

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

cutaris Zentrum für Haut, Venen und Lasermedizin und Institut für
dermatologische Laserforschung, München

Leitung:

apl. Prof. Dr. M. Drosner

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der
Technischen Universität München

Leitung:

Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring

OPTIMIERUNG DER BEHANDLUNG VON FEUERMALEN MIT LICHT: EIN VERGLEICH VON INTENSE PULSED LIGHT (IPL) VERSUS GEPULSTER FARBSTOFFLASER (PDL)

Jürgen Chr. M. Ellwanger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl.Prof. Dr. M. Drosner

2. Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring

Die Dissertation wurde am 15.10.2009 der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.01.2010
angenommen.

OPTIMIERUNG DER BEHANDLUNG VON FEUERMALEN MIT LICHT: EIN VERGLEICH VON INTENSE PULSED LIGHT (IPL) VERSUS GEPULSTER FARBSTOFFLASER (PDL)

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
VERZEICHNIS DER VERÖFFENTLICHTEN DATEN AUS DIESER ARBEIT	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 DEFINITION NAEVUS FLAMMEUS.....	1
1.2 HISTORISCHES ZUM NAEVUS FLAMMEUS	3
1.3 EPIDEMIOLOGIE UND KLINIK.....	3
1.4 ASSOZIIERTE SYNDROME	5
1.5 PATHOGENESE	7
1.6 DIAGNOSESTELLUNG.....	8
1.7 BEHANDLUNGSNOTWENDIGKEIT UND INDIKATION	9
1.7.1 Krankheitsverlauf	9
1.7.2 Psychologische Bedeutung	9
1.8 THERAPIEOPTIONEN.....	10
1.8.1 Klassische Therapieansätze.....	10
1.8.2 Grundlagen der Lasertherapie.....	10
1.8.3 Therapiemanagement.....	11
1.8.3.1 Frühzeitiger Behandlungsbeginn.....	11
1.8.3.2 Lokalisation und Größe der NF	12
1.8.3.3 Wiederauftreten	12
1.8.4 Bisherige Lasertherapie von NF	13
1.8.5 Neuer Behandlungsansatz von NF mit IPL	14
1.9 AUFGABENSTELLUNG	17
2 MATERIAL UND METHODEN	18
2.1 STUDIENDESIGN.....	18
2.2 VERWENDETE MEDIEN	20
2.3 PROBANDEN	20
2.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung.....	20
2.3.2 Aufklärung und Studieneinweisung	21
2.4 BEHANDLUNGSMETHODEN.....	22
2.4.1 IPL.....	22
2.4.2 PDL.....	23
2.4.3 Kühlung.....	23
2.4.4 Technische und klinische Aspekte von IPL und PDL	23
2.5 EVALUIERUNG DES THERAPIEERFOLGES	24
2.5.1 Klinische Evaluierung	24

2.5.2	Objektivierung der klinischen Evaluation.....	25
2.5.2.1	Beurteilung durch unbeteiligte fachfremde Beobachter („Laienbeurteilung“).....	25
2.5.2.2	Analyse der Farbwerte mittels Adobe® Photoshop®.....	30
2.6	STATISTISCHE ANALYSE	33
3	ERGEBNISSE	34
3.1	BIOMETRIE	34
3.1.1	Behandlungs- und Patientendaten	34
3.1.2	Lokalisationen der NF.....	34
3.2	EVALUIERUNG DES THERAPIEERFOLGES	35
3.2.1	Klinische Evaluierung	35
3.2.1.1	Wirkung der IPL-Behandlung	35
3.2.1.2	Wirkung der PDL-Behandlung.....	36
3.2.1.3	Vergleich der Wirkung der IPL- bzw. PDL-Behandlung	36
3.2.1.4	Behandlungswirkung in verschiedenen Altersgruppen	37
3.2.1.5	Behandlungswirkung bezogen auf verschiedene Lokalisationen.....	37
3.2.1.6	Weiterbehandlung.....	38
3.2.1.7	Unerwünschte Wirkungen	39
3.2.2	Objektivierung der klinischen Evaluation.....	40
3.2.2.1	Beurteilung durch unbeteiligte fachfremde Beobachter	40
3.2.2.2	Analyse der Farbwerte mittels Adobe® Photoshop®.....	46
4	DISKUSSION.....	55
4.1	BISHERIGE ERGEBNISSE ZUR BEHANDLUNG VON NF AUS DER LITERATUR.....	55
4.2	BEURTEILUNG DER BEHANDLUNGSERGEBNISSE AUS DIESER UNTERSUCHUNG	57
4.2.1	Klinische Evaluierung:	57
4.2.2	Objektivierung der klinischen Evaluierung	58
4.2.2.1	Beurteilung durch unbeteiligte fachfremde Beobachter	58
4.2.2.2	Analyse der Farbwerte mittels Adobe Photoshop®.....	60
4.3	VERGLEICH DER THERAPIEOPTIONEN PDL VERSUS IPL.....	63
4.3.1	Vorteile und Nachteile IPL versus PDL	63
4.3.2	IPL der 2. Generation führen zu besseren Ergebnissen	66
4.4	EMPFEHLUNGEN ZUR OPTIMIERUNG DER BEHANDLUNG VON FEUERMALEN	69
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	73
6	LITERATURVERZEICHNIS	75
7	TABELLENVERZEICHNIS	86
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	87
	DANKSAGUNG	89
	CURRICULUM VITAE	90

Verzeichnis der veröffentlichten Daten aus dieser Arbeit

Drosner M, Ellwanger J, Schöttle K, Stockmeier M, Gatty F, Hellbrügge G, Christiansen K. *Comparison of intense pulsed light (IPL) and pulsed dye laser (PDL) in port-wine stain treatment.* Medical Laser Application 23 (2008) 133 - 140

Hellbrügge G, Stockmeier M, Henschel R, Drosner M. *Port-wine stains: Comparison of intense pulsed light and pulsed dye laser.* Lasers Surg Med Suppl. (16): 14

Drosner M, Ellwanger J. *Intense pulsed light as first choice treatment of portwine stains: A left-right comparison with pulsed dye laser.*
Abstractband 21st World Congress Dermatology, 30.9.-5.10.2007, Buenos Aires, Argentinien

Drosner M, Ellwanger J, Schöttle K, Stockmeier M, Gatty F, Hellbrügge G, Christiansen K, Ross E V. *Treatment of vascular lesions with an IPL versus pulsed dye laser.* Lasers Surg Med, Suppl. (21): 20 - 21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Begriff
%	Prozent
anfängl.	anfänglich
χ^2	Chi-Quadrat (statistische Testgröße)
cm	Zentimeter
dpi	dots per inch (engl. für <i>Punkte pro Zoll</i>)
E	Erwartungswert
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
engl.	englisch
etc.	Et cetera
Eval.	Evaluierung
PDL	flashlamp-pumped pulsed dye laser = blitzlampen-gepumpter gepulster Farbstofflaser
Hz	Hertz
IPL	intense pulsed light system = hochenergetische gepulste Blitzlampe
i.R.	im Rahmen
i.S.e.	im Sinne eines/ -r
i.S.v.	im Sinne von
J/cm ²	Joule pro Quadratzentimeter
KI	Konfidenzintervall
klin.	klinisch –e / -er / -es
LSF	Lichtschutzfaktor
Max	Maximum
Min	Minimum
µm	Mikrometer
mm	Millimeter
µs	Mikrosekunde
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
N / n	Anzahl
Nd:YAG	Neodymium: Yttrium-Aluminium-Granat
NF	Naevus flammeus / Naevi flammei
nm	Nanometer
o.g.	oben genannt -e / -er / -es
P / p	p-Wert (sog. <i>Überschreitungswahrscheinlichkeit</i>)
SD	Standardabweichung
sog.	so genannt(e) / (er) / (es)
s.u.	siehe unten
syn.	synonym
subj.	subjektiv
tlw.	teilweise
v.a.	vor allem
vs	versus
WL	Wellenlänge

z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
zw.	zwischen

1 EINLEITUNG

1.1 Definition Naevus flammeus

Der Naevus flammeus (NF) (syn. Naevus teleangiectaticus, Naevus vinosus, Feuermal, Portweinfleck, Naevus hyperaemicus; Hämangioma planum; Hämangioma simplex) ist eine angeborene vaskuläre Malformation, die durch eine persistierende Weitstellung der beteiligten kapillaren Gefäßanteilen bedingt ist. Es können dermale Kapillaren, wie auch venöse und/oder arterielle Gefäßsysteme betroffen sein (Jasim 2007). Diese Hautveränderung ist in der Regel bereits bei Geburt sichtbar. Über Manifestationen im Verlauf des späteren Kindes- bzw. Erwachsenenalters wird vereinzelt berichtet. Feuermale können an jeder Körperstelle auftreten, Gesicht, Kopf- und Hals-Nackenbereich sind dabei am häufigsten betroffen (Barsky 1980), (Tallman 1991). Feuermale können sowohl einzeln vorliegen, als auch bei Vorliegen mehrerer Einzelläsionen miteinander konfluieren. Die Größe dieser Hautveränderungen ist äußerst unterschiedlich und es können auch ganze Körperareale großflächig betroffen sein. Typischerweise imponieren Naevi flammei als bizarr konfigurierte Flecke unterschiedlicher Größe mit einem hell- bis dunkelroten, auch blauroten bis rötlich violetten Farbton. Daher sind auch oft die Namen „Feuermal“ im Deutschen bzw. „portwine stain“ (Portweinfleck) im Angelsächsischen als umgangssprachliche Bezeichnungen anzutreffen.



Abbildung 1: Klinisches Bild einer adolescenten Patientin mit einem Feuermal im Gesicht

Eine Verdunklung der Feuermalfarbe wie auch eine ektatisch-knotige Umwandlung der Oberfläche wird nach jahrelangem Bestehen der Hautveränderungen häufig beobachtet.



Abbildung 2: Klinisches Bild eines erwachsenen Patienten mit knotig verändertem Feuermal im Gesicht

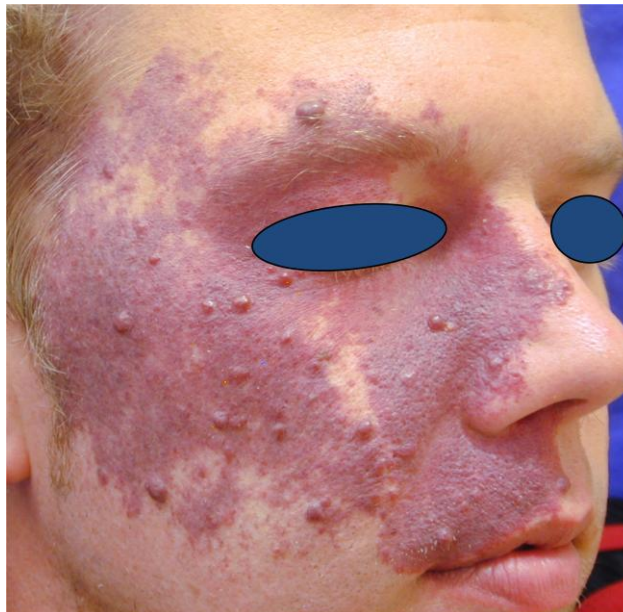


Abbildung 3: Klinisches Bild eines erwachsenen Patienten mit knotig verändertem Feuermal im Gesicht

1.2 Historisches zum Naevus flammeus

Feuermale sind durch ihre auffällige Farbe und ihre prominente Lokalisation mit Bevorzugung gut sichtbarer Körperstellen, wie das Gesicht, eines der bekanntesten Geburtsmale. Die ursächliche Zuordnung des Vorliegens solcher angeborenen Male beschäftigte die Menschen von jeher. Das Auftreten eines Naevus flammeus wurde früher unter Laien häufig auf negative Ereignisse während der Schwangerschaft zurückgeführt, wie z.B. Schreckenserlebnisse oder Stürze der Mutter, wodurch die betroffenen Kinder „gezeichnet“ und mit einem Mal (engl. „birthmark“) versehen worden seien. Berichte finden sich bereits in der „Naturalis historia“ von Plinius dem Älteren (23 – 79 v. Chr.) oder in den Schriften von Galen.

In der älteren Vergangenheit finden sich einige berühmte Persönlichkeiten, die ein Feuermal im Gesicht gehabt haben sollen, wie z. B. Cicero (106 - 43 v.Chr.) oder König James II von Schottland (1633 – 1701 n.Chr.) (Mulliken 1988).

Prominenteste zeitgenössische Persönlichkeit, bei der ein Feuermal vorliegt, ist Michael Gorbatschow, der ehemalige Generalsekretär des Zentralkomitees der Kommunistischen Partei der Sowjetunion, Präsident der Sowjetunion und späterer Träger des Friedensnobelpreises.

1.3 Epidemiologie und Klinik

Epidemiologie:

Unter gefäßbedingten Fehlbildungen finden sich auch Feuermale im engeren Sinne (asymmetrische Naevi flammei). Die Angaben zu den Inzidenzen schwanken zwar, im Allgemeinen aber treten NF bei Neugeborenen in ca. 0,3 bis 0,5% auf (Alper 1983), (Jacobs 1976), (Pratt 1953). Neuere Untersuchungen zeigen eine größere Häufigkeit des Auftretens von bis zu 2,8% bei Neugeborenen (Osburn 1987), (Rivers 1990), (Lorenz 2000). Bei einem Geburtsgewicht von unter 2000 Gramm finden sich Inzidenzraten solcher gutartiger Malformationen von bis zu 12,7% (Amir 1986).

Die Geschlechtswendigkeit von Feuermalen ist ausgeglichen (Lorenz 2000).

Obwohl NF grundsätzlich an jeder Körperstelle an Haut und Schleimhäuten auftreten können, sind das Gesicht und die Halsregion mit Abstand am häufigsten betroffen (Alster 1993),

(Barsky 1980), (Tallman 1991). Bei fazialem Auftreten findet sich in 85% ein Vorliegen in den Hautarealen, die der Nervus trigeminus innerviert (Ashinoff 1991), (Renfro 1993) und dabei besonders in den Dermatomen, die von den Ästen V1 und V2 des Nervus trigeminus versorgt werden (Jacobs 1976), (Pratt 1953).

Klinik:

NF sind als Mißbildung bei Geburt bereits sichtbare, bizarr konfigurierte, in den ersten Lebensjahren hellrote, später sattrote bis blaurote (rotweinfarbene) Makula. Die Größe dieser vaskulären Anomalien variiert stark von ca. 0,5 cm im Durchmesser bis hin zu großflächigen Flecken, die sich über weite Körperpartien ausdehnen können. NF zeigen im Gegensatz zu Hämangiomen keine spontane Proliferation, sondern eine dem Körperwachstum entsprechende Größenzunahme. Die meisten NF sind superfiziell gelegen. Die Gefäße dieser Malformationen liegen durchschnittlich in einer Tiefe von 0,46 mm in der Haut (Barsky 1980). Vermutlich liegt eine gestörte autonome nervale Versorgung der Blutgefäße der zunehmenden Ektasie zu Grunde (Smoller 1986), (Rydh 1991). Nach jahrzehntelangem Bestehen bilden sich häufig ektatische Anteile mit höckerigen, blauroten Plaques, Papeln oder Knoten (Barsk 1980), (Renfro 1993).

Das „echte“, laterale, asymmetrische Feuermal muß von anderen häufig vorkommenden Geburtsmalen abgegrenzt und darf nicht mit diesen verwechselt werden (McLaughlin 2008).

- Geburtsmale, die sich im Bereich embryonaler Verschlussstellen befinden (Stirn, Lider, Oberlippen) und symmetrisch bzw. median lokalisiert sind, werden gelegentlich als **NF medialis**, **NF symmetricus** oder **NF fissurale** bezeichnet (Altmeyer, 2008). Bei Beteiligung der Stirnmitte spricht man von sog. **Lachsflecken (salmon patches)**, im Nackenbereich von sog. **Storchenbiß** bzw. **Naevus Unna-Politzer** (Braun-Falco 2005), (Landthaler 2002), (Renfro 1993). Solche Male treten bei bis zu 73% aller Neugeborenen auf (Rohr 1975), verblassen allerdings meist innerhalb der ersten Lebensjahre (Pratt 1953). Aufgrund dieser spontanen Rückbildung, repräsentieren diese Hautveränderungen wahrscheinlich lediglich eine Reifungsverzögerung der autonomen Innervation der Hautgefäße.
- Happle grenzt als einziger Autor von den NF und den salmon patches noch eine weitere Entität, den sog. **Naevus roseus** ab, eine unilaterale, hellrote, teleangiektatische, angeborene, makulöse Gefäßfehlbildung der Haut, die streng

einseitig lokalisiert ist und nicht, wie die Naevi flammei symmetrici, die Medianlinie überschreitet. Der Autor sieht hier eine Reifungsverzögerung i.R. einer Phacomatosis pigmentovascularis Typ III ("phacomatosis spilorosea"). Dennoch ähnelt der Naevus roseus initial klinisch durchaus einem unilateralen NF. Lediglich die fehlende Tendenz zur Entwicklung eines dunklen Farbtons im Lauf der Jahre erlaubt eine Abgrenzung dieser Läsionen gegenüber den NF. (Happle 2005).

- Über **erworbene NF** wird berichtet, wobei in der Literatur idiopathische Formen beschrieben sind (Johnson 2001), (Pasyk 1993) bzw. als kausale Faktoren „cluster“-Kopfschmerzen (Vagef 2008), Traumata (Fegeler Syndrom) (Senti 2000), (Pasyk 1993), (Adams 2000) oder Medikamente wie Isotretinoin genannt werden.

Pseudo-erworbene NF liegen vor, wenn diese erst nach einigen Jahren in Erscheinung treten und bei Geburt noch nicht sichtbar waren, da die Ektasie anfangs noch wenig ausgeprägt war.

- **Rezidiv-NF** sind Feuermale, die durch Behandlung nicht vollständig entfernt werden konnten und daher nach unterschiedlich langer klinischer Inapparenz wieder sichtbar werden (Huikeshoven 2007), (Michel 2000), (Orten 1996).

1.4 Assoziierte Syndrome

Zusätzlich zu ihrem auffälligen Aussehen können NF auch mit weitergehenden pathologischen Veränderungen assoziiert bestehen. Dabei treten NF häufig zusammen mit anderen Fehlbildungen auf, die sowohl vaskulär als auch nicht-vaskulär sein können, und häufig auch Teil eines komplexen Fehlbildungssyndroms darstellen können (Landthaler 2006).

Die folgende tabellarische Übersicht zeigt die häufigsten syndromalen Assoziationen von NF und anderen Fehlbildungen

Tabelle 1: Naevus-flammeus-assoziierte Syndrome. (Landthaler 2002)

<p>Sturge-Weber-Syndrom (kraniofaziale Angiomatose)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NF im Bereich des Nervus maxillaris oder Nervus ophthalmicus • Evtl. unter Einbeziehung der Schleimhäute • Ipsilaterale Hämangiome der Meningen und des Cortex (reaktive Hirnatrophie mit intrakraniellen Verkalkungen) • Kontralaterale Hemiparese (30%) mit muskulärer Hemiatrophie • Epilepsie (80%) • Mentale Retardierung (60%) • Angiomatose des ipsilateralen Auges (Glaukom, Netzhautablösung)
<p>Hippel-Lindau-Syndrom (retinozerebelläre Angiomatose)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NF selten • Angiomatose der Retina (Sehstörung) • Zerebelläre Hämangiome (Schwindel, Ataxie, später Hirndrucksymptome) • Selten spinale Hämangiome • Evtl. Pankreas- oder Nierenzysten • Nierenzellkarzinom (30%), Phäochromozytom (15%)
<p>Klippel-Trénaunay-Syndrom</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NF an Extremitäten (vor allem Bein) • Varikose • Partieller Riesenwuchs mit Knochen- und Weichteilhyperplasie, selten Hypoplasie im betroffenen Areal (Beckenschiefstand, Wirbelsäulenfehlhaltung) • Bei Vorliegen von arteriovenösen Anastomosen: Klippel-Trénaunay-/Parkes-Weber-Syndrom

Roberts-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • NF (Stirn, Nase, Oberlippe) • Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte • Dünnes blondes Haar • Evtl. Hüftmalformationen
Cobb-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Segmentaler NF • Vaskuläre Malformation des Rückenmarks im betroffenen Segment
Proteus-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Ausgeprägter NF • Asymmetrischer Großwuchs eines Körperteils • Verruköser epidermaler Naevus

Da vor allem die assoziierten vaskulären Fehlbildungen unterschiedlich stark und retardiert auftreten, ist eine regelmäßige Kontrolle unverzichtbar (z.B. eine jährliche augenärztliche Untersuchung, um einer irreversiblen Schädigung des Auges durch allmählich steigenden Augendruck frühzeitig entgegenzuwirken).

1.5 Pathogenese

Ursächlich findet sich bei NF eine Störung der Gefäßinnervation mit reduzierter Innervation und konsekutiver Verminderung des Gefäßtonus (Rosen 1987), (Rydh 1991), (Smoller 1986), (Selim 2004). Immunhistochemische Untersuchungen konnten diese ursächliche Störung der vaskulären Innervation mit resultierendem Gefäßtonus ebenfalls nachweisen (Neuman 1994).

Histopathologisch ist bei NF eine unauffällige Epidermis zu finden. Darunter besteht ein anormaler Plexus dilatierter Blutgefäße in der Dermis in einer Tiefe von 100 bis 1000 µm. Die Gefäßdurchmesser schwanken zwischen 10 und 3000 µm (Kell 2005).

Diese kausal bestehende Tonusschwäche der Gefäße in den NF, die anfangs meist lediglich einen makulösen Aspekt mit ebener Oberflächenbeschaffenheit der Haut aufweisen, resultiert im Lauf der Zeit in zunehmenden Gefäßektasien. Letztere führen dazu, daß im Erwachsenenalter die Oberfläche der NF häufig sukzessive unregelmäßig und auch pflastersteinartig bzw. tuberös-knotig wird (McLaughlin 2008). Ebenso werden die NF, die anfangs häufig hellrot makulös imponieren, aus diesem Grund mit zunehmendem Alter dunkler und zeigen sich später als dunkelrot bis livide Areale (Barsky 1980), (Landthaler 1986a), (McClellan 1997).

1.6 Diagnosestellung

Die Diagnose Feuermal läßt sich anhand der typischen klinischen Manifestation relativ einfach stellen:

Konnatal bestehende Makula, meist unilateral lokalisiert, von unterschiedlicher Größe und variierender Rotfärbung, sowie oft bizarre landkartenartige Begrenzung sind charakteristische Merkmale.

Möglicherweise assoziierte Syndrome sollten ausgeschlossen bzw. abgeklärt werden.

Die Diagnostik bei einem fraglichen Vorliegen eines NF, insbesondere zur Abgrenzung gegenüber einem Hämangiom, sollte primär zunächst die Fragestellung klären, welche der beiden Veränderungen (vaskuläre Malformation oder Hämangiom) im Einzelfall vorliegt (Grantzow 2007). Diese Abgrenzung gestaltet sich bei Kenntnis der unterschiedlichen Krankheitsverläufe nicht schwierig.

Eine von Waner und Suen 1999 eingeführte Klassifikation kapillärer Malformationen orientiert sich am Ausmaß der kapillären Ektasie, da diese die Variationen der klinischen Ausprägung bestimmt. Diese Einteilung ermöglicht eine einheitliche Kommunikation bei Diagnosestellung und Therapieplanung.

Tabelle 2: Einteilung kapillärer Malformationen nach Ausprägung der vaskulären Ektasie (Waner 1999).

GRAD I:	früheste Läsionen mit kleinsten Gefäßen (Durchmesser 50 – 80 µm). Präsentieren sich klinisch als helle oder dunkle rosa Makulae
GRAD II:	Klar abgrenzbare Makulae, die fortgeschrittener sind (Durchmesser 80 – 120 µm) mit Gefäßen, die einzeln mit bloßem Auge erkennbar sind.
GRAD III:	Rötliche Makulae mit zunehmend ektatischem Aspekt (Durchmesser 120 – 150 µm). Große Endanteile der Gefäße sind sichtbar.

GRAD IV:	Gewöhnlich dick, lila und tastbar mit schließlich Formation von knotigen Anteilen (pflastersteinartig). Große dilatierte Gefäße (Durchmesser > 150 µm)
-----------------	--

1.7 Behandlungsnotwendigkeit und Indikation

1.7.1 Krankheitsverlauf

Feuermale, die nicht Teil von komplexeren Syndromen sind, zeigen generell im Lauf der Zeit eine kontinuierliche Größenzunahme, die proportional zum normalen Körperwachstum der Betroffenen stattfindet.

Dabei verändern sich die initial meist makulösen und hell- bis blaßroten Herde in zunehmend dunklere Hautveränderungen, die auch häufig eine Veränderung der Oberflächenbeschaffenheit zeigen. Ektatische Hypertrophien, pflastersteinartiger Aspekt bis hin zur Bildung von angiomatösen Knoten sind nicht selten (McLaughlin 2008), (Barsky 1980), (Finley 1984), (Geronemus 1991). Vulnerabilität und Blutungstendenz sind mögliche Komplikationen.

Im Unterschied zu den Hämangiomen zeigen NF keine Rückbildungstendenz.

Auf die Besonderheiten von Feuermalen, die mit syndromalen Entitäten assoziiert sind und daher eigenen Gesetzmäßigkeiten unterliegen, soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden.

1.7.2 Psychologische Bedeutung

NF verursachen bei vielen Patienten psychosoziale Probleme und führen damit zu einer Einschränkung der individuellen Lebensqualität (Schiffner 2002). Die häufig prominente Lokalisation der NF z.B. im Gesichtsbereich stellt eine starke Belastung für die Betroffenen dar (Kelly 2005), (Kalick 1978). Durch das herrschende ästhetische Ideal von körperlicher Unversehrtheit gelten solche z.T. eindrücklichen Hautveränderungen als unattraktiv bzw. entstellend (Kalick 1981), (Malm 1988). Dies führt zu teilweise erheblichen Einschränkungen der Patienten in der zwischenmenschlichen Interaktion in allen Lebensbereichen (van der Horst 1997).

Die Wahrnehmung einer Stigmatisierung kann bei den Patienten eine Minderung des Selbstbewußtseins (van der Horst 1997) oder die Entwicklung von psychischen Störungen im Rahmen von psychologischen Bewältigungsprozessen auslösen (Wengle 1983), (Lanigan 1989). Depressiv-ängstliche Dysthymien und ein Belastungsgefühl durch die Erkrankung,

sowie die Angst vor sozialen Kontakten sind typische Probleme von Patienten mit NF (Augustin 1998).

Solche Beeinträchtigungen sind im Kindesalter noch relativ gering (van der Horst 1997), und nehmen im Lauf des Lebens immer mehr an Bedeutung zu. Diese Tatsachen machen die Notwendigkeit einer frühzeitigen Behandlung von NF, möglichst noch im Kindesalter, zur Vermeidung psychischer Probleme deutlich (Troilius 1998), (Wagner 1990).

Positive Veränderungen der psychologischen Lebensumstände nach erfolgreicher Behandlung von NF-Patienten sind unstrittig (Troilius 1998), (Hansen 2003) und erklären die große Nachfrage nach erfolgreichen Behandlungsmethoden (Schiffner 2002), sowie die Notwendigkeit frühzeitiger und effektiver Therapien.

1.8 Therapieoptionen

1.8.1 Klassische Therapieansätze

Zahlreiche und zum Teil sehr unterschiedliche therapeutische Methoden wurden in der Behandlung von NF angewandt.

Durch Exzision der betroffenen Areale wurde die operative Sanierung der NF angestrebt. Die resultierenden Defekte, von zum Teil nicht unbedeutender Größe und in teilweise ungünstigen Lokalisationen, machten extensive operative Eingriffe erforderlich (Clodius 1977), (Clodius 1985).

Weitere, weniger invasive Herangehensweisen beinhalteten Dermabrasio, Strahlentherapie durch Röntgenweichstrahlungsquellen bzw. mittels Implantation von Radium (Wilson 1958), Kryotherapie (Hidano 1977), Elektrokaustik (Garden 1988), Sklerotherapie (Ashinoff 1991) oder das Übertätowieren der störenden roten Areale (Conway 1965), (Thomson 1971), sowie das Auftragen von Camouflage-Make-up (Cosman 1980).

1.8.2 Grundlagen der Lasertherapie

Die Einführung des Lasers in der Dermatologie im Jahr 1963 (Goldman 1963a), (Goldman 1963b) eröffnete eine neue Behandlungsmöglichkeit für NF.

Der Begriff „Laser“ ist eigentlich ein künstlicher Begriff, denn **LASER** ist ein Akronym und setzt sich aus den Anfangsbuchstaben der englischen Begriffe **L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation zusammen. Die charakteristischen Eigenschaften eines Laserstrahles sind im Wesentlichen geringe Divergenz, Kohärenz (Lichtwellen schwingen über mehr oder weniger lange Strecken phasengleich) und Kollimation (parallele Ausrichtung) des Lichtes,

sowie Monochromasie, d.h. „Einfarbigkeit“ und Erzeugung ultrakurzer Lichtpulse (Raulin 2001). Ein Laser erzeugt also Licht einer einzigen Wellenlänge. Dieses Licht wird im Gewebe von bestimmten Strukturen (Chromophore) in unterschiedlicher Weise absorbiert (Grundlage für die Selektivität der Wechselwirkung an bestimmten Zielstrukturen).

Das Prinzip der selektiven Photothermolyse wurde durch die Arbeit von Anderson und Parish im Jahre 1983 eingeführt (Anderson 1983). Diese Theorie basiert auf einer relativ großen Selektivität bei der Absorption der jeweiligen organischen Strukturen und geht damit von der Möglichkeit einer selektiven Erhitzung und konsekutiver Destruktion der jeweiligen Zielstrukturen aus.

Das sauerstoffhaltige Hämoglobin absorbiert Lichtenergie v.a. bei den beiden Maxima von 556 nm und 577 nm (Landthaler 2006). Die thermische Sättigung der Blutsäule in den Gefäßen bis zu einer Temperatur, bei der die angrenzenden Gefäßwandanteile ebenfalls energetisch gesättigt, d.h. erhitzt werden führt letztendlich zu einer Destruktion der Gefäßwand durch Koagulation.

Bei der Behandlung von Feuermalen sind thermische Destruktion von Gewebe, insbesondere die Koagulation von Gefäßwandbestandteilen von vordringlicher Bedeutung. Bestrahlungsparameter wie verwendete Wellenlängenbereich, Laserleistung, Durchmesser des Behandlungsstrahls und Behandlungsimpulsdauer bestimmen das Ausmaß der thermischen Wirkung und der Koagulation an Zielstrukturen.

1.8.3 Therapiemanagement

1.8.3.1 Frühzeitiger Behandlungsbeginn

Mehrheitlich wird ein möglichst frühzeitiger Beginn der Behandlungen von NF befürwortet. Morelli und Weston empfehlen, die Behandlung am 7. bis 14. Tag nach der Geburt zu beginnen. In ihrer Untersuchung von 132 Patienten zeigte sich eine komplette Abblassung der NF in 25%, wenn die Behandlungen vor dem 18. Lebensmonat begonnen wurde. Hingegen lag der Anteil von vollständiger Entfernung lediglich bei 7% bis 10% bei einem Behandlungsbeginn der Patienten zwischen 1,5 und 18 Jahren (Morelli 1992). Auch in der anschließenden follow-up Untersuchung von 83 Patienten des gleichen Kollektivs zeigte sich eine anhaltende vollständige Remission bei 32% dieser Kinder, bei denen die Behandlung der NF vor dem 1. Lebensjahr begonnen wurde. Dagegen wurde dieses Ergebnis lediglich bei 18% der Kinder dokumentiert, bei denen die Behandlung nach Vollendung des 1. Lebensjahres begonnen wurde (Morelli 1995).

Goldman und Fitzpatrick kommen zu vergleichbaren Ergebnissen bei einem Studienkollektiv von 43 Kindern (Goldman 1993). Auch Alster und Wilson bestätigen hohe Clearance-Raten von bis zu 87% bei frühzeitigem Behandlungsbeginn von Patienten unter 2 Jahren (Alster 1994).

Vorteile eines frühzeitigen Behandlungsbeginns sind schnelles Ansprechen mit geringer Anzahl erforderlicher Behandlungssitzungen, hohe Ansprechraten und weniger erforderliche Impulse bei der Behandlung wegen geringerer Läsionsgröße bei geringerem Lebensalter (Morelli 1995).

Insgesamt sind bei einem möglichst frühzeitigen Behandlungsbeginn weniger Behandlungssitzungen erforderlich und das outcome scheint ebenfalls verbessert (Tan 1989).

1.8.3.2 **Lokalisation und Größe der NF**

Auch die Lokalisation der NF spielt für die erfolgreiche Behandlung mit dem PDL eine wesentliche Rolle. NF im Gesicht sprechen deutlich besser an, als solche, die an Stamm oder Extremitäten bestehen. Katugampola und Lanigan konnten in 52% der fazialen NFs ein gutes Behandlungsergebnis erzielen, bei den nicht fazialen Läsionen allerdings lediglich in 18% (Katugampola 1997). Dabei scheinen Feuermale mit zentraler Lage im Gesicht oder im Bereich des 2. Trigeminusastes eher schlecht behandelbar zu sein (Landthaler 2006). Bessere Ergebnisse sind in Periorbitalregion, an Stirn, Hals und Nacken zu erreichen (Kane 1996), (Renfro 1993), (Leaute-Labreze 2002).

Ebenso wie die Lokalisation ist die Größe der einzelnen NF bedeutend für die Behandlungsergebnisse. So zeigen kleinere Feuermale ein deutlich besseres Ansprechen auf eine Lasertherapie als größere NFs (Nguyen 1998), (Namba 2001).

1.8.3.3 **Wiederauftreten**

Weiterhin zeigen Langzeitbeobachtungen, daß zumindest ein partielles Wiederauftreten von bereits entfernten Läsionen vorkommt. Orten und Kollegen beobachteten ein Wiederauftreten der NFs in 1% 1 Jahr nach Behandlungsende und in 40% aller Patienten nach 3 Jahren (Orten 1996). Eine andere Arbeitsgruppe berichtete ein prozentuales Wiederauftreten von abschließend behandelten Feuermalen 1 Jahr nach Therapieende in 16,2% (Michel 2000). Eine aktuellere niederländische Arbeit von Huikeshoven et al umfaßt eine Nachuntersuchungsserie an 51 Patienten, die in einem medianen follow-up-Zeitraum von 9,5 Monaten nach der letzten NF-Behandlung evaluiert wurden. Ein subjektiv feststellbares Nachdunkeln der zuvor erfolgreich behandelten NF und damit ein Rezidiv wurde in 35% aller Patienten dokumentiert (Huikeshoven 2007).

1.8.4 Bisherige Lasertherapie von NF

Anfänglich versuchte man, die relativ neu in der Dermatologie etablierten Lasergeräte erfolgreich in der Therapie von NF einzusetzen.

Aufgrund ihrer charakteristischen Wellenlängen sind zahlreiche unterschiedliche Lasersysteme bis dato bei der Behandlung von NF zum Einsatz gekommen (Wheeland 1993).

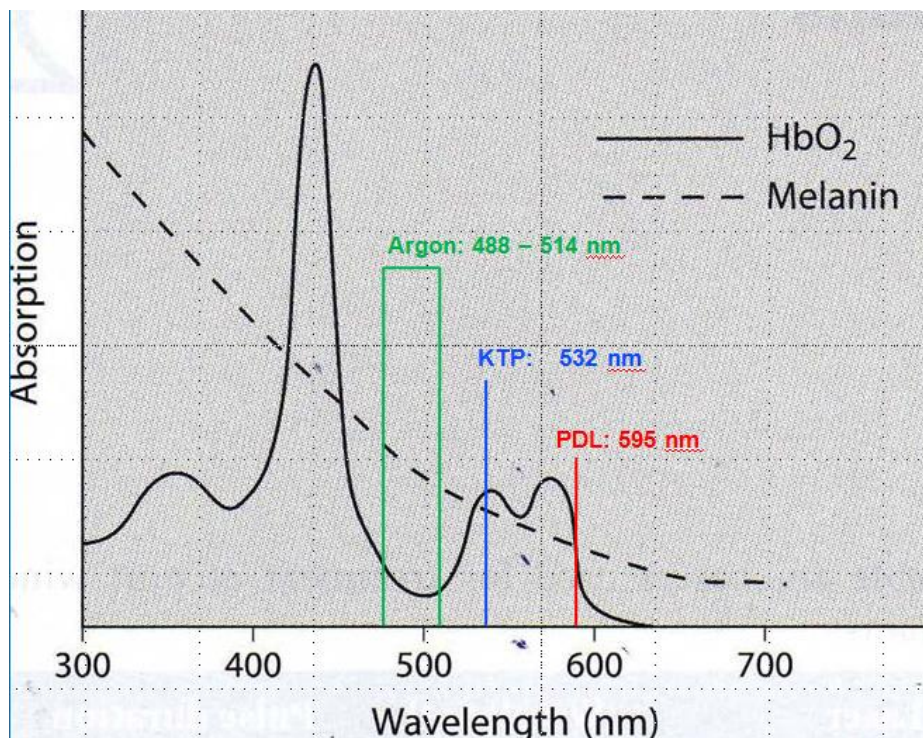


Abbildung 4: Absorptionsspektrum für Oxyhämoglobin (HbO₂) und Melanin mit Emissionsspektren von Argon-, KTP- und Farbstofflaser. Modifiziert aus: (Goldberg 2005)

Kupferdampf-Laser (WL 578 nm) (Pickerin 1990), (Walker 1989), (Sheehan-Dare 1994), (Sheehan-Dare 1993) oder CO₂-Laser (WL 10600 nm) (Buecker 1984), (Ratz 1982), (Lanigan 1990) wurden ebenfalls häufig zur NF Therapie eingesetzt.

In den 70er und 80er Jahren wurden Argon-Laser auf Grund ihrer bis dahin spezifischsten Wellenlänge (WL 488 bis 514 nm) für NF-Behandlungen verwendet und erzielten akzeptable Behandlungsergebnisse (Dixon 1986), (Noe 1980). Aber die noch nicht optimale Spezifität der Lichtabsorption in den Gefäßen der NF führte dennoch häufig zu unselektiver Erhitzung auch die Gefäße umgebender Pigment- und Bindegewebsstrukturen mit der Folge von Pigmentverschiebungen und Narbenbildung (Landthaler 2006).

Diese hohen Nebenwirkungsraten und die erhebliche Schmerzhaftigkeit der Behandlungen stellen bereits damals für die Therapie kindlicher NF eine Kontraindikation dar (Hobby 1986), (Brauner 1987), (Brauner 1991).

In der Folge wurde der blitzlampen-gepumpte gepulste Farbstofflaser (flashlamp pumped pulsed dye laser, PDL) gerade für die Behandlung kleinkalibriger Gefäße, die für kindliche NF typisch sind, entwickelt und ermöglichte damit die Behandlung von Kindern ohne die Gefahr des Auftretens der ausgeprägter Nebenwirkungen. (Garden 1988), (Tan 1989), (Reyes 1990). Der PDL wurde in Deutschland von Stempel für die Behandlung des Naevus flammeus eingeführt (Stempel 1983). Seither werden blitzlampen-gepumpte gepulste Farbstofflaser auf Grund der genannten Vorteile in der Regel für die Behandlung von NF verwendet und stellen damit den Goldstandard in der Therapie v.a. kindlicher aber auch adulter NF dar (Landthaler 2006), (Tan 1989). Günstige Behandlungsergebnisse von ca. 60% bei Kindern und Jugendlichen mit NF bei frühem Behandlungsbeginn (Landthaler 2006) und in der Literatur belegten Clearing-Raten von etwa 70 bis 94% (Ashinoff 1991), (Goldman 1993), (Tan 1989) unterstreichen dies.

Farbstofflaser der 1. Generation verfügen über Wellenlängen von 577 bzw. 585 nm und Impulsdauern von 0,45 ns bei SpotGrößen zwischen 3 bis 5 mm, Farbstofflaser der 2. Generation emittieren längere Wellenlängen (585 – 600 nm), haben längere Impulsdauern (1,5 ns und länger), höhere Energien, Größere Spotdurchmesser und eine Spray- oder Kaltluftkühlung der Hautoberfläche (Landthaler 2006).

Andere Lasertypen spielen nur eine untergeordnete Rolle in der Behandlung von NF. Der langgepulste Nd:YAG-Laser ist beispielsweise v.a. für die Behandlung ektatischer bzw. dunkelblauer hypertropher Anteile von Feuermalen oder angiomatöser Nodi und damit vordringlich für die Behandlung erwachsener Patienten geeignet (Landthaler 1986b), (Dixon 1986).

1.8.5 Neuer Behandlungsansatz von NF mit IPL

Trotz hoher Aufhellungsraten bei NF-Behandlungen sind die PDLs mit einigen substantiellen Nachteilen behaftet: durch die technisch aufwendige Konstruktion der PDLs fallen hohe Kosten für Unterhalt und erforderliche Reparaturen an. Ebenso entstehen durch den stetigen Verbrauch des Farbstoff-Mediums nicht unerhebliche laufende Verbrauchskosten.

Darüber hinaus gibt es durch die Anwendung von PDLs einige unerwünschte Wirkungen: das Auftreten von Bläschen oder Krusten in bis zu 40%, Hyperpigmentierungen in bis zu 20% und

Hypopigmentierungen in bis zu 2% sind ebenso bekannt, wie die Entstehung von atrophen Narben in bis zu 4,3%, hypertrophen Narben in 1% aller Fälle und auch die Bildung von Keloiden in Einzelfällen (Landthaler 2006).

Unbefriedigend ist weiterhin das regelhafte Auftreten der für PDL-Behandlungen typischen Purpura durch Ruptur kapillarer nicht-läsionaler Gefäße, die eine obligate Nebenwirkung der PDLs darstellt (Landthaler 2006).

Nicht zuletzt wegen seiner hohen Unterhaltskosten, sowie der genannten Nebenwirkungen, wie störende Purpura, ist der PDL trotz seiner guten Behandlungsergebnisse vor allem bei NF zunehmend in den Hintergrund getreten (Gerecht 2009).

Diese Probleme des PDL, sowie zur Behandlung von Läsionen, die auf eine Behandlung mit dem PDL nicht ausreichend bzw. nicht mehr ansprechen, bedingen den Bedarf nach weiteren, neuen therapeutischen Methoden in der NF-Behandlung.

Hochenergetische gepulste Blitzlampen (intense pulsed light sources, IPL) sind in erster Linie für Indikationen wie Photoepilation und Rejuvenation (Entfernung von altersbedingten Pigmentablagerungen) eine etablierte Behandlungsmodalität. Sie eignen sich aber auch für die Behandlung von Gefäßveränderungen. Je nach Wahl der cut-off-Filters und des daraus resultierenden Wellenlängenspektrums werden unterschiedliche biologische Wechselwirkungen erreicht.

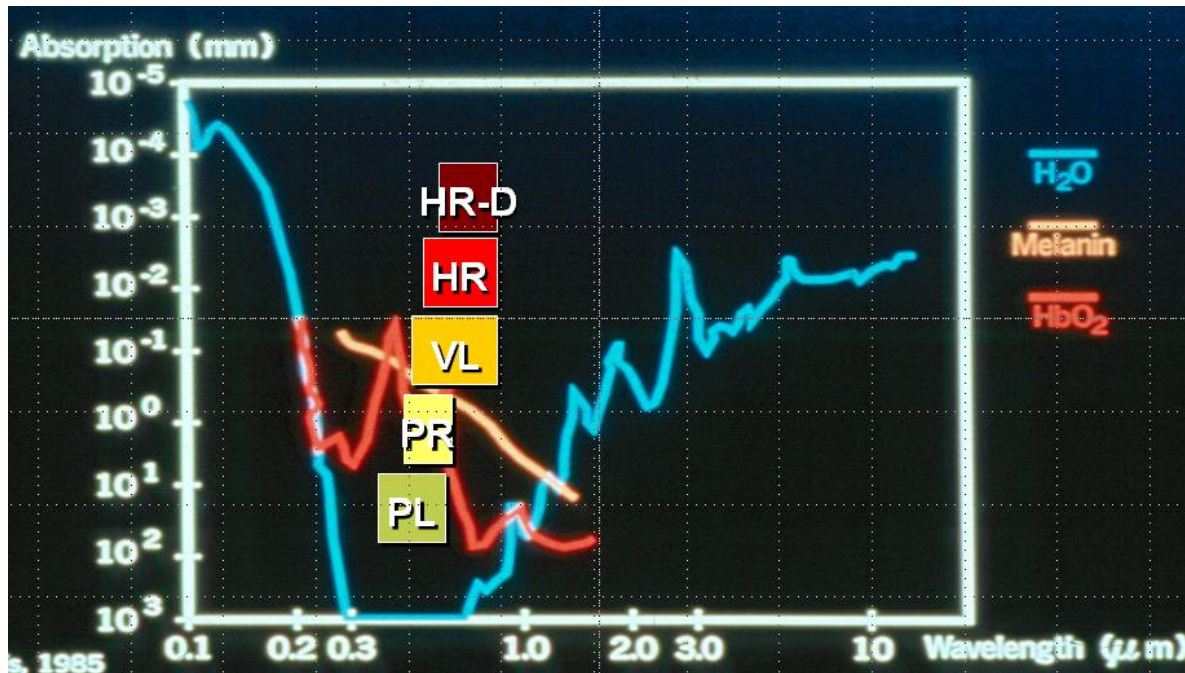


Abbildung 5: Absorptionsspektren von Melanin, Wasser (H₂O) und Oxyhämoglobin (HbO₂) und Frequenzbereiche unterschiedlicher Handstücke der IPL Ellipse Flex® (HR-D: 645-950 nm, HR: 600–950 nm, VL: 555 – 950 nm, PR: 530 - 750 nm, PL: 400 – 720 nm).

Durch Verringerung der bekannten Nebenwirkungen wie posttherapeutische Purpura nach PDL-Behandlungen und die Verwendung Größerer Behandlungs-SpotGrößen werden IPL zunehmend für die Behandlung vaskulärer Indikationen und insbesondere auch zur Therapie des NF verwendet (Ho 2004), (Reynolds 2005), (Raulin 1997a), (Bjerring 2003).

Die Aufhellungsraten bei NF, behandelt durch IPL, schwanken in der Literatur zwischen 6% und über 90% (Ho 2004), (Reynolds 2005), (Stempel 1996), (Raulin 1997a). Rezente Publikationen liefern dabei einheitlich hohe prozentuale Aufhellungs-Raten: Einige Gruppen berichten sogar über die erfolgreiche Behandlung von NF mittels IPL, die auf vorherige Behandlungsmethoden, wie durch PDL, nicht weiter angesprochen hatten (Raulin 1997a), (Bjerring 2003).

Andere alternative Ansätze zur Behandlung von NF mittels photodynamischer Therapie (Jasim, 2007) oder mit KTP-Laser (Chowdhury 2001) erwiesen sich bisher als kaum erfolgreich.

1.9 Aufgabenstellung

Der gepulste Farbstofflaser (PDL) gilt als Goldstandard für die Behandlung des Feuermals (Naevus flammeus, NF) (Tan 1989). Auf Grund ihres breiten Emissionsspektrums, welches mehr als nur ein Absorptionsmaximum des Hämoglobins abdeckt, der größeren Behandlungsfläche und der seltener auftretenden Purpurabildung werden hochenergetische gepulste Blitzlampen (*Intense Pulsed Light Sources*, IPL) in letzter Zeit immer öfter für die Behandlung von NF eingesetzt. Gleichzeitig wurden die IPL durch technische Innovationen ständig verbessert (IPL der zweiten Generation), wodurch sowohl deren Nebenwirkungsrate verringert, als auch die Effizienz bei vielen Indikationen verbessert werden konnte.

Zur Feststellung der Wirksamkeit von IPL der zweiten Generation und zum Vergleich von Effizienz und Nebenwirkungsrate mit denjenigen des PDL wurde in einer offenen prospektiven Studie über 4 Jahre die Aufhellung von NF nach Behandlung mit beiden Gerätetypen untersucht.

Es sollte in dieser vorliegenden Arbeit an dem in der Literatur bisher umfangreichsten Patientenkollektiv eine vergleichende Darstellung der Effektivität von PDL- bzw. IPL-Behandlung bei NF durchgeführt und die Vorteile der modernen IPL Technologie bei der Behandlung von NF näher untersucht werden.

Dabei wurden sowohl anamnestische Angaben von Patienten zum Krankheitsverlauf, klinische Untersuchungen zur Beschreibung des Hautbefundes und zur Feststellung eines Therapieerfolges, sowie Angaben zu NF-Behandlung mittels Laser und Lichtsystemen aus der Literatur berücksichtigt. Ferner wurde eine Bewertung des Therapieerfolges durch Patienten (bzw. deren Eltern) und die behandelnden Ärzte durchgeführt. Diese Bewertungen wurden mittels einer Befragung von medizinischen Laien (uninvolved observers) anhand einer fotografischen Verlaufsdokumentation mit standardisierten Fragebögen, sowie durch Messung der Farbunterschiede mittels einer Farbmessungs-Software überprüft und objektiviert.

Die verschiedenen Untersuchungen sollten die Effektivität der beiden Systeme erfassen, Unterschiede zwischen beiden Behandlungsmethoden herausstellen und damit den Stellenwert der IPL-Therapie als relativ neue Methode in der Behandlung von NF klären.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist als offene prospektive Studie durchgeführt worden, welche die Effektivität von IPL bei der Behandlung von Feuermalen im Halbseitenvergleich zu PDL Anwendungen untersuchen sollte.

Patienten bzw. deren Eltern, die sich zwischen 2001 und 2004 mit einem oder mehreren Feuermalen zur Erst- oder Fortsetzungsbehandlung im cutaris Zentrum für Haut, Venen und Lasermedizin in München vorgestellt hatten und eine Behandlung eines oder mehrerer Feuermale nachgefragt hatten, wurde die Teilnahme an dieser prospektiven Studie vorgeschlagen. Sie wurden im Rahmen dieser Untersuchung über die beschriebene seitengetrennte und gerätespezifische Behandlungsplanung informiert und konnten nach Erteilung ihres Einverständnisses an der vergleichenden Behandlungsstudie teilnehmen..

Es wurden Läsionen behandelt, die sowohl in Lokalisation und Beschaffenheit unterschiedlich waren, als auch unterschiedlich lang persistent und von verschiedenen Entwicklungsdynamiken gekennzeichnet waren. Eine eventuell in der Anamnese bekannte Vorbehandlung der Feuermale war kein Ausschlußkriterium, ebenso wie Art oder Anzahl dieser Vorbehandlungen.

Bei jedem Feuermal wurde eine Unterteilung in paarweise halbseitige Behandlungsareale vorgenommen, wobei die Rötungen der beiden Hälften korrespondierend und möglichst identisch ausgeprägt waren. Die Seitenauswahl der Feuermalbehandlung mit der jeweiligen Behandlungsmethode wurde von einem Hautarzt vorgenommen und randomisiert. Die Seitenzuteilung wurde für die jeweilige Behandlungsmethode markiert und fotodokumentiert und blieb während den wiederholten Behandlungen in 6-8wöchigem Abstand gleich.



Abbildung 6: Einteilung eines Feuermals in zwei Behandlungsareale mittels horizontaler farblicher Markierung vor Studienbeginn.

Die beiden Behandlungsareale wurden von einem Hautfacharzt vor Behandlungsbeginn, während der laufenden Behandlung und nach Abschluß der Vergleichsbehandlungen klinisch beurteilt. Der Seitenvergleich wurde solange fortgeführt, bis in einem der Vergleichsfelder eine bessere Aufhellung zu erkennen oder eine Nebenwirkung aufgetreten war.

Behandlungsanzahl und -parameter (Energiedichte, Impulsdauer etc.) wurden individuell in Abhängigkeit des klinischen Befundes festgelegt.

Ein Endpunkt für die Therapie im Rahmen der Untersuchung wurde von behandelndem Arzt und dem jeweiligen Probanden gemeinsam bestimmt war per definitionem erreicht bei:

- subjektiv besserer Aufhellung in einem der beiden Vergleichsfelder
- vollständige (zufriedenstellende) Aufhellung des Feuermals
- Auftreten einer Nebenwirkung bei einer der beiden Behandlungsmethoden
- Entscheidung des Patienten für Abbruch oder Fortführung der Behandlung mit nur einem der beiden Geräte aus anderen Gründen, wie z.B. Wegzug oder Ablehnung der Krankenversicherung, die Fortsetzungsbehandlung durch IPL zu erstatten.

Bei deutlich besserem Ansprechen (Aufhellung) einer Hälfte im Seitenvergleich erfolgte die Weiterbehandlung beider Seiten mit der Methode, die ein besseres Ansprechen gezeigt hatte. Bei einem seitengleichen klinischen Verlaufsergebnis bei Behandlung wurde diejenige Methode für beide Hälften des NF weitergeführt, die bei dem jeweiligen Probanden als weniger belastend empfunden wurde (Schmerz, Schwellung, Purpura, etc.). Im Falle des Auftretens von Nebenwirkungen, wurde auf die jeweils andere Therapieform gewechselt und beide Seiten ausschließlich damit weiter behandelt.

2.2 Verwendete Medien

Die Patienten- und Behandlungsdaten wurden im EDV-System Q-MED.praxis (Schwerdtner Medizin-Software GmbH, Niederkirchen) dokumentiert. Dabei wurden standardmäßig alle Stammdaten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, etc.), sowie alle relevanten Informationen bei den Einzelvorstellungen festgehalten. Eine Bilddokumentation der NF erfolgte routinemäßig zum Zeitpunkt unmittelbar vor der ersten Behandlungssitzung, in nicht festgelegten zeitlichen Abständen während der laufenden Lasertherapie, sowie zum Zeitpunkt des Endes der Vergleichsbehandlungen. Dabei wurde eine Digitalkamera mit Stativ der Firma Nikon, Typ COOLPIX 950 verwendet und die Bilder in einer Bildverarbeitungs-Software archiviert (DermaGenius®, LINOS Photonics GmbH & Co KG, München).

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte mittels Microsoft® Excell (Version 2003 bzw. 2007) und der Statistik-Software SPSS 17.0, zur Auswertung der Fotografien inklusive der Farbmessungen wurde das Programm Adobe Photoshop® CS2 Version 9.0.2 verwendet.

2.3 Probanden

2.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Als Probanden wurden sowohl weibliche all auch männliche Personen aller Altersgruppen ausgewählt, die in der Sprechstunde im cutaris Zentrum für Haut-, Venen- und Lasermedizin (München) vorstellig wurden und mindestens 1 NF aufwiesen. Von insgesamt 156 Patienten konnten 121 in diese Studie eingeschlossen werden. 35 Patienten wollten nicht an der Vergleichsuntersuchung teilnehmen. Von den teilnehmenden Patienten schlossen insgesamt 100 die Studie erfolgreich ab. Diese Probanden wiesen insgesamt 130 Feuermale auf, die mit den beiden verschiedenen Therapiemethoden seitengetrent behandelt wurden und in die anschließende Vergleichsuntersuchung einbezogen werden konnten.

69 der Teilnehmer an dieser Untersuchung waren weiblich und 31 männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter der Probanden lag bei $23,4 \pm 14,9$ Jahren, die Altersspanne reichte von 0,1 bis zu 74,2 Jahren.

2.3.2 Aufklärung und Studieneinweisung

Die Studienteilnehmer wurden über die folgenden Behandlungsbedingungen in dieser Untersuchung aufgeklärt:

Bei jedem Feuermal wurden in vergleichbarer Lokalisation paarweise Behandlungsareale mit entsprechender Rötung festgelegt. Die entsprechenden Feuermale wurden mittels Farbmarkierung vor Beginn der Behandlung in 2 Hälften unterteilt, die so weit wie möglich gleich beschaffen waren. Diese Hälften stellten die künftigen Behandlungsareale dar, die entweder ausschließlich mittels PDL oder IPL behandelt wurden. Die seitenbezogene Methode wurde während der Studie nicht gewechselt. Dabei wurden Farbe, Oberflächenbeschaffenheit, Form bzw. Umriß und Lokalisation berücksichtigt. Der Seitenvergleich wurde mit wiederholten Behandlungen in 6-8wöchigem Abstand solange fortgeführt, bis in einem der Vergleichsfelder eine bessere Aufhellung zu erkennen oder eine Nebenwirkung aufgetreten war. Der Einschluß mehrerer Feuermale pro Patient war möglich, solange diese an unterschiedlichen Körperarealen gelegen waren (z.B. Kopf und Hals).

Die Patienten wurden darauf hingewiesen, daß jegliche zusätzliche Behandlungsversuche mit anderen Methoden für den Zeitraum der Untersuchung unterlassen werden sollten.

Alle Teilnehmer, oder deren Eltern, gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Behandlung mit den beiden Geräten (IPL und PDL). Es erfolgte routinemäßig die ausführliche und sorgfältige Aufklärung über möglicherweise auftretende Nebenwirkungen. Dazu gehören vor allem das Auftreten von lokalen Schmerzen, Rötungen, Schwellungen, Bildung von Purpura, Blasen, Krusten, evtl. sekundären Infektionen, Wundheilungsstörungen, Narbenbildung, Hypo- oder Hyperpigmentierungen. Auch ein unvollständiges bzw. ungenügendes Ansprechen des Feuermals auf die Lichttherapie wurde besprochen und dokumentiert, ebenso wie ein unbefriedigendes kosmetisches Ergebnis. Alle Patienten wurden über die Notwendigkeit der Durchführung von suffizienten Sonnenschutzmaßnahmen aufgeklärt. Dabei wurde die Verwendung von Sonnenschutzmitteln mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF 50+) bei Aufenthalt in der Sonne angeraten. Direkte Sonnenexposition oder Solariumbesuche sollten bis zu 6 Wochen nach der Behandlung unterbleiben. Eine potentiell notwendige Behandlung von lokalen Nebenwirkungen wie Blasen oder Erosionen sollte nach der jeweilig angezeigten Maßgabe nach ärztlicher Absprache situationsadaptiert durchgeführt werden.

Den Patienten stand es zu jeder Zeit frei, ihre Teilnahme an der Untersuchung zu widerrufen, ohne daß ihnen daraus Nachteile (z.B. hinsichtlich der weiteren Behandlung) entstanden wären.

2.4 Behandlungsmethoden

Zur Behandlung wurden nur Geräte eingesetzt, die von der FDA (Food and Drug Administration, USA) zugelassen waren.

2.4.1 IPL

In der vorliegenden Untersuchung wurde das Gerät Ellipse Flex® der Firma Danish Dermatologic Development (DDD, Dänemark) verwendet, welches mit einem vaskulären Handstück (VL-2) versehen worden war. Dieses Handstück emittiert Licht des Wellenlängenspektrums von 555 bis 950 nm. Die Spot-Größe beträgt 48 x 10 mm. Es können Impulsdauern von 0,5 bis 88,5 ms gewählt werden und Energiedichten bis zu 26 J/cm² erreicht werden. Die Impulse werden bei diesem Gerät einzeln manuell vom Anwender gewählt oder mit einer Wiederholungsrate von bis zu 2 Hz abgegeben.

Die verwendeten Impulsdauern lagen bei unserer Studie immer bei 8 ms, die Energiedichte reichte von 14 bis maximal 19 J/cm² und wurde je nach klinischem Effekt und tolerierbaren Schmerzen während der Behandlung gewählt.

Zur Herstellung eines besseren Hautkontaktes mit dem Lichtleiter (Quarzblock) des Handstücks im Sinne einer optimierten optischen Koppelung ist die Applikation eines transparenten Gels erforderlich. Dieses reduziert auch das Auftreten potentieller Nebenwirkungen. Weiterhin ermöglicht das Gel einen Schutz des Quarzglasblockes des Handstücks, durch den das Licht abgegeben wird, vor eventuellen Beschädigungen (z.B. durch Einbrennen lokaler Verunreinigungen oder Haarreste auf der Haut). Durch solche Verunreinigungen könnte es zu einer dauerhaften Beschädigung des Applikators und zu einer Verzerrung im relativ homogen abgegebenen Strahlungsmusters mit punktuellen energetischen Spitzen und Löchern kommen.

2.4.2 PDL

Der verwendete Farbstofflaser in unserer Studie war ein PhotoGenica® V-Star der Firma Cynosure, Inc. (USA). Der Laserstrahl wurde über eine linsengekoppelte optische Faser mit angeschlossenem Handstück abgegeben. Die emittierte Wellenlänge lag bei 595 nm, die Pulsbreite betrug bis zu 500 µs. Die Wiederholungsrate des Gerätes betrug laut Hersteller 1 Hertz im kontinuierlichen Betrieb bzw. konnte wahlweise auch im Einzelmodus direkt bestimmt werden. Die möglichen Spot-Größen der Handstücke waren 3, 5, 7, 10 und 3x5mm. Die maximale Leistung lag bei 6 Watt, die maximal erreichbaren Energiedichte bewegte sich zwischen 5 J/cm² (10 mm-Handstück) und 10 J/cm² (3 mm-, 5 mm- und 7 mm-Handstück).

In dieser Untersuchung wurden die Spot-Größen 7 bzw. 10mm verwendet. Die Impulsdauer betrug immer 0,5 ms, die Energiedichte reichte von 4,6 bis maximal 7,8 J/cm² und wurde je nach klinischem Effekt und tolerierbaren Schmerzen während der Behandlung gewählt.

Es war kein Kontaktmedium zur optischen Koppelung mit der Hautoberfläche erforderlich.

2.4.3 Kühlung

Zur Kühlung der oberflächlichen Hautschichten wurde in unserer Untersuchung während der Behandlungen mit dem IPL ein farbloses klares Ultraschallgel verwendet, das bezüglich Absorptions- und Streuungsverhalten von Licht optimiert ist, das vor Behandlungsbeginn in einer dünnen Schicht auf das Behandlungsareal aufgetragen wurde. Um den Kühleffekt des Gels noch zu verstärken, wird zusätzlich mit einem Kaltluftgebläse Cryo 4® des Herstellers Zimmer Elektromedizin (Neu-Ulm) im Behandlungsgebiet gekühlt.

Im Fall des PDL wird lediglich gekühlte Luft aus einem Kühlgebläse zur Oberflächenkühlung verwendet.

2.4.4 Technische und klinische Aspekte von IPL und PDL

Eine Gegenüberstellung der verwendeten Behandlungsmethoden zeigt die charakteristischen Unterschiede der beiden Geräte:

Tabelle 3: Technische und klinische Eigenschaften von IPL und PDL

Eigenschaften	IPL	PDL
Technische Eigenschaften		
Wellenlänge /Emissionsspektrum	555 - 950 nm	595 nm
Licht	polychromatisch inkohärent	monochromatisch kohärent
Pulsdauer (ms)	8	0,5
Bereich der Energiedichte (J/cm ²)	14 – 19	4,6 – 7,8
Form des Behandlungsfeldes	rechteckig	rund
Größe des Behandlungsfeldes (cm ²)	5,0	0,386 / Ø: 7 mm 0,785 / Ø: 10 mm
Kühlung	Kaltluft + Ultraschallgel (vor + nach Lichtimpuls)	Kaltluft (vor + während + nach Lichtimpuls)
Klinische Eigenschaften		
Farbe Feuermal	rot – rot-blau - blau	rot – rot-blau
Tiefe der Zielstruktur	oberflächlich - tief	Oberflächlich
Kritische Behandlungsareale	Gebräunte Haut, perioculär, behaarte Areale	Gebräunte Haut
Behandlungsmuster	rechteckig	kreisförmig
Aufhellungsmuster	homogen	inhomogen
Behandlungsgeschwindigkeit	+++	+

2.5 Evaluierung des Therapieerfolges

2.5.1 Klinische Evaluierung

Der Behandlungserfolg wurde durch den behandelnden Arzt gemeinsam mit dem jeweiligen Patienten bzw. seinen Eltern beurteilt. Vor jeder Behandlung wurde das Ansprechen der

jeweiligen Methode bzw. ein Seitenunterschied der Behandlungsareale evaluiert und anschließend festgelegt, ob die Vergleichsbehandlung fortgeführt wird. Soweit kein durch die Studienvorgaben festgelegter Endpunkt erreicht war und insbesondere keine Nebenwirkungen zu beobachten waren, wurde die Vergleichsbehandlung weitergeführt.

Die Aufhellung wurde klinisch beurteilt. Sobald ein definierter Endpunkt der Vergleichsbehandlung erreicht war, wurden die Patienten befragt, mit welchem der beiden Methoden sie ihr Feuermal weiterbehandeln lassen möchten. Unzureichende klinische Beurteilungen wurden mittels Vorher/Nachher-Fotografien ergänzt. Zusätzlich wurden die anonymisierten Verlaufsfotos von unbeteiligten medizinischen Laien beurteilt.

2.5.2 Objektivierung der klinischen Evaluation

2.5.2.1 Beurteilung durch unbeteiligte fachfremde Beobachter („Laienbeurteilung“)

Eine Serie von insgesamt 75 Bildpaaren mit Fotos, die zu Beginn der Vergleichsbehandlung und an deren Ende von behandelten Feuermalarealen aufgenommen wurden, wurde insgesamt 3 medizinischen Laien, sog. unbeteiligte fachfremde Beobachter (blinded observers) in Form einer Microsoft® Office PowerPoint Präsentation zur Beurteilung vorgelegt.

Laienbeurteilung : Feuermalbehandlung

Auf den folgenden Seiten sehen Sie Vorher- und Nachherbilder von Patienten, deren Feuermal mit zwei unterschiedlichen Methoden behandelt wurde.

Wir bitten Sie die Fragen der folgenden Bilder zu beantworten und Ihre Antworten dann im beiliegenden Fragebogen anzukreuzen.

Die farbig gekennzeichneten Beurteilungsfelder sowie die Reihenfolge der Bilder variieren laufend, so daß Sie nicht mit einem festen Schema rechnen können.

Es sind 75 Bildpaare zu beurteilen.

Für Ihre tatkräftige Unterstützung möchten wir uns schon jetzt bei Ihnen bedanken!



Prof. Dr.med. Michael Drosner
cutaris Zentrum für Haut-, Venen- und Lasermedizin
Candidplatz 11, D-81543 München, Tel. 089-65126500, www.cutaris.de

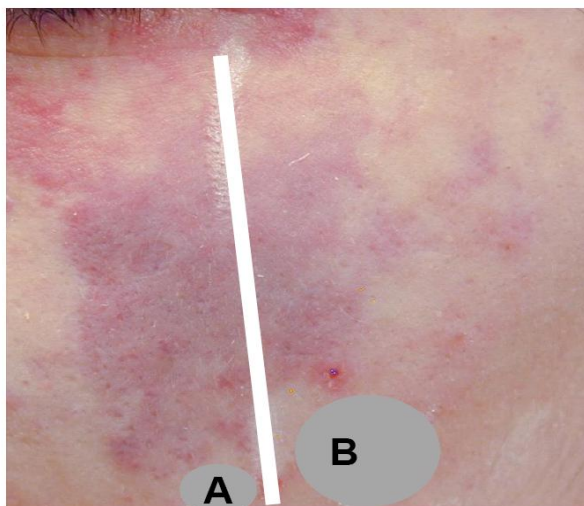
Jürgen Ellwanger
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein,
Technische Universität München
Biedersteinerstr. 29, 80802 München, Tel. 089-4140-0,
www.derma-allergie.med.tu-muenchen.de

Sie sehen 2 Bilder zum Ergebnis einer Feuermalbehandlung.

Bildpaar 1

- 1: Gibt es einen Unterschied in der Rotfärbung der A-Felder? Falls ja, welches ist heller?
- 2: Gibt es einen Unterschied in der Rotfärbung der B-Felder? Falls ja, welches ist heller?
- 3: Unterschied in der Rotfärbung der Felder A und B im Bild 1? Falls ja, welches ist heller?
- 4: Unterschied in der Rotfärbung der Felder A und B im Bild 2? Falls ja, welches ist heller?
- 5: Falls Sie bei Frage 3 und 4 einen Unterschied der Rotfärbungen der Felder A und B bemerkt haben: auf welchem Bild ist dieser Unterschied am deutlichsten?

1



2

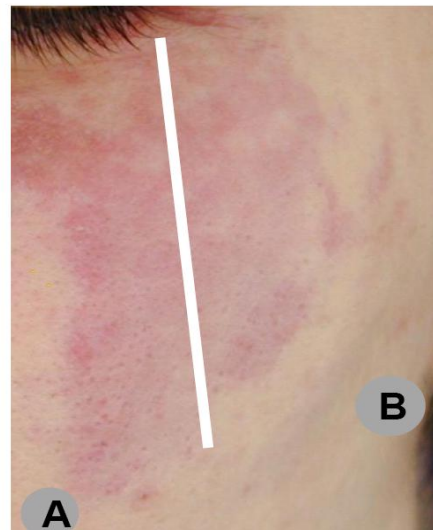


Abbildung 7: Microsoft® Office PowerPoint Präsentation „Feuermalstudie“ zur Beurteilung durch unbeteiligte fachfremde Beobachter (Laien), randomisiert und verblindet: Deckblatt und 1 exemplarisches Bildpaar

Anhand standardisierter Fragebögen sollten 5 vorgegebene dichotome Fragen zur Veränderung der NF beantwortet werden. Die Fotos waren durch Verblindung, d.h. Unkenntlichmachung mittels verdeckenden Bildelementen, sämtlicher ersichtlicher Zusatzinformationen (z.B. Aufnahmedatum, Felderzuordnung) anonymisiert und die Abfolge der einzelnen Fotografien der Bildpaare war randomisiert angeordnet (s.u.).

Randomizing 2 treatment areas

Please inset name of treatment area 1 and treatment area 2 i the box bellow and press return.
The table below will randmize the two area, and will change for every each time a new area name is placed in the boxes.

Treatment area 1:	Left
Treatment area 2:	Right

Patient no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	Left	Right	Left	Left	Left	Left	Right	Right	Left	Left
10	Left	Left	Right	Left	Left	Left	Right	Left	Left	Left
20	Left	Left	Right	Left	Left	Left	Left	Right	Right	Left
30	Right	Left	Right	Right	Right	Left	Left	Left	Left	Right
40	Right	Left	Right	Right	Right	Right	Right	Right	Right	Right
50	Right	Right	Left	Right	Left	Left	Left	Right	Left	Left
60	Right	Left	Right	Right	Left	Right	Right	Left	Left	Right
70	Right	Left	Right	Right	Left	Right	Right	Right	Left	Right
80	Left	Right	Right	Right	Left	Right	Right	Left	Right	Left
90	Left	Right	Right	Left	Left	Right	Left	Left	Right	Right

Abbildung 8: Randomisierungsschema zur Anordnung der Fotografien in der PowerPoint Präsentation zur Beurteilung durch unbeteiligte fachfremde Beobachter (Laien)

Die Laienuntersucher sollten auf den Bildern die Feuermale bezüglich Rötung und Grad der Abblassung im jeweiligen Areal beurteilt werden. Auf beiden Fotos (je nach Randomisierungsvorgaben Vorher-Bild oder Nachher-Bild) sollten jeweils die Seiten A und B pro Einzelbild miteinander verglichen werden. Weiterhin waren die A-Felder und die B-Felder auf den Aufnahmen zu evaluieren. Das Ergebnis wurde in geschlossener Form auf den Antwortbögen mit den dichotomen Auswahlmöglichkeiten durch Einfachauswahl dokumentiert. Für jede Bildpaarfolie war der entsprechend gleich nummerierte Antwortbogen auszufüllen.

ANTWORTBOGEN
ZUR LAIENBEURTEILUNG FEUERMAALSTUDIE

Datum der Beurteilung:

Initialen Beurteiler:

Geschlecht:

Alter:

Sehr geehrte Beurteiler,

in der folgenden Power Point-Präsentation sehen Sie jeweils 1 Bildpaar mit Vorher- und Nachher-Bild von jeweils einem Patienten, dessen Feuermal mit 2 unterschiedlichen Methoden behandelt wurde.

Das Feuermal wurde vor der ersten Behandlung in 2 möglichst gleiche Hälften eingeteilt und im weiteren Verlauf wurden diese beiden Hälften seitengetrent solange mit derselben Methode behandelt, bis sich ein deutlich besseres Ansprechen auf einer der beiden Seiten einstellte. Nach diesem Punkt wurde mit der als besser wirksam eingeschätzten Methode weiterbehandelt.

Zur Beurteilung der Behandlungswirkung und ob eine der beiden Behandlungsmethoden gegebenenfalls bessere Wirkung zeigt, bitten wir Sie die Bildpaare unserer Patienten zu beurteilen und unsere Fragen zu beantworten.

Wir bitten Sie, Ihre Antworten auf den entsprechenden beiliegenden Antwortbögen anzukreuzen.

Bsp.: **FRAGE 1:**

Gibt es einen Unterschied in der Rotfärbung der A-Felder?

JA	NEIN
X	

Es sind insgesamt 75 Bildpaare zu beurteilen.

Bitte beschränken Sie sich dabei auf die Feuermalanteile, die mit grau unterlegten A- bzw. B-Markierungen gekennzeichnet sind.

Die gekennzeichneten Beurteilungsfelder sowie die Reihenfolge der Bilder variieren laufend, so daß Sie nicht mit einem festen Schema rechnen können.

Für Ihre tatkräftige Unterstützung möchten wir uns schon jetzt bei Ihnen bedanken!

Prof. Dr. med. M. Drosner

J. Ellwanger

Bildpaar Nummer 1

FRAGE 1:

Gibt es einen Unterschied in der Rotfärbung der A-Felder?

JA	NEIN



Falls ja, welches ist heller?

1A heller	2A heller

FRAGE 2:

Gibt es einen Unterschied in der Rotfärbung der B-Felder?

JA	NEIN



Falls ja, welches ist heller?

1B heller	2B heller

FRAGE 3:

Gibt es einen Unterschied in der Rotfärbung der Felder A und B im Bild 1?

JA	NEIN



Falls ja, welches ist heller?

1A heller	1B heller

FRAGE 4:

Gibt es einen Unterschied in der Rotfärbung der Felder A und B im Bild 2?

JA	NEIN



Falls ja, welches ist heller?

2A heller	2B heller

FRAGE 5:

Falls Sie bei Frage 3 und 4 einen Unterschied der Rotfärbungen der Felder A und B bemerkt haben:

Ist der Unterschied der Felder A und B auf den Bildern 1 bzw. 2 verschieden stark ausgeprägt?

JA	NEIN



Falls ja, auf welchem Bild ist der Unterschied stärker sichtbar?

Bild 1 stärker	Bilder 2 stärker

Abbildung 9: Anschreiben mit Anleitung zur Benutzung und vorgegebener schematisierter Antwortbogen zur Beurteilung der Fotografien der PowerPoint Präsentation durch unbeteiligte fachfremde Beobachter (Laien).

Aus den jeweiligen Bewertungen der ausgefüllten Antwortbögen zu den jeweiligen Bildpaaren der klinischen Bilder der PowerPoint Präsentation durch die 3 unbeteiligten fachfremden Beobachter wurde ein Durchschnittswert gebildet, der in seiner Aussage eine definitive Beurteilung der jeweiligen Bilder zuließ. Diese Bildeinschätzungen wurden anschließend mittels statistischer Methoden ausgewertet.

2.5.2.2 Analyse der Farbwerte mittels Adobe® Photoshop®

Die Bildpaare der Microsoft® Office PowerPoint Präsentation wurden mittels der Farbanalyse-Software Adobe® Photoshop® ausgewertet und nach Veränderung des Kolorits der NF vor und nach erfolgter Behandlung untersucht.

Es sollte die Rötung über Messung von Farbwerten im L*a*b*-Farbraum beurteilt werden. Das Lab-Farbmodell geht auf eine 1931 von der Commission Internationale d’Eclairage (CIE), als international definierte Norm der Farbmessung zurück. 1976 verfeinerte man das Farbmodell und benannte es in „CIE L*a*b*“ um. L*a*b*-Farben sind geräteunabhängig. Es werden unabhängig vom Monitor, Scanner oder Computer Farben erzeugt. L*a*b*-Farben bestehen aus einer Lumineszenz– bzw. Helligkeits-Komponente und 2 Farbkomponenten, der a-Komponente (von Grün bis Rot) und der b-Komponente (von Blau bis Gelb). Die L-Werte gehen von 0 bis 100, die a-Werte und b-Werte gehen jeweils von +128 bis -128. In Adobe® Photoshop® spricht man von den Lab-Werten, ohne den „Stern“ zwischen den Buchstaben.

Farbe	L*	a*	b*
Weiss	100	0	0
Schwarz	0	0	0
Grau	50	0	0
Hellmagenta	100	+80	-80
Rot	50	+100	0
Dunkelrot / Braun	0	+100	0
Grün	0...100	-150	0
Blau	0...100	0	-90
Gelb	0...100	0	+150

Abbildung 10: Farben, Farborte und Farbnamen im L*a*b*-Farbsystem (Wikipedia)

Im konkreten Fall wurden Lab-Farbwerte der NF der Studienpatienten vor und nach Lasertherapie verglichen. Dabei wurden jeweils Anteile der bei den Patienten vorliegenden NF vermessen. Die Farbwerte sollten für definierte Bereiche im Durchschnitt gemessen werden. Verwendet wurden die Vorher-Nachher-Fotos mit den durch Markierung in jeweils 2 Hälften unterteilten Feuermalen aus der Laienbefragung. Untersucht wurden die Bildpaare entsprechen ihrer Reihenfolge aus der o.g. PowerPoint Präsentation. Pro Foto wurden in jeder der NF-Hälften jeweils 3 gleich große, kreisrunde Meßareale willkürlich festgelegt, wobei die Meßareale auf beiden Seiten der NF in möglichst ähnliche Lokalisation platziert wurden. Diese definierten Meßkreise wurden bei horizontaler Trennlinie (mit einer Feld-Einteilung oben/unten) jeweils von links nach rechts vermessen und bei einer vertikalen Trennung (mit links/rechts Feld-Einteilung) stets von oben nach unten innerhalb des jeweiligen Anteils des Feuermals.

Sie sehen 2 Bilder zum Ergebnis einer Feuermalbehandlung. Bildpaar 28

1: Gibt es einen Unterschied in der Rotfärbung der A-Felder? Falls ja, welches ist heller?
2: Gibt es einen Unterschied in der Rotfärbung der B-Felder? Falls ja, welches ist heller?
3: Unterschied in der Rotfärbung der Felder A und B im Bild 1? Falls ja, welches ist heller?
4: Unterschied in der Rotfärbung der Felder A und B im Bild 2? Falls ja, welches ist heller?
5: Falls Sie bei Frage 3 und 4 einen Unterschied der Rotfärbungen der Felder A und B bemerkt haben: auf welchem Bild ist dieser Unterschied am deutlichsten?

1

12032002



10022004

2



Pat. # 14112_Giebe_Nase E unter A

Abbildung 11: Beispiel eines Bildpaares mit eingefügten Meßkreisen (tlw. mit schwarzen Punkten virtuell markiert) zur Vermessung der L*a*b*- Werte.

Vorgehen: Im Programm Adobe® Photoshop® CS2 Version 9.0.2 wird zunächst eine Datei von 2x2 cm Größe bei 72 dpi erstellt. An den Kanten des Bildes werden 4 Hilfslinien fixiert. Mit dem Auswahlwerkzeug Ellipse wird in dem Bild ein Kreis mit 2 cm Durchmesser erzeugt. Diese Auswahl wird in einem gesonderten Kanal der Datei gespeichert. Das fertige Bild wird unter dem Namen Messung gespeichert. Das zu vermessende Foto wird nun in Photoshop geöffnet. In dem noch geöffneten Bild Messung wechselt man nun in die Ansicht Kanal. Aus der Liste mit den gespeicherten Kanälen wählt man den Kanal mit dem gespeicherten Meßkreis aus und zieht diesen Kanal auf das zu vermessende Bild. Das zu messende Bild wird schwarz und zeigt einen weißen Kreis. Mit dem Werkzeug Automatische Bereichsauswahl „Zauberstab“ klickt man nun in die Mitte des weißen Kreises. Jetzt wechselt man in die RGB-Ansicht zurück und hat einen Meßkreis, mit der vorher in der Dateimessung definierten Größe, von 2 cm Durchmesser. Dieser Meßkreis läßt sich nun im Bild an die zu vermessende Stelle verschieben. Ist die zu vermessende Stelle gefunden, wendet man auf die Fläche des Meßkreises den Filter „Gauss’scher Weichzeichner“ aus dem Menü Filter in Photoshop an. Damit im Meßkreis ein guter Durchschnitt für die Farbwerte gebildet wird, stellen wir die Option Radius im Filter auf 50 Pixel ein. Die Farbe innerhalb des Meßkreises wird dadurch auf einen Durchschnittswert gesetzt. Mit dem Werkzeug „Pipette“ klickt man nun in die Mitte des Kreises und übergibt dadurch den Farbwert an Adobe® Photoshop®. Diesen Farbwert kann man in den Farbeinstellungen des Programms nachsehen. In diesem Fall trugen wir die so ermittelten Lab-Werte in eine Microsoft® Office Excel-Tabelle ein. Die Einzelpositionen der numerischen L-, a- und b-Farbwerte wurden statistisch ausgewertet.

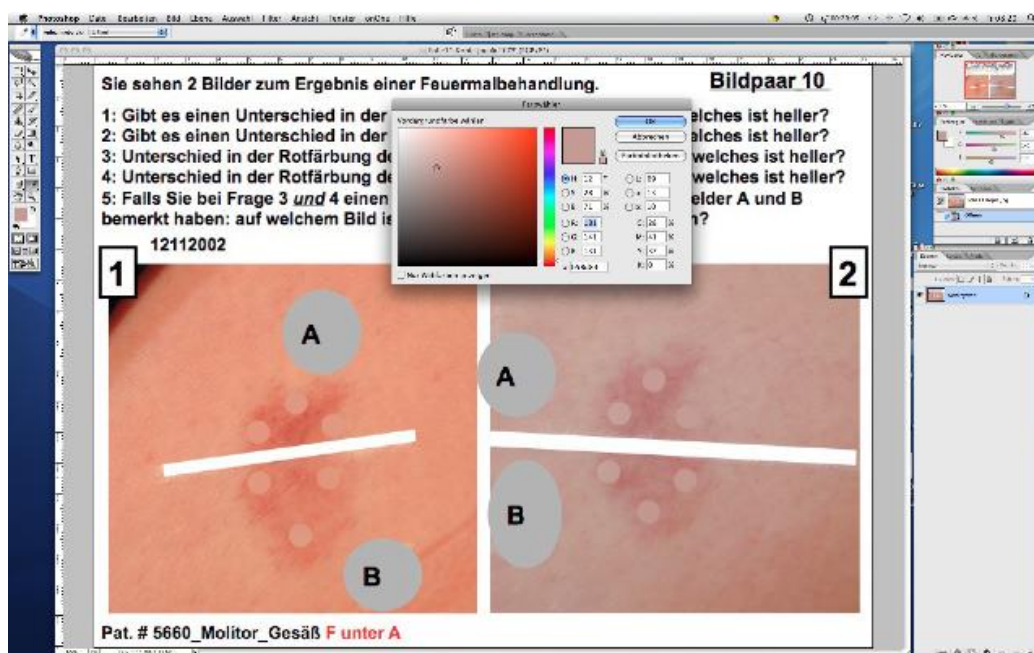


Abbildung 12: Screenshot der EDV-Maske zur Farbanalyse: Ermittlung der $L^*a^*b^*$ -Indices des Feuermals mittels Verwendung der Computer Software Adobe Photoshop® CS2.

2.6 Statistische Analyse

Die Datenanalyse und Statistik wurden EDV-gestützt unter Anwendung der Programme „Microsoft® Excel 2007“ und „SPSS Statistics 16.0 bzw. 17.0“ für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)“ unter beratender Hilfestellung von Diplomstatistiker Herrn Tibor Schuster vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München, durchgeführt.

Die Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert, dabei wurden für quantitative Merkmale Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben und für kategoriale Daten absolute und relative Häufigkeiten berichtet.

Mittelwertänderungen quantitativer Merkmale wurden mit Hilfe des t-Tests für verbundene Stichproben analysiert. Darüber hinaus wurde der Binomialtest verwendet, um die Überzufälligkeit beobachteter Änderungshäufigkeiten (Verschlechterung vs. Verbesserung) statistisch zu bewerten.

Um individuenbasierte Unterschiede in der qualitativen Beurteilung der beiden Verfahren statistisch zu evaluieren wurde bei dichotomen Bewertungskriterien der McNemar-Test bzw. bei mehrkategorialen Erhebungen der McNemar-Bowker's Test angewandt. Der Chi-Quadrat-Test wurde für den Vergleich von Häufigkeitsverteilungen unabhängiger Subgruppen herangezogen.

Als Maß zur Beurteilung der Übereinstimmungsgüte qualitativer Parameter wurde der Kappa-Koeffizient nach Cohen benutzt. Während hohe Kappa Werte für eine gute Übereinstimmung sprechen (Maximalwert 1 = perfekte Übereinstimmung) weisen Kappa Werte nahe bzw. kleiner als 0 auf eine zufällige bzw. schlechte Übereinstimmung hin.

Alle statistischen Analysen erfolgten zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%.

3 Ergebnisse

3.1 Biometrie

3.1.1 Behandlungs- und Patientendaten

Im Vorfeld der Vergleichsstudie hatten sich 46% der Teilnehmer bereits einmalig oder mehrfach unterschiedlichen Behandlungsmethoden unterzogen. 64% der Probanden hatten keinerlei Vorbehandlung.

Das mittlere Alter der eingeschlossenen Probanden unserer Untersuchung lag bei $23,4 \pm 14,9$ Jahren, die Altersspanne reichte von 0,1 bis zu 74,2 Jahren. Die Altersverteilung ließ eine relativ ausgeglichene Unterteilung in Altersgruppen nach Lebensphasen zu:

21 Probanden waren zwischen 0-6 Jahren alt (Kleinkinder), 22 Patienten zwischen 7 und 16 Jahren (Jugendliche), 33 zwischen 17 und 35 Jahren (junge Erwachsene) und 24 zwischen 36 und 75 Jahren (Erwachsene).

Bei den Probanden, die die Studie erfolgreich abgeschlossen haben, lag die mittlere Anzahl von Wiederholungsbehandlungen bei $4,1 \pm 2,0$ (Bereich: 1-13 Behandlungen).

3.1.2 Lokalisationen der NF

Bei 100 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 130 NF-Areale behandelt. Die Lokalisationsverteilung der behandelten Feuermalareale stellt sich wie folgt dar:

Von insgesamt 130 NF-Arealen waren 82 Stück im Gesicht lokalisiert (63,1%) und 48 NF befanden sich an anderen, nicht-fazialen Lokalisationen am Körper (36,9%).

Von den 82 NF-Arealen im Gesicht befanden sich 47 an Wangen (57%), 9 an den Lippen (11%), jeweils 7 an Schläfen bzw. am Kinn (9%), 5 an der Nase (6%), 4 an der Stirn (5%) und 3 am Augenlid (4%).

Die am übrigen Körper befindlichen 48 NF-Arealen fanden sich 16 Stück am Bein (33%), 14 an den Armen (29%) und jeweils 9 NF an Hals bzw. Körperstamm (19%).

3.2 Evaluierung des Therapieerfolges

3.2.1 Klinische Evaluierung

Hinsichtlich der Aufhellung der insgesamt 130 in der Studie eingeschlossenen NF, zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse.

3.2.1.1 Wirkung der IPL-Behandlung

116 Behandlungsareale (89,2%) zeigten nach der Behandlung mittels IPL eine Verbesserung i.S.v. einem teilweisen oder vollständigen Clearing der Läsionen. 12 Areale (9,2%) zeigten sich unverändert und 2 Behandlungsfelder (1,6%) wurden dunkler unter den Behandlungen.



(a)



Abbildung 13: Feuermal an einem Oberschenkel vor (a) und 4 Wochen nach einer Behandlungssitzung mit IPL (E-Feld) und PDL (F-Feld) (b) mit besserer Aufhellung nach IPL.

3.2.1.2 Wirkung der PDL-Behandlung

Nach PDL-Behandlung zeigten 107 Areale (82,3%) eine klinische Verbesserung i.S.v. teilweiser oder vollständiger Aufhellung der NF-Anteile. 18 Behandlungsareale (13,9%) blieben unverändert und 5 Areale (3,8%) wurden im Lauf der Behandlungssitzungen dunkler.

3.2.1.3 Vergleich der Wirkung der IPL- bzw. PDL-Behandlung

Eine bessere Aufhellungswirkung der NF durch IPL zeigte sich in 57,7% aller behandelten Areale. Dieses Ergebnis ist bei einem Wert von $p < 0,0005$ statistisch signifikant.

Eine bessere Aufhellungswirkung der NF durch PDL zeigte sich in 13,9% aller behandelten Areale.

Kein feststellbarer Unterschied in der Aufhellungswirkung der NF durch die beiden Behandlungsmethoden bestand in 28,5%. Dies beinhaltet 6,9% aller Areale, die als Non-responder bei beiden Behandlungsoptionen gewertet wurden und bei denen keine der zwei Behandlungsmethoden zu einer Aufhellung führte.

3.2.1.4 Behandlungswirkung in verschiedenen Altersgruppen

Die überlegene Aufhellungswirkung von IPL war auch in den einzelnen Altersgruppen (0-6, 7-16, 17-35 und >35 Jahre) ersichtlich:

In 3 der 4 Untergruppen (7-16, 17-35 und 36-75 Jahre) lagen statistisch signifikante Wert mit $p < 0,001$ bzw. $p = 0,0007$ vor. Lediglich bei der Altersgruppe der jüngsten Patienten (0-6 Jahre) war der Unterschied zwischen den Behandlungsmethoden IPL und PDL nicht signifikant.

Tabelle 4: Vergleich der Aufhellungswirkung von IPL und PDL bei NF in unterschiedlichen Altersgruppen

Altersgruppe (Jahre)	Anzahl Patienten	Anzahl Areale	Anzahl IPL besser	IPL besser (%)	Anzahl PDL besser	PDL besser (%)	Anzahl kein Unterschied	E	CHI ²	P
0-6	21	26	15	57,7	7	26,9	4	11,0	2,9	P = 0,089 n.s.
7-16	22	32	18	56,3	3	9,4	11	10,5	10,7	P < 0,001
17-35	33	45	26	57,8	4	8,9	15	15,0	16,1	P < 0,001
36-75	24	27	16	59,3	4	14,8	7	10,0	7,2	P = 0,007
gesamt	100	130	75	58	18	13,8	37	46,5	34,9	P < 0,001

E: Erwartungswert (χ^2) Test, CHI²: (χ^2) Test für Signifikanz, n.s.: nicht signifikant.

3.2.1.5 Behandlungswirkung bezogen auf verschiedene Lokalisationen

Bezogen auf die Lokalisation der NF zeigten beide Therapieoptionen besseres Ansprechen im Gesichtsbereich als an übrigen Körperregionen.

Eine bessere Aufhellungswirkung durch IPL im Gesicht wurde in 65% aller Behandlungsareale festgestellt und in 35% der Areale an anderen Körperstellen.

Dem gegenüber zeigte die Behandlung mit PDL eine bessere Aufhellung bei 61% aller Hautveränderungen im Gesicht und 38% der Behandlungsareale an übrigen Lokalisationen.

Tabelle 5: Vergleich der Aufhellungswirkung von IPL und PDL in NF in unterschiedlichen Lokalisationen.

Lokalisation	Behandlungsareale		IPL besser		PDL besser		Kein Unterschied zw. IPL u. PDL		E	CHI ²	P
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%			
Wange	47		24		8		15				
Kinn	7		5		2		0				
Augenlid	3		1		1		1				
Stirn	4		1		0		3				
Lippe	9		6		0		3				
Nase	5		5		0		0				
Schläfe	7		7		0		0				
fazial	82	100,0	49	59,8	11	13,4	22	26,8	30	24,1	< 0,001
Hals	9		4		3		2				
Stamm	9		8		1		0				
Arm	14		6		1		7				
Bein	16		8		2		6				
extrafazial	48	100,0	26	54,2	7	14,6	15	31,3	31,3	10,9	< 0,001
gesamt	130	100,0	68	57,7	18	100,0	37	28,5	46,5	34,9	< 0,001

3.2.1.6 Weiterbehandlung

88% der Patienten entschieden sich für eine Weiterbehandlung nach Beendigung der Halbseitenvergleichsstudie. 68,2% von diesen Probanden wählten das IPL als Weiterbehandlungsoption, 21,6% den PDL und 11,4% entschieden sich für eine Behandlungsfortführung mittels anderer Methoden (z.B. Nd:YAG Laser). Eine Studienteilnehmerin wurde im Anschluß an das Studienende sowohl mit IPL, als auch mit Nd:YAG Laser weiterbehandelt, da ihr NF nicht auf die PDL- und IPL-Behandlung angesprochen hatte.

In der Sub-Gruppe der Patienten, bei denen kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmethoden festgestellt werden konnte (n=30), erfolgte in 24 Fällen eine Weiterbehandlung (80%). Von diesen 24 Patienten wurden 16 mit IPL (66,6%), 4 mit PDL und 4 mit anderen Behandlungsmethoden nach Studienabschluss weiterbehandelt (jeweils 16,7%).

In der Untergruppe von Probanden mit einem besseren Clearing durch IPL (n = 59), wurden 52 einer Weiterbehandlung zugeführt, die in 88,5% mittels IPL erfolgte. Von jenen Patienten,

bei denen eine bessere Aufhellung durch PDL erreicht wurde (n = 16), entschieden sich 13 (81,3%) für eine Weiterbehandlung mit dem PDL.

3.2.1.7 Unerwünschte Wirkungen

Im Verlauf der Vergleichsstudie traten in einigen Fällen unerwünschte Wirkungen nach den Behandlungen ein.

Unter kurzfristig aufgetretenen Nebenwirkungen war das Auftreten von Purpura nach der Behandlung mittels PDL deutlicher ausgeprägt: eine Purpura trat nach jeder Behandlung mit PDL auf.

Bei IPL Behandlung fanden sich solche Purpurabildungen hauptsächlich bei NF, die erstmalig behandelt wurden und bei Läsionen, die einen ausgeprägten lila Farbton aufwiesen.



Abbildung 14: Feuermal mit Purpura nach Behandlung mit IPL (unten) und PDL (oben).

In 3 Fällen wurden mittels IPL Verbrennungen gesetzt.

In 2 Fällen kam es nach der Behandlung mit IPL zu komplikationslosen Blasenbildung aber ohne Auftreten von Pigmentveränderungen oder Narben.



Abbildung 15: Blase 1 Tag nach erster Behandlung mit IPL bei einem Patienten mit Feuermal am Knie

In 1 weiteren Fall kam es zu einer Verbrennung mit narbiger Abheilung, die durch Mitbehandlung einer Lentigo im Feuermalfeld ausgelöst worden waren.

Als Langzeit-Nebenwirkungen wurden nach PDL Behandlung in 15 Arealen (12,7%) Pigmentveränderungen beobachtet, wobei in 12 Feldern eine Hyper- und in 3 Feldern eine Hypopigmentierung gefunden wurden.

Bei der Behandlung mittels IPL kam es zur Entstehung einer Narbe (0,9%), die durch die Behandlung einer Lentigo in einem NF mit vaskulären Therapieeinstellungen hervorgerufen wurde.

3.2.2 Objektivierung der klinischen Evaluation

3.2.2.1 Beurteilung durch unbeteiligte fachfremde Beobachter

Die Objektivierung durch unbeteiligte fachfremde Beobachter in der Laienbefragung konnte nur in 75 Fällen aus dem Gesamtkollektiv von 100 Patienten anhand von vorher-nachher

Bildpaaren erfolgen. Wegen fehlender Bilddokumentation im Verlauf der Untersuchung bzw. aufgrund mangelnder Bild- oder Belichtungsqualität war eine Evaluation von 25 Bildpaaren nicht möglich.

Die Ergebnisse aus der Laienbefragung zu 75 im Rahmen unserer Untersuchung behandelten NF mittels Microsoft® Office PowerPoint-Präsentation und entsprechenden Antwortbögen zur Dokumentation wurden mit einer Statistik-Software bearbeitet und ausgewertet.

Dabei schätzten die medizinischen Laien die Behandlungswirkungen in den 75 NF-Arealen wie folgt ein:

63 Behandlungsareale (82,7%) zeigten nach der Behandlung mittels **IPL** eine Verbesserung i.S.e. teilweisen oder vollständigen Aufhellung der Läsionen. 13 Areale (17,3%) zeigten sich unverändert oder dunkler unter der genannten Behandlungsmethode.

Tabelle 6: Aufhellungswirkung (Clearing) bei Behandlung mit IPL.

Clearing IPL		
Behandlungswirkung	Anzahl	Prozente
dunkler / gleich	13	17,3
heller	62	82,7
Gesamt	75	100,0

Nach **PDL-Behandlung** zeigten 61 Areale (81,3%) eine Aufhellung der behandelten NF-Areale. 14 Behandlungsareale (18,7%) wurden klinisch als unverändert bzw. dunkler im zeitlichen Verlauf bewertet.

Tabelle 7: Aufhellungswirkung (Clearing) bei Behandlung mit PDL.

Clearing PDL		
Behandlungswirkung	Anzahl	Prozente
dunkler / gleich	14	18,7
heller	61	81,3
Gesamt	75	100,0

Für beide Methoden (PDL und IPL) konnte eine signifikante Verbesserung vorher zu nachher, d.h. ein höherer Anteil an heller gewordenen Behandlungsarealen nachgewiesen werden ($p < 0.001$). Als signifikant gilt hier ein Auftreten eines Merkmals bzw. Ergebnisses von mehr als 50%, d.h. ob in mehr als der Hälfte aller Fälle eine Behandlungsmethode ein besseres Ergebnis als die verglichene erzielen konnte.

Für IPL betrug die Verbesserung 83% und für PDL 81%. Damit liegen auch bei den prozentualen Anteilen von Fällen, in denen das Ergebnis „gleich“ oder „dunkler“ lautete für beide Methoden (IPL 17%, PDL 19%) signifikante Veränderungen unter Therapie vor.

Bei Auswertung in Kreuztabellen hinsichtlich einer fraglichen Aufhellungstendenz zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede der Anteils an Patienten, bei denen die blinded observers in der Laienbefragung eine Aufhellung der NF-Areale beobachteten. Mit 83% Aufhellung bei mit IPL behandelten NF gegenüber 81% Aufhellung der Areale nach PDL Behandlung bestand hier kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,99$).

Im Test für symmetrische Masse zeigte sich eine gute Überstimmung beider Verfahren hinsichtlich der erzielten Aufhellung der NF-Areale bei den unterschiedlichen Methoden (kappa: 0,77). Der Signifikanzwert lag bei $p < 0,001$.

Der Unterschied der Rötung zwischen IPL und PDL zum Zeitpunkt vor Beginn der Vergleichsbehandlungen und nach den Behandlungen stellte sich folgendermaßen dar:

Tabelle 8: Unterschied der Rotfärbung (vor Therapie).

Unterschied der Rotfärbung (<u>vorher</u>)			
	Häufigkeit	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
PDL heller	10	13,3	13,3
keines eindeutig heller	58	77,3	90,7
IPL heller	7	9,3	100,0
Gesamt	75	100,0	

Zum Zeitpunkt **vor** Therapie wurden 13,3% der Areale als PDL heller bewertet, IPL heller in 9,3% und keine eindeutige Unterschiede wurden in 77,3% aller Areale dokumentiert. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Heller-Beurteilung zwischen PDL und IPL ($p=0.63$ exakter Binomialtest)

Tabelle 9: Unterschied der Rotfärbung nach Therapie.

Unterschied der Rotfärbung (<u>nachher</u>)			
	Häufigkeit	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
PDL heller	9	12,0	12,0
keines eindeutig heller	45	60,0	72,0
IPL heller	21	28,0	100,0
Gesamt	75	100,0	

Nach erfolgter Therapie wurden 12,0% der PDL Areale mit heller bewertet, IPL heller in 28,0% und keine eindeutige Unterschiede wurden lediglich in 60,0% aller Areale dokumentiert. Es bestand ein signifikant Höherer Anteil an „heller“-Beurteilung in der IPL-Gruppe **nach** Therapie (28% IPL) vs. 12% (PDL), $p=0.043$ exakter Binomialtest).

Der Anteil an „heller“-Beurteilungen war damit nach erfolgten Behandlungen in der IPL-Gruppe mehr als doppelt so hoch (siehe Abbildung unten)!

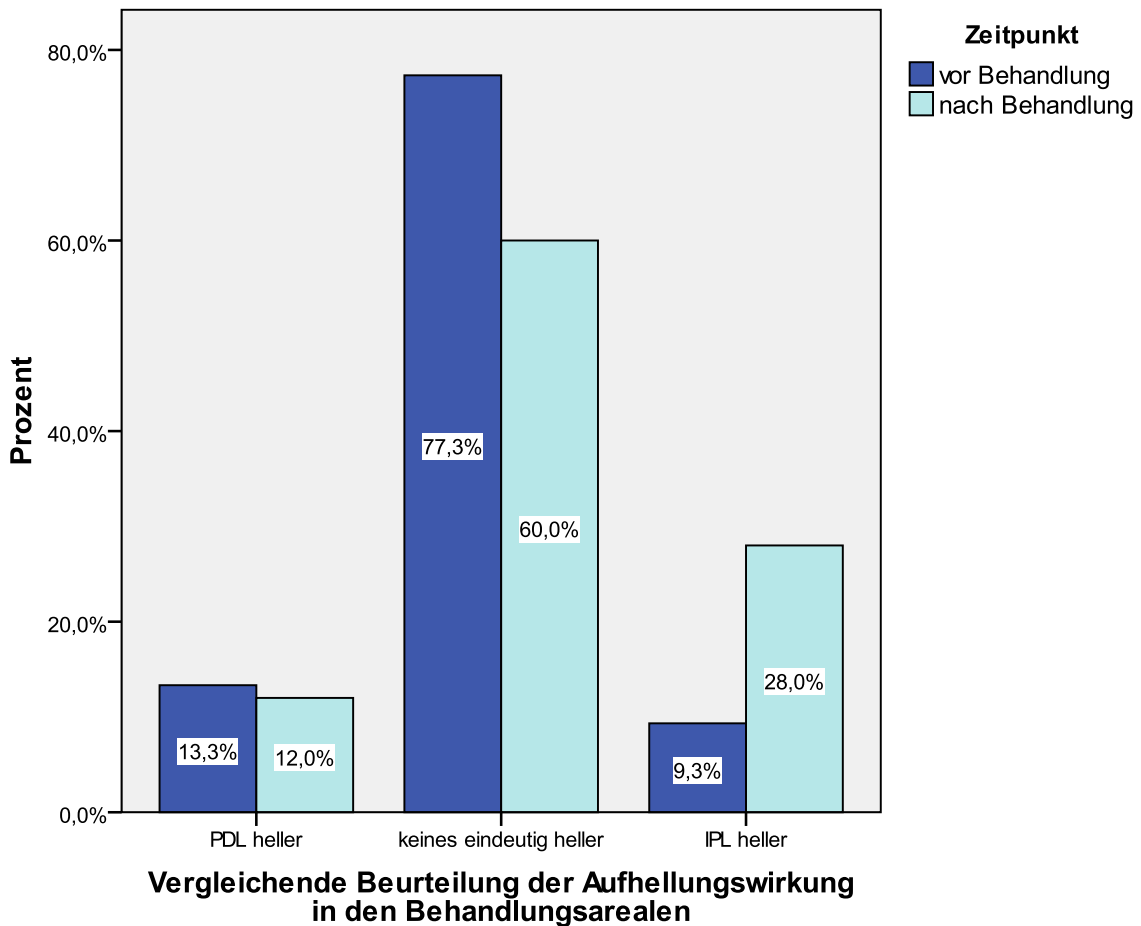


Abbildung 16: Prozentuale Verteilung der unterschiedlichen Beurteilung der Behandlungsareale als „heller“ bei IPL bzw. PDL vor und nach Behandlung des jeweiligen NF

Es hat eine deutliche Änderung der Unterschiedsbeurteilung vorher zu nachher stattgefunden. So hat sich der Anteil an „IPL heller“-Beurteilungen von 9,3% (vorher) auf 28% (nachher) erhöht, während Beurteilungen mit der Aussage "PDL heller" nahezu gleich geblieben ist (vorher 13,3% zu 12% nachher).

Diese Veränderung in der Ausprägung der Unterschiedsbeurteilung vorher zu nachher war statistisch signifikant ($p=0.004$).

Der Grad der Übereinstimmung der Beurteilungen im Vergleich der Aussagen vorher zu nachher stellte sich im Test für symmetrische Massen lediglich als schwach dar (Kappa: 0,22; 95% KI: 0,02-0,41; $p=0,005$).

Tabelle 10: Bewertung des Ansprechens der jeweiligen Behandlungsmethode (Kriterium „besser“).

Vergleich der Behandlungsmethode IPL bzw. PDL			
	Häufigkeit	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
IPL besser	23	30,7	30,7
keines eindeutig besser	46	61,3	92,0
PDL besser	6	8,0	100,0
Gesamt	75	100,0	

Bei abschließendem Vergleich der Behandlungsergebnisse der IPL- bzw. PDL-Behandlung besteht ein sehr deutlicher und signifikant höherer Anteil an Beurteilungen mit der Aussage "IPL besser" (31%) im Vergleich zur Häufigkeit an Aussagen "PDL besser" (8%, $p=0.002$).

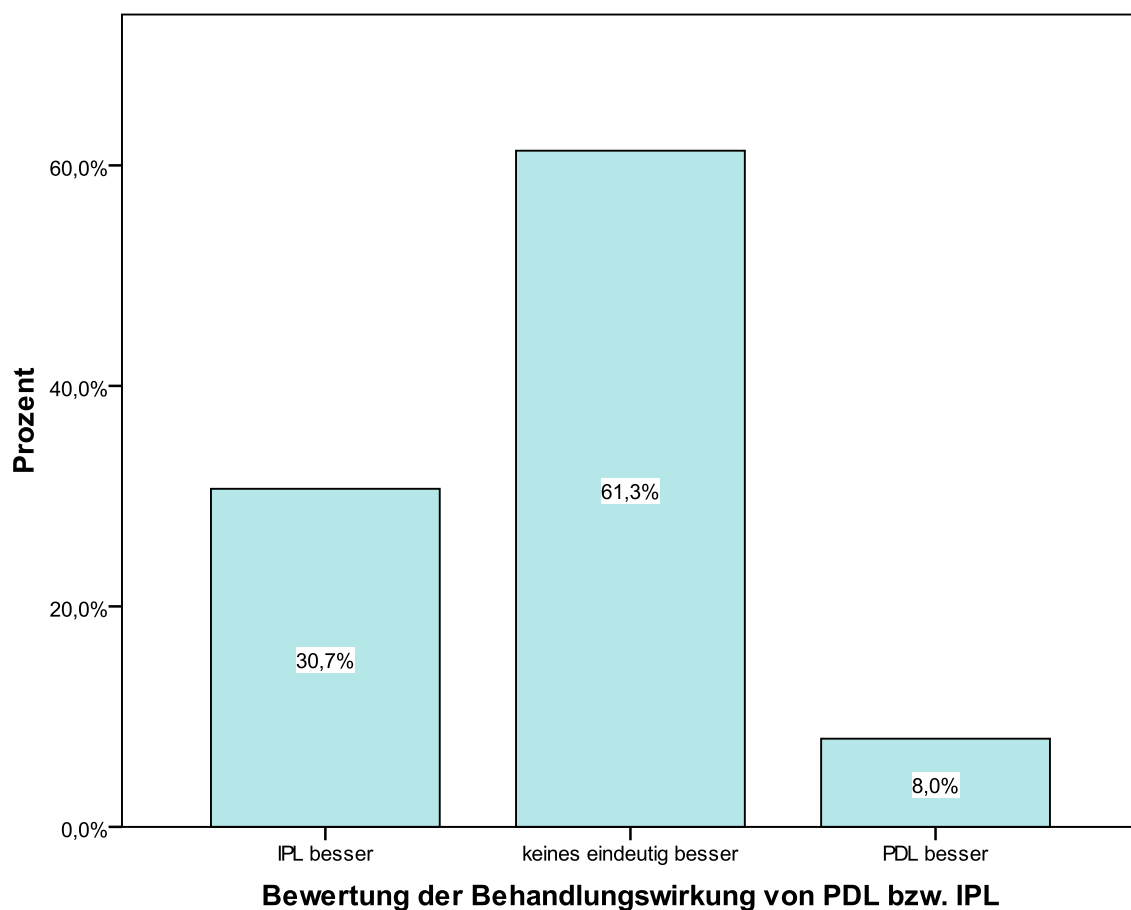


Abbildung 17: Vergleichende Bewertung des Ansprechens bzw. der Behandlungswirkung der Methoden IPL und PDL.

3.2.2.2 Analyse der Farbwerte mittels Adobe® Photoshop®

Zur Bewertung der Einschätzungen der behandelnden Ärzten zusammen mit den behandelten Patienten, sowie den unbeteiligten medizinischen Laienbeurteilern erfolgte die Erfassung und Auswertung von L*a*b*-Meßwerten anhand der Vorher- und Nachher-Bildpaare aus der Microsoft® Office PowerPoint Präsentation „Feuermal“, die den Laien zur Beurteilung vorgelegt worden war.

Auf allen Bildpaaren der Laienbefragung wurden für alle Behandlungsareale getrennt die L*-, a*- und b*-Werte für PDL und IPL gemessen, in eine Microsoft® Excel-Tabelle überführt und ausgewertet. Vor der Auswertungen durchgeführt:

Tabelle 11: Mittelwert, Minima und Maxima, sowie Standardabweichung der Messungen der L*a*b*-Werte im Adobe® Photoshop®

Farbwerte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
LEv	47,7	74,3	64,0	5,0
aEv	4,0	22,7	14,2	3,8
bEv	0,7	21,3	9,9	4,1
LFv	50,3	74,3	63,4	6,0
aFv	4,3	22,7	13,9	4,0
bFv	3,0	20,0	9,9	3,7
LEn	51,3	76,7	65,7	5,3
aEn	6,3	24,0	13,9	3,8
bEn	4,3	26,0	12,0	4,3
LFn	49,7	74,7	65,3	5,8
aFn	4,3	26,0	13,8	4,1
bFn	4,3	25,0	11,8	4,4

L, a und b entsprechen L*a*b*-Werten.

E entspricht IPL, F entspricht PDL.

v entspricht vorher, n entspricht nachher.

Die Mittelwerte der L*a*b*-Werte auf den Bildern vor Behandlungsbeginn unterschieden sich für die beiden Methoden kaum. Bei den entsprechenden Werten der Nachher-Bilder fanden sich ebenfalls geringe, aber tendenziell etwas größere Unterschiede zwischen IPL und PDL.

Die Veränderungen der Einzelwerte für L*a* und b* getrennt für die jeweilige Behandlungsmethode (IPL bzw. PDL) zeigten folgende Veränderungen von vorher zu nachher:

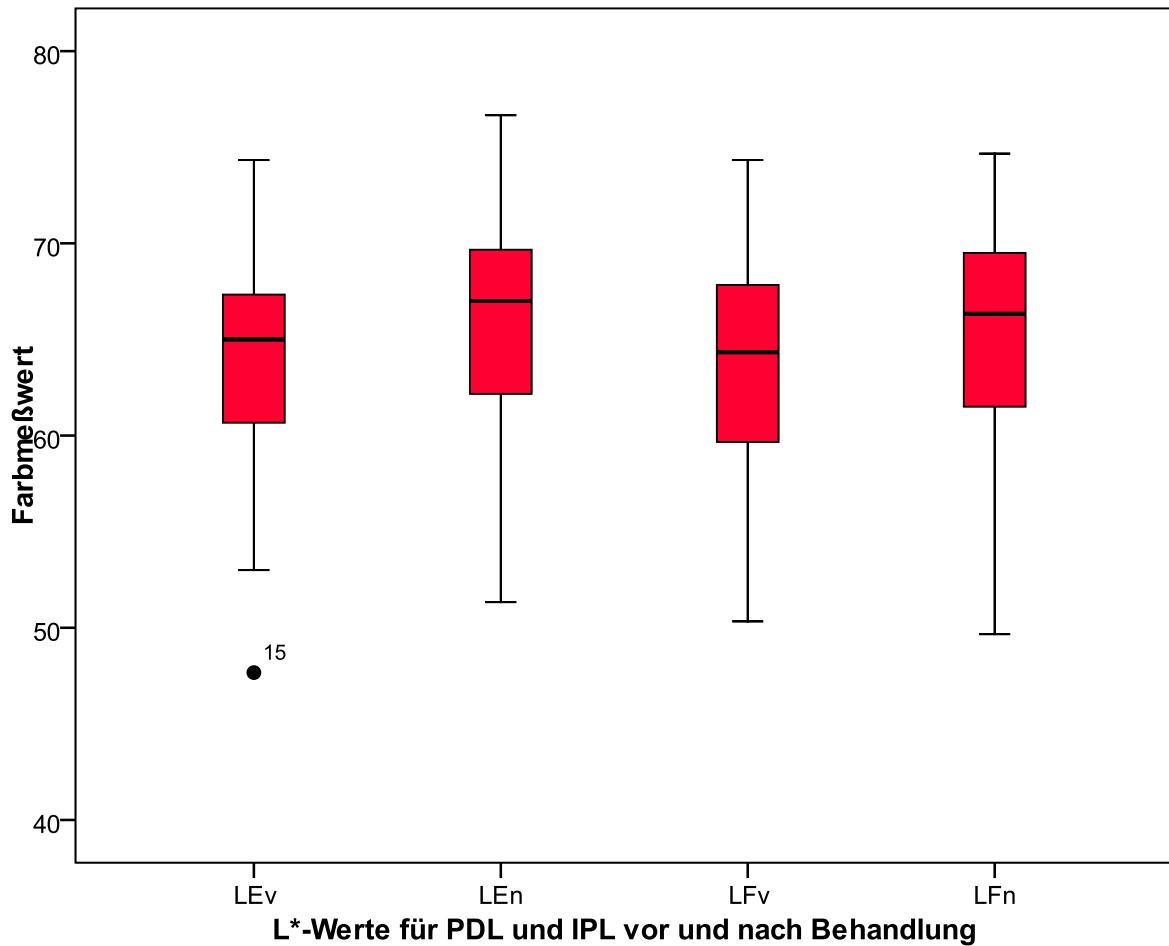


Abbildung 18: Gegenüberstellung der Veränderungen der L*-Werte mittels IPL (E) und PDL (F) vor (LEv bzw. LFv) und nach (LEn bzw. LFn) Behandlung.

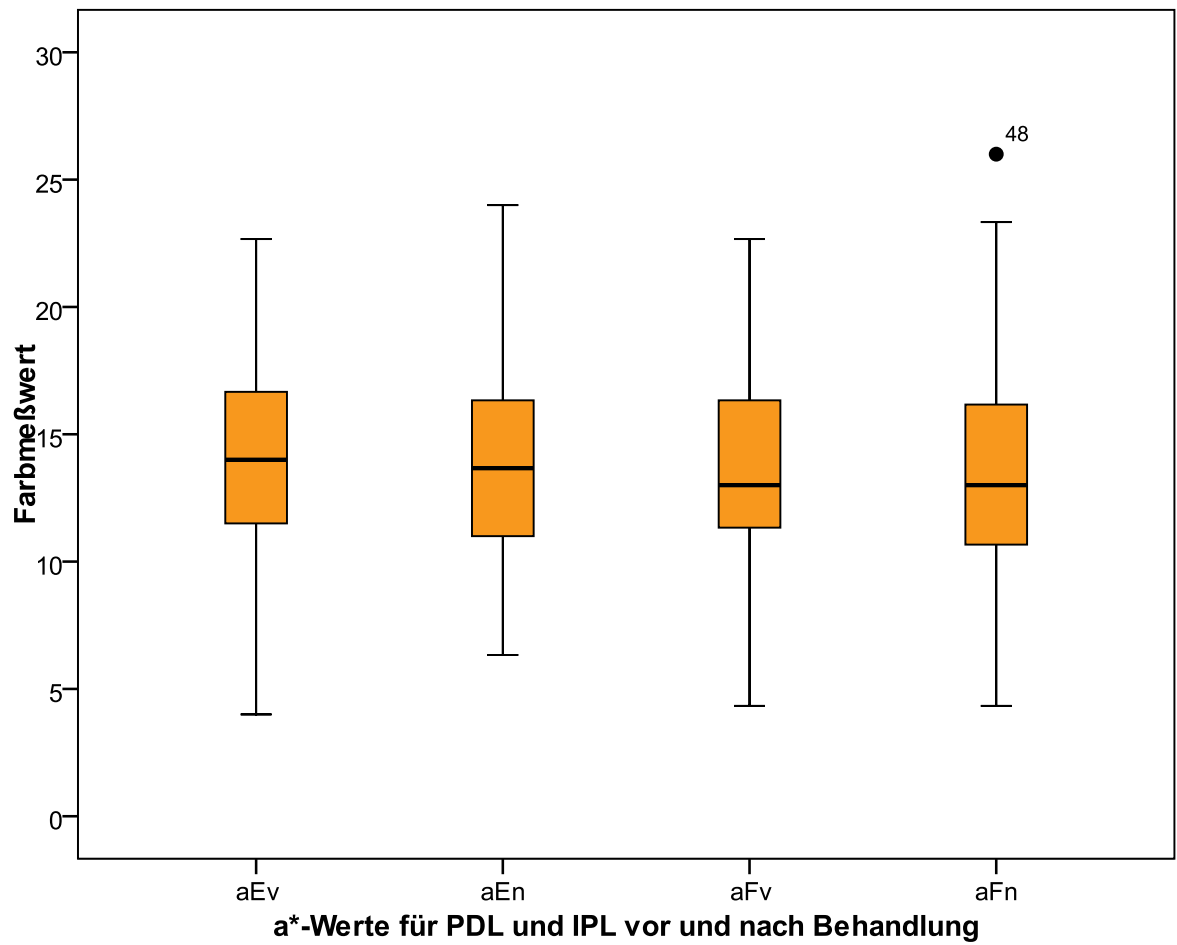


Abbildung 19: Gegenüberstellung der Veränderungen der a*-Werte mittels IPL (E) und PDL (F) vor (aEv bzw. aFv) und nach (aEn bzw. aFn) Behandlung.

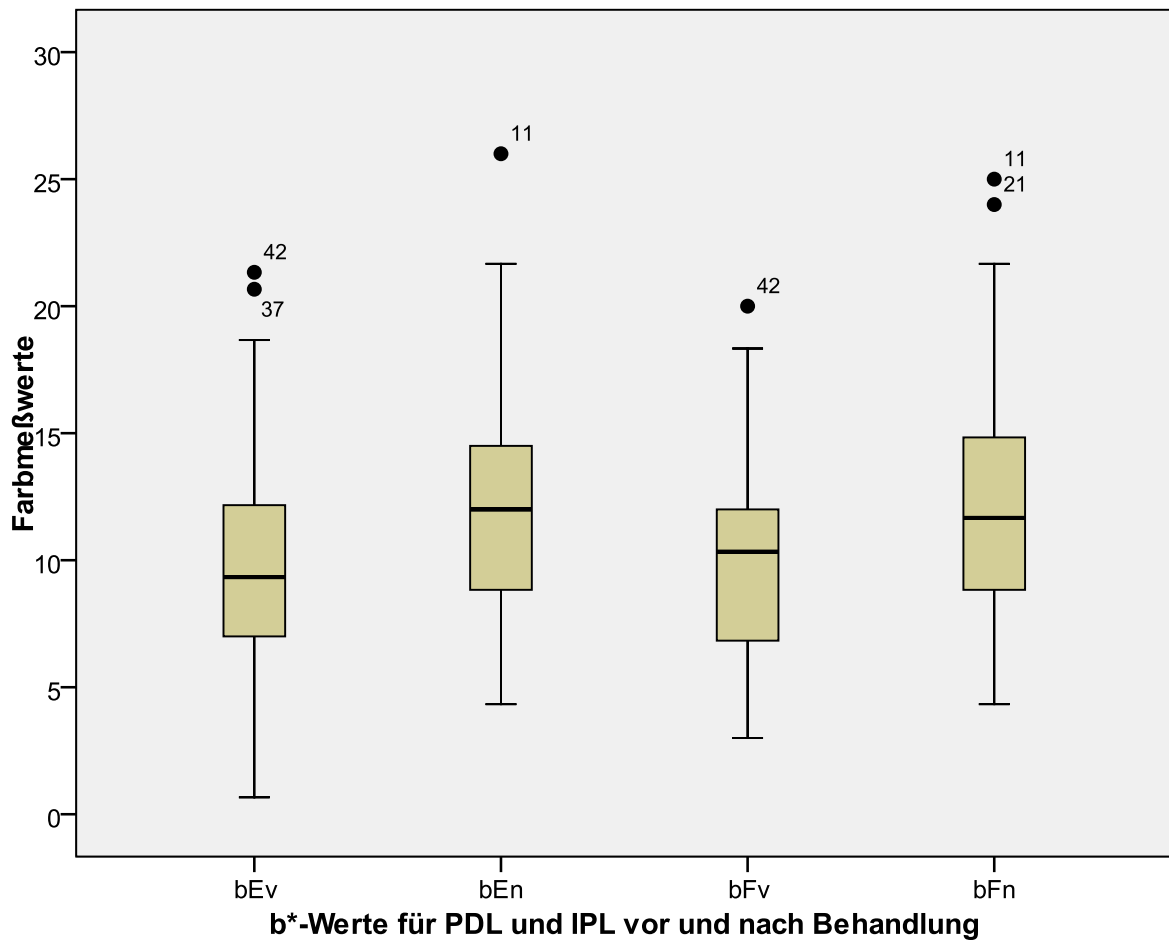


Abbildung 20: Gegenüberstellung der Veränderungen der b*-Werte mittels IPL (E) und PDL (F) vor (bEv bzw. bFv) und nach (bEn bzw. bFn) Behandlung.

Tabelle 12: Mittelwert, Minima und Maxima, sowie Standardabweichung der Messungen der Differenzen von En minus Fv der L*a*b*-Werte im Adobe® Photoshop®

Farbwerte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
LEn-LEv	-15,30	22,30	1,7413	6,43496
aEn-aEv	-9,00	10,30	-0,2480	3,26034
bEn-bEv	-9,70	15,00	2,1267	4,46634
LFn-LFv	-16,30	19,00	1,8573	6,59535
aFn-aFv	-10,70	10,70	-0,1360	3,16235
bFn-bFv	-10,00	15,30	1,9200	4,42319

Damit zeigen sich folgende quantitative Veränderungen der einzelnen absoluten Werte aus dem L*a*b*-System für E (IPL) bzw. F (PDL):

Veränderung L*-Werte für E (IPL) vorher zu nachher: 1,7
 Veränderung a*-Werte für E (IPL) vorher zu nachher: 0,3
 Veränderung b*-Werte für E (IPL) vorher zu nachher: 2,1
 Veränderung L*-Werte für F (PDL) vorher zu nachher: 1,9
 Veränderung a*-Werte für F (PDL) vorher zu nachher: 0,1
 Veränderung b*-Werte für F (PDL) vorher zu nachher: 1,9

Demnach war die Veränderung der L*-Werte (Luminanz) für IPL (1,7) und PDL (1,9) stärker zugunsten PDL ausgeprägt. Die a*-Werte zeigten eine dreimal stärkere Veränderung bei IPL (0,3) im Vergleich zu PDL (0,1). Auch die b*-Werte wurden durch IPL (2,1) stärker gesenkt als durch PDL (1,9).

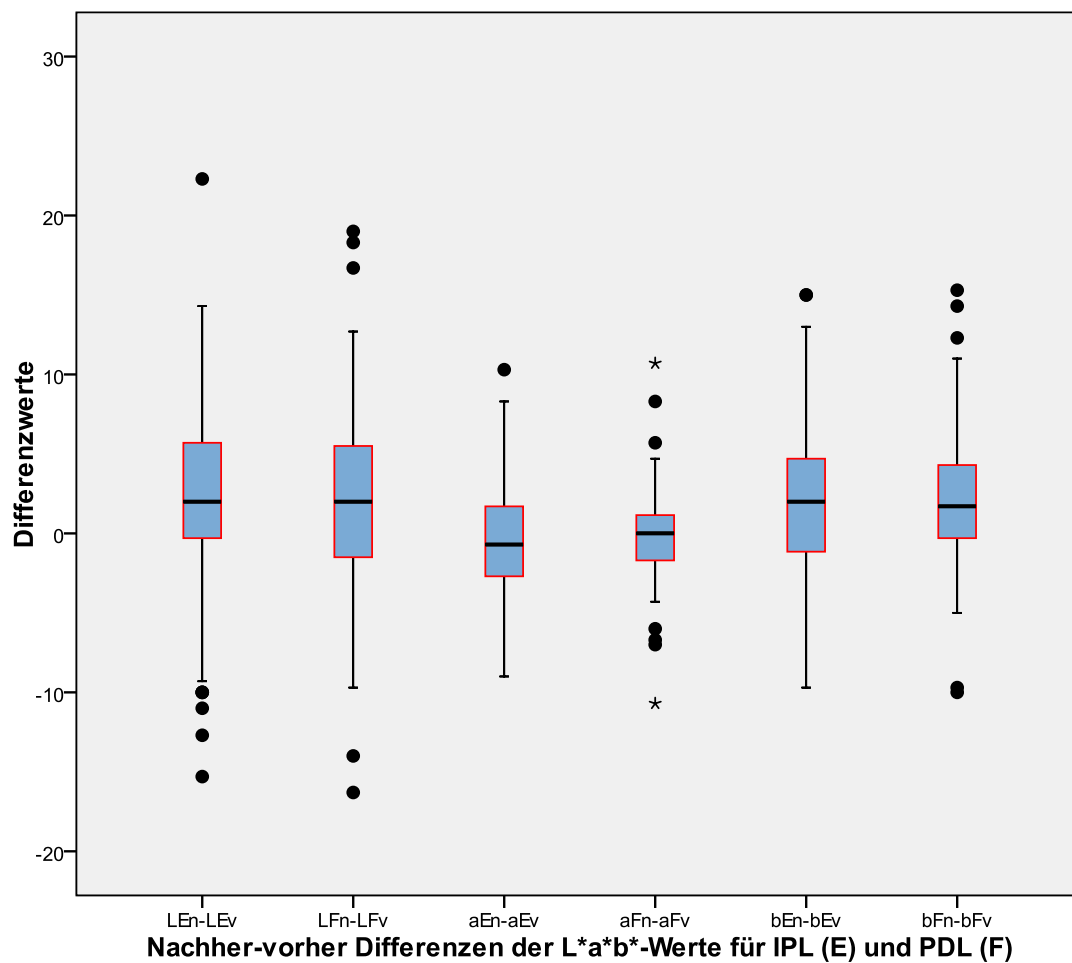


Abbildung 21: Veränderung der Differenzen der L*a*b*-Werte zwischen Ausgangswerten für IPL (Ev) zu nachher (En) und PDL (Fv) zu nachher (Fn)

Tabelle 13: Differenzen bzw. Veränderung von Mittelwert, Minima und Maxima, sowie Standardabweichung der Messungen der L*a*b*-Werte im Adobe® Photoshop® von IPL und PDL.

Farbwerte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
LEv-LFv	-9,7	10,3	0,6	4,0
LEn-LFn	-10,0	11,7	0,5	3,5
aEv-aFv	-3,3	5,3	0,3	1,7
aEn-aFn	-9,3	6,0	0,2	2,2
bEv-bFv	-5,7	5,0	0,0	1,9
bEn-bFn	-6,3	5,7	0,2	2,0

Die Veränderung der Areal-Differenz des gleichen NF zueinander vor der Behandlung zum Zustand nach der erfolgten Studientherapie zeigten folgende Veränderungen:

Veränderung L*-Werte für E (IPL) zu F (PDL) vorher 0,6 zu nachher 0,5 entspricht 0,1

Veränderung a*-Werte für E (IPL) zu F (PDL) vorher 0,3 zu nachher 0,2 entspricht 0,1

Veränderung b*-Werte für E (IPL) zu F (PDL) vorher 0,0 zu nachher 0,2 entspricht 0,2.

Die Differenzwerte der Lab Werte (E zu F) waren sowohl vor- als auch nachher statistisch nicht signifikant .

Dabei lagen folgende Korrelationen der Einzelwerte vor:

Tabelle 14: Korrelation der einzelnen L^{*}-, a^{*}- und b^{*}-Werte von E und F vorher und nachher

Korrelierte Werte	Korrelationskoeffizient	Signifikanz
LEv & LFv	0,758	<0,001
LEn & LFn	0,801	<0,001
aEv & aFv	0,904	<0,001
aEn & aFn	0,846	<0,001
bEv & bFv	0,881	<0,001
bEn & bFn	0,890	<0,001

Tabelle 15: T-Test für verbundenen Stichproben zum Vergleich E (IPL) und F (PDL) vor und nach Therapie

Wertedifferenzen	Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		Signifikanz (2-seitig)
			untere Grenze	obere Grenze	
LEv - LFv	0,59	0,46	-0,32	1,50	0,201
LEn - LFn	0,47	0,41	-0,34	1,29	0,254
aEv - aFv	0,27	0,20	-0,13	0,66	0,180
aEn - aFn	0,16	0,25	-0,35	0,67	0,531
bEv - bFv	-0,03	0,22	-0,47	0,41	0,889
bEn - bFn	0,17	0,23	-0,29	0,64	0,463

Die Unterschiedswerte für L, a und b Ev-Fv bzw. En-Fn zeigten eine enge Korrelation und zeigten statistisch keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 16: Veränderung der gepaarten Differenzen der Werte L^{*}-, a^{*}- und b^{*} von E minus F nachher und E minus F vorher

Delta der Wertedifferenzen	Gepaarte Differenzen				
	Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		Signifikanz (2-seitig)
			untere Grenze	obere Grenze	
(LEn-LFn) - (LEv-LFv)	-0,12	0,40	-0,93	0,69	0,768
(aEn-aFn) - (aEv-aFv)	-0,11	0,22	-0,55	0,34	0,636
(bEn-bFn) - (bEv-bFv)	0,20	0,27	-0,33	0,74	0,450

Tabelle 17: Veränderungen der einzelnen L^{*}-, a^{*}- und b^{*}-Werte von E nachher zu vorher und von F nachher zu vorher

Differenzwerte	Gepaarte Differenzen				
	Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		Signifikanz (2-seitig)
			untere Grenze	obere Grenze	
LEn - LEv	1,74	0,74	0,26	3,22	0,022
LFn - LFv	1,86	0,76	0,34	3,38	0,017
aEn - aEv	-0,24	0,38	-0,99	0,51	0,518
aFn - aFv	-0,14	0,36	-0,86	0,59	0,707
bEn - bEv	2,13	0,52	1,10	3,16	<0,001
bFn - bFv	1,92	0,51	0,91	2,94	<0,001

Das Ergebnis des T-Tests für verbundene Stichproben stellt sich somit folgendermaßen dar:
Es ergaben sich mittlere Differenzen im Bereich von 1,74 bis 2,13.

Für die Parameter L^{*} und b^{*} konnten statistisch signifikante Änderungen der Werte vorher zu nachher festgestellt werden:

Es zeigen sich signifikante Veränderungen für L^{*}Ev zu L^{*}En (p=0,022), b^{*}Ev zu b^{*}En (p<0,001) und für L^{*}Fv zu L^{*}Fn (p=0,017) und b^{*}Fv zu b^{*}Fn (<0,001).

Signifikante Veränderungen des L^{*}-Wertes und des b^{*}-Wertes zeigten sich also in den mit IPL behandelten Feldern und ebenso in den mittels PDL therapierten Arealen!

Die Werte für a^* wiesen keine statistisch signifikant meßbaren Unterschiede auf:

Mit mittleren Differenzwerten von -0,24 und -0,14 zeigten sich für die Veränderung der a^*E - und a^*F -Werte nur sehr gering ausgeprägte, statistisch nicht signifikante Änderungen ($p=0,518$ bzw. $p=0,707$). Damit lag hier keine statistisch nachweisbarer Unterschied in der Änderung der a^* -Werte sowohl bei IPL-, als auch bei PDL-Behandlung vor.

4 Diskussion

4.1 Bisherige Ergebnisse zur Behandlung von NF aus der Literatur

Obwohl hochdosiertes, gepulstes Blitzlicht (IPL) eine etablierte Behandlungsmodalität für, Epilation, Hautverjüngung (skin rejuvenation) im Sinne von Pigmentfleckenentfernung und auch für die Therapie vaskulärer Hautveränderungen darstellt, ist äußerst wenig bekannt über die Effektivität dieser Therapien im Vergleich zu den jeweiligen Standardbehandlungsmethoden. Aufgrund Vermeidung der bekannten Nebenwirkung (v.a. Purpura) bei Behandlungen mittels gepulstem Farbstofflaser (PDL) und wegen der Verwendung größerer Spotgrößen, werden IPL-Systeme zunehmend für die Behandlung vaskulärer Indikationen, insbesondere auch für Feuermalbehandlungen eingesetzt (Reynolds 2005), (Ho 2004), (Raulin 1997b). Die durch IPL erreichbaren Aufhellungsraten zeigen in bislang vorliegenden Studien eine große Varianz, die sich zwischen 6% und mehr als 90% bewegt (Reynolds 2005), (Ho 2004), (Strempele 1996), (Raulin 1999). Übereinstimmend mit den aktuellsten Literaturstellen konnten wir bei der Behandlung von NF mit IPL Aufhellungen von 93% beobachten. Einige Arbeitsgruppen berichteten sogar über die erfolgreiche Behandlung von Feuermalen mit IPL, die zuvor ein Nicht-Ansprechen auf Behandlungen wie z.B. PDL oder andere Laser gezeigt hatten (Raulin 1999), (Raulin 1997a), (Bjerring 2003).

Unserer Kenntnis nach existiert bis dato lediglich nur eine einzige Vergleichsstudie zur Behandlung von NF mit IPL und PDL, die bereits 1996 veröffentlicht wurde (Strempele 1996). Die Autoren Strempele und Klein verglichen darin die einmalige Behandlung des Feuermals von 32 Patienten mit PDL 585 nm (Candela SPTL) und IPL 570-1200 nm (Photoderm VL). Als Parameter wurden 0,3 ms, 6 mm Spotdurchmesser und einer Energiedichte von 6,5 J/cm² für den PDL und 5 ms, 8x35 mm und 40 J/cm² für IPL gewählt. Die 3 Monats-Nachuntersuchung zeigte in einer qualitativen Bewertung eine statistisch signifikante Überlegenheit des PDL: 24 Fälle (75%) zeigten eine bessere Aufhellung durch PDL, 2 Fälle (6%) ein besseres Ergebnis mit IPL. In 6 Fällen (19%) konnte kein Unterschied der beiden Methoden IPL und PDL dokumentiert werden. Diese qualitativen Auswertungen wurden mit Reflektionsmessungen bestätigt.

In einer kürzlich erschienen Publikation wurden PDL und IPL im Halbseitenvergleich für die Behandlung von NF an einem Kollektiv von 20 Patienten untersucht (Faurich 2009). Dabei kamen die Autoren zu dem Schluß, daß die Effektivität dieser NF-Therapien stärker für PDL ausgeprägt war, da bei dieser Methode ein besserer Aufhellungseffekt erzielt wurde. Das Maß der Aufhellung wurde durch klinische Beurteilung (Aufhellungsraten PDL 65% vs. IPL 30%) und mittels Hautreflexspektroskopie nach einer erfolgten Behandlungssitzung untersucht (Aufhellungsraten PDL 33% vs. IPL 12%). Der Grund für das schlechte Abschneiden der IPL

in dieser Arbeit könnte sein, daß die Entwicklung der Aufhellungen nicht weiter bis zu einem festgelegten Endpunkt im Lauf der Gesamtbehandlung verfolgt wurde, sondern das Behandlungsergebnis zu einem sehr frühzeitigen Moment, d.h. nach nur einer Sitzung, erfaßt wurde. Es wurde aber zwischenzeitlich mehrfach darauf hingewiesen, daß eine NF-Therapie nahezu immer mehrfache (z.T. zahlreiche) Einzelbehandlungen erfordert, um ausreichend ausgeprägte Behandlungseffekte erzielen zu können. In der Regel sind bei Verwendung von PDL wiederholte Sitzungen von etwa 6 (Tan 1989) oder 10 und mehr Einzelsitzungen erforderlich (Landthaler 2006). Dies gilt für Kinder und auch Erwachsene gleichermaßen. Bei Letzteren zeigt ein mathematisches Berechnungsmodell und klinische Beobachtungen, daß bei den initialen 5 bis 6 Einzelbehandlungen pro Sitzung näherungsweise lediglich Aufhellungsraten um etwa 10% erreichbar sind. Anschließende Behandlungssitzungen erreichen nur geringere Aufhellungsantworten, so daß in der Regel circa 20 Behandlungssitzungen erforderlich sind, um eine Clearance von 90% zu erreichen (Koster 2001).

Dies gilt v.a. für makulöse NF-Formen, die in ihrer Struktur relativ homogen sind und läßt Varianten mit sehr großen Kaliberunterschieden der beteiligten Gefäße wie dunklere, lila oder blau tingierte Varianten, sowie v.a. ektatisch oder nodulär veränderte NF außer Acht. Solche NF-Formen sind auf Grund dieses unregelmäßigen Aufbaus wenig geeignet für eine PDL-Therapie (Fischerstrand 1996) und sprechen eher auf Behandlung mit Geräten an, die mit größeren und unterschiedlicheren Wellenlängenspektren, sowie längeren Impulsdauern operieren, wie v.a. die IPLs. Die Summe der unterschiedlichen Wellenlängen trägt der Heterogenität in der Zusammensetzung der die NF bildenden Gefäße am besten Rechnung und führt zu einer verbesserten Behandlungswirkung auf unterschiedliche Gefäßanteile bei unveränderter Parameterwahl (Kelly 2005), (Ho 2004).

Darüber hinaus läßt die Fallserie von Farchou et al. die Frage nach dem Ausmaß der erzielten Clearing-Raten offen und unbeantwortet, da hier lediglich der status quo zu einem definierten Zeitpunkt abgebildet wurde. Ein Urteil über Erfolg bzw. das Ausmaß des Behandlungserfolges lassen die Beobachtungen zum gewählten Zeitpunkt nach nur einer Therapiesitzung nicht zu, sondern erfordern wiederholte Behandlungen (Tan 1989).

Das gute Ansprechen der PDL- Behandlung in der Studie von Farschou könnte im Vergleich zu den Ergebnissen aus unserer Arbeit in der verbesserten Kühlung der epidermalen Anteile der Haut durch eine integrierte Sprühkühlung liegen. Diese sequentielle Kühlung führt zu einer optimalen Kühlwirkung und damit Gewebeschonung, was die Applikation höherer Energiedichtewerte und längerer Impulsdauern ermöglicht. In unserer Untersuchung reichten die Energiedichtewerte von 4,6 bis maximal 7,8 J/cm². Dagegen wurden im Kollektiv von Farschou et al. Energiedichtewerte zwischen 7,0 und 14 J/ cm² appliziert (Farschou 2009).

Anlässlich der Jahrestagung der American Society for Laser Medicine and Surgery (ASLMS) 2009 berichteten Ross et al über eine Untersuchung der Behandlung von 150 Patienten mit einem NF oder Teleangiektasien (Drosner 2009). Dabei wurde die Therapie mittels IPL und PDL seitengetreunt durchgeführt und verglichen. Es fand sich ein besseres Ansprechen auf die Behandlung mit IPL in über 50% aller Patienten, die älter als 6 Jahre waren. Als Schlußfolgerung wird festgestellt, daß IPL mit einem Frequenzfilter von 550-950 µm eine bessere Aufhellung in der Mehrzahl aller Behandelten mit NF und Teleangiektasien zeigt, sofern die Einstellungsparameter optimal gewählt werden. Daneben birgt IPL ein größeres Risiko für Verbrennungen bei gebräunter Haut.

Die Ergänzung der Daten aus der vorliegenden Arbeit durch die Daten aus der Vergleichsbehandlungsserie von Ross bei Teleangiektasien bestätigt den dargestellten Unterschied und unterstreicht zusätzlich die Überlegenheit der IPL- gegenüber der PDL-Behandlung.

4.2 Beurteilung der Behandlungsergebnisse aus dieser Untersuchung

4.2.1 Klinische Evaluierung:

Die Beurteilung des Behandlungsergebnisses durch Arzt oder Patient ist naturgemäß subjektiv und damit ungenau (Kim 2005). Dennoch ist die Einschätzung des Behandlungserfolges von NF durch Dermatologen nicht ohne Aussagewert, sondern stellt bereits ein gutes Instrument zur Messung der Behandlungserfolge dar und erbringt vergleich- und auswertbare Aussagen (Perez 1997). Die Einschätzung der Behandlungsergebnisse durch Arzt bzw. Patient ergaben in unserer Untersuchung aussagekräftige Ergebnisse: In 57,7% führte die IPL-Behandlung zu einer besseren Aufhellung der Feuermalareale (statistisch signifikant, $p < 0,0005$), während die PDL-Behandlung lediglich in 13,8% besser aufhellte. In 28,5% gab es keinen Unterschied zwischen beiden Methoden bezüglich der Aufhellung der NF. Eine bessere Aufhellung der NF durch IPL bestätigte sich auch für die einzelnen Altersgruppen und war in 3 der 4 Untergruppen signifikant. 59% der Patienten oder ihrer Eltern wünschten eine Fortsetzung ihrer Feuermalbehandlung mit IPL, 19% bevorzugten PDL. Dementsprechend können IPL der zweiten Generation NF besser aufhellen als PDL und werden von den Patienten als Behandlungsmethode bevorzugt, solange auf Behandlung sonnengebräunter Haut verzichtet wird.

Die Vergleichbarkeit der Einschätzungen der Wirkung von Lasertherapien bei NF ließe sich dennoch noch weiter steigern z.B. durch die Verwendung von standardisierten Bewertungskriterien (Koster 1998).

4.2.2 Objektivierung der klinischen Evaluierung

Die ideale Vorgehensweise bei der Bewertung von Therapieerfolgen durch Laser oder IPL bei NF wären objektive Meßmethoden wie z.B. photoelektrische Kalorimetrie, Laser-Doppler-Bildgebung und -Thermografie, sowie Spektrophotometrie (van der Horst 1998), (Troilius 1995) Jedoch sind diese Methoden für den Routinebetrieb in der klinischen Praxis nicht umsetzbar und haben daher derzeit lediglich wissenschaftliche Bedeutung (Currie 2000).

4.2.2.1 Beurteilung durch unbeteiligte fachfremde Beobachter

Um eine objektivere Beurteilung der Veränderungen der NF durch die Behandlung mit IPL bzw. PDL zu ermöglichen, wurde die Befragung von Personen anhand von Vorher-nachher-Bildpaaren durchgeführt. Diese ausgewählten Beobachter waren an dieser Studie unbeteiligt und hatten gleichzeitig keinerlei medizinische Vorbildung. Auch Garden et al. versuchten so eine Steigerung der Objektivität in der Beurteilung von Behandlungsergebnissen, insbesondere der Aufhellung von NF nach Laserbehandlung, zu erreichen (Garden 1988). Dennoch unterliegen solche Befragungen von unbeteiligten Personen starken interindividuellen und intraindividuellen Schwankungen; daneben sind die erzielten Bewertungen nur bedingt reproduzierbar (Currie 2000). Die Aussagen der Laienbefragung in der vorliegenden Arbeit lieferten größtenteils signifikante Ergebnisse.

In der vorliegenden Vergleichsuntersuchung wurde die Aufhellung nach Behandlung, wie in den meisten NF-Studien, durch visuelle klinische Beurteilung bewertet. Um die subjektive Einschätzung des Ergebnisses der NF Behandlungen zu verifizieren, wurde bereits im Vorfeld dieser Studie im Rahmen einer Verlaufsbeobachtung eine ähnliche Befragung von verblindeten Laienuntersuchern durchgeführt, wobei hier nur insgesamt 19 verschiedene Areale von 13 verschiedenen Patienten (8 weibliche, 5 männliche, zwischen 2 und 58 Jahren, Altersdurchschnitt von 22,6 Jahren) beurteilt wurden. Dies wies eine gute Übereinstimmung mit den subjektiven klinischen Bewertungen durch Arzt bzw. Patient auf (Hellbrügge 2004): insgesamt zeigten 85% der behandelten NF eine Aufhellung. Eine bessere Aufhellung durch PDL wurde bei 13% beobachtet, wohingegen bei IPL 42% eine bessere Aufhellung zeigten. Keinen Unterschied zwischen beiden Behandlungsmethoden fand sich in 31%.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde eine solche Befragung unbeteiligter fachfremder Untersucher ebenfalls mittels einer anonymisierten PowerPoint Präsentation durchgeführt („Laienbefragung“). Allerdings war die Vergleichsuntersuchung verbessert: die Zahl der zu beurteilenden NF war deutlich größer (n=75), die Anordnung und Reihenfolge der Fotografien der Befragung wurde nach einem Randomisierungsschema angeordnet und die Dokumentation der Beantwortungen erfolgte mittels standardisierter Antwortbögen, die zuvor

eigens für diese Untersuchung konzipiert wurden. Durch insgesamt drei verblindete medizinische Laien, sog. unbeteiligte fachfremde Beobachter, wurden randomisierte Vorher-nachher-Bildpaare von insgesamt 75 NF-Arealen von 60 verschiedenen Patienten (44 weibliche (73%), 16 männliche (27%), zwischen 0,13 und 74,2 Jahren, Altersdurchschnitt von 24,6 Jahren) beurteilt.

In der subjektiven klinischen Evaluierung („subj. klin. Eval.“) durch Arzt bzw. Patient waren es 130 NF von 100 Patienten, davon 69 weibliche (69%), 31 männliche (31%). Die Altersverteilung lag zwischen 0,1 bis 74,2 Jahren, der Altersdurchschnitt bei 23,4 Jahren.

Die Zusammensetzung der beiden Kollektive aus der „Laienbeurteilung“ und aus der subj. klin. Evaluation entsprechen einander demnach weitgehend in Zusammensetzung und Verteilung der biometrischen Daten.

Dabei zeigte sich in der objektivierenden „Laienbefragung“ eine Aufhellung in den Behandlungsarealen durch PDL-Behandlung in 61 Arealen (81,3%), nach Behandlung mittels IPL zeigten 63 Behandlungsareale (82,7%) eine Verbesserung i.S.e. teilweisen oder vollständigen Aufhellung der Läsionen. Es besteht hier kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zwar konnte in der genannten seitenvergleichenden „Heller“-Beurteilung kein signifikanter Unterschied zwischen PDL und IPL vor Therapie festgestellt werden. Auf den Nachher-Bildern wurde jedoch ein signifikant höherer Anteil an „Heller“-Beurteilung in der IPL-Gruppe nach Therapie (28% IPL) vs. 12% (PDL) von den Beurteilern festgestellt. Dagegen zeigten sich in der subjektiven klinischen Evaluierung folgende Ergebnisse: 57,7% heller nach IPL Behandlung vs 13,8% heller nach PDL Therapie). Der Anteil an „heller“-Beurteilungen war damit in der IPL-Gruppe der objektivierenden Laienbefragung mehr als doppelt so hoch!

Weiter hat eine deutliche Änderung der Unterschiedsbeurteilung auf den einzelnen Bildern im Vergleich „Vorher zu nachher“ stattgefunden. So hat sich der Anteil an „IPL heller“-Beurteilungen von 9.3% (vorher) auf 28% (nachher) erhöht, wohingegen Beurteilungen mit der Aussage "PDL heller" nahezu gleich geblieben ist. Diese Veränderung in der Ausprägung der Unterschiedsbeurteilung „Vorher zu nachher“ war statistisch signifikant.

In der abschließenden Beurteilung durch die verblindeten unbeteiligten Laienuntersucher wurde in 61,3% keine Methode als eindeutig besser gewertet. Allerdings zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an Beurteilungen mit der Aussage "IPL besser" (30,7%) im Vergleich zur Häufigkeit an Aussagen "PDL besser" (8%). Dies ist ein annähernd um das 4-fache

höheres Ergebnis (Verhältnis 3,9:1) und entspricht nahezu dem Verhältnis aus der subjektiven Evaluierung von 57,7% besserer Aufhellung durch IPL zu 13,8% besserer Aufhellung durch PDL (Verhältnis 4,2:1)!

Die Laienbefragung bestätigt die subjektiven Ergebnisse hinsichtlich der prozentualen Verteilung an besserer Aufhellung der NF durch IPL bzw. PDL.

Bei der Beurteilung durch den behandelnden Arzt lag der Anteil von besserer Aufhellung durch IPL (57,7%) deutlich höher als bei der Laienbefragung (30,7%). Ebenso war das Verhältnis von besserer Aufhellung für PDL in der Arzt-Beurteilung höher (13,8%) als in der Laienbefragung (8,0%). Der Anteil von Beurteilung, in denen kein wesentlicher Unterschied zwischen IPL und PDL gesehen wurde war bei den unbeteiligten fachfremden Beobachtern ungleich höher (61,3%) im Vergleich zu den klinischen Einschätzungen Arzt bzw. Patient (28,5%).

Der hohe Anteil von 60%, in denen insgesamt kein Unterschied der Behandlungsmethode IPL und PDL von den Laienbeobachtern festgestellt werden konnte, liegt vermutlich an der für Ungeübte grundsätzlich schwierigen Beurteilung von - teilweise dezente - Veränderungen von Hautrötungen, Letztere werden in ihrem Eindruck oft überlagert von z.B. Lichtschatten durch die Fotografie oder Winkeländerungen bei Aufnahme des Objektes. Weiterhin ist die Bewertung unterschiedlicher Aufhellungen an Hand der vorgegebenen und sehr kleinen Bildausschnitte einer Hautveränderung sicherlich ein Aspekt, der eine genaue Einschätzung von Veränderungen z.B. von Farbveränderungen deutlich schwieriger, als die Beurteilung des NF in seiner gesamten Fläche und im klinischen Kontext.

Darüber hinaus bleibt eine Beurteilung von Photographien im Vergleich zum klinischen Eindruck naturgemäß eingeschränkt. In letzterem ist durch Positionswechsel und damit auch unterschiedlichem Lichteinfall bzw. -reflexe eine differenzierte Objektwahrnehmung gewährleistet.

Die höheren Anteile von Zuordnung eines besseren Ansprechens einer der beiden Behandlungsmodalitäten mag an der zeitlichen Dynamik im Therapieverlauf liegen, da sich z.T. schrittweise erreichte klinische Aufhellungen im Verlauf der Wiederholungsbehandlungen hier deutlicher niederschlagen und einen stärkeren Eindruck hinterlassen konnten, als bei einer alleinigen fotografischen vorher-nachher Betrachtung.

4.2.2.2 Analyse der Farbwerte mittels Adobe Photoshop®

Moderne digitale Bildauswertung ermöglicht die Verwendung von Farbmessungssystemen (Mezzana 2007), (Yong-Gee 2001), (Setaro 2002), (Rah 2001). Digitalbilder werden auch in

der Bewertung von Erythem und Perfusion normaler Haut erfolgreich verwendet (Mattsson 1999), (Yong-Gee 2001). Farbmessungssysteme stützen sich auf unterschiedliche Farbräume durch die Farben erfaßt werden sollen (Wikipedia, 2009a). Neben dem RGB-Farbraum, in dem Farbwahrnehmungen durch additives Mischen der Primärfarben Rot, Grün und Blau abgebildet werden (Wikipedia, 2009b), existiert ein XYZ-Farbraum, der auf den rechnerischen Koordinaten X, Y, Z basiert, die aus Untersuchungen zur Zapfenempfindlichkeiten erstellt worden sind. X-, Y- und Z-Variablen geben zwar physikalische Unterschiede an, sagen aber nichts über subjektive visuelle Wahrnehmung von Farbunterschieden aus. Daher wurde 1976 von der Commission International de l'Éclairage (CIE) das L*a*b*-Farbsystem aus dem XYZ-Modell entwickelt, um die empfindungsgemäße Farbcharakterisierung besser darstellen zu können (Wikipedia, 2009a).

Der Farbraum des L*a*b*-Systems wurde zur Auswertung in unserer Untersuchung ausgewählt, da er an die Wahrnehmungsmöglichkeiten des menschliche Auges angenähert ist und linear mit Letzterem korreliert (Coelho 2006). Außerdem wird dieses System in der Literatur am häufigsten für Farbraumanalysen verwendet und die digitale Bild- und Farbanalyse mittels (CIE) L*a*b*-System läßt sich insbesondere auch zur Evaluation des Erythems bei NF nutzen (Le *et al.*, 1999).

Um das theoretische L*a*b*-Farbsystem auch klinisch nutzen zu können, ist eine Interpretation der vorliegenden Farbwerte nötig. L* als Wert für Luminanz bzw. Helligkeit wird in vivo an menschlicher Haut vorwiegend durch das Vorliegen von Hämoglobin (Takiwaki 2002), (Miyamoto 2002), (Coelho 2006) und z.T. auch von Melanin bestimmt (Oh 2004). Auch die a*-Werte werden durch das Vorliegen von Melanin beeinflusst (Takiwaki 2002). Takiwaki und Serup interpretieren b* klinisch als Ausdruck der Epidermis- und Dermisstrukturen bzw. als dermale Präsenz von Bilirubin und β -Carotin (Takiwaki 1994). Andere Autoren sehen b* als guten Wert für das Vorliegen von Melanin und damit der Hautbräunung an (Seitz 1988). Der a*-Wert hingegen korreliert stark mit dem Erythemindex von Spektrophotometern und bildet durch das im Blut vorhandenen Hämoglobin am ehesten die Rötung bzw. den Rotton der Haut ab (Takiwaki 1994), (Coelho 2006), (Takiwaki 2002), (Miyamoto 2002). Dies weist auf einen engen Zusammenhang von a*-Werten und subjektiv visuell wahrgenommenem Rotton der Haut hin. Die a*-Werte korrelieren mit der Hautrötung bei NF und werden als Indikator für dieses Erythem verwendet (Jung 2005b). Dennoch stört der Melaningehalt der Haut diese Korrelation mit den a*-Werten (Alaluf 2002).

Limitierend für die Aussage unserer Bildauswertung könnte eine nicht ausreichende Standardisierung im Prozeß der Bildaufnahme sein, die ein einschränkender Faktor für die Qualität der Fotos sein kann. Wechselnde Beleuchtung in unterschiedlichen Räumen,

inkonstante Aufnahmewinkel und damit auch schwankende Belichtungsverhältnisse an der Oberfläche des Aufnahmeobjektes NF (schräg auftreffendes Licht aus unterschiedlichen Richtungen, Schlagschatten durch prominente körpereigene Oberflächenstrukturen bzw. Inhomogenität der Hautoberfläche o.ä.) wurden nicht ausreichend beachtet. Dies kann zu substantiellen Fehlern in der Analyse der Farbveränderungen von NF führen (Jung 2005b), (Jung 2005a). Ebenso wurde kein explizites Augenmerk auf eine konstante Raumtemperatur oder den körperlichen Aktivitätszustand (z.B. 30 Minuten Ruhe vor Aufnahme) der Probanden gelegt, was beides naturgemäß zu Veränderungen der Durchblutung der vaskulären Malformationen und zu einer etwaigen Beeinflussung der aktuellen Farbgebung der NF führen kann (Jung 2005b), (Yong-Gee 2001).

Neben diesen grundlegenden Problemen der Vorher-Nachher-Fotografie birgt auch die Auswertung der Farbwerte der Digitalbilder mittels $L^*a^*b^*$ -System und Adobe Photoshop® Software einige potentielle Probleme.

Die Datengewinnung in Form einer punktuell vorgenommenen Messung stellt per se schon eine Limitation in ihrer Aussage dar (Jung 2005b), zumal hier die Informationen aus den nicht ausgewählten Anteilen der Behandlungsareale verloren gehen. Weiterhin wurde in unserer Untersuchung die Auswahl der Lokalisation der einzelnen Meßpunkte innerhalb der zu bewertenden Läsion lediglich zufällig gewählt und nicht standardisiert randomisiert vorgenommen. Weiter ist das Auge eines menschlichen Betrachters laut Literatur unter optimalen Darstellungsbedingungen lediglich in der Lage, Unterschiede der Farbwerte von 1 oder mehr aufzulösen und zu erkennen (Huikeshoven 2007). In unseren Ergebnissen zeigen sich die Veränderungen von L^* - und b^* -Werten signifikant. Die Veränderungswerte waren dabei für L^* 1,7 (IPL) und 1,9 (PDL) bzw. für b^* 2,1 (IPL) und 1,9 (PDL) und damit größer als o.g. minimale optische Diskriminationsgröße des menschlichen Auges. Die Veränderungen für a^* waren nicht signifikant und lagen bei 0,3 (IPL) bzw. 0,1 (PDL) und deutlich unter der wahrnehmbaren Grenze für Betrachter.

Eine Möglichkeit zur genaueren Evaluation der erythematösen Anteile von NF ohne Beeinflussung durch die Erfassung von einzelnen Farbwerten könnte z.B. eine digitale Umwandlung der Farbfotos in Schwarz-Weiß-Bilder darstellen. Die digitale Transformation in unterschiedliche Grau-Stufen erleichtert die Auswertung und könnte ggf. eindeutigere Aussagen erbringen.

Die Farbmessung an digitalen Bildern bleibt jedoch die objektivste Methode zur Erfassung und Bewertung von Veränderungen von NF nach Therapie, solange konstante Aufnahmebedingungen für die Vorher- und Nachher-Fotos beachtet wurden (Huikeshoven 2007).

Trotzdem sollte die Bedeutung des individuellen Eindrucks der Patienten von der Behandlungswirkung nicht vergessen werden und auch in wissenschaftliche Untersuchungen Eingang finden, da es schlußendlich die eigene Einschätzung des Patienten ist, die über das Ausmaß und den Erfolg seiner Behandlung entscheidet (Lanigan 2000), (Currie 2000).

In der statistischen Auswertung der Ergebnisse der Farbmessungen in der vorliegenden Untersuchung lassen sich in einzelnen Bereichen nur teilweise signifikante Werte ermitteln.

Die L*a*b*-Werte vor Behandlungsbeginn mit IPL und PDL unterschieden sich kaum für die jeweiligen NF-Hälften. D.h. die angewendete Vorgehensweise zur Farbmessung bildet die Tatsache ab, daß die NF korrekt in 2 möglichst gleich konfigurierte Anteile zur seitenvergleichenden Untersuchung eingeteilt wurden.

Bei den entsprechenden Farbwerten der Nachher-Bilder fanden sich geringe, aber im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Therapie tendenziell etwas größere Unterschiede zwischen IPL und PDL. Die Veränderungen der Einzelwerte bestätigen in begrenztem Umfang die Ergebnisse aus subjektiver Einschätzung durch Arzt bzw. Patient und der anschließend zur Objektivierung durchgeführten Befragung unbeteiligter fachfremder Beobachter (Laienbefragung).

Dennoch ist die Aussagekraft der Farbmessung im vorliegenden Fall begrenzt, da die Varianz der Methode zu groß war, um bei dem gegebenen Stichprobenkollektiv eine Signifikanz der Veränderung der Farbmeßwerte zeigen zu können. D.h. die Methode blieb bei der bestehenden, statistisch gesehen relativ geringen Stichprobenanzahl zu ungenau, um signifikante Unterschiede darzustellen. Im Umkehrschluß ergibt sich daraus, daß sich durchaus signifikante Aussagen mit der verwendeten Methode erzielen liessen, wenn das Kollektiv der untersuchten Probanden bzw. Behandlungsareale deutlich größer gewählt würde.

4.3 Vergleich der Therapieoptionen PDL versus IPL

4.3.1 Vorteile und Nachteile IPL versus PDL

Die Verwendung von IPL bei der Behandlung von NF hat im Vergleich zu PDL einige Vorteile: neben der in der Literatur und auch in der vorliegenden Arbeit dokumentierten besseren Aufhellungskapazität sind IPL durch ihre größere Behandlungsfläche pro Einzelimpuls auch schneller in der Anwendung (5 cm² verglichen mit 0,8 cm² bei einem 10 mm Handstück des PDL). Weiter verursachen sie deutlich weniger Schmerz im Hinblick auf eine Reduzierung der

absoluten Anzahl an Einzelimpulsen pro Behandlungssitzung (das Ausmaß des Schmerzes pro Impuls wird von Patienten für beide Methoden in etwa als gleich stark angegeben). Die IPL führen zu einem homogenerem Aufhellungsergebnis während der wiederholten Behandlungssitzungen und – am wichtigsten für die Patienten - vermeiden das Auftreten von lang anhaltender Purpura, wie es typischerweise nach PDL-Behandlung vorkommt. Die Purpura ist vermutlich auch für die hohen Raten an Hyperpigmentierungen nach PDL-Behandlungen verantwortlich, da diese lang bestehende Pigmentierungen sind und hauptsächlich aus Hämosiderindepots bestehen, welche man nach IPL-Behandlungen nie findet. Dennoch kann es auch nach der Behandlung mit IPL zum Auftreten von Purpura kommen, vor allem bei dunkelroten NF, die erstmalig behandelt wurden.

Dieser langen Liste von Vorteilen stehen drei wesentliche Nachteile der IPL Therapie bei NF gegenüber:

Da die Lichtemission auch niedrigere Wellenlängen umfaßt (unterer cut-off Filter bei 555 nm), ist die Absorption in Melanin nicht unbedeutend und kann in Verbrennungen münden, sofern pigmentreiche oder sonnengebräunte Haut im Bereich des NF vorliegt. Auch versehentlich behandelte Lentiginen im Bereich des NF können Verbrennungen erfahren, wenn die Energiedichte für vaskuläre Indikationen gewählt wurde. Ein älterer Patient in unserer Studie entwickelte eine Narbe nach der IPL Behandlung einer Lentigo mit vaskulären Geräteeinstellungen.

Der zweite Nachteil ist ein hohes Risiko für Augenverletzungen (v.a. Iris Pigmentierung) durch Absorption der Streustrahlung der IPL-Blitze (trotz Durchführung bei geschlossenen Augenlidern). Daher ist ein ausreichender Augenschutz z.B. durch Metallaugenschalen zwingend während der Durchführung von IPL- oder PDL-Behandlungen im periokulären Bereich.

Schließlich muß in behaarten Arealen die Effektivität der IPL zur Epilation beachtet werden. D.h. NF in haartragenden Arealen (Capillitium, Augenbrauen und Bart) müssen bei einer IPL-Behandlung ausgespart werden, es sein denn der Patient ist mit einem Haarverlust in den behandelten Lokalisationen einverstanden.

Eine tabellarische Gegenüberstellung der –möglicherweise- zu erwarteten Nebenwirkungen bei Verwendung der beiden Behandlungsmodalitäten IPL bzw. PDL verdeutlicht die beschriebenen Zusammenhänge.

Tabelle 18: Häufigkeit und Art von Nebenwirkungen bei Verwendung von IPL bzw. PDL

Nebenwirkungen	IPL	PDL
Schmerz	++(+)	++
Purpura	+ (anfängliche Behandlungen)	+++
Hyperpigmentierung / Hämosiderin	-	++
Hypopigmentierung	+	++
Narbenbildung	+	+
Epilation	++	-
Verbrennungsgefahr	++ (gebräunte Haut)	+

Zusätzlich lassen sich in Wirtschaftlichkeit und Betrieb der beiden Lichtsysteme deutliche Unterschiede feststellen: Laser und damit auch PDLs bestehen aus wellenlängenspezifischen und teuren Komponenten. Ihre technische und optische Konstruktion ist, verglichen mit IPL, meist aufwendiger und anfälliger für Störungen, sowie für potentielle Ausfälle, insbesondere durch erschütternde Bewegungen der Lasergeräte (Ross 2006). Wegen der genannten technisch aufwendigeren Konstruktion der PDLs entstehen bei Defekten häufig hohe Kosten für die Reparaturen. Daneben impliziert der Betrieb von PDLs laufende Verbrauchskosten für das erforderliche Farbstoff-Medium. Untenstehende Tabelle stellt diese Unterschiede übersichtlich dar.

Tabelle 19: Betriebswirtschaftliche Eigenschaften von IPL und PDL

Betriebswirtschaftliche Eigenschaften	IPL	PDL
Betriebskosten	++	+++
Kostenübernahme durch gesetzliche Krankenkassen (Deutschland)	-	+
Patientenakzeptanz	++	+

Hinsichtlich der Betriebssicherheit unterscheiden sich PDL und IPL ebenfalls. So stellt die Emission von kollimiertem Licht durch Laser eine wesentlich größere Gefahr für mögliche unerwünschte Behandlungsfolgen wie z.B. Augenschäden von Patient oder behandelndem Personal dar als das Licht der Blitzlampen mit seinem breit gestreuten Emissionsspektrum (Ross 2006).

4.3.2 IPL der 2. Generation führen zu besseren Ergebnissen

Die in diesem Vergleich vorgestellten Ergebnisse beeindrucken durch die hohen prozentualen Anteile von Fällen, die eine bessere Aufhellung nach der Behandlung mit IPL aufweisen (57,7%). Die deutlich schlechteren Ergebnisse nach Behandlung mit IPL in der Vergleichsstudie von Stempel et al ist wahrscheinlich auf die Verwendung von IPL zurückzuführen, die dem deutlich geringeren technischen Standard der IPL zu der damaligen Zeit entsprachen. Der PhotoDerm gehört zu IPL der ersten Generation, die einen "nicht-quadratischen" Impuls mit einer starken Abweichung im Spektrum des ausgesendeten Lichtes während des Blitzimpulses leisteten (Ash 2008), (Town 2007). Dieses Problem wird bei den neueren high end IPL gelöst durch die Verwendung von quadratisch bzw. annähernd quadratisch geformten Pulskurven.

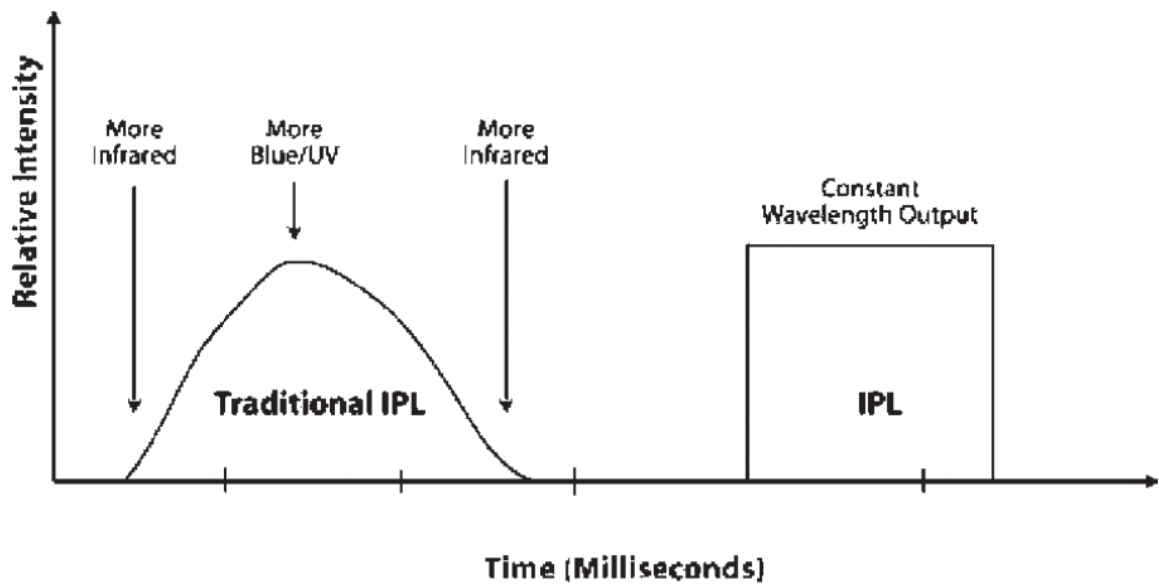


Abbildung 22: Zeitliche Veränderungen der Spektralemission als Funktion der unmittelbaren Leistung der Blitzlampen (IPL): die linke Kurve zeigt den Effekt einer schwankenden unmittelbaren Lampenleistung. In der rechten Kurve Darstellung einer einheitlichen Lampenleistung, die eine konstante Spektralemission über die gesamte Pulsdauer bewirkt (aus: (Ross 2006)).

Da das Ausmaß der Photothermolyse von Blutgefäßen nicht nur von der Wahl der korrekten Wellenlänge abhängt, sondern auch von der thermischen Kontaktzeit, sollte sich das Emissionsspektrum nicht verändern, um eine andauernde Absorption bis zum Ende der Pulsdauer zu erlauben. Da die technischen Verbesserungen der Stromzufuhr durch einen Hochleistungskondensator, der die Blitzlampe versorgt, zu einem anhaltenden Stromfluß über die gesamte Blitzemission geführt hat (annähernd rechteckige Form der Pulscurve), kann das Emissionsspektrum über die gesamte Pulsdauer aufrecht erhalten bleiben.

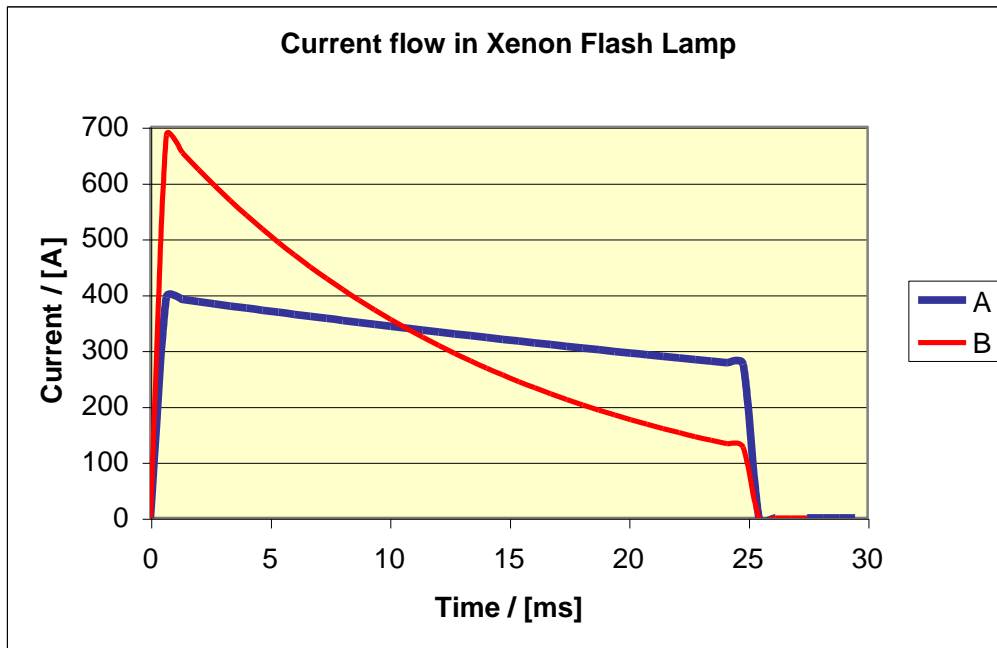


Abbildung 23: Spannungskurven von Xenon-Blitzlampen: konstante (A, blau) und abfallende (B, rot) Spannungs-Kurven über die Dauer eines Impulses.

Weiterhin stimmt die Pulsdauer der IPL (5-10ms) viel besser mit der thermischen Relaxationszeit der Gefäßstrukturen der NF überein, als der 0,5 Millisekundenpuls der älteren PDL-Systeme.

Eine weitere und bedeutende technische Verbesserung, die dem IPL Ellipse Flex[®] zu eigen ist, welches in dieser Studie verwendet wurde, ist der Dual Mode-Filter. Diese Technik entfernt das Infrarotlicht, das sonst zusätzlich im Chromophor Wasser des Gewebes absorbiert und in unspezifischer Erhitzung des Gewebes resultieren würde. Dadurch enthält die Gesamtenergie, die auf das Gewebe wirkt, ein Lichtspektrum, das besser mit dem Absorptionsspektrum von Hämoglobin übereinstimmt und somit eine effizientere Behandlung mit einer verringerten Energiedichte ermöglicht.

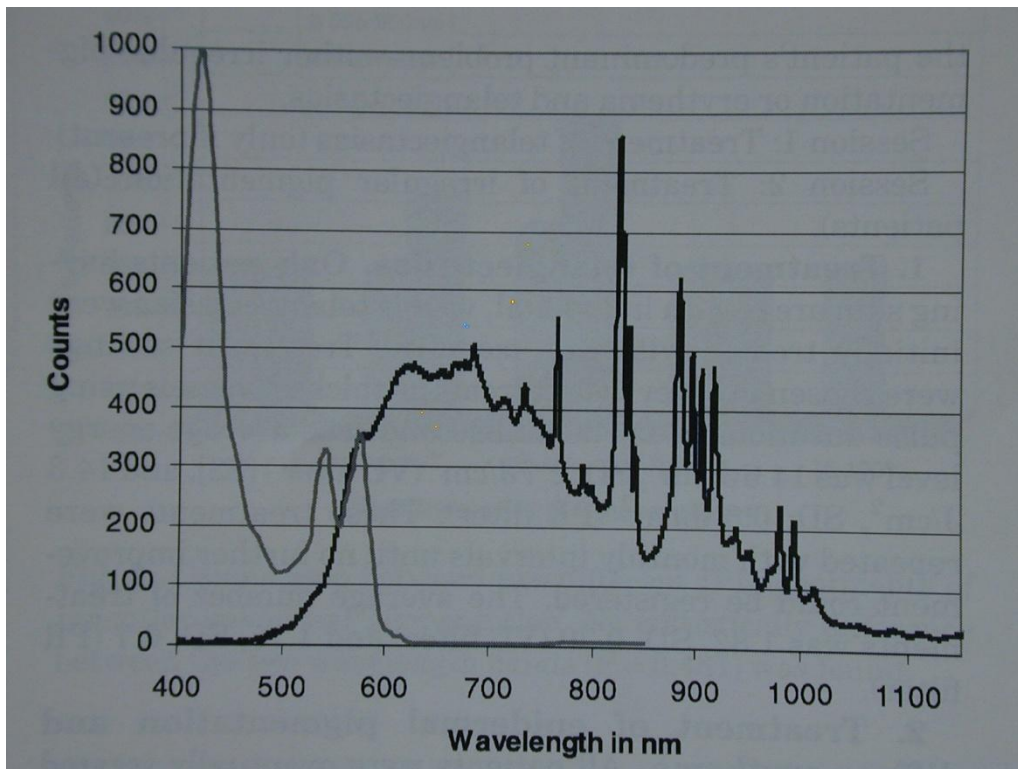


Abbildung 24: Emissionsspektrum des vaskulären Applikators der IPL Ellipse Flex® (schwarze Kurve: 400-1150 nm) in Relation zur Hämoglobinabsorption (graue Kurve: 400-850 nm)

Der Wechsel der unteren Grenzwellenlänge des Spektrums von 570 nm bei der IPL PhotoDerm® auf 555 nm bei der IPL Ellipse Flex® fügt einen Teil des zweiten Absorptionsgipfels für Hämoglobin zum abgestrahlten Wirkspektrum hinzu, was zu einer höheren Ausbeute der emittierten Lichtenergie führt. Im Gegensatz zum PDL emittiert die IPL Ellipse Flex® auch Licht einer Wellenlänge um 900 nm, was im dritten Absorptionsgipfel von Hämoglobin absorbiert wird und viel tiefer in die Haut eindringt.

Diese technischen Veränderungen sind wahrscheinlich für die deutliche Verbesserung der Aufhellungsrate bei Feuermalen von 6% (IPL der ersten Generation, (Strempel 1996)) auf 58% (IPL der zweiten Generation) in der vorliegenden Arbeit verantwortlich.

4.4 Empfehlungen zur Optimierung der Behandlung von Feuermalen

Die Behandlungsergebnisse von NF durch Lasertherapie unterliegen deutlichen Einschränkungen. Obwohl in etwa 60% aller Behandlungen von Feuermalen mit dem PDL letztendlich ein gutes Ergebnis erzielt wird, kann in nur 10% aller Patienten eine vollständige Entfernung der Feuermale erreicht werden (Landthaler 2006). Daneben sprechen bis zu 30%

aller NFs nicht auf die Therapie nach dem aktuellen Goldstandard mit PDL an (Woo 2003), In einigen anatomischen Lokalisationen ist das Ansprechen auf die Farbstofflasertherapie sogar noch geringer (Renfro 1993).

Die Ursachen für das uneinheitliche und unbefriedigende Ansprechen auf PDL-Behandlungen liegt v.a. im histopathologischen Aufbau der NF mit variablen Durchmesser-Größen der vaskulären Strukturen und deren Lage in unterschiedlichen Tiefen der Haut begründet (Landthaler 2006), (Lanigan 1996), (Lanigan 2004). Es herrscht Einigkeit darüber, daß die klinische Wirkung in Form einer Aufhellung von NF nach PDL-Therapie u.a. von Gefäßdurchmesser, -tiefe und Dicke der Gefäßwände abhängt und dadurch auch limitiert ist (Raulin 1999), (Dierickx 1995), (Fiskerstrand 1996), (Jasim 2007). Daneben ist der PDL mit seinen vorgegebenen Parametern in seiner Wirkung auf NF eingeschränkt. Seine begrenzte Eindringtiefe führt zu einer relativen Ineffektivität bei Behandlung von Gefäßen in einer Tiefe von über 1,16 mm (Hohenleutner 1995), (Fiskerstrand 1996), (Tan 1990), (Lanigan 2004), (Landthaler 2006).

Es mehren sich daher in den letzten Jahren verstärkt die Ansätze, neue und optimierte Wege in der Behandlung von NF zu finden. Kelly et al. postulieren, daß die Variation von Wellenlänge und Pulsdauer Voraussetzung für eine optimale Behandlung von NF ist, da auf diesem Weg Gefäßanteile unterschiedlicher Größe und Tiefe am besten behandelt werden können (Kelly 2005). IPLs emittieren mit ihrem inkohärenten Licht ein breites Wellenlängenspektrum (515-1200 nm) und verfügen über eine größere Palette an verschiedenen Impulsdauern und Energiedichtewerten. Es können somit Gefäße in unterschiedlicher Tiefe und von unterschiedlichem Kaliber erreicht und damit auch bessere Ergebnisse erzielt werden (Ho, 2004).

Bereits frühzeitig konnten IPL erfolgreich für NF-Behandlungen verwendet werden (Stempel 1996). Ross führt die gute Behandlungswirkung von IPLs auf deren charakteristisches breites Emissionsspektrum zurück, was die optimale Abdeckung der gesamten Absorptionsspitzen von Hämoglobin zwischen 549 und 940 nm und damit eine Zerstörung von Gefäßen unterschiedlicher Kaliberstärke in unterschiedlichen Tiefen ermöglicht (Ross 2006). Andere Untersuchungen bestätigten die gesteigerte Effektivität der Blitzlampenbehandlungen bei NF. Raulin et al behandelten 37 Patienten und konnten in über 70% eine Aufhellung der NFs erreichen (Raulin 1999). Cliff konnte bei einer Serie von 3 Patienten eine komplikationslose Aufhellung von über 50% bei den behandelten NFs erreichen (Cliff 1999). Reynolds et al. beobachteten bei 8 von 12 Patienten eine Aufhellung der Feuermale, wobei in 3 Fällen die Clearance über 50% lag und bei 5 Patienten zwischen 22 und 28% (Reynolds 2005). In einer Untersuchung mit höherer Fallzahl von 22 asiatischen Patienten konnten die Untersucher in 40,9% der Patienten eine Aufhellung der Hautveränderungen um mehr als 50% erreichen, in 2 Fällen zeigte sich ein Abblassen der NF von über 75% (Ho 2004). Bjerring therapierte 15

Patienten mittels IPL, die auf eine vorherige PDL-Behandlung nicht weiter bzw. nur ungenügend angesprochen hatten und als therapieresistent angesehen wurden. Dabei konnte er bei 7 Patienten (47%) eine Aufhellung um mindestens 50% erreichen (Bjerring 2003). Im Rahmen einer ersten Kontrollstudie an 19 NF konnte Hellbrügge et al. zeigen, daß Behandlungen mit IPL der zweiten Generation in 42% eine bessere Wirkung (verglichen mit PDL 13%) erzielen konnten (Hellbrügge 2004).

Obwohl IPL-Systeme routine- und standardmäßig für die Behandlung vaskulärer Indikationen eingesetzt werden, gibt es bisher nur wenige Untersuchungen zu ihrer Verwendung bei Feuermalbehandlungen (Ho 2004), (Reynolds 2005), (Cliff 1999), (Raulin 1997b), (Angermeier 1999), (Schroeter 1998), (Raulin 1997b) und es wurden bisher deutlich weniger Patienten mit IPL im Vergleich zum PDL behandelt.

Die erste Generation von IPLs wies ein relativ hohes Risikoprofil für das Auftreten von möglichen Komplikationen bei gleichzeitig geringer Erfolgsrate auf. In einem ersten Vergleich aus dem Jahr 1996, der die Effektivität von IPL und PDL bei der Behandlung von Feuermalen untersuchte, konnte lediglich bei 6 von 32 Patienten ein besseres Ergebnis mittels IPL erzielt werden (Stempel 1996). Beide Technologien (PDL und IPL) haben sich seitdem stetig weiterentwickelt. Die Effektivität von IPL der 2. Generation konnte deutlich gesteigert werden und die Nebenwirkungsraten entscheidend reduziert werden (s.o.), so daß nun auch Behandlungen von NF in frühester Kindheit möglich wurden (Drosner 2008).

Die untersuchten Fallzahlen für IPL sind im Vergleich zum PDL wesentlich geringer. Nach allgemeiner Einschätzung sind für eine fundierte Bewertung der Effektivität dieser Technologie (IPL) im Vergleich zur heutigen Standardtherapie (PDL) weitere vergleichende Untersuchungen nötig (Ross 2006), die auch insbesondere größere Fallzahlen einschließen (Landthaler 2006), (Landthaler 2006), (Jasim 2007), (Lanigan 2004), (Drosner 2008).

Eine solche prospektive Vergleichsstudie der beiden Methoden an einem großen Kollektiv von Feuermalpatienten (n=100) stellt die vorliegende Arbeit dar. Letztere nimmt dabei ausschließlich Bezug auf die erzielten klinischen Behandlungserfolge für die Patienten. Unterschiede hinsichtlich der Geräte-Parameter wie Energiedichte und Pulslänge waren nicht Gegenstand der Untersuchung.

Zum Vergleich der Effektivität von IPL bzw. PDL bei der Behandlung von NF, fanden wir in der klinischen Beurteilung durch den behandelnden Arzt bzw. den Patienten (subj. klin. Evaluierung) 89,2% (116 Areale) eine Aufhellung mittels IPL und in 82,3% (107 Areale) eine Verbesserung durch PDL-Therapie. In 9,2% der IPL Behandlungen konnte keine Verbesserung festgestellt werden, bei PDL trat dies in 13,9% der Fälle auf. Zu einer

Veränderung der NF hin zu einem dunkleren Aspekt kam es nach IPL in 1,6% und nach PDL in 3,8%.

Im Vergleich wurde der Grad der Aufhellungen bei IPL in 57,7% aller Fälle als statistisch signifikant besser beurteilt, bei PDL aber lediglich in 13,8%. Kein Unterschied der Aufhellung bestand in 21,6% (korrigierter Wert abzüglich 6,9% non-responder in unserem Kollektiv).

Auf die Lokalisation der NF bezogen zeigten sich ähnlich gute Ansprechraten für IPL im Vergleich zu PDL nicht nur im Gesichts- bzw. Kopfbereich (IPL besser in 59,8% vs. PDL besser in 13,4%), sondern auch am übrigen Körper (IPL besser in 54,2% vs. PDL 14,6%).

Die Subgruppen nach Lebensalter in unserer Studienpopulation zeigten mit einer Ausnahme die gleichen signifikanten Unterschiede zwischen PDL und IPL hinsichtlich deren Aufhellungswirkung.

Die Einteilung der Untergruppen wurde nach typischen Phasen im Lebenszyklus vorgenommen: Kleinkinder (Geburt bis Vorschulalter), Kinder (Schulalter bis Pubertät), junge Erwachsene (nach Pubertät bis 35, Alter in dem die meisten Frauen bereits schwanger waren), ältere Erwachsene. Bis auf die jüngste Probandengruppe, in der sich der Unterschied von IPL und PDL nicht signifikant darstellte, zeigten alle übrigen Altersgruppen ein signifikant besseres Ansprechen von IPL von im Mittel 57,8%, für PDL dagegen nur in gemittelten 11,0%. In der Altersgruppe von 0 bis 6 Jahren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied des Ansprechens der beiden Methode, da das bessere Aufhellen durch PDL in dieser Subgruppe den höchsten Wert mit 28% erreicht hatte, was nach den o.g. Ausführungen an einem besonders gutem therapeutischen Ansprechen auf einen frühzeitigen Behandlungsbeginn mit PDL bei jungen und sehr jungen Patienten zurückzuführen sein könnte, der sich mit der aktuellen Literatur und der Einschätzung zahlreicher erfahrener Anwendern deckt (s.o.).

In dieser Studie, welche die IPL der zweiten Generation und PDL bei 130 NF-Arealen vergleicht, zeigte sich die IPL Technologie statistisch signifikant überlegen hinsichtlich Aufhellung der NF und wurde von 59% der Patienten, die nach Abschluß der Vergleichsuntersuchung weiter behandelt wurden, als Therapiemethode ausgewählt. Dieser statistisch signifikante Unterschied wurde durch die unbeteiligten fachfremden Beobachter bestätigt und objektiviert.

5 Zusammenfassung

Der blitzlampengepulste Farbstofflaser (PDL) wird als Goldstandard für die Behandlung von Feuermalen angesehen. Wegen ihres breiten Emissionsspektrums, das mehr als nur ein Absorptionsmaximum des Hämoglobins abdeckt, der seltener auftretenden Purpurabildung und auch ihrer größeren Behandlungsfläche werden hochenergetische gepulste Blitzlampen (IPL) in letzter Zeit immer öfter auch für die Behandlung von Feuermalen (NF) eingesetzt.

Zur Feststellung der Effektivität von IPL der 2. Generation wurde in einer offenen prospektiven Studie über den Zeitraum von 4 Jahren die Aufhellung von NF nach Behandlung mit beiden Behandlungsarten (PDL und IPL) verglichen.

100 Patienten mit insgesamt 130 NF-Arealen haben diese Vergleichsstudie mit einer durchschnittlichen Anzahl von $4,1 \pm 2,0$ Wiederholungsbehandlungen abgeschlossen. 64% hatten keinerlei Vorbehandlung. Bei klinischer Evaluation zeigte sich bei 57,7% aller Teilnehmer eine bessere Aufhellung der NF durch IPL, während PDL in 13,8% besser aufhellte.

Diese Behandlungsergebnisse wurden bei 60 Patienten aus dem obigen Kollektiv mit insgesamt 75 NF-Arealen wurden in Form von Vorher-Nachher-Bildpaaren durch 3 unbeteiligte, fachfremde Beobachter bestätigt: In 31% zeigte sich eine besser Aufhellungswirkung bei Behandlung mittels IPL. PDL erschien in lediglich 8% eine bessere Aufhellung zu bewirken.

Zur objektiven Bewertung der Ergebnisse wurden die Bildpaare zusätzlich zur o.g. Laienbefragung mittels einer Farbmessung ausgewertet. Im verwendeten $L^*a^*b^*$ -Farbsystem wurden die Veränderungen durch die jeweilige Behandlungsmethode abgebildet und im Adobe Photoshop® ausgewertet. Die Veränderungen der Einzelwerte zeigen für beide Behandlungen mit IPL und PDL für L^* eine signifikante Aufhellung, b^* eine signifikante Abnahme der Blauwerte. Die Abnahmen der a^* -Werte, die reduzierten Rotwerten entsprechen, waren nicht signifikant.

Aus den Ergebnissen dieser Studie mit der bislang größten Fallzahl in der Literatur geht hervor, daß eine hochenergetische Blitzlampe der zweiten Generation (Ellipse Flex®) Feuermale besser und nebenwirkungsärmer aufhellte als der verwendete Farbstofflaser (PhotoGenica®) und von Patienten bevorzugt wurde, solange auf die Behandlung sonnengebräunter Haut oder Lentiginos verzichtet wurde.

Diese positive Einschätzung zeigt sich subjektiv bei betroffenen Patienten und deren behandelnden Ärzten und wird durch die Beurteilung unbeteiligter, medizinisch nicht vorgebildeter Beobachter zusätzlich gestützt. Eine objektive Bestätigung dieser Ergebnisse

mittels einer Farbmessungssoftware konnte in dieser Untersuchung mangels ausreichender Fotoqualität und Fallzahl nicht dargestellt werden.

6 Literaturverzeichnis

Adams, B.B., Lucky, A.W. Acquired port-wine stains and antecedent trauma: case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 136 (2000) 897-899.

Alaluf, S., Atkins, D., Barrett, K., Blount, M., Carter, N., Heath, A. The impact of epidermal melanin on objective measurements of human skin colour. *Pigment Cell Res* 15 (2002) 119-126.

Alper, J.C., Holmes, L.B. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4,641 newborns. *Pediatr Dermatol* 1 (1983) 58-68.

Alster, T.S., Kurban, A.K., Grove, G.L., Grove, M.J., Tan, O.T. Alteration of argon laser-induced scars by the pulsed dye laser. *Lasers Surg Med* 13 (1993) 368-373.

Alster, T.S., Wilson, F. Treatment of port-wine stains with the flashlamp-pumped pulsed dye laser: extended clinical experience in children and adults. *Ann Plast Surg* 32 (1994) 478-484.

Altmeyer, P., Paech, V. Enzyklopädie der Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2008

Amir, J., Metzker, A., Krikler, R., Reisner, S.H. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol* 3 (1986) 331-332.

Anderson, R.R., Parrish, J.A. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 220 (1983) 524-527.

Angermeier, M.C. Treatment of facial vascular lesions with intense pulsed light. *J Cutan Laser Ther* 1 (1999) 95-100.

Ash, C., Town, G., Bjerring, P. Relevance of the structure of time-resolved spectral output to light-tissue interaction using intense pulsed light (IPL). *Lasers Surg Med* 40 (2008) 83-92.

Ashinoff, R., Geronemus, R.G. Flashlamp-pumped pulsed dye laser for port-wine stains in infancy: earlier versus later treatment. *J Am Acad Dermatol* 24 (1991) 467-472.

Augustin, M., Zschocke, I., Wiek, K., Peschen, M., Vanscheidt, W. Psychosocial stress of patients with port wine stains and expectations of dye laser treatment. *Dermatology* 197 (1998) 353-360.

Barsky, S.H., Rosen, S., Geer, D.E., Noe, J.M. The nature and evolution of port wine stains: a computer-assisted study. *J Invest Dermatol* 74 (1980) 154-157.

Bjerring, P., Christiansen, K., Troilius, A. Intense pulsed light source for the treatment of dye laser resistant port-wine stains. *J Cosmet Laser Ther* 5 (2003) 7-13.

Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H., Burgdorf, W., Landthaler, M. *Dermatologie und Venerologie*, 5. Auflage edn, 2005.

Brauner, G., Schliftman, A., Cosman, B. Evaluation of argon laser surgery in children under 13 years of age. *Plast Reconstr Surg* 87 (1991) 37-43.

Brauner, G.J., Schliftman, A. Laser surgery for children. *J Dermatol Surg Oncol* 13 (1987) 178-186.

Buecker, J.W., Ratz, J.L., Richfield, D.F. Histology of port-wine stain treated with carbon dioxide laser. A preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 10 (1984) 1014-1019.

Chowdhury, M.M., Harris, S., Lanigan, S.W. Potassium titanyl phosphate laser treatment of resistant port-wine stains. *Br J Dermatol* 144 (2001) 814-817.

Cliff, S., Misch, K. Treatment of mature port wine stains with the PhotoDerm VL. *J Cutan Laser Ther* 1 (1999) 101-104.

Clodius, L. Excision and grafting of extensive facial haemangiomas. *Br J Plast Surg* 30 (1977) 185-196.

Clodius, L. Surgery for the extensive facial port-wine stain? *Aesthetic Plast Surg* 9 (1985) 61-68.

Coelho, S.G., Miller, S.A., Zmudzka, B.Z., Beer, J.Z. Quantification of UV-induced erythema and pigmentation using computer-assisted digital image evaluation. *Photochem Photobiol* 82 (2006) 651-655.

Conway, H., Montroy, R.E. Permanent Camouflage of Capillary Hemangiomas of Face by Intradermal Injection of Insoluble Pigments (Tattooing). Indications for Surgery. *N Y State J Med* 65 (1965) 876-885.

Cosman, B. Clinical experience in the laser therapy of port wine stains. *Lasers Surg Med* 1 (1980) 133-152.

Currie, C.L., Monk, B.E. Can the response of port-wine stains to laser treatment be reliably assessed using subjective methods? *Br J Dermatol* 143 (2000) 360-364.

Dierickx, C.C., Casparian, J.M., Venugopalan, V., Farinelli, W.A., Anderson, R.R. Thermal relaxation of port-wine stain vessels probed in vivo: the need for 1-10-millisecond laser pulse treatment. *J Invest Dermatol* 105 (1995) 709-714.

Dixon, J.A., Gilbertson, J.J. Argon and neodymium YAG laser therapy of dark nodular port wine stains in older patients. *Lasers Surg Med* 6 (1986) 5-11.

Drosner, M., Ellwanger, J., Schöttle, K., Stockmeier, M., Gatty, F., Hellbrügge, G., Christiansen, K. Comparison of intense pulsed light (IPL) and pulsed dye laser (PDL) in port-wine stain treatment. *Medical Laser Application* 23 (2008) 133 - 140.

Drosner, M., Ellwanger, J., Schöttle, K., Stockmeier, M., Gatty, F., Hellbrügge, G., Christiansen, K., Ross, E.V. Treatment of vascular lesions with an IPL versus pulsed dye laser. *Lasers Surg Med Supplement* 21 (2009): 20.

Faurschou, A., Togsverd-Bo, K., Zachariae, C., Haedersdal, M. Pulsed dye laser vs. intense pulsed light for port-wine stains: a randomized side-by-side trial with blinded response evaluation. *Br J Dermatol* 160 (2009) 359-364.

Finley, J.L., Noe, J.M., Arndt, K.A., Rosen, S. Port-wine stains. Morphologic variations and developmental lesions. *Arch Dermatol* 120 (1984) 1453-1455.

Fiskerstrand, E.J., Svaasand, L.O., Kopstad, G., Ryggen, K., Aase, S. Photothermally induced vessel-wall necrosis after pulsed dye laser treatment: lack of response in port-wine stains with small sized or deeply located vessels. *J Invest Dermatol* 107 (1996) 671-675.

Garden, J.M., Polla, L.L., Tan, O.T. The treatment of port-wine stains by the pulsed dye laser. Analysis of pulse duration and long-term therapy. *Arch Dermatol* 124 (1988) 889-896.

Gerecht, K. (2009) Vereinigung für ästhetische Dermatologie und Lasermedizin (<http://www.vdl-ev.de>) Stand: 6.9.2009

Geronemus, R.G., Ashinoff, R. The medical necessity of evaluation and treatment of port-wine stains. *J Dermatol Surg Oncol* 17 (1991) 76-79.

Goldberg, D. *Basic laser science*. In: *Laser Dermatology*, Goldberg, D (Ed.) Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2005, 125.

Goldman, L., Blaney, D.J., Kindel, D.J. Jr., Franke, E.K. Effect of the laser beam on the skin. Preliminary report. *J Invest Dermatol* 40 (1963a) 121-122.

Goldman, L., Blaney, D.J., Kindel, D.J. Jr., Richfield, D., Franke, E.K. Pathology of the effect of the laser beam on the skin. *Nature* 197 (1963b) 912-914.

Goldman, M.P., Fitzpatrick, R.E., Ruiz-Esparza, J. Treatment of port-wine stains (capillary malformation) with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *J Pediatr* 122 (1993) 71-77.

Grantzow, R., Schmittenebecher, P.P., Cremer, H.-J., Höger, P., Rößler, J., Hamm, H., Hohenleutner, U. (09/2002) Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter *AWMF Leitlinien*, Stand: 15.01.2008.

Hansen, K., Kreiter, C.D., Rosenbaum, M., Whitaker, D.C., Arpey, C.J. Long-term psychological impact and perceived efficacy of pulsed-dye laser therapy for patients with port-wine stains. *Dermatol Surg* 29 (2003) 49-55.

Happle, R. Nevus roseus: a distinct vascular birthmark. *Eur J Dermatol* 15 (2005) 231-234.

Hellbrügge, G., Stockmeier, M., Henschel, R., Drosner, M. Port-wine stains: Comparison of intense pulsed light and pulsed dye laser. *Lasers Surg Med Suppl.* 16 (2004) 14.

Hidano, A., Ogihara, Y. Cryotherapy with solid carbon dioxide in the treatment of nevus flammeus. *J Dermatol Surg Oncol* 3 (1977) 213-216.

Ho, W.S., Ying, S.Y., Chan, P.C., Chan, H.H. Treatment of port wine stains with intense pulsed light: a prospective study. *Dermatol Surg* 30 (2004) 887-890; discussion 890-891.

Hobby, L.W. Argon laser treatment of superficial vascular lesions in children. *Lasers Surg Med* 6 (1986) 16-19, 46-19.

Hohenleutner, U., Hilbert, M., Wlotzke, U., Landthaler, M. Epidermal damage and limited coagulation depth with the flashlamp-pumped pulsed dye laser: a histochemical study. *J Invest Dermatol* 104 (1995) 798-802.

Huikeshoven, M., Koster, P.H., de Borgie, C.A., Beek, J.F., van Gemert, M.J., van der Horst, C.M. Redarkening of port-wine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *N Engl J Med* 356 (2007) 1235-1240.

Jacobs, A.H., Walton, R.G. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics* 58 (1976) 218-222.

Jasim, Z.F., Handley, J.M. Treatment of pulsed dye laser-resistant port wine stain birthmarks. *J Am Acad Dermatol* 57 (2007) 677-682.

Johnson, S.C., Hanke, C.W. Unilateral acquired nevus flammeus in women. *Cutis* 67 (2001) 225-228.

Jung, B., Choi, B., Shin, Y., Durkin, A.J., Nelson, J.S. Determination of optimal view angles for quantitative facial image analysis. *J Biomed Opt* 10 (2005a) 024002.

Jung, B., Kim, C.S., Choi, B., Kelly, K.M., Nelson, J.S. Use of erythema index imaging for systematic analysis of port wine stain skin response to laser therapy. *Lasers Surg Med* 37 (2005b) 186-191.

Kalick, S.M. Toward an interdisciplinary psychology of appearances. *Psychiatry* 41 (1978) 243-253.

Kalick, S.M., Goldwyn, R.M., Noe, J.M. Social issues and body image concerns of port wine stain patients undergoing laser therapy. *Lasers Surg Med* 1 (1981) 205-213.

Kane, K.S., Smoller, B.R., Fitzpatrick, R.E., Walker, N.P., Dover, J.S. Pulsed dye laser-resistant port-wine stains. *Arch Dermatol* 132 (1996) 839-841.

Katugampola, G.A., Lanigan, S.W. Laser treatment of port-wine stains: therapeutic outcome in relation to morphological parameters. *Br J Dermatol* 136 (1997) 467-468.

Kelly, K.M., Choi, B., McFarlane, S., Motosue, A., Jung, B., Khan, M.H., Ramirez-San-Juan, J.C., Nelson, J.S. Description and analysis of treatments for port-wine stain birthmarks. *Arch Facial Plast Surg* 7 (2005) 287-294.

Kim, C.S., Kim, M.K., Jung, B., Choi, B., Verkruysse, W., Jeong, M.Y., Nelson, J.S. Determination of an optimized conversion matrix for device independent skin color image analysis. *Lasers Surg Med* 37 (2005) 138-143.

Koster, P.H., Bossuyt, P.M., van der Horst, C.M., Gijssbers, G.H., van Gemert, M.J. Assessment of clinical outcome after flashlamp pumped pulsed dye laser treatment of portwine stains: a comprehensive questionnaire. *Plast Reconstr Surg* 102 (1998) 42-48.

Koster, P.H., van der Horst, C.M., Bossuyt, P.M., van Gemert, M.J. Prediction of portwine stain clearance and required number of flashlamp pumped pulsed dye laser treatments. *Lasers Surg Med* 29 (2001) 151-155.

Landthaler, M. *Benigne Gefäßfehl- und Neubildungen der Haut Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie*. Landthaler, M., Hohenleutner, U., Vogt, T. Blackwell Verlag, Berlin-Wien, 2002.

Landthaler, M., Haina, D., Brunner, R., Waidelich, W., Braun-Falco, O. Morphologische Untersuchungen zur Behandlung von Naevi flammei mit dem Argonlaser. *Hautarzt* 34 (1986a) 548 - 554.

Landthaler, M., Haina, D., Brunner, R., Waidelich, W., Braun-Falco, O. Neodymium-YAG laser therapy for vascular lesions. *J Am Acad Dermatol* 14 (1986b) 107-117.

- Landthaler, M., Hohenleutner, U. Laser therapy of vascular lesions. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 22 (2006) 324-332.
- Landthaler, M., Hohenleutner, U. *Lasertherapie in der Dermatologie*. Springer-Verlag, Heidelberg, 2006.
- Lanigan, S.W. Port wine stains on the lower limb: response to pulsed dye laser therapy. *Clin Exp Dermatol* 21 (1996) 88-92.
- Lanigan, S.W. Measuring the improvement in pulsed dye laser treated port wine stains. *Br J Dermatol* 143 (2000) 241-243.
- Lanigan, S.W., Cotterill, J.A. Psychological disabilities amongst patients with port wine stains. *Br J Dermatol* 121 (1989) 209-215.
- Lanigan, S.W., Cotterill, J.A. The treatment of port wine stains with the carbon dioxide laser. *Br J Dermatol* 123 (1990) 229-235.
- Lanigan, S.W., Taibjee, S.M. Recent advances in laser treatment of port-wine stains. *Br J Dermatol* 151 (2004) 527-533.
- Le, K.V., Shahidullah, H., Frieden, I.J. Review of modern techniques in detecting port-wine stain response to laser therapy. *Dermatol Surg* 25 (1999) 127-132.
- Leaute-Labreze, C., Boralevi, F., Pedespan, J.M., Meymat, Y., Taieb, A. Pulsed dye laser for Sturge-Weber syndrome. *Arch Dis Child* 87 (2002) 434-435.
- Lorenz, S., Maier, C., Segerer, H., Landthaler, M., Hohenleutner, U. [Skin changes in newborn infants in the first 5 days of life]. *Hautarzt* 51 (2000) 396-400.
- Malm, M., Carlberg, M. Port-wine stain--a surgical and psychological problem. *Ann Plast Surg* 20 (1988) 512-516.
- Mattsson, U., Cassuto, J., Jontell, M., Jonsson, A., Sinclair, R., Tarnow, P. Digital image analysis of erythema development after experimental thermal injury to human skin: effect of postburn topical local anesthetics (EMLA). *Anesth Analg* 88 (1999) 1131-1136.
- McClellan, K., Hanke, C.W. The medical necessity for treatment of port-wine stains. *Dermatol Surg* 23 (1997) 663-667.
- McLaughlin, M.R., O'Connor, N.R., Hamm P. Newborn skin: Part II. Birthmarks. *Am Fam Physician* 77 (2008) 56-60.

Mezzana, P., Anniboletti, T., Curinga, G., Onesti, M.G. A new method of skin erythrosis evaluation in digital images. *Acta Chir Plast* 49 (2007) 21-26.

Michel, S., Landthaler, M., Hohenleutner, U. Recurrence of port-wine stains after treatment with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Br J Dermatol* 143 (2000) 1230-1234.

Miyamoto, K., Takiwaki, H., Hillebrand, G.G., Arase, S. Utilization of a high-resolution digital imaging system for the objective and quantitative assessment of hyperpigmented spots on the face. *Skin Res Technol* 8 (2002) 73-77.

Morelli, J.G., Weston, W.L. Pulsed dye laser treatment of port-wine stains in children. In: *Management and treatment of benign cutaneous vascular lesions* Tan, O.T. (Ed.), Lea & Febiger: Philadelphia-London, 1992

Morelli, J.G., Weston, W.L., Huff, J.C., Yohn, J.J. Initial lesion size as a predictive factor in determining the response of port-wine stains in children treated with the pulsed dye laser. *Arch Pediatr Adolesc Med* 149 (1995) 1142-1144.

Mulliken, J., Young, A. *Vascular birthmarks: hemangiomas and malformations*. Mulliken, J., Young, A. (Ed.), WB Saunders, Philadelphia, 1988.

Namba, Y., Mae, O., Ao, M. The treatment of port wine stains with a dye laser: a study of 644 patients. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 35 (2001) 197-202.

Neumann, R., Leonhartsberger, H., Knobler, R., Honigsmann, H. Immunohistochemistry of port-wine stains and normal skin with endothelium-specific antibodies PAL-E, anti-ICAM-1, anti-ELAM-1, and anti-factor VIIIrAg. *Arch Dermatol* 130 (1994) 879-883.

Nguyen, C.M., Yohn, J.J., Huff, C., Weston, W.L., Morelli, J.G. Facial port wine stains in childhood: prediction of the rate of improvement as a function of the age of the patient, size and location of the port wine stain and the number of treatments with the pulsed dye (585 nm) laser. *Br J Dermatol* 138 (1998) 821-825.

Noe, J.M., Barsky, S.H., Geer, D.E., Rosen, S. Port wine stains and the response to argon laser therapy: successful treatment and the predictive role of color, age, and biopsy. *Plast Reconstr Surg* 65 (1980) 130-136.

Oh, C., Hennessy, A., Ha, T., Bisset, Y., Diffey, B., Rees, J.L. The time course of photoadaptation and pigmentation studied using a novel method to distinguish pigmentation from erythema. *J Invest Dermatol* 123 (2004) 965-972.

Orten, S.S., Waner, M., Flock, S., Roberson, P.K., Kincannon, J. Port-wine stains. An assessment of 5 years of treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122 (1996) 1174-1179.

Osburn, K., Schosser, R.H., Everett, M.A. Congenital pigmented and vascular lesions in newborn infants. *J Am Acad Dermatol* 16 (1987) 788-792.

Pasyk, K.A. Acquired lateral telangiectatic nevus: port-wine stain or nevus flammeus. *Cutis* 51 (1993) 281-283.

Perez, B., Abaira, V., Nunez, M., Boixeda, P., Perez Corral, F., Ledo, A. Evaluation of agreement among dermatologists in the assessment of the color of port wine stains and their clearance after treatment with the flashlamp-pumped dye laser. *Dermatology* 194 (1997) 127-130.

Pickering, J.W., Walker, E.P., Butler, P.H., van Halewyn, C.N. Copper vapour laser treatment of port-wine stains and other vascular malformations. *Br J Plast Surg* 43 (1990) 273-282.

Pratt, A.G. Birthmarks in infants. *AMA Arch Derm Syphilol* 67 (1953) 302-305.

Rah, D.K., Kim, S.C., Lee, K.H., Park, B.Y., Kim, D.W. Objective evaluation of treatment effects on port-wine stains using L*a*b* color coordinates. *Plast Reconstr Surg* 108 (2001) 842-847.

Ratz, J.L., Bailin, P.L., Levine, H.L. CO2 laser treatment of port-wine stains: a preliminary report. *J Dermatol Surg Oncol* 8 (1982) 1039-1044.

Raulin, C., Hellwig, S., Schonemark, M.P. Treatment of a nonresponding port-wine stain with a new pulsed light source (PhotoDerm VL). *Lasers Surg Med* 21 (1997a) 203-208.

Raulin, C., Schroeter, C., Maushagen-Schnaas, E. [Treatment possibilities with a high-energy pulsed light source (PhotoDerm VL)]. *Hautarzt* 48 (1997b) 886-893.

Raulin, C., Schroeter, C.A., Weiss, R.A., Keiner, M., Werner, S. Treatment of port-wine stains with a noncoherent pulsed light source: a retrospective study. *Arch Dermatol* 135 (1999) 679-683.

Raulin, C., Greve, B. *Laser und IPL-Technologie in der Dermatologie und Ästhetischen Medizin*. Schattauer, Stuttgart-New York, 2001.

Renfro, L., Geronemus, R.G. Anatomical differences of port-wine stains in response to treatment with the pulsed dye laser. *Arch Dermatol* 129 (1993) 182-188.

Reyes, B.A., Geronemus, R. Treatment of port-wine stains during childhood with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol* 23 (1990) 1142-1148.

Reynolds, N., Exley, J., Hills, S., Falder, S., Duff, C., Kenealy, J. The role of the Lumina intense pulsed light system in the treatment of port wine stains--a case controlled study. *Br J Plast Surg* 58 (2005) 968-980.

Rivers, J.K., Frederiksen, P.C., Dibdin, C. A prevalence survey of dermatoses in the Australian neonate. *J Am Acad Dermatol* 23 (1990) 77-81.

Rohr, J.B. The skin of the newborn. *Australas J Dermatol* 16 (1975) 118-120.

Rosen, S., Smoller, B.R. Port-wine stains: a new hypothesis. *J Am Acad Dermatol* 17 (1987) 164-166.

Ross, E.V. Laser versus intense pulsed light: Competing technologies in dermatology. *Lasers Surg Med* 38 (2006) 261-272.

Rydh, M., Malm, M., Jernbeck, J., Dalsgaard, C.J. Ectatic blood vessels in port-wine stains lack innervation: possible role in pathogenesis. *Plast Reconstr Surg* 87 (1991) 419-422.

Schiffner, R., Brunberg, S., Hohenleutner, U., Stolz, W., Landthaler, M. Willingness to pay and time trade-off: useful utility indicators for the assessment of quality of life and patient satisfaction in patients with port wine stains. *Br J Dermatol* 146 (2002) 440-447.

Schroeter, C.A., Neumann, H.A. An intense light source. The photoderm VL-flashlamp as a new treatment possibility for vascular skin lesions. *Dermatol Surg* 24 (1998) 743-748.

Seitz, J.C., Whitmore, C.G. Measurement of erythema and tanning responses in human skin using a tri-stimulus colorimeter. *Dermatologica* 177 (1988) 70-75.

Selim, M.M., Kelly, K.M., Nelson, J.S., Wendelschafer-Crabb G., Kennedy, W.R., Zelickson, B.D. Confocal microscopy study of nerves and blood vessels in untreated and treated port wine stains: preliminary observations. *Dermatol Surg* 30 (2004) 892-897.

Senti, G., Trueb, R.M. ([Acquired naevus flammeus (Fegeler syndrome)]. *Vasa* 29 2000) 225-228.

Setaro, M., Sparavigna, A. Quantification of erythema using digital camera and computer-based colour image analysis: a multicentre study. *Skin Res Technol* 8 (2002) 84-88.

Sheehan-Dare, R.A., Cotterill, J.A. Copper vapour laser treatment of port wine stains: clinical evaluation and comparison with conventional argon laser therapy. *Br J Dermatol* 128 (1993) 546-549.

Sheehan-Dare, R.A., Cotterill, J.A. Copper vapour laser (578 nm) and flashlamp-pumped pulsed tunable dye laser (585 nm) treatment of port wine stains: results of a comparative study using test sites. *Br J Dermatol* 130 (1994) 478-482.

Smoller, B.R., Rosen, S. Port-wine stains. A disease of altered neural modulation of blood vessels? *Arch Dermatol* 122 (1986) 177-179.

Strempele, H. Laser therapy without laser: a controlled trial comparing the flashlamp-pumped dye laser with the Photoderm high-energy gas discharge lamp. *Lasers Med Sci* 11 (1996) 185-187.

Strempele, H., Klein, G. [New approach in the laser therapy of nevus flammeus]. *Z Hautkr* 58 (1983) 967-974.

Takiwaki, H., Miyaoka, Y., Kohno, H., Arase, S. Graphic analysis of the relationship between skin colour change and variations in the amounts of melanin and haemoglobin. *Skin Res Technol* 8 (2002) 78-83.

Takiwaki, H., Overgaard, L., Serup, J. Comparison of narrow-band reflectance spectrophotometric and tristimulus colorimetric measurements of skin color. Twenty-three anatomical sites evaluated by the Deraspectrometer and the Chroma Meter CR-200. *Skin Pharmacol* 7 (1994) 217-225.

Tallman, B., Tan, O.T., Morelli, J.G., Piepenbrink, J., Stafford, T.J., Trainor, S., Weston, W.L. Location of port-wine stains and the likelihood of ophthalmic and/or central nervous system complications. *Pediatrics* 87 (1991) 323-327.

Tan, O.T., Morrison, P., Kurban, A.K. 585 nm for the treatment of port-wine stains. *Plast Reconstr Surg* 86 (1990) 1112-1117.

Tan, O.T., Sherwood, K., Gilchrest, B.A. Treatment of children with port-wine stains using the flashlamp-pulsed tunable dye laser. *N Engl J Med* 320 (1989) 416-421.

Thomson, H.G., Wright, A.M. Surgical tattooing of the port-wine stain. Operative technique, results, and critique. *Plast Reconstr Surg* 48 (1971) 113-120.

Town, G., Ash, C., Eadie, E., Moseley, H. Measuring key parameters of intense pulsed light (IPL) devices. *J Cosmet Laser Ther* 9 (2007) 148-160.

Troilius, A., Ljunggren, B. Reflectance spectrophotometry in the objective assessment of dye laser-treated port-wine stains. *Br J Dermatol* 132 (1995) 245-250.

Troilius, A., Wrangsjö, B., Ljunggren, B. Potential psychological benefits from early treatment of port-wine stains in children. *Br J Dermatol* 139 (1998) 59-65.

Vagefi, M.R., Florell, S.R., Lin, C.C., McCann, J.D., Anderson, R.L. Acquired port wine stain of the upper eyelid after cluster headache. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 24 (2008) 490-492.

van der Horst, C.M., de Borgie, C.A., Knopper, J.L., Bossuyt, P.M. Psychosocial adjustment of children and adults with port wine stains. *Br J Plast Surg* 50 (1997) 463-467.

van der Horst, C.M., Koster, P.H., de Borgie, C.A., Bossuyt, P.M., van Gemert, M.J. Effect of the timing of treatment of port-wine stains with the flash-lamp-pumped pulsed-dye laser. *N Engl J Med* 338 (1998) 1028-1033.

Wagner, K.D., Wagner, R.F. Jr. The necessity for treatment of childhood port-wine stains. *Cutis* 45 (1990) 317-318.

Walker, E.P., Butler, P.H., Pickering, J.W., Day, W.A., Fraser, R., Van Halewyn, C.N. Histology of port wine stains after copper vapour laser treatment. *Br J Dermatol* 121 (1989) 217-223.

Waner, M.S., Suen, J.Y. *The natural history of vascular birthmarks. The treatment of vascular malformations of the head and neck* Wiley-Liss, New York, 1999.

Wengle, H.P., Clodius, L. [Psychosocial problems and their management in patients with port-wine stain of the face]. *Schweiz Med Wochenschr* 113 (1983) 290-294.

Wheeland, R.G. Treatment of port-wine stains for the 1990s. *J Dermatol Surg Oncol* 19 (1993) 348-356.

Wikipedia (2009a) Farbraum. (<http://de.wikipedia.org/wiki/Farbraum#Farbraum>) Stand: 6.9.2009

Wikipedia (2009b) (<http://de.wikipedia.org/wiki/RGB-Farbraum>) Stand: 6.9.2009

Wilson, G.M., Kilpatrick, R., Eckert, H., Curran, R.C., Jepson, R.P., Blomfield, G.W., Miller, H. Thyroid neoplasms following irradiation. *Br Med J* 2 (1958) 929-934.

Woo, W.K., Handley, J.M. Does fluence matter in the laser treatment of port-wine stains? *Clin Exp Dermatol* 28 (2003) 556-557.

Yong-Gee, S.A., Kurwa, H.A., Barlow, R.J. Objective assessment of port-wine stains following treatment with the 585 nm pulsed dye laser. *Australas J Dermatol* 42 (2001) 243-246.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Naevus-flammeus-assoziierte Syndrome. (Landthaler 2002)	6
Tabelle 2: Einteilung kapillärer Malformationen nach Ausprägung der vaskulären Ektasie (Waner 1999).	8
Tabelle 3: Technische und klinische Eigenschaften von IPL und PDL	24
Tabelle 4: Vergleich der Aufhellungswirkung von IPL und PDL bei NF in unterschiedlichen Altersgruppen.....	37
Tabelle 5: Vergleich der Aufhellungswirkung von IPL und PDL in NF in unterschiedlichen Lokalisationen.	38
Tabelle 6: Aufhellungswirkung (Clearing) bei Behandlung mit IPL.....	41
Tabelle 7: Aufhellungswirkung (Clearing) bei Behandlung mit PDL.	41
Tabelle 8: Unterschied der Rotfärbung (vor Therapie).	42
Tabelle 9: Unterschied der Rotfärbung nach Therapie.	43
Tabelle 10: Bewertung des Ansprechens der jeweiligen Behandlungsmethode (Kriterium „besser“).	45
Tabelle 11: Mittelwert, Minima und Maxima, sowie Standardabweichung der Messungen der L*a*b*-Werte im Adobe® Photoshop®	46
Tabelle 12: Mittelwert, Minima und Maxima, sowie Standardabweichung der Messungen der Differenzen von En minus Fv der L*a*b*-Werte im Adobe® Photoshop®.....	49
Tabelle 13: Differenzen bzw. Veränderung von Mittelwert, Minima und Maxima, sowie Standardabweichung der Messungen der L*a*b*-Werte im Adobe® Photoshop® von IPL und PDL.	51
Tabelle 14: Korrelation der einzelnen L*-, a*- und b*-Werte von E und F vorher und nachher.....	52
Tabelle 15: T-Test für verbundenen Stichproben zum Vergleich E (IPL) und F (PDL) vor und nach Therapie	52
Tabelle 16: Veränderung der gepaarten Differenzen der Werte L*-, a*- und b* von E minus F nachher und E minus F vorher	53
Tabelle 17: Veränderungen der einzelnen L*-, a*- und b*-Werte von E nachher zu vorher und von F nachher zu vorher	53
Tabelle 18: Häufigkeit und Art von Nebenwirkungen bei Verwendung von IPL bzw. PDL.....	65
Tabelle 19: Betriebswirtschaftliche Eigenschaften von IPL und PDL	66

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinisches Bild einer adoleszenten Patientin mit einem Feuermal im Gesicht	1
Abbildung 2: Klinisches Bild eines erwachsenen Patienten mit knotig verändertem Feuermal im Gesicht.....	2
Abbildung 3: Klinisches Bild eines erwachsenen Patienten mit knotig verändertem Feuermal im Gesicht	2
Abbildung 4: Absorptionsspektrum für Oxyhämoglobin (HbO ₂) und Melanin mit Emissionsspektren von Argon-, KTP- und Farbstofflaser. Modifiziert aus: (Goldberg 2005)	13
Abbildung 5: Absorptionsspektren von Melanin, Wasser (H ₂ O) und Oxyhämoglobin (HbO ₂) und Frequenzbereiche unterschiedlicher Handstücke der IPL Ellipse Flex® (HR-D: 645-950 nm, HR: 600–950 nm, VL: 555 – 950 nm, PR: 530 - 750 nm, PL: 400 – 720 nm)....	16
Abbildung 6: Einteilung eines Feuermals in zwei Behandlungsareale mittels horizontaler farblicher Markierung vor Studienbeginn.	19
Abbildung 7: Microsoft® Office PowerPoint Präsentation „Feuermalstudie“ zur Beurteilung durch unbeteiligte fachfremde Beobachter (Laien), randomisiert und verblindet: Deckblatt und 1 exemplarisches Bildpaar	26
Abbildung 8: Randomisierungsschema zur Anordnung der Fotografien in der PowerPoint Präsentation zur Beurteilung durch unbeteiligte fachfremde Beobachter (Laien).....	27
Abbildung 9: Anschreiben mit Anleitung zur Benutzung und vorgegebener schematisierter Antwortbogen zur Beurteilung der Fotografien der PowerPoint Präsentation durch unbeteiligte fachfremde Beobachter (Laien).	29
Abbildung 10: Farben, Farborte und Farbnamen im L*a*b*-Farbsystem (Wikipedia).....	30
Abbildung 11: Beispiel eines Bildpaares mit eingefügten Meßkreisen (tlw. mit schwarzen Punkten virtuell markiert) zur Vermessung der L*a*b*- Werte.	31
Abbildung 12: Screenshot der EDV-Maske zur Farbanalyse: Ermittlung der L*a*b*-Indices des Feuermals mittels Verwendung der Computer Software Adobe Photoshop® CS2.	32
Abbildung 13: Feuermal an einem Oberschenkel vor (a) und 4 Wochen nach einer Behandlungssitzung mit IPL (E-Feld) und PDL (F-Feld) (b) mit besserer Aufhellung nach IPL.	36
Abbildung 14: Feuermal mit Purpura nach Behandlung mit IPL (unten) und PDL (oben).....	39
Abbildung 15: Blase 1 Tag nach erster Behandlung mit IPL bei einem Patienten mit Feuermal am Knie.....	40
Abbildung 16: Prozentuale Verteilung der unterschiedlichen Beurteilung der Behandlungsareale als „heller“ bei IPL bzw. PDL vor und nach Behandlung des jeweiligen NF	44
Abbildung 17: Vergleichende Bewertung des Ansprechens bzw. der Behandlungswirkung der Methoden IPL und PDL.	45
Abbildung 18: Gegenüberstellung der Veränderungen der L*-Werte mittels IPL (E) und PDL (F) vor (LEv bzw. LFv) und nach (LEn bzw. LFn) Behandlung.....	47
Abbildung 19: Gegenüberstellung der Veränderungen der a*-Werte mittels IPL (E) und PDL (F) vor (aEv bzw. aFv) und nach (aEn bzw. aFn) Behandlung.....	48
Abbildung 20: Gegenüberstellung der Veränderungen der b*-Werte mittels IPL (E) und PDL (F) vor (bEv bzw. bFv) und nach (bEn bzw. bFn) Behandlung.....	49
Abbildung 21: Veränderung der Differenzen der L*a*b*-Werte zwischen Ausgangswerten für IPL (Ev) zu nachher (En) und PDL (Fv) zu nachher (Fn)	50
Abbildung 22: Zeitliche Veränderungen der Spektralemission als Funktion der unmittelbaren Leistung der Blitzlampen (IPL): die linke Kurve zeigt den Effekt einer schwankenden unmittelbaren Lampenleistung. In der rechten Kurve Darstellung einer	

einheitlichen Lampenleistung, die eine konstante Spektralemission über die gesamte Pulsdauer bewirkt (aus: (Ross 2006)).	67
Abbildung 23: Spannungskurven von Xenon-Blitzlampen: konstante (A, blau) und abfallende (B, rot) Spannungs-Kurven über die Dauer eines Impulses.	68
Abbildung 24: Emissionsspektrum des vaskulären Applikators der IPL Ellipse Flex® (schwarze Kurve: 400-1150 nm) in Relation zur Hämoglobinabsorption (graue Kurve: 400-850 nm)	69