente (nicht ablative Therapie gutartiger Pigmentläsionen, von Tätowierungen/Schmutzeinsprengungen oder Laser-Epilation) und Wasser (ablative Lasertherapie). Nicht ablative Lasersysteme emittieren Licht mit Wellenlängen im Bereich von ca. 500 nm bis 1.500 nm. Dieser Wellenlängenbereich wird auch als „optisches Fenster" bezeichnet, da nur in diesem Bereich eine ausreichend tiefe Penetration des Laserlichts in tiefere Hautschichten und somit eine Wirkung auf unter der Hautoberfläche gelegene Zielstrukturen (Tattoo-Pigmente, Gefäße oder Haarwurzeln) möglich ist. Ablative Lasersysteme emittieren elektromagnetische Strahlung im infraroten Bereich etwa mit den Wellenlängen 2.940 nm (Erbium:YAG-Laser) bzw. 10.600 nm (CO_2-Laser), welche spezifisch durch Wasser absorbiert werden und somit für die Ablation (wasserhaltiger) Oberflächenstrukturen oder zum chirurgischen Schneiden genutzt werden können. Hierbei entfaltet der CO_2-Laser eine wesentlich höhere thermische Wirkung als der Erbium:YAG-(Er:YAG-)Laser. Folglich wird der Effekt des Er:YAG-Lasers auch als „kalte Ablation" bezeichnet. Die neusten Generationen von Er:YAG-Lasern (z.B. MCL31 Dermablate, Asclepion Laser Technologies, Jena, Deutschland) bieten allerdings die Möglichkeit, die Länge der Laserimpulse zwischen 100 bis 1.000 µs zu variieren und somit ihren thermischen Effekt in die Richtung von CO_2-Lasern zu verschieben.

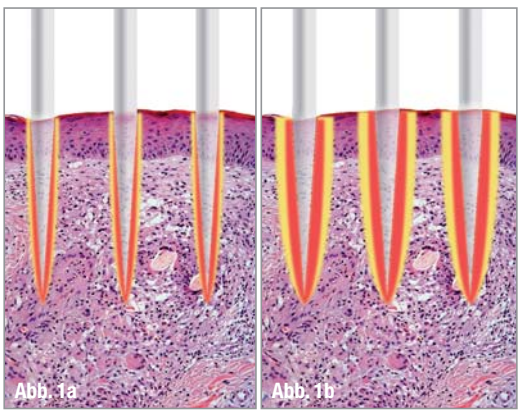

Abb. 1a und b: Ablative fraktionale Lasersysteme. Ablationsprofil und thermische Wirkung eines **(a)** fraktionalen kurzgepulsten Erbium:YAG-Lasers (2.940 nm) – sogenannte „kalte Ablation" – und eines **(b)** fraktionalen CO_2-Lasers (10.600 nm). Illustriert sind mikroskopische Ablationszone (MAZ) in Grau-Weiß und Gradient der thermischen Wirkung in Rot bis Gelb.

Ablative fraktionale Laser (AFXL)

Beim klassischen oder konventionellen Laser-Skin-Resurfacing werden mit ablativen Lasersystemen die komplette Epidermis und Anteile der Dermis abladiert. Der thermische Effekt der Laser (beim CO_2-Laser stärker, bei Er:YAG-Lasern schwächer) induziert zusätzlich eine Straffung der dermalen Kollagenfaser (sogenanntes „Collagen Shrinking"). Auch wenn das klassische Laser-Skin-Resurfacing sehr effektiv ist und zum Teil eindrucksvolle Ergebnisse produziert, so ist die Technik doch durch Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Schmerzen, Infektions- oder Narbenrisiko, und eine signifikante Ausfallszeit (Downtime) limitiert. Folglich hat sich in den meisten Kliniken und Praxen die fraktionale Lasertherapie als Goldstandard zur Behandlung von Hautalterungszeichen oder auch (Verbrennungs-/Akne-)Narben fest etabliert. Was sind die Hintergründe dieser Entwicklung?
In 2004 publizierten Dieter Manstein, Rox. R. Anderson und Kollegen unter dem Titel „Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. (Lasers Surg Med 34:426–438) eine wegweisende Studie zum Konzept der fraktionierten (oder fraktionalen) Lasertherapie. So wird bei der fraktionalen ablativen Lasertherapie (AFXL) der Einzelpuls konventioneller Laser mittels eines Scanners oder durch Mikrolinsenarrays auf mikroskopisch kleine Behandlungsareale verteilt. Diese werden auch als microscopic ablation zones (MAZ) oder microscopic treatment zones (MTZ) bezeichnet. Das resultierende Trauma stimuliert z.B. dermale Fibroblasten und induziert die Produktion von Bestandteilen der extrazellulären Matrix (EZM). Zusätzlich wird, analog zu den klassischen Laserverfahren oder Radiofrequenzsystemen, ein Collagen Shrinking durch die thermische Wirkung postuliert. Im Gegensatz zum konventionellen Resurfacing reduziert die Fraktionierung die tatsächlich abladierte Hautoberfläche (Coverage) aber auf unter 50 Prozent. Dies bedeutet für die behandelten Patienten ein signifikant verbessertes Sicherheitsprofil sowie eine deutlich verkürzte Downtime. Abbildung 1 illustriert MAZs und thermische Wirkzone eines (a) kurzgepulsten fraktionierten Er:YAG- im Vergleich zu einem (b) fraktionierten CO_2-Laser.

AFXL in der täglichen Praxis

Wie bei praktisch allen Laserverfahren wird durch eine Sonnen- bzw. UV-Exposition das Risiko für Nebenwirkungen oder Komplikationen (zum Beispiel Hyper- oder Hypopigmentierungen) signifikant erhöht. Folglich sollten entsprechende Eingriffe in der sonnenarmen Jahreszeit durchgeführt werden (die Autoren behandeln von Anfang Oktober bis Anfang April). Bei der Anamneseerhebung empfiehlt sich die Frage nach geplanten Sonnen-Urlau-

ANZEIGE

Princess® LIFT

Schon HAPPY geLIFTet?

Information am Darmstadt Live Symposium 04.-07.12.2014

HAPPY LIFT™

- **Minimalinvasive Technik** mit nur kurzer Abheilzeit
- **Resorbierbare Spezialfäden** mit Widerhaken
- **Ergebnisse** unmittelbar nach Eingriff sichtbar
- **Perfekt** in Kombination mit **Princess® Fillern** und **Botulinumtoxin**

www.princess-lift.com

Patentiert und zertifiziert von PROMOITALIA

EUROPE OFFICE, Milan 20124, Via San Gregorio, 44 – ITALY,
Tel.: +39 (0) 2 670 77 226, Fax: + 39 (0) 2 669 89 000,
info@webpromoitalia.com, www.webpromoitalia.com,
www.youtube.com/promoitaliavideo

CE Hersteller Assut Europe

CROMA
HEALTH • CARE • INNOVATION

DE05 / Stand 11/2014

Abb. 2a–e: Ablatives fraktionales Laser-Skin-Resurfacing. Typischer Heilungsverlauf bei Laser-Skin-Resurfacing mittels eines fraktionalen Er:YAG-Lasers (MCL30 Dermablate, Asclepion Laser Technologies, Jena). Hautbefund **(a)** vor, **(b)** unmittelbar nach, **(c)** zwei (Bronzing), **(d)** vier und **(e)** fünf Tage nach Behandlung.

ben. Auch gut gebräunte Patienten sollten nicht behandelt werden. Vor und nach der Behandlung empfehlen die Autoren Lichtschutzpräparate mit hohem Schutzfaktor (LSF 50+). In den Wochen vor dem Eingriff kann die Haut durch eine topische Vorbehandlung mit retinoidhaltigen Externa konditioniert werden. Bei positiver Herpes-Anamnese (regelmäßige Episoden bzw. eine Episode in den Monaten vor der geplanten Behandlung) wird eine Prophylaxe mit oralem Aciclovir durchgeführt. Einige Experten empfehlen aber durchaus eine grundsätzliche Herpes-Prophylaxe bei jedem Resurfacing.

Die eigentliche AFXL ist schmerzhaft. Die Schmerzintensität korreliert hierbei mit der Intensität der Laserbehandlung (Fluence, Pitch, Dwell Time, Coverage, Passes). Um einen deutlichen klinischen Effekt zu erzielen, empfiehlt sich in den meisten Fällen ein aggressives Vorgehen. Die Autoren behandeln unter systemischer Analgesie mit Ibuprofen und Novalminsulfon. Eine topische Analgesie ist möglich – einige Präparate induzieren allerdings ein dermales Ödem, welches die Tiefenpenetration der Mikroimpulse limitieren kann. Zur Therapieintensivierung kann die AFXL unmittelbar (in der gleichen Sitzung) mit einem oberflächlichen Laser-Peel, also einer streng oberflächlichen Ablation mit einem konventionellen Er:YAG-Laser, kombiniert werden.

In den Folgetagen kommt es bei den meisten Patienten zu einer deutlichen Schwellung des Behandlungsareals. Insbesondere wenn Stirn oder die Lidregion behandelt wurden, können hier massive Lidödeme mit Einschränkung des Gesichtsfeldes auftreten. Zur Prophylaxe empfehlen die Autoren Therapeutika mit abschwellender Wirkung (zum Beispiel bromelainhaltige Präparate). Im weiteren Verlauf zeigt sich dann zunächst eine bronzene Verfärbung der behandelten Areale (sogenanntes Bronzing). Dieses Bronzing wird als sichtbares Korrelat des Ausschleusens von zellulärem Debris aus den MAZs interpretiert. In der Folge schält sich die Haut und es verbleibt ein kontinuierlich verblassendes Erythem. Im Vergleich der Downtime nach Resurfacings mit dem CO_2-Laser (zum Teil mehrere Wochen), ist die Downtime nach Behandlungen mit dem Er:YAG-Laser zumeist deutlich kürzer (zum Teil nur wenige Tage). Abbildung 2 zeigt einen typischen Behandlungsverlauf mit Vor- und Endbefund nach nur fünf Tagen.

Besonders wirkungsvoll ist die AFXL als Teil eines multimodalen Behandlungskonzeptes. Durch die Kombination verschiedener minimalinvasiver Techniken der ästhetischen Dermatologie lassen sich hierbei synergistische Effekte erzielen. Eine sinnvolle Kaskade ist die Entspannung mimischer Falten mit Neurotoxinen, gefolgt von einer AFXL und einer abschließenden Volumenaugmentation oder Faltenunterspritzung mit Hyaluronsäure-Fillern. Abbildung 3 zeigt das Resultat einer entsprechenden Kombination von Botulinuminjektion, einer AFXL mit einem 2.940 nm Er:YAG-Laser und der Injektion von Hyaluronsäure. Vielversprechend ist auch die Kombination der AFXL mit topisch applizierten Externa im Sinne einer laser assisted drug delivery (LADD).

Abb. 3a und b: Patient **(a)** vor und **(b)** nach multimodaler Therapie durch Kombination eines fraktionalen 2.940 nm Er:YAG-Lasers (MCL30 Dermablate, Asclepion Laser Technologies, Jena, Deutschland) und Injektionen von Botulinumtoxin A und Hyaluronsäure-Fillern.

Laser assisted drug delivery (LADD)

Die Dermatologie unterscheidet sich von den meisten anderen Disziplinen dadurch, dass dem Hautarzt neben invasiven Techniken und der Systemtherapie die topische Therapie mit der Applikation wirkstoffhaltiger Externa als essenzielle Behandlungsoption zur Verfügung steht (Abb. 4). Die dermale Bioverfügbarkeit topisch applizierter Wirkstoffe ist allerdings durch die effektive Barrierefunktion des Stratum corneum (Str. corneum) deutlich limitiert. So sind viele Wirkstoffe zu hydrophil oder zu groß, um die Hornschicht in relevanten Konzentrationen zu überwinden. Etablierte Strategien, um die Penetration der Hautbarriere zu steigern, umfassen die chemische Modifikation der Wirkstoffe oder deren Vehikel (zum Beispiel liposomale Verkapselung), physikalische Verfahren (Iontopherese, Elektroporation, Ultraschall) oder auch die Behandlung unter Okklusion (Abb. 4b). Schließlich steht uns seit Kurzem die AFXL als elegantes Verfahren zur Verfügung, um die epidermale Barriere in einer definierten und kontrollierten Art und Weise kontaktfrei zu überwinden und somit die Penetration topisch applizierter Wirkstoffe im Sinne einer laser assisted drug delivery (LADD) zu steigern (Abb. 4c).

Untersuchungen an menschlicher Haut zeigen, dass die Penetration und folglich Bioverfügbarkeit der hypdrophilen Photosensibilisatoren 5-Aminolevulinsäure (ALA) und ihres Methylesthers (MAL) stark limitiert ist. Durch die Vorbehandlung mittels AFXL (Er:YAG) konnte in einem porcinen Ex-vivo-Modell die Bioverfügbarkeit der Photosensibilisatoren um das mehr als 7-Fache gesteigert werden. Erste klinische Studien zeigen, dass sich bei der Therapie der aktinischen Feldkanzerisierung durch eine Vorbehandlung mittels AFXL die Effektivität der Photodynamischen Therapie (PDT) im Vergleich zur konventionellen PDT signifikant verbessern lässt. Gleichsam wird eine homogenere Anreicherung der Photosensibilatoren erreicht (Togsverd-Bo et al. in BJD, 2012). Hierbei zeigen sich für die AFXL-PDT allerdings im Vergleich zur konventionellen PDT auch intensivere Nebenwirkungen (zum Beispiel Schmerzen, Erythem oder Krusten), die aber nach Erfahrung der Autoren durch die Patienten gut

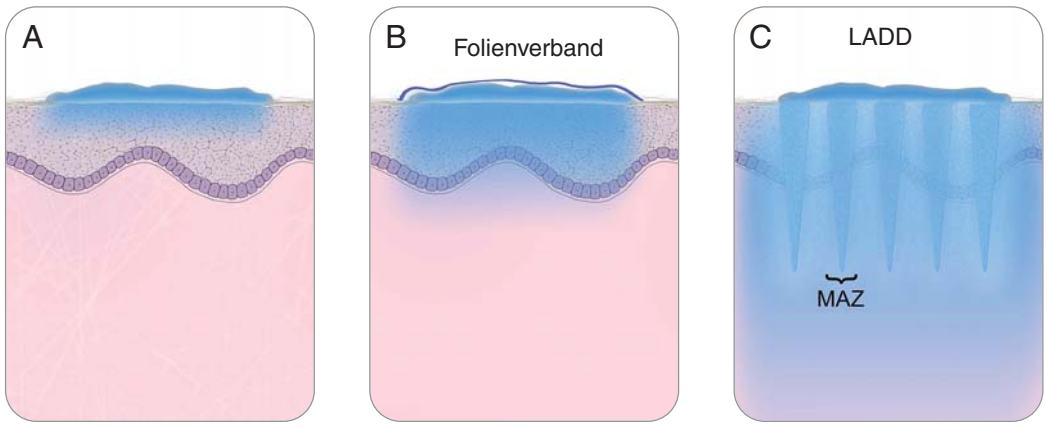

Abb. 4

Abb. 4: Bioverfügbarkeit von topisch applizierten Wirkstoffen. **(a)** Konventionelle topische Applikation. **(b)** Steigerung der Bioverfügbarkeit durch Okklusionsbehandlung unter Folienverband. **(c)** Effektive Steigerung der Bioverfügbarkeit durch laser assisted drug delivery (LADD); MAZ (microscopic ablation zone).

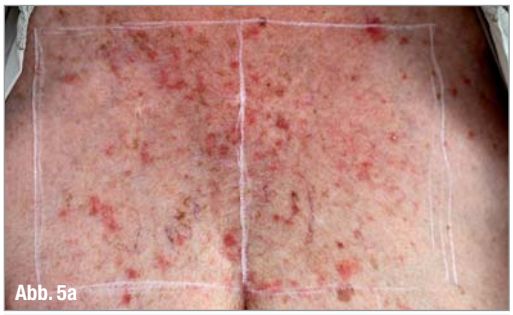
Abb. 5a

Abb. 5b

Abb. 5c

Abb. 5: Behandlungsverlauf einer laserassistierten photodynamischen Therapie (AFXL-PDT). **(a)** Aktinische Feldkanzerisierung im Bereich des Dekolletés einer 72-jährigen Patientin vor Therapie. Linksseitig Therapie mittels AFXL-PDT (Er:YAG-Laser, MCL 31 Dermablate®, Asclepion Laser Technologies, Jena; Gesamtfluence: 20 J/cm², spot size: 350 µm; coverage: 10 % bei 1 pass) vs. konventioneller PDT rechtsseitig. **(b)** Nach fünf Tagen deutlich verstärkte Entzündungsreaktion im AFXL-PDT vs. PDT Areal. **(c)** Ergebnis nach ca. zwei Monaten. Im AFXL-PDT Areal zeigt sich eine verbesserte Reduktion der aktinischen Keratosen sowie ein deutlich besseres taktiles Hautrelief (engl. tactile roghness).

toleriert werden (Abb. 5). Vergleichbare Effekte konnten auch für die LADD von topischem Ingenomebutat beobachtet werden (Braun & Gerber in JAAD, in press). Ferner demonstrieren Togsverd-Bo und Kollegen in einer aktuellen Studie, dass auch die Effektivität der sogenannten Tageslicht-PDT (daylight-PDT) durch die Kombination mit einer AFXL deutlich erhöht werden konnte. Die langsamere Metabolisierung der Photosensibilisatoren und somit mildere PDT-Reaktion über mehrere Stunden resultierte hierbei in einer signifikant reduzierten Schmerzintensität (Togsverd-Bo et al. in BJD, 2014). Schließlich findet sich in der Literatur eine stetig wachsende Anzahl von Berichten zur erfolgreichen LADD weiterer Wirkstoffe wie etwa von Glukokortikosteroiden oder 5-Fluorouracil/5-FU (Behandlung von hypertrophen Narben oder Keloiden), von Methorexat (MTX), von Anästhetika (Oberflächenanalgesie), oder auch von Vitaminen (Vitamin C & E) oder Botulinum (Anti-Aging). Perspektivisch erscheinen auch Desensibilisierungsbehandlungen oder die Vakzinierung vielversprechend. Das Potenzial der LADD als neues Konzept der Dermatopharmakotherapie ist also bis dato bei Weitem noch nicht ausgeschöpft.

Nicht ablative fraktionale Laser (NAFXL)

Die nicht ablative fraktionale Lasertherapie (NAFXL) definiert die Fraktionierung nicht ablativer Laserqualitäten. Ziel ist die kontrollierte Erhitzung tieferer Hautschichten zur Induktion des vorbeschriebenen Shrinkings im Sinne einer minimalinvasiven Hautverjüngung. Da entgegen der AFXL oberflächliche Hautschichten nicht geschädigt werden, wird die NAFXL-Therapie auch als fraktionales Subsurfacing bezeichnet. Tatsächlich wurde bereits in 2003 ein 1.550 nm Erbium:Glass-Laser (Fraxel, Reliant Technologies, Mountain View, USA) als erstes NAFXL-System eingeführt. Subsurfacings gelten im Allgemeinen zwar als sicherer und nebenwirkungsärmer als Resurfacing-Behandlungen mit ablativen Laserqualitäten, nach Ansicht der Autoren sind sie aber auch deutlich weniger effektiv.

Interessant ist die Weiterentwicklung der fraktionalen Lasertherapie mit dem Transfer des Prinzips auf andere nicht ablative Laserqualitäten. So ist seit Kurzem ein fraktionales Mikrolinsenhandstück für einen gütegeschalteten (q-switched) 694 nm Rubin-Laser (QSRL) verfügbar (TattooStar FRx, Asclepion Laser Technologies, Jena). Durch die Fraktionierung des Rubin-Behandlungsspots auf multiple MTZ von ca. 300 µm wird auch hier, analog zu den ablativen Systemen, die Gesamtenergie homogen auf eine größere Fläche verteilt. Dieses Prinzip soll die Sicherheit erhöhen und das Risiko für Pigmentverschiebungen minimieren. So ist insbesondere die Therapie des Melasmas für jeden Dermatologen eine besondere Herausforderung. In der Eskalation verfügbarer Therapieoptionen steht nach Ansicht der Autoren nach UV-Karenz und topischen Lichtschutzpräparaten, depigmentierenden Externa (zum Beispiel hydrochinon- oder retinoidhaltigen Externa), Mikrodermabrasion oder Peelings die Behandlung mittels Laser erst an hinterer Stelle. Tatsächlich ist aber die Effektivität der vorgeschalteten Behandlungen häufig so gering oder der Patientenwunsch nach einer „schnellen Lösung des Problems" so groß, dass bei dieser Indikation auch regelhaft Lasertherapien durchgeführt werden. Für die Erfolgsaussichten kann man hierbei für die Behandlung mit konventionellen gütegeschalteten Lasersystemen konstatieren, dass es nur bei etwa einem Drittel der Behandelten zu einer Befundverbesserung kommt. Dementgegen zeigt sich bei einem weiteren Drittel der Patienten durch die Behandlung kein Effekt, während sich beim letzten Drittel eine Hyperpigmentierung, also ein Befundverschlechterung einstellt. In 2011 berichteten Jang und Kollegen über den erfolgreichen Einsatz eines fraktionalen QSRL bei koreanischen Patientinnen mit Melasma (Jang et al. in Dermatol Surg, 2011). Auch die Autoren konnten die Effektivität dieses Systems kürzlich in einer retrospektiven Analyse von 25 Melasma-Patientinnen mit kaukasischem Hauttyp nachweisen (Hilton & Gerber et al. in Eur

J Med Res, 2013). In ihrem Patientenkollektiv zeigt sich eine signifikante Reduktion des sogenannten Melasma Area and Severity Index (MASI) um ca. 70 Prozent. Nach drei Monaten ließen sich allerdings bei 28 bzw. 44 Prozent der Patienten therapieassoziierte postinflammatorische Hyperpigmentierungen (PIH) respektive Rezidive des Melasmas beobachten. Vor diesem Hintergrund empfehlen die Autoren die Durchführung von Kombinationstherapien (zum Beispiel Laser plus depigmentierenden Externa), um nachhaltige Therapieerfolge zu erzielen.

Fazit

Die fraktionale Lasertherapie ist eine der spannendsten Entwicklungen der dermatologischen Lasermedizin der letzten Jahre. Neben den bereits fest in der Praxis etablierten Anwendungen wie dem fraktionalen Re-/Subsurfacing oder der Narbentherapie ist insbesondere das Potenzial der LADD bis dato bei Weitem noch nicht ausgeschöpft – diese Ansicht wird durch die zunehmende Zahl an hochqualitativen Studien aus dem Feld der AFXL-PDT eindrucksvoll unterstützt._

Kontakt face

Dr. Peter Arne Gerber, D.A.L.M
Abteilung für Lasermedizin, Ästhetische Dermatologie und Medizinische Kosmetik
Hautklinik
Universitätsklinikum Düsseldorf

Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
Tel.: 0211 810-4117, Fax: 0211 811-7316
peterarne.gerber@med.uni-duesseldorf.de

Infos zum Autor Dr. med. Peter Arne Gerber

Infos zum Autor Dr. med. Said Hilton

ANZEIGE

TSK

STERiGLIDE ™
THE CANNULA THAT GLIDES

UP TO 50% BETTER GLIDING

- Dome Shaped Tip Design
- Nearest To Tip Delivery
- Proprietary Surface Treatment
- Clear Side-Port Marking

Available at www.tsklab.com
TSK Laboratory Europe B.V. | T: +31499 769 009 | F: +31 499 790 110 | E: europe@tsklab.com