



## **Postgradualer Studiengang für Ästhetische Lasermedizin**

Schriftliche Prüfungsleistung

zur Erlangung des Grades

Diploma in Aesthetic Laser Medicine (DALM) der

Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald

vorgelegt von

**Dr. med. Peter Arne Gerber**

aus Düsseldorf

Düsseldorf, im März 2014

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung.....</b>	<b>2</b>
<b>2 Fallvorstellungen .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Fall 1: Therapie einer Schmuck-Tätowierung mit dem     gütegeschalteten Rubin-Laser .....</b>	<b>4</b>
<b>2.2 Fall 2: Therapie der Onychomykose mit dem 1064 nm-Nd:YAG-     Laser .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3 Fall 3: Kombinationstherapie der aktinischen Feldkanzerisierung     mit dem fraktionalen Erb:YAG-Laser und der photodynamischen     Therapie.....</b>	<b>20</b>
<b>3 Fazit .....</b>	<b>27</b>
<b>4 Literatur.....</b>	<b>28</b>
<b>5 Abkürzungen .....</b>	<b>31</b>

## 1 Einleitung

In den vergangenen drei Jahrzehnten haben sich medizinische sowie ästhetische Laserbehandlungen zu einem festen Bestandteil der dermatologischen Praxis entwickelt. Eine Vielzahl technologischer Neuentwicklungen hat darüber hinaus zu einer steten Erweiterung des Behandlungsspektrums geführt. Biophysikalisches Grundprinzip der Lasertherapie ist hierbei die selektive Photothermolysse, die es im Idealfall ermöglicht, ein spezifisches Zielchromophor so selektiv zu erhitzen bzw. zu schädigen, dass umgebende Strukturen weitestgehend geschont und Risiken und Nebenwirkungen minimiert werden [Anderson RR & Parrish JA, 1983]. Richtig angewendet ist die Lasertherapie somit ein modernes, hoch effektives und nebenwirkungsarmes Verfahren mit einer hohen Akzeptanz und Zufriedenheit bei Ärzten und Patienten [Gerber PA & Westermann U, HAUT 2012].

Beschriebene Vorzüge dürfen aber nicht zu einem unkritischen Einsatz von Laser- und/oder Lichtsystemen führen. Vor diesem Hintergrund sollen in der vorliegenden Arbeit neue Entwicklungen in der Lasermedizin bezüglich ihrer Effektivität und Sicherheit kritisch anhand von repräsentativen Einzelfallberichten im Kontext der aktuellen Literatur diskutiert werden:

So demonstriert der erste Fall die Therapie einer mehrfarbigen Profi-Tätowierung mit dem gütegeschalteten Rubin-Laser (694 nm) [Gerber PA, 2014]. In diesem Kontext wird die sogenannte „R20“-Methode als Option zur Steigerung der Behandlungseffektivität diskutiert [Kossida, 2012; Drosner, 2013]. Eine weitere interessante neue Entwicklungen zur Lasertherapie von

Tätowierungen sind neue Systeme, die mit gütegeschalteten Impulsen im Pico- sekundenbereich arbeiten [Brauer JA, 2012; Saedi N, 2012].

Der zweite Fall demonstriert die erfolgreiche nicht-ablative Therapie einer Onychomykose mit dem langgepulsten 1064 nm Nd:YAG-Laser [Bunert N & Gerber PA, 2013]. Diese neue Behandlungsoption ist allerdings bis dato wenig untersucht und wird äußerst kontrovers diskutiert.

Der dritte Fall schließlich demonstriert die Laser-assistierte Einschleusung von Externa (*engl. laser assisted drug delivery; LADD*) zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit im Rahmen der photodynamischen Therapie (PDT) [Paasch U, 2013; Haedersdal M, 2011].

## 2 Fallvorstellungen

### 2.1 Fall 1: Therapie einer Schmuck-Tätowierung mit dem gütegeschalteten Rubin-Laser

#### 2.1.1 Epikrise

Ein 43-jähriger kaukasischer Patient stellte sich mit dem Wunsch der Entfernung einer stigmatisierenden Schmucktätowierung am rechten Handrücken vor (Abteilung für Lasermedizin, Ästhetische Dermatologie und Medizinische Kosmetik, Hautklinik, Universitätsklinikum Düsseldorf). Der Patient berichtete, dass die Tätowierung vor ca. 10 Jahren in einem professionellen Tattoo-Studio gestochen worden sei.

#### 2.1.2 Klinischer Befund

Am rechten Handrücken zeigte sich eine ca.  $3,5 \times 2,0 \text{ cm}^2$  große, mehrfarbige (Schwarz, Rot, Gelb) Schmucktätowierung mit dem Motiv eines Kreuzes und dem Schriftzug „Jesus“ (Abb. 1).



**Abb. 1:** Therapie einer mehrfarbigen Profi-Tätowierung mit dem gütegeschalteten Rubin-Laser. Ausgangsbefund **A** in der Übersicht und **B** im Detail. **C** und **D**, Befund nach 11 Behandlungssitzungen mit dem gütegeschalteten Rubin-Laser (hier: TattooStar Effect, Fa. Asclepion Laser Technologies, Spot: 4 mm, Fluence: 2,5 J/cm<sup>2</sup>, jeweils 1

Behandlungsdurchgang pro Sitzung) im Abstand von jeweils 4-6 Wochen. Es zeigt sich ein gutes Ansprechen des schwarzen Pigments sowie eine therapieassoziierte (transiente) Hypopigmentierung. Rote und insbesondere gelbe Pigmente, die auf eine Behandlung mit dem Rubin-Laser praktisch nicht ansprechen, erscheinen durch den nun fehlenden Kontrast deutlich weniger prominent. Die Therapie wird bis zur kompletten Entfernung des schwarzen Restpigments fortgesetzt (modifiziert nach Gerber PA, 2014).

### **2.1.3 Diagnose**

Schmucktätowierung (Profi-Tätowierung, mehrfarbig).

### **2.1.4 Therapie**

Nach ausführlicher Aufklärung in mündlicher und schriftlicher Form sowie standardisierter Fotodokumentation erfolgte zunächst eine Probelaserung eines repräsentativen Areals der Tätowierung (TattooStar Effect, Fa. Asclepion Laser Technologies, Jena, Deutschland; Behandlungsparameter: 4 mm Spot; 2,0-2,5 J/cm<sup>2</sup>; 4 Impluse). Insbesondere wurde der Patient auch darüber aufgeklärt, dass sich bezüglich der roten sowie gelben Farbtöne mit dem zur Verfügung stehenden System kein adäquates Ansprechen erreichen lassen werde. Bei der Verlaufskontrolle nach zwei Wochen zeigte sich ein suffizientes Ansprechen der schwarzen Farbe ohne Anhalt für Nebenwirkungen der Laserbehandlung (Narbenbildung o.ä.). Ferner berichtete der Patient, dass es zu keinerlei Komplikationen (Blasenbildung o.ä.) nach der Behandlung gekommen sei. Daraufhin wurde die Behandlung der kompletten Tätowierung unter Oberflächenanalgesie mit Kaltluft (Cryo Derma, Fa. Zimmer, Neu-Ulm) in Behandlungsintervallen von 4-6 Wochen initiiert (Behandlungsparameter: 4 mm Spot; 2,5 J/cm<sup>2</sup>; 1 Behandlungsdurchgang). Nach insgesamt 11 Behandlungssitzungen zeigten sich eine nahezu komplette Entfernung des schwarzen Tattoo-Pigments sowie eine therapieassoziierte Hypopigmentierung. Rote und insbesondere gelbe Pigmente, die auf eine Behandlung mit dem

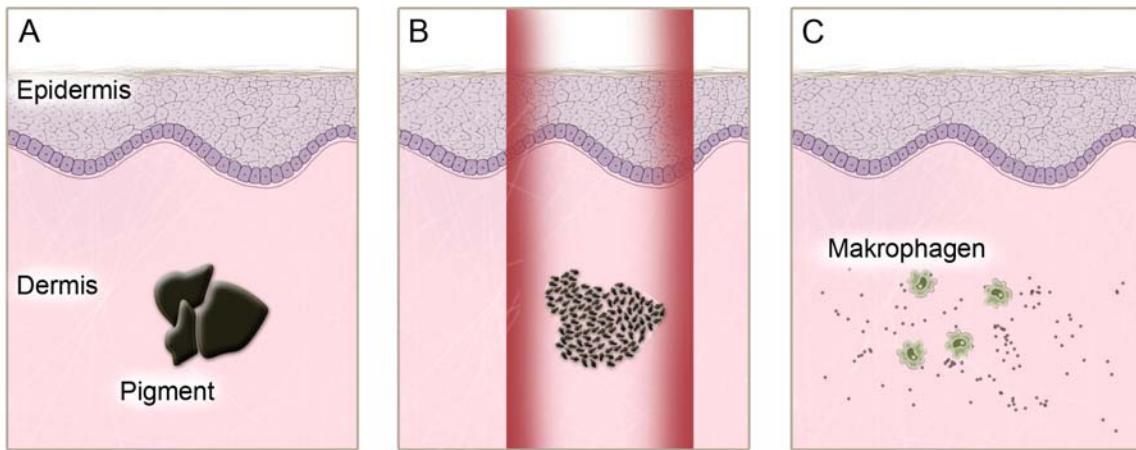
Rubin-Laser praktisch nicht ansprechen, erschienen durch den nun fehlenden Kontrast deutlich weniger prominent (**Abb. 1**) [modifiziert nach Gerber PA, 2014].

### 2.1.5 Diskussion

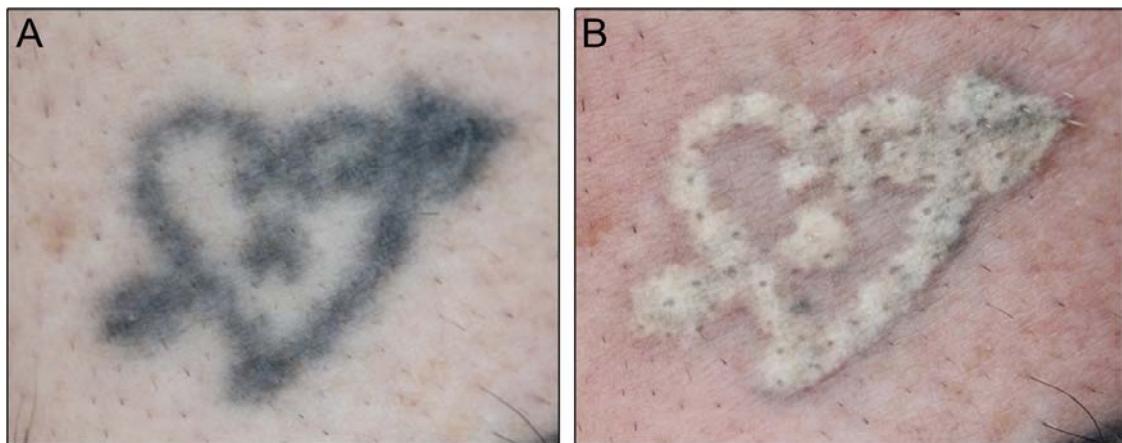
Das aktive Medium des gepulsten, gütegeschalteten („quality-switched“ / „q-switched“) Rubin-Lasers (QSRL) ist ein stabförmiger Rubinkristall, der monochromatisches Licht der Wellenlänge 694 nm emittiert. Der erzeugte Laserstrahl liegt somit im roten Bereich des sichtbaren Lichtspektrums, dringt relativ tief in die Haut ein und wird selektiv von Melanin und dunklen Pigmenten absorbiert. Dies ermöglicht die therapeutische Anwendung bei der Entfernung von benignen Pigmentläsionen oder exogen eingebrachtem Pigment. Hierbei ermöglicht die sogenannte Güteschaltung die Generierung sehr kurzer Impulse (20-80 ns) mit hoher Intensität (100-200 MW). Der extreme Temperaturgradient zerstört das Zielchromophor durch Erhitzung und nicht zuletzt durch einen photoakustischen Impuls, der das Pigment in Mikrofragmente zersprengt bzw. aus zellulären Mikroverkapselungen freisetzt und somit eine Abscheidung über die Epidermis bzw. einen Abtransport durch das Immunsystem (Phagozytose durch Makrophagen) ermöglicht (**Abb. 2**). Dieser Prozess ist zum größten Teil nach ca. 4-6 Wochen abgeschlossen, sodass Behandlungsintervalle analog gewählt werden sollten [Gerber PA, 2014].

Die unmittelbare und extreme Hitzeentwicklung im Bereich der Pigmentstrukturen führt zu einer Ausbildung von Dampfbläschen im Gewebe, was sich klinisch als weiße Hautverfärbung (auch „Puderzucker-“ oder „Popcorn-“ Phänomen bzw. *engl. blanching*) äußert (**Abb. 3**). Die

Dampfbläschen bilden sich über 10-20 Minuten nach der Behandlung zurück und die weiße Verfärbung verblasst [Gerber PA, 2014].



**Abb. 2:** Biophysikalisches Wirkprinzip des gütegeschalteten Rubin-Lasers. **A** Dermal lokalisiertes exogenes Pigment. **B** Der rote Rubin-Laser (694 nm) bewirkt über die selektive Photothermolyse sowie den photoakustischen Effekt im gütegeschalteten Modus eine extrem schnelle Erhitzung und Zersprengung dunkler Pigmente. **C** Über Wochen bis Monate nach der Behandlung erfolgt eine Aufhellung der Tätowierung durch immunologische Mechanismen. Pigmentfragmente werden durch Makrophagen phagozytiert und über die Lymphwege abtransportiert. Ein Teil der Pigmentfragmente wird im Rahmen der Wundheilung auch direkt über die Haut abgeschieden (modifiziert nach Gerber PA, 2014).



**Abb. 3:** *Blanching*-Phänomen nach Therapie mit dem gütegeschalteten Rubin-Laser (694 nm). **A** Laien-Tätowierung am Unterarm unmittelbar vor Lasertherapie. Haare wurden abrasiert. **B** Laien-Tätowierung unmittelbar nach Behandlung mit dem gütegeschalteten Rubin-Laser (hier: TattooStar Effect, Fa. Asclepion Laser Technologies, Spot: 4 mm, Fluence: 2,5 J/cm<sup>2</sup>, 1 Behandlungsdurchgang). Die unmittelbare und extreme Hitzeentwicklung im Bereich der Pigmentstrukturen führt zu einer Ausbildung von Dampfbläschen im Gewebe, was sich klinisch als weiße Hautverfärbung (auch „Puderzucker“ oder „Popcorn“-Phänomen bzw. engl. *blanching*) äußert. Die Dampfbläschen bilden sich über 10-20 Minuten nach der Behandlung zurück und die weiße Verfärbung verblasst.

Eine neuere Studie der Arbeitsgruppe um Rox Anderson an der Harvard University in Boston stellt die Hypothese auf, dass die Ausbildung der Gasbläschen in den oberen Schichten der Dermis eine starke optische Streuung bewirkt, die eine intensivierte Lasertherapie von Tätowierungen durch zusätzliche Behandlungsdurchgänge (engl. passes) verhindert. Es werden also pro Sitzung jeweils nur die obersten Pigmentlagen erfasst. Somit werden für die Entfernung von Profi-Tätowierungen häufig 20 oder mehr Sitzungen benötigt. Wurden aber jeweils nach Ablassen der Weißfärbung unmittelbar bis zu 3 weitere Behandlungsdurchgänge durchgeführt, ließ sich die Effektivität der Behandlung signifikant steigern. Aufgrund der jeweils 20-minütigen Behandlungsintervalle wird diese Technik auch als „R20“-Methode bezeichnet [Kossida, 2012]. Eine beschleunigte Ausleitung der Gasbläschen durch den Einsatz von Perfluorodecalin wurde beschrieben [Kossida, 2012; Drosner, 2013].

Tatsächlich lässt sich die Anzahl der für eine zufriedenstellende Entfernung von Tätowierungen benötigten Behandlungssitzungen bei Therapiebeginn häufig nur schwer einschätzen. So wird der Therapieerfolg durch multiple Faktoren wie den Hauttyp des Patienten (helle Hauttypen besser als dunkle Hauttypen), Ein- oder Mehrfarbigkeit (blau-schwarze Farben besser als andere Farben), Dichte und chemische Zusammensetzung der Pigmente, Lokalisation (langsamere Aufhellung bei distal gelegenen Tätowierungen), und nicht zuletzt Alter (besseres Ansprechen von alten Tätowierungen) und Tiefe der Tätowierung beeinflusst. Die geschätzte mittlere Anzahl notwendiger Wiederholungsbehandlungen für die Entfernung von Profi-Tätowierungen liegt im Bereich von 15-20 Sitzungen, wobei in Einzelfällen auch über 25 Sitzungen benötigt werden können. Laientätowierungen lassen sich häufig bereits in 5-10 Sitzungen entfernen. Für die Entfernung von Permanent-Make-Up sollten

6-10 Sitzungen eingeplant werden. Speziell bei dieser Indikation sollten Patienten über mögliche Farbumschläge nach Laser-Behandlung unbedingt aufgeklärt werden. So kann es etwa durch Oxidationsprozesse bereits nach einer Behandlung zum Farbwechsel von Rot nach Schwarz kommen. Diese Farbe kann dann zwar durch den Rubin-Laser zumeist effektiv behandelt werden, geht für den Patienten aber mit einer transienten kosmetischen Beeinträchtigung einher. Auch kann es sein, dass oxidierte Pigmente auf weitere Laser-Behandlungen nicht adäquat ansprechen. Eine Probe-Laserung ist also in jedem Fall dringend indiziert [Raulin & Karsai, 2013; Gerber, 2014]!

Für den geübten Anwender lässt sich die Zahl dieser Sitzungen durch Anwendung der „R20“-Methode bei 2 Behandlungsdurchgängen pro Sitzung um ca. 25% reduzieren (mündliche Information Prof. C. Raulin). Auch wenn in der Originalstudie eine komplikationslose Durchführung von vier Durchgängen pro Sitzung beschrieben wurde [Kossida, 2012], empfiehlt es sich, die Technik auf 2 Durchgänge pro Sitzung zu limitieren, da durch andere Autoren bereits Nebenwirkungen (Strukturveränderungen und Narben) nach 4-fach-Behandlungen beschrieben wurden [Drosner, 2013].

Eine Herausforderung ist die Behandlung mehrfarbiger Tätowierungen. Während sich blau-schwarze Tätowierungen sehr gut behandeln lassen, ist das Ansprechen grüner Farbtöne individuell unterschiedlich. Eine Entfernung von gelben oder roten Tätowierungen ist in der Regel mit dem gütegeschalteten Rubin-Laser nicht möglich (**Abb. 1**). Bei der Behandlung roter Farbtöne bietet z.B. die Therapie mit dem gütegeschalteten Nd:YAG-Laser (1064 nm bzw. 523 nm) eine vielversprechende Alternative [Raulin & Karsai, 2013; Gerber 2014].

Eine interessante „neue Entwicklung“ – oder besser „Wiederentdeckung“ – ist die Therapie von Tätowierung mittels Systemen, die mit extrem kurzen, gütegeschalteten Impulsen im Picosekundenbereich arbeiten [Ibrahimi OA, 2013]. So wird berichtet, dass mit diesen Systemen durch einen verstärkten photoakustischen Effekt die nahezu komplett Entfernung einer blauen bzw. grünen Tätowierung zum Teil mit 1-2 Sitzungen erreicht werden kann [Brauer JA, 2012; Saedi N, 2012]. Zukünftige Studien mögen diese beeindruckende Effizienz bestätigen oder widerlegen.

Vor der Behandlung von Tätowierungen sollte der Patient dringend darüber aufgeklärt werden, dass eine komplett, rückstandslose Entfernung der Tätowierung im Sinne einer *restitutio ad integrum* nur in den wenigsten Fällen erreicht werden kann. So zeigen sich nach Abschluss der Behandlung häufig transiente, teils persistente Pigmentverschiebungen (**Abb. 1**) oder auch strukturelle oder narbige Veränderungen des behandelten Areals, die aber im Normalfall auf den Vorgang des Tätowierens, also die Traumatisierung mit einer oszillierenden Nadel, zurückzuführen sind [Raulin & Karsai, 2013; Gerber, 2014].

Nach jeglicher Rubin-Laser-Therapie empfiehlt sich eine strikte UV-Karenz (in der Regel über 6-8 Wochen) und die Anwendung topischer Lichtschutzpräparate mit hohem Schutzfaktor (LSF 50+) [Gerber, 2014].

Schließlich bleibt anzumerken, dass die Laser-Behandlung melanozytärer Naevi dringend kontraindiziert ist. Dies gilt insbesondere auch für Läsionen im Bereich von Tätowierungen. So konnten Raulin und Mitarbeiter kürzlich erstmals die maligne Transformation eines melanozytären Naevus in ein malignes Melanom nach 47 Behandlungen mit gütegeschalteten Lasersystemen zur Entfernung einer Profi-Tätowierung beschreiben [Pohl L,

2013]. Bei der Therapie von Tätowierungen sollten melanozytäre Naevi im Bereich der Tätowierung vor der Laserbehandlung z.B. mittels Zinkpaste abgedeckt oder mit lichtundurchlässigem Klebeband abgeklebt werden [Gerber, 2014].

## 2.2 Fall 2: Therapie der Onychomykose mit dem 1064 nm-

### Nd:YAG-Laser

#### 2.2.1 Epikrise

Ein 58-jähriger Patient stellte sich mit seit ca. 2 Jahren bestehender, progredienter Onychodystrophie der Großzehennägel beidseits in unserer Sprechstunde vor (Abteilung für Lasermedizin, Ästhetische Dermatologie und Medizinische Kosmetik, Hautklinik, Universitätsklinikum Düsseldorf) [modifiziert nach Bunert N & Gerber PA, 2013].

#### 2.2.2 Klinischer Befund

Es zeigte sich eine symmetrisch ausgeprägte distale Dystrophie beider Großzehennägel mit verdickter Nagelplatte und gelblich bis bräunlichen Verfärbungen sowie subungualen Hyperkeratosen (Abb. 4). Die mikroskopische Untersuchung beider Nägel zeigte septierte Myzele. In der kulturellen Diagnostik zeigte sich jeweils das Wachstum von *Trichophyton rubrum* [modifiziert nach Bunert N & Gerber PA, 2013].



**Abb. 4:** Therapie der Onychomykose mit dem langgepulsten Nd:YAG-Laser (1064 nm). **A** Ausgangsbefund einer ausgeprägten Onychomykose vom distero-lateralen subungualen Typ beider Großzehennägel (Erreger: *Trichophyton rubrum*). **B** Großzehennägel ca. 7 Monate nach erster Lasertherapie (4 Sitzungen nicht-ablative Laserbehandlung mittels 1064 nm Nd:YAG Laser; hier: Cynergy™, Fa. Cynosure, Spot: 5 mm, Pulsdauer: 0,3 ms, Fluence: 12 J/cm², Frequenz: 5 Hz, Impulse: ca. 200 pro Großzehennagel) [modifiziert nach Bunert N & Gerber PA, 2013].

### 2.2.3 Diagnose

Onychomykose vom distero-lateralen subungualen Typ.

### 2.2.4 Therapie

Nach klinischer, mikroskopischer sowie kultureller Diagnosesicherung erfolgte zunächst eine mechanische Entfernung des dystrophen, erkrankten Nagelmaterials (Schleifen) durch. Darüber hinaus erfolgte an den Großzehennägeln beider Füße eine nicht-ablative Lasertherapie mit einem Nd:YAG-Laser (1064 nm) im Sinne eines individuellen Heilversuches durch hier: Cynosure Cynergy™, Cynosure GmbH, Langen, Deutschland; Spot: 5 mm, Pulsdauer: 0,3 ms, Fluence: 12 J/cm², Frequenz: 5 Hz, Impulse: ca. 200 pro Großzehennagel. Hierbei wurde unter konsequenter Rückmeldung des Patienten der gesamte Nagel sowie das Nagelbett mittels meanderförmiger Bewegungen langsam und gleichmäßig so lange erhitzt, bis der Patient einen leichten Schmerz angab. Abgesehen von einer lokalen Hitzeentwicklung bis hin

zu leichten Schmerzen war die Behandlung also somit gut verträglich. Laserbehandlungen wurden viermalig jeweils in einem Abstand von 2 Monaten durchgeführt. Bei der abschließenden Vorstellung zeigte sich 7 Monate nach der ersten Laserbehandlung eine komplette Abheilung beider Nägel (mikroskopisches und kulturelles Ergebnis: jeweils negativ) (**Abb. 4**) [modifiziert nach Bunert N & Gerber PA, 2013].

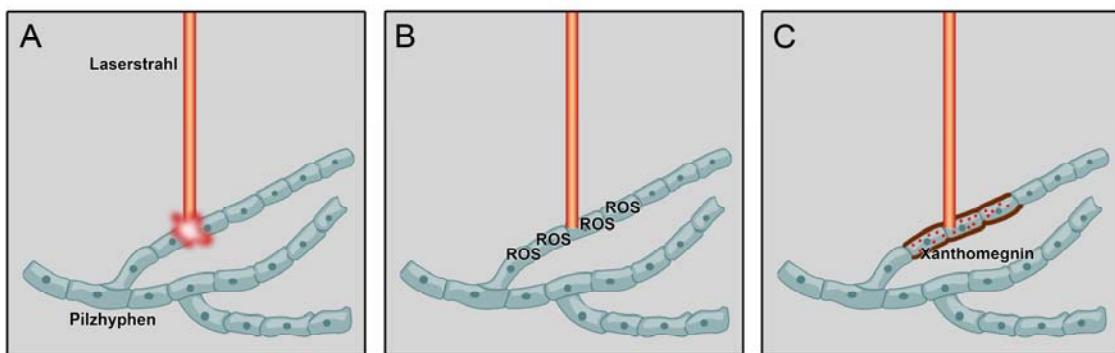
## 2.2.5 Diskussion

Mit weltweit ca. 900 Millionen Betroffenen und einer Punktprävalenz von 12,4% in der deutschen Bevölkerung gilt die Onychomykose als eine der häufigsten chronischen Infektionskrankheiten [Abeck D, 2000]. Hierbei sind über 99% der Infektionen durch Dermatophyten verursacht, wobei *Trichophyton rubrum* den häufigsten Erreger darstellt. Eine Onychomykose bedeutet für den Patienten nicht nur einen kosmetisch störenden Nebenbefund, sondern kann auch im Sinne eines *Locus minoris resistentiae* Ausgangspunkt für sekundäre bakterielle Infektionen, wie etwa das Erysipel oder den gramnegativen Fußinfekt sein. Etablierte Therapiekonzepte der Onychomykose umfassen eine konsequente medizinisch-kosmetische Nagelhygiene sowie topische und systemische Antimykotika, sind aber zum Teil durch einen relevanten Anteil von Nebenwirkungen wie nicht-reversible Geschmacksstörungen, Transaminasen-Erhöhungen bis hin zu Leber- und Nierenversagen, Therapieversagern, sowie hohe Rezidivraten und nicht zuletzt hohe Kosten limitiert. Vor diesem Hintergrund wurde in 2009 erstmals eine CE-Kennzeichnung für den Einsatz eines nicht-ablativen Lasersystems (1064 nm Nd:YAG-Laser, PinPointe™ Footlaser™, Cynosure GmbH, Langen, Deutschland) zur Behandlung der Onychomykose für die Europäische Union erteilt. Seither wird eine

zunehmende Zahl von Lasersystemen zur Onychomykosetherapie durch verschiedene Hersteller angeboten und zum Teil aggressiv beworben. Effektivität und Wirkungsweise nicht-ablativer Lasersysteme in der Behandlung der Onychomykose sind allerdings bis dato wenig untersucht und werden zum Teil kontrovers diskutiert [Bunert N & Gerber PA, 2013].

So konnten Vural et al. 2008 in einer *in vitro* Studie mit verschiedenen Lasersystemen, darunter auch ein gepulster 585 nm Farbstofflaser (engl. *Pulsed Dye Laser*; PDL) und ein 2940 nm Erb:YAG-Laser, eine statistisch signifikante Wachstumsinhibition von *Trichophyton rubrum* nur durch den gütegeschalteten Nd:YAG-Laser mit 532 nm und 1064 nm (Spot: 2 mm, Fluence: 4 J/cm<sup>2</sup> und 8 J/cm<sup>2</sup>, Frequenz: 10 Hz) zeigen [Vural E, 2008]. Ein Jahr später berichteten Bornstein et al. über die erfolgreiche Behandlung von 7 Onychomykosepatienten mit einem dualen 870 nm / 930 nm Dioden-Laser [Bornstein E, 2009]. Im Jahr 2010 untersuchten Kozarev und Vižintin an 72 Patienten mit Onychomykose (194 Zehennägel) die Effektivität eines 1064 nm Nd:YAG-Lasers (Spot: 4 mm, Pulsdauer: 35 ms, Fluence: 35-40 J/cm<sup>2</sup>, Frequenz: 1 Hz). Die Autoren beschrieben nach 3 Monaten, meiner Ansicht nach unrealistische, Abheilungsraten von 95,8% und eine 100%ige Regression nach 12 Monaten [Kozarev J & Vižintin Z, 2010]. Eine Studie von Zhang und Kollegen konnte an 154 mykotischen Nägeln eine Ansprechraten von 51-68% nach Behandlung mit einem gütegeschalteten 1064 nm Nd:YAG-Laser (Spot: 3 mm, Pulsdauer: 30 ms, Fluence: 240-324 J/cm<sup>2</sup>, Frequenz: 1 Hz) zeigen [Zhang R, 2012]. In Zusammenschau der Literatur finden sich Berichte über Effekte durch verschiedenste Laser- bzw. Lichtsysteme mit Wellenlängen im Bereich von 532 nm bis 1444 nm [Bunert N & Gerber PA, 2013].

Postulierte Hypothesen zum Wirkmechanismus der Lasertherapie reichen von rein thermischen Effekten, über eine selektive Wirkung auf das Xanthomegninpigment von *Trichophyton rubrum* in Kombination mit mechanischen Schäden der Pilzkolonien durch den photoakustischen Effekt des Nd:YAG-Lasers im gütegeschalteten Modus, bis hin zu toxischen Effekten durch die Generierung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), oder indirekte Effekte durch die Aktivierung von Hitzeschockproteinen (z.B. HSP70) und eine konsekutive Induktion der Apoptose in den Pilzhyphen (**Abb. 5**) [Bunert N & Gerber PA, 2013].



**Abb. 5:** Postulierte Hypothesen zum Wirkmechanismus der nicht-ablativen Lasertherapie der Onychomykose. **A** Zerstörung der Pilzhyphen durch einen thermischen Effekt und konsekutive Aktivierung von Hitzeschockproteinen bzw. Apoptose. **B** Zerstörung der Pilzhyphen durch Generierung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). **C** Zerstörung der Pilzhyphen durch selektive Wirkung auf das Xanthomegninpigment von *Trichophyton rubrum* in Kombination mit mechanischen Schäden der Pilzkolonien durch den photoakustischen Effekt gütegeschalteter Laser [modifiziert nach Bunert N & Gerber PA, 2013].

Interessanterweise konnte eine Arbeitsgruppe um Raulin und Mitarbeiter in einer aktuellen *in vitro* Studie keinerlei Effekte des Nd:YAG Lasers (1064 nm und 532 nm) auf die bestrahlten Pilzkolonien nachweisen. Die Autoren merkten allerdings an, dass *in vivo* Effekte unter Umständen auf komplexere Mechanismen, etwa eine unspezifische Erhitzung des Gewebes mit konsekutiver Vasodilatation und immunologischer Reaktion, zurückzuführen seien [Hees H, 2012].

Eigene Erfahrungen aus einer retrospektiven Analyse an 200 Patienten nach Onychomykosetherapie mit 1064 nm Nd:YAG-Lasersystemen zeigen durchaus ein Ansprechen der Lasertherapie bei ca. 50-90% der Patienten [Panthal S & Gerber PA, 2013]. So wurde bei Patienten mit mikroskopisch sowie kulturell gesicherter Onychomykose (Erreger: *Trichophyton rubrum*) nach mechanischem Entfernen erkrankten Nagelmateriale (Schleifen) zwischen 2012 und 2013 an 2 Zentren Behandlungen mittels 1064 nm-Lasersystemen durchgeführt. Im Medical Skin Center, Dr. Hilton, Düsseldorf, wurden 140 Patienten mit einem 1064 nm Nd:YAG PinPointe™ Footlaser™ (Cynosure GmbH, Langen) behandelt. In der Abteilung für Lasermedizin, Ästhetische Dermatologie und Medizinische Kosmetik der Hautklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf erfolgte die Behandlung bei 40 Patienten mit einem 1064 nm Nd:YAG Cynosure™ Cynergy™ Multiplex-Laser (Cynosure GmbH, Langen) sowie bei 20 Patienten mit einem 1064 nm FOX™ Dioden-Laser (A.R.C. Laser GmbH, Nürnberg). In beiden Zentren wurden bis zu 6 Sitzungen durchgeführt und Behandlungsverläufe fotodokumentiert. Als Begleittherapie erfolgte die regelmäßige Applikation topischer Antimykotika. Nach Abschluss der Behandlung wurden Effektivität, Nebenwirkungen und Patientenzufriedenheit retrospektiv evaluiert. Behandlungsergebnisse bzw. Verläufe wurden bezüglich Ansprechen bzw. Heilung differenziert. Hierbei wurde ein Ansprechen der Lasertherapie für Patient und Behandelnden als subjektive Befundbesserung unabhängig vom Ergebnis der mykologischen Verlaufsdiagnostik definiert. Eine Heilung wurde definiert als gesund nachwachsender Nagel bei negativer mykologischer Diagnostik (mikroskopisch und kulturell). Insgesamt zeigte sich bei >50% der Patienten ein Ansprechen der Nagelpilzerkrankung (PinPointe™ Footlaser™: 89,1%; Cynosure™

Cynergy<sup>TM</sup>: 62,9%; FOX<sup>TM</sup>: 56%). Das Ansprechen deckte sich hierbei mit der Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung. Viele Patienten bewerteten das Ergebnis, auch bei persistenter positiver Mykologie, als besten Befund nach jahrelanger frustraner Therapie mit verschiedenen topischen sowie systemischen Therapiemodalitäten. Abgesehen von einem Hitzegefühl bis zu einem leichten Schmerz während der Behandlung wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Eine tatsächliche klinische, mikroskopische sowie kulturelle Heilung ließ sich allerdings nur bei 0 bis 27% der Patienten beobachten (PinPointe<sup>TM</sup> Footlaser<sup>TM</sup>: 27,1%; Cynosure<sup>TM</sup> Cynergy<sup>TM</sup>: 7,1%; FOX<sup>TM</sup>: 0%). Hierbei bleibt kritisch anzumerken, dass die Zahlen für den PinPointe<sup>TM</sup> Footlaser<sup>TM</sup> von einem anderen Zentrum zur Verfügung gestellt wurden und der Nachbeobachtungszeitraum für die Behandlung mit dem FOX<sup>TM</sup> relativ kürzer war, als bei den anderen Systemen [Panthal S & Gerber PA, 2013].

Bezüglich der Effektivität der Methode scheint insbesondere auch die Geschwindigkeit des Nagelwachstums eine Rolle zu spielen. So kann bei jüngeren Patienten mit einem normalen Nagelwachstum zum Teil bereits mit einer einzigen Behandlung ein guter Effekt erzielt werden, während die Behandlung von älteren Patienten mit minimalen Wachstumsraten häufig frustran ist.

Auch wenn Wirkmechanismen und Nutzen der nicht-ablativen Lasertherapie der Onychomykose in der Literatur derzeit kontrovers diskutiert werden und sich bis dato keine gut kontrollierten Studien (z.B. halbseiten-kontrolliert) mit relevanten Patientenzahlen finden, so stellt diese neue Technik nach meiner Ansicht, insbesondere als Alternative oder Ergänzung zu Systemtherapie, durchaus eine vielversprechende Option zur Behandlung der Onychomykose dar. Als

wahrscheinlichster Wirkmechanismus ist hierbei ein thermischer Effekt auf die Pilzsporen zu vermuten. Ein exklusiver Effekt durch eine spezifische Laserqualität (z.B. 1064 nm) erscheint aus meiner Sicht und in Zusammenschau der aktuellen Literatur unwahrscheinlich. In Anbetracht der großen Aktualität der Thematik werden Ergebnisse gut designter, halbseitenkontrollierter, randomisierter Studien mit signifikanten Fallzahlen derzeit mit Spannung erwartet [modifiziert nach Bunert N & Gerber PA, 2013].

## 2.3 Fall 3: Kombinationstherapie der aktinischen

### Feldkanzerisierung mit dem fraktionalen Erb:YAG-Laser und der photodynamischen Therapie

#### 2.3.1 Epikrise

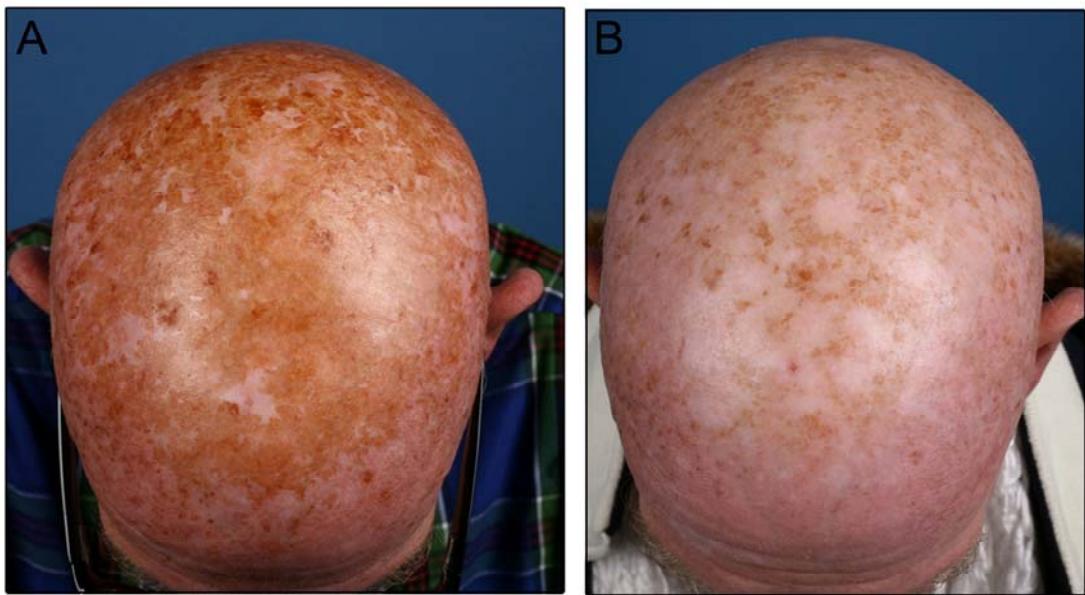
Ein 62-jähriger Patient stellte sich mit einer ausgeprägten aktinischen Feldkanzerisierung im Bereich des gesamten Kapillitiums vor (Abteilung für Lasermedizin, Ästhetische Dermatologie und Medizinische Kosmetik, Hautklinik, Universitätsklinikum Düsseldorf). Vor ca. zwei Monaten war okzipital bereits ein solides Basalzellkarzinom exzidiert worden. Im Bereich des Kapillitiums waren zudem im Vorfeld mehrere aktinische Keratosen dermatohistopathologisch gesichert worden.

#### 2.3.2 Klinischer Befund

Im Bereich des gesamten Kapillitiums zeigte sich eine ausgeprägte aktinische Feldkanzerisierung. Auffällig war eine prominente Poikilodermie mit nicht abwischbaren, fleckigen Hyperpigmentierungen im Sinne einer *mottled pigmentation*. Der Tastbefund zeigte multiple rauhe Hyperkeratosen im Sinne aktinischer Keratosen I. bis II. Grades (**Abb. 6**).

#### 2.3.3 Diagnose

Aktinische Feldkanzerisierung.

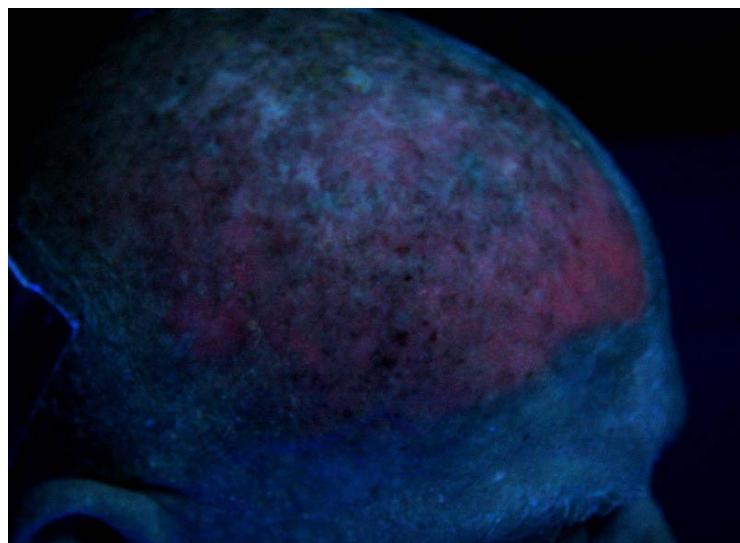


**Abb. 6:** Therapie der akтинischen Feldkanzerisierung mittels Laser-assistierter photodynamischer Therapie (FRX-PDT). **A** Ausgangsbefund einer ausgeprägten aktinischen Schädigung mit prominenten fleckigen Hyperpigmentierungen sowie multiplen Hyperkeratosen. **B** Befund ca. 4 Wochen nach Durchführung einer FRX-PDT (hier: MCL30 Dermablate, Fa. Asclepion Laser Technologies, fraktionales Handstück, Spot: 13 x 13 mm<sup>2</sup>, 169 Mikrospots, Coverage: 5%, Fluence: 64 J/cm<sup>2</sup>, Frequenz: 1 Hz, 1 Behandlungsdurchgang) und konsekutiver ALA-PDT (ALA 10%, 3 h Inkubation; Bestrahlung mit Actilite® 37 J/cm<sup>2</sup> über 10 min).

### 2.3.4 Therapie

Nach klinischer sowie dermatohistopathologischer Diagnosesicherung führten wir in 2 Sitzungen eine Laser-assistierte photodynamische Therapie (PDT) durch. Hierbei erfolgte zunächst eine Ablation sichtbarer Hyperkeratosen im Bereich des Kapillitiums mittels Erb:YAG-Laser (hier: MCL30 Dermablate, Fa. Asclepion Laser Technologies, Spot: 2 mm, Fluence: 18 J/cm<sup>2</sup>, Frequenz: 10 Hz). Im Anschluss erfolgte dann jeweils eine ablative fraktionale Lasertherapie (FRX) mittels Erb:YAG-Laser (hier: MCL30 Dermablate, Fa. Asclepion Laser Technologies, fraktionales Handstück, Spot: 13 x 13 mm<sup>2</sup>, 169 Mikrospots, 5% Coverage, Fluence: 64 J/cm<sup>2</sup>, Frequenz: 1 Hz, 1 Behandlungsdurchgang). Alle Eingriffe wurden bei geringen Schmerzen ohne die Applikation einer systemischen oder topischen Analgesie toleriert. In einem nächsten Schritt wurde dann der Photosensibilisator [5-Aminolävulinsäure 10% in Deutscher

Arzneimittel-Codex (DAC) Basiscreme, Magistralrezeptur, Zentralapotheke des Universitätsklinikums Düsseldorf] auf das zuvor gelaserte Areal aufgetragen und ein lichtundurchlässiger Okklusionsverband angelegt. Nach einer dreistündigen Inkubationszeit erfolgte dann zunächst eine photodynamische Diagnostik (PDD) mittels Wood-Licht (340-450 nm). Hierbei zeigte sich ein deutliches Fluoreszenzsignal (**Abb. 7**).



**Abb. 7:** Photodynamische Diagnostik (PDD) mittel Wood-Licht (340-450 nm). Deutliches Fluoreszenzsignal ca. 3 h nach FRX-PDT (hier: MCL30 Dermablate, fraktionales Handstück, Spot: 13 x 13 mm<sup>2</sup>, 169 Mikrospots, 5% Coverage, Fa. Asclepion Laser Technologies, Fluence: 64 J/cm<sup>2</sup>, Frequenz: 1 Hz, 1 Behandlungsdurchgang) und konsekutiver ALA-Applikation (ALA 10% in DAC Basiscreme; 3 h Inkubation) unmittelbar vor Bestrahlung (Actilite® 37 J/cm<sup>2</sup> über 10 min).

Weiterführend wurde der Photosensibilisator dann mittels kalten Rotlichts (Actilite®, 633 nm, 37 J/cm<sup>2</sup>) über zehn Minuten unter Analgesie mit Kaltluft aktiviert. Bei einer Verlaufskontrolle ca. 4 Wochen nach dem Eingriff präsentierte sich der Patient mit einer deutlichen Befundbesserung. Insbesondere zeigte sich eine starke Rückbildung der fleckigen Hyperpigmentierungen und der tastbaren Hyperkeratosen (**Abb. 6**). Der Patient berichtete, dass es abgesehen von den bekannten Nebenwirkungen in Folge der Therapie (sonnenbrandähnliches Erythem mit begleitender Abschuppung)

zu keinerlei Komplikationen gekommen sei. Es wurde ein weiterer Kontrolltermin ca. 3 Monate nach der Therapie vereinbart.

### 2.3.5 Diskussion

Aktinische Keratosen (AKs) werden heute auch als In-situ-Plattenepithelkarzinome der Haut definiert [Ackerman AB, 2003; Heaphy MR & Ackerman AB, 2000]. Eine andere Bezeichnung für AK sind aktinische Präkanzerosen oder solare Keratosen. Das disseminierte Auftreten von AKs und UV-induzierten Karzinomen in unterschiedlichen, auch subklinischen Stadien in einem bestimmten, häufig sonnenexponierten Areal wie Stirn oder Handrücken, wird auch als Feldkanzerisierung bezeichnet [Braakhuis BJ, 2003]. Die geschätzte Prävalenz von AKs liegt in Zentraleuropa bei ca. 15% bei Männern und ca. 6% bei Frauen. Jenseits des 70. Lebensjahres steigt die Prävalenz dann bei Männern sogar auf ca. 34% sowie bei Frauen auf ca. 18%. In Australien liegt die Prävalenz, wohl bedingt durch die hohe UV-Belastung der mehrheitlich hellhäutigen Bevölkerung, in der Altersgruppe von 30-70 Jahren für Männer bei ca. 55% und für Frauen bei ca. 37%. Über einen Zeitraum von ca. 10 Jahren entwickeln ca. 10% aller Patienten mit unbehandelten AKs ein invasives Plattenepithelkarzinom. Bei zusätzlicher Immunsuppression steigt dieses Risiko auf das 3-fache [Stockfleth E, 2002; AWMF-Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen, Stand 12/2011].

Die PDT gilt heute als Goldstandard für die Behandlung der aktinischen Feldkanzerisierung. Die Methode basiert auf der selektiven Destruktion von neoplastischen Zellen durch die Applikation einer photosensibilisierenden Substanz und der konsekutiven Bestrahlung mit hochenergetischem Licht. Entsprechende Photosensibilisatoren (ALA, MAL) sind Vorstufen von

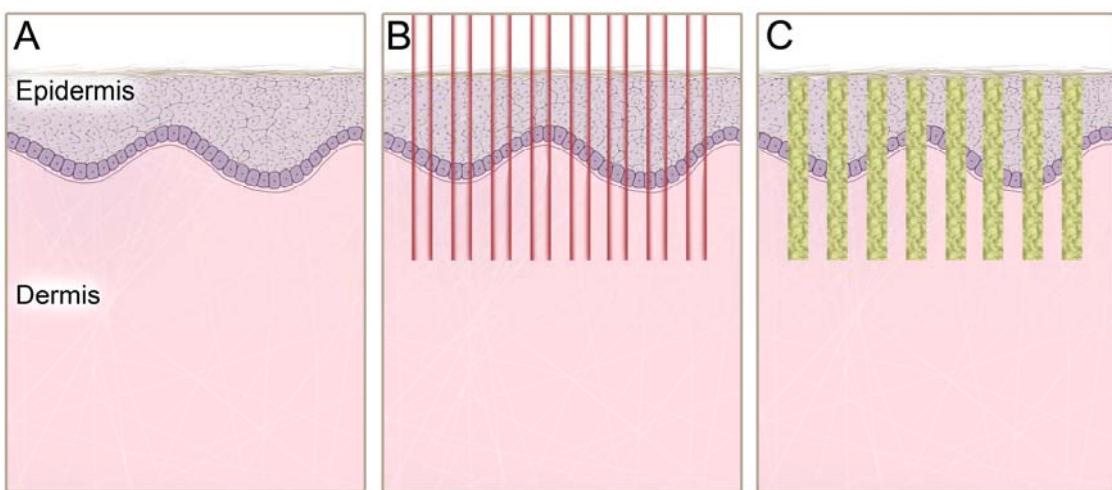
Hämoglobin und werden in der Zelle zu Porphyrinzwischenstufen, darunter Protoporphyrin IX, verstoffwechselt. Aufgrund eines gesteigerten Metabolismus akkumulieren neoplastische Zellen diese reaktiven Produkte stärker als ihre gesunden Nachbarn. Durch die Bestrahlung mit hochenergetischem Licht [z.B. kalten Rotlicht (630 nm) über acht bis zehn Minuten, aber auch Blitzlampen (*Intensed Pulsed Light; IPL*) oder gepumpten Farbstofflasern (*Pulsed Dye Laser; PDL*)] werden die Porphyrine angeregt und es entstehen zelltoxische ROS. Die Verfügbarkeit von Sauerstoff ist hierbei für die PDT-Reaktion essentiell [Braathen LR, 2007; AWMF-Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen, Stand 12/2011].

Praktisch wird bei der PDT nach dem Abtragen von Hyperkeratosen [mechanisch (z.B. scharfer Löffel), chemisch (z.B. Harnstoff unter Okklusion) oder mittels ablativer Laser] der Photosensibilisator auf das zu behandelnde Areal aufgetragen und anschließend mit einem lichtdichten, okklusivem Verband abgedeckt. Nach einer Inkubationszeit von 3-4 Stunden erfolgt dann die Aktivierung des Photosensibilisators mittels hochenergetischen Lichts.

Interessanterweise zeigen neuere Untersuchungen, dass sich die Aufnahme und Bioverfügbarkeit der Photosensibilisatoren und somit die Therapieeffektivität durch Kombination mit anderen Behandlungsmodalitäten (fraktionale Lasertherapie) signifikant steigern lässt [Haedersdal M., 2011].

Bei der ablativen fraktionalen Lasertherapie (FRX) wird der Einzelpuls konventioneller ablativer Laser mittels eines Scanners oder durch Mikrolinsenprismen auf mikroskopisch kleine Behandlungsareale, sogenannte *microscopic ablation zones (MAZ)*, verteilt [Manstein D, 2004] (**Abb. 8**). Das resultierende Trauma induziert in der Dermis die Produktion von Bestandteilen der extrazellulären Matrix (EZM). Die Dichte (*Density; Pitch*) der MAZ

entscheidet zusammen mit der Spotgröße des Lasers über den Prozentsatz der behandelten Hautoberfläche (Coverage). So ermöglicht die fraktionale Therapie auch bei flächigen Laseranwendungen, z.B. im Rahmen eines *Resurfacings*, eine Reduktion der behandelten Hautoberfläche auf unter 50%. Dies bedeutet für die behandelten Patienten ein signifikant verbessertes Sicherheitsprofil der Behandlung sowie eine deutlich verkürzte *Downtime* (Ausfallzeit), auch wenn die Effektivität der klassischen Laserresurfacingverfahren nicht erreicht wird. Die behandelte Haut heilt narbenlos innerhalb von 4-6 Wochen ab. Vor diesem Hintergrund hat sich die FRX bereits jetzt als Standardverfahren insbesondere zur Therapie der Altershaut und bei der Behandlung von Narben etabliert [Paasch U, 2013].



**Abb. 8:** Biophysikalisches Wirkprinzip fraktionaler ablativer Lasersysteme. **A** Ausgangsbefund. **B** Der Einzelpuls konventioneller ablativer Laser wird mittels Scanner oder durch Mikrolinsenprismen auf mikroskopisch kleine Behandlungsareale (*microscopic ablation zones*; MAZ) verteilt. Dies ermöglicht auch bei flächigen Laseranwendungen eine Reduktion der behandelten Hautoberfläche auf unter 50%. **C** Das resultierende Trauma induziert z.B. die Produktion von Bestandteilen der extrazellulären Matrix (EZM) im Bereich der Dermis.

Ein bis dato wenig evaluiertes Potential der FRX ist die kontaktfreie temporäre Eröffnung der Hautbarriere (*temporary opening of the epidermal barrier*, TOR). Diese ermöglicht eine verbesserte transepidermale Einschleusung von Wirkstoffen (*assisted drug delivery*, ADD) [Paasch U, 2013; Haedersdal M,

2010]. Hieraus ergeben sich vielversprechende Therapiekonzepte, wie etwa die Anwendung der Laser-ADD (LADD) im Rahmen einer PDT. Hier konnte in ersten Studien bereits gezeigt werden, dass eine vorbereitende FXL mit einem CO<sub>2</sub>-Laser im Vergleich zu einer „konventionellen“ PDT zu einer tieferen und homogeneren Verteilung der MAL in der Dermis führte [Haedersdal M, 2011]. Dieses Konzept wurde als “intensivierte PDT” bei der Therapie oberflächlicher Läsionen definiert [Togsverd-Bo K, 2012]. Auch in der wichtigen Gruppe organtransplantierter Patienten mit einer aktinischen Feldkanzerisierung zeigte sich, dass eine Kombination von CO<sub>2</sub>-FRX und PDT präkanzeröse Läsionen deutlich effektiver und nachhaltiger reduzierte als eine alleinige CO<sub>2</sub>-FRX-Therapie [Helsing P, 2013].

Eine weitere wegweisende Arbeit in diesem Kontext wurde in 2012 durch Szeimis und Mitarbeiter publiziert [Szeimis RM, 2012]. So konnten die Autoren demonstrieren, dass die PDT auch in einer signifikanten Verbesserung von Hautalterungszeichen (inkl. Besserung fleckiger Hyperpigmentierungen, sogenannte „*mottled pigmentation*“, und taktiler Hautrauheit) resultierte. Der in der vorliegenden Studienarbeit präsentierte Fall suggeriert, dass auch in dieser Hinsicht synergistische Effekte durch die Kombination der FRX mit der PDT zu erwarten sind (vgl. **Abb. 6**). Ergebnisse klinischer Studien zu dieser Fragestellung werden derzeit mit Spannung erwartet.

In Zusammenschau der aktuellen Literatur und auch eigener klinischer Erfahrungen ist es also durchaus wahrscheinlich, dass sich die FRX-PDT („Fraxel-PDT“; FXL-PDT) als neuer Therapiestandard der medizinischen sowie auch der kosmetischen PDT etablieren wird.

### 3 Fazit

Die Lasermedizin ist ein äußerst innovatives und vielseitiges Feld der modernen Dermatologie. In der Hand des geschulten Anwenders stellt sie für viele Indikationen mittlerweile die Therapie der ersten Wahl dar. In Anbetracht aktueller Entwicklungen ist es wahrscheinlich, dass sich in den nächsten Jahren multi-modale Konzepte mit der Kombination verschiedener Licht-basierter Systeme und/oder der pharmakologischen Therapie als Behandlungsstandards etablieren werden. Neue Entwicklungen sollten aber nie einfach unkritisch eingesetzt, sondern immer zunächst einer systematischen und/oder persönlichen Prüfung unterzogen werden.

## 4 Literatur

1. Anderson RR & Parrish JA (1983). Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* **220**, 524-52.
2. Gerber PA & Westermann U (2013). Update Lasermedizin 2012. *HAUT 01/13*, 6-8.
3. Gerber PA (2014). Gütegeschalteter (Quality-switched) Rubin-Laser. *Kardorff B. - Selbstzahlerleistungen in der Dermatologie und der ästhetischen Medizin*. 2. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg [im Druck].
4. Kossida T, Rigopoulos D, Katsambas A, Anderson RR, (2012). Optimal tattoo removal in a single laser session based on the method of repeated exposures. *J Am Acad Dermatol* **66(2)**:271-7.
5. Drosner M & Trennheuser L (2013). Mehrfachbehandlung von Tätowierungen – bessere Aufhellung bei höherem Nebenwirkungsrisiko? *Aktuelle Dermatologie* **39**: 283-287.
6. Raulin C & Karsai S (2013). *Lasertherapie der Haut*. Springer, Berlin, Heidelberg.
7. Brauer JA, et al. (2012). Successful and rapid treatment of blue and green tattoo pigment with a novel picosecond laser. *Arch Dermatol* **48(7)**:820-3.
8. Saedi N, et al. (2012). Treatment of tattoos with a picosecond alexandrite laser: a prospective trial. *Arch Dermatol* **148(12)**:1360-3.
9. Bunert N, Homey B, Gerber PA (2013). Onychomycosis. Successful treatment with a 1064 nm Nd:YAG-Laser. *Hautarzt* **64(10)**:716-8.
10. Kozarev J & Vižintin Z (2010). Novel laser therapy in treatment of onychomycosis. *J Laser Health Academy* **1**:1-8.
11. Tietz HJ & Nenoff P (2012). Onychomycosis: a crown jewel of dermatology. *Hautarzt* **63(11)**:842-7.
12. Haedersdal, M., et al. (2011). Enhanced uptake and photoactivation of topical methyl aminolevulinate after fractional CO<sub>2</sub> laser pretreatment. *Lasers Surg Med* **43**, 804-813.
13. Ibrahimi OA, Sakamoto FH, Anderson RR (2013). Picosecond laser pulses for tattoo removal: a good, old idea. *JAMA Dermatol* **149(2)**:241.

14. Pohl L, Kaiser K, Raulin C (2013). Pitfalls and recommendations in cases of laser removal of decorative tattoos with pigmented lesions: case report and review of the literature. *JAMA Dermatol* **149**(9):1087-9.
15. Abeck D, et al. (2000). Onychomycose: Aktuelle Daten zu Epidemiologie, Erregerspektrum, Risikofaktoren sowie Beeinflussung der Lebensqualität. *Dt Ärzteb* **97**: A 1984–1986 [Heft 28–29].
16. Vural E, et al. (2008). The effects of laser irradiation on *Trichophyton rubrum* growth. *Lasers Med Sci* **23**: 349-353.
17. Bornstein E, et al. (2009). Near-infrared Photoinactivation of Bacteria and Fungi at Physiologic Temperatures. *Photochem Photobiol* **85**(6):1364-74.
18. Kozarev J & Vižintin Z (2010). Novel Laser Therapy in Treatment of Onychomycosis. *Journal of the Laser and Health Academy* **1**:1-8.
19. Zhang R, et al. (2012). Long-pulse Nd:YAG 1064-nm laser treatment for onychomycosis. *Chin Med J* **125**(18):3288-3291.
20. Hees H, Raulin C, Bäumler W (2012). Laser treatment of onychomycosis: an in vitro pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* **10**(12):913-918.
21. Panthel S, Bunert N, Buhren BA, Schrumpf H, Homey B, Hilton S, Gerber PA (2013). Therapie der Onychomycose mit dem 1064 nm Nd:YAG-Laser: Retrospektive, multizentrische Analyse von 170 (200) Patienten. *J Dtsch Dermatol Ges* **11**(11):1110, P8. DWFA-Tagung 2013, Köln, Poster-Abstract.
22. Ackerman AB (2003). Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* **139**, 1216-1217.
23. Heaphy MR & Ackerman AB (2000). The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol* **43**, 138-150.
24. Braakhuis BJ, et al. (2003). A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* **63**, 1727-1730.
25. Stockfleth E, et al. (2002). Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res* **160**, 251-258.
26. Braathen LR, et al. (2007). Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus.

- International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Am Acad Dermatol* **56**, 125-143.
27. Haedersdal M., et al. (2011). Enhanced uptake and photoactivation of topical methyl aminolevulinate after fractional CO<sub>2</sub> laser pretreatment. *Lasers Surg Med* **43**, 804-813.
28. Manstein D, et al. (2004). Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med* **34**, 426-438.
29. Paasch U (2013). Fraktionale Laser: Wunsch und Wirklichkeit. *Akt Dermatol* **39**, 257-262.
30. Haedersdal M, et al. (2010). Fractional CO(2) laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med* **42**, 113-122.
31. Togsverd-Bo K, et al. (2012). Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO<sub>2</sub> laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* **166**, 1262-1269.
32. Helsing P, et al. (2013). Intensified fractional CO<sub>2</sub> laser-assisted photodynamic therapy vs. laser alone for organ transplant recipients with multiple actinic keratoses and wart-like lesions: a randomized half-side comparative trial on dorsal hands. *Br J Dermatol* **169**, 1087-1092.
33. Szeimies RM, et al. (2012). Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol* **167**(1):150-9.

## 5 Abkürzungen

ADD	Assisted Drug Delivery
AK	Aktinische Keratose
ALA	5-Aminolävulinsäure
CE	Comunidad Europea; Europäische Union
DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex
Erb:YAG	Erbium: Yttrium Aluminium Granat
EZM	Extrazelluläre Matrix
Fa	Firma
FRX	Fraktionale Lasertherapie
FXL	Fraktionale Lasertherapie
HSP	Hitzeschockprotein
Hz	Hertz
LAAD	Laser Assisted Drug Delivery
MAL	Methyl-Aminolävulinsäure
MAZ	Microscopic Ablation Zones
MW	Megawatt
nm	Nanometer
ns	Nanosekunde
Nd:YAG	Neodym: Yttrium Aluminium Granat
PDD	Photodynamische Diagnostik
PDL	Pulsed Dye Laser; gepumpter Farbstofflaser
PDT	Photodynamische Therapie
QSRL	Quality-switched Ruby-Laser; gütegeschalteter Rubin-Laser
ROS	Reactive Oxygen Species; reaktive Sauerstoffspezies
TOR	Temporary Opening of the epidermal barrier
UV	Ultraviolettes Licht