

Fraktionale Laser: Wunsch und Wirklichkeit

Fractional Lasers: Facts and Fictions

Autor

U. Paasch

Institut

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig AÖR und Medizinische Fakultät der Universität Leipzig

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344081>
 Online-Publikation: 13.5.2013
 Akt Dermatol 2013; 39: 257–262
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. habil.

Uwe Paasch

Klinik für Dermatologie,
 Venerologie und Allergologie
 Universitätsklinikum Leipzig AÖR
 Philipp-Rosenthal-Str. 23
 04103 Leipzig
 uwe.paasch@medizin.uni-leipzig.de

Zusammenfassung



Die neuen Erkenntnisse zu den Möglichkeiten der fraktional therapierten Haut haben konsequenterweise zur Etablierung von neuen Standardverfahren insbesondere im Bereich der gealterten Haut und bei Narben geführt. Daneben wird das Potenzial aber auch auf fibrosierende Dermatosen, Fremdkörperentfernung, inflammatorische Hauterkrankungen und vieles mehr erweitert. Das größte Potenzial jedoch hat die kontaktfreie temporäre Eröffnung der Hautbarriere (TOR, temporary opening of the epidermal barrier). Das TOR zur Haut hat im wahrsten Sinne des Wortes die Potenz, Zugang zu neuen und intensivierten

Therapieformen zu ermöglichen. Vieles liegt hier allerdings noch im experimentellen Bereich, die ersten Ergebnisse sind jedoch mehr als vielversprechend. So zeigt eine erste klinische Studie Überlegenheit der durch fraktionale Laser intensivierte PDT bei der Therapie der aktinischen Keratose. Risiken können sich allerdings infolge der schon erhältlichen Heimgeräte im Zusammenhang mit der Anwendung jedweder Topika im Sinne toxischer Reaktionen oder Sensibilisierungen ergeben.

Die Prinzipien der aktuell wirksamen fraktionalen Laserverfahren (Wirklichkeit) und potenzielle Konzepte (Wünsche) werden dargestellt.

Einführung



Die gealterte, vernarbte, neoplastische und anderweitig erkrankte Haut als größtes und wahrscheinlich am leichtesten zugängliches Organ des Menschen spricht bei bestimmten Erkrankungen nicht ideal auch auf modernste Therapieversuche an. Die Präsenz von spezifischen Absorbern ermöglichte mit Bekanntwerden des Konzeptes der selektiven Fotothermolyse [1] die Etablierung wichtiger laserbasierter Standardverfahren wie der Entfernung von Gefäßen [2], Pigmenten und Haaren [3]. Veränderungen des Bindegewebes durch Alterung oder Vernarbung waren, wenn auch mit geringerer Selektivität durch Wärmewirkungen, infolge Absorption im Wasser adressierbar. Neoplastische und entzündliche Veränderungen sind, von der reinen Ablation einmal abgesehen, mit Lasern bis vor einiger Zeit nicht sinnvoll therapierbar gewesen. Seit 2004 allerdings sind fraktional arbeitende Laser bekannt [4]. Dieses neue Konzept hat sich schnell im Bereich der modernen Lasermedizin durchgesetzt. Schon jetzt kann man davon ausgehen, dass fraktionierte Laser Standardlaser sind [5], weil zum Beispiel Hautalterungserscheinungen, Narben

und einige andere Indikationen sicherer und effektiver behandelt werden können. Das Konzept ist zukunftsorientiert und bei Weitem noch nicht vollständig ausgereizt. Es hat uns gelehrt, dass die Haut des Menschen fast die Hälfte ihrer Oberfläche in ungefähr einem Monat narbenlos ersetzen kann und sich aktiver Ausschleusungsmechanismen bedient, die wir von reaktiv perforierenden Dermatosen her kennen.

Das Potenzial der Methode erschließt sich leichter, wenn man bedenkt, dass in einem Mausmodell der Progerie die Alterserscheinungen schlicht durch die Entfernung von gealterten p16Ink4a⁺-Zellen möglich wurden [6].

Die neuen Erkenntnisse zu den Möglichkeiten der fraktional therapierten Haut haben konsequenterweise zur Etablierung von neuen Standardverfahren insbesondere im Bereich der gealterten Haut und bei Narben geführt. Daneben wird das Potenzial aber auch auf fibrosierende Dermatosen, Fremdkörperentfernung, inflammatorische Hauterkrankungen und vieles mehr erweitert.

Das größte Potenzial jedoch hat die kontaktfreie temporäre Eröffnung der Hautbarriere (TOR, temporary opening of the epidermal barrier). Das TOR zur Haut hat im wahrsten Sinne des Wortes

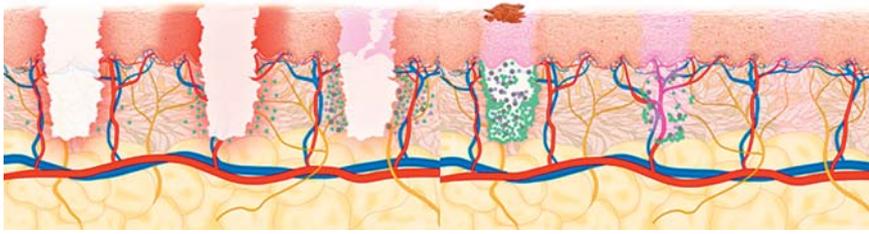


Abb. 1 Schematische Darstellung des zeitlich-räumlichen Wundheilungsmusters (engl. *Spatio-Temporal Sequence*) nach AFXL von links nach rechts. Genehmigter Nachdruck aus [5].

die Potenz, Zugang zu neuen und intensivierten Therapieformen zu schaffen. Vieles liegt hier noch im experimentellen Bereich, die ersten Ergebnisse sind jedoch mehr als vielversprechend. Im Folgenden werden die Prinzipien der aktuell wirksamen fraktionalen Laserverfahren (Wirklichkeit) und potenzielle Konzepte (Wünsche) dargestellt.

Das Konzept der fraktionalen Laser

Fraktionale Laser teilen wesentliche biophysikalische Interaktionen ihres Laserlichtes mit konventionellen Lasern, Unterschiede im technischen Aufbau, im Heilungsverlauf sowie dem Nebenwirkungsprofil bestehen jedoch. Zunächst für nicht-ablative Laser im nahen Infrarotlichtbereich entwickelt [4, 7], wurde das Konzept umfänglich auf ablative Systeme adaptiert. Durch den großen Erfolg der fraktioniert eingebrachten thermischen Energie mittels nicht-ablativer Verfahren (Er:Glass- [1540–1550 nm] und Thuliumlaser [1927 nm]) und das überzeugende Argument der Effektivität moderner ablativer Laser wurden Konzepte für eine fraktionale Ablation mittels CO₂- (10600 nm), Er:YAG- (Erbium Yttrium Aluminium Granat, Y₃Al₅O₁₂, 2940 nm) und Er:YSGG- (Erbium Yttrium Scandium Gallium Granat, Y_{2,93}Sc_{1,34}Ga_{3,64}O₁₂, 2790 nm) Laser eingeführt. Das Zielchromophor solcher Laser ist in jedem Fall das Wasser im Gewebe.

Die Unterscheidung in nicht-ablative (NAFXL) und ablative fraktionale Laser (AFXL) ist wichtig, da sie Gemeinsamkeiten und Spezifika im Aufbau, dem Einsatz, dem Nebenwirkungsprofil und insbesondere der posttherapeutischen Wundheilung auszeichnen [5].

Spezifika der Wundheilung nach fraktionierter Lasertherapie

Die Verwendung fraktionaler Laser erhöht vor allem die Sicherheit eines Lasereingriffes durch Reduktion der behandelten Hautoberfläche auf unter ca. 50%. Zudem heilt auch die fraktionell ablativ therapierte Haut narbenlos innerhalb von ca. 4–6 Wochen ab, wenn die individuelle Verletzung nicht größer als ca. 0,3 mm ist.

Die mikroskopisch kleinen Behandlungsareale werden in nicht-ablativen Falle MTZ (microscopic treatment zone) oder auch bei Ablation MAZ (microscopic ablation zone) genannt. Die Dichte (Density) der MTZ oder MAZ entscheidet zusammen mit der Spotgröße des Lasers, die meist technisch vorgegeben ist, über den Prozentsatz der behandelten Hautoberfläche (Coverage). Density und Coverage werden damit zu neuen wichtigen Parametern, die der Arzt neben den bekannten Einflussgrößen wie Fluence und Pulsdauer kennen muss. Letztere bestimmen, wie bei anderen Lasern auch, die Tiefenwirkung und den Wärmeintrag der fraktionalen Laser erheblich und somit auch die maximal vertretbare Density. Moderne fraktionale Laser ermöglichen anhand der Parameterwahl das Erreichen individueller

Penetrationstiefen von wenigen µm bis zur Subkutis in Abhängigkeit der anatomischen Region.

Damit tatsächlich eine thermische Schädigung in einem umschriebenen Gebiet unter gesicherter Schonung des umliegenden Gewebes prädiktiv erreicht werden kann, ist die Anpassung der Density insbesondere bei höheren Energien sowie der Schutz der Epidermis durch Kühlung erforderlich. Die Streuung des Strahles erwärmt das umliegende Gewebe, was bei zu hoher Dichte zum gefürchteten Bulk Heating führt [8].

Auf zellulärer Ebene läuft die Wundheilung nach einem zeitlich und räumlich uniformen Muster (engl. *Spatio-Temporal Sequence*, **Abb. 1**) ab. Innerhalb von 24 Stunden, mit einem Peak bei ca. 3 Tagen, werden in den vom Laser ausgesparten Teilen der Epidermis infolge des umschriebenen thermischen Schadens Hitzeschockproteine (HSP) exprimiert. Diese sichern auf subzellulärer Ebene den weiteren geordneten Untergang oder das Überleben einer Zelle im Sinne der Regeneration. Parallel werden Matrix-Metalloproteinasen aufreguliert und es sind zahlreiche weitere Zytokine wie TGF-β, EGF, VEGF, PDGF, bFGF und Vimentin am Heilungsprozess involviert.

Zur Tiefe hin im Bindegewebe ist die MTZ als säulenförmige Koagulation bei den MAZ als Ablationskanal mit umgebender Koagulationszone das histologische Korrelat. Je nach Wellenlänge und Pulsconfiguration prägt sich die Koagulation unterschiedlich stark aus. Nach Einwanderung eines gemischtzelligen Entzündungszellinfiltrates, wieder unter Beteiligung von HSP und Zytokinen, beginnt der Ersatz des Bindegewebes und der Matrix, wobei es zur aktiven Ausschleusung von Debris ähnlich wie bei reaktiv perforierenden Dermatosen kommt [9]. Dieser Mechanismus hat jedoch eine gewisse Transportkapazität, bei deren Überschreitung es zu Granulombildung kommen kann. Klinisch bilden sich auf der Hautoberfläche ab dem Tag 3 kleine braune Papeln und Krusten, die als MEND (microscopic epidermal necrotic debris) bezeichnet werden. Die Braunfärbung stammt vom ausgeschleusten Melanin [10].

Diese spezielle, zeitlich und räumlich uniforme Wundheilung ist es, die ein narbenfreies und nebenwirkungsarmes Therapieren ermöglicht, wenn vor allem die Density in Relation zur applizierten Energie nicht zu hoch gewählt wird. Allerdings sind zahlreiche obligate Nebenwirkungen und auch Komplikationen bekannt und zu beachten [5].

Etablierte Indikationen und Behandlungskonzepte

Derzeit sind die Systeme u.a. zur Therapie von Falten, Runzeln (engl. Rhytids, gr. rhytis Runzel, Runzelung, Hornhautrunzelung, Geromorphismus), Furchen, Fältchen, Hautlinien (engl. Fine Lines), Hauttexturschäden, Pigmentläsionen und vaskulären Dyschromien von der FDA (Zulassungsbehörde in den USA, Food and Drug Administration) zugelassen, die immer noch weltweit als Orientierungspunkt gilt. Daraus kann jedoch kaum abgeleitet werden, wie spezifisch und effizient die Therapie mit einem konkreten System bei einer speziellen Indikation sein wird.

Das hohe Sicherheitsniveau der fraktionierten Lasertherapie gepaart mit der sicher induzierbaren Reaktion von Epidermis und Dermis hat zu einer sehr schnellen Akzeptanz und damit breiten Anwendung an der Haut geführt. Begleitet wurde dieser Prozess durch zahlreiche Publikationen. Bis April 2013 sind fast eintausend Artikel erschienen. Vertreten darunter sind alle Varianten von Untersuchungen, von aufwendigen, kontrollierten und verblindeten Studien bis hin zu Expertenmeinungen. Auf der Basis der publizierten Evidenz kann eine weitgehend verlässliche Empfehlung zum Einsatz von NAFXL und AFXL für spezifische Indikationen abgeleitet werden [5]. Die verwendeten Evidenzklassen (☛ Tab. 1) richten sich nach den häufigsten Qualitätsstufen der Publikationen.

Die wichtigsten Indikationen für die fraktionale Lasertherapie mit publizierter Evidenz sind demnach die chronisch aktinische Hautalterung, Falten, Narben, Pigmentverschiebungen, Gefäße sowie aktinische Keratosen (☛ Tab. 2). Diese so häufige Indikationspalette hat die Hersteller bereits zur erfolgreichen Positionierung von Heimgeräten ermutigt. Hier mit geringen Densities und Energien arbeitend, wird in der häufigeren Anwendung der Erfolg angestrebt.

Falten und chronisch aktinische Schäden der Haut

Die NAFXL ist gut geeignet für wenig ausgeprägte Fältchen und kleine statische Falten. Tiefe und dynamische Falten können kaum mit gutem Erfolg therapiert werden. Hier bedarf es ablativ fraktionaler Verfahren. Sowohl AFXL mit einem CO₂-Laser als auch mit einem Er:YAG-Laser liefert vergleichbare Ergebnisse. Jedoch wird der CO₂-Laser als effizienter eingeschätzt [5].

Narben

Vernarbungen finden sich häufig auf der chronisch lichtgealterten Haut nicht nur infolge der über die Zeit zunehmenden Verletzlichkeit. Sowohl die NAFXL als auch die AFXL verschiedener Narbentypen auf allen Hauttypen ist aufgrund von relativ zahlreichen Studien bereits als gesichert einzustufen. Bei mehr als 2/3 der Patienten kann eine Verbesserung erwartet werden, möglicherweise auch bei älteren Narben. Auch hier gilt, dass mit höherer Energie bessere Ergebnisse zu erzielen sind, damit aber auch mehr Nebenwirkungen auftreten. Die NAFXL ist gut geeignet für wenig ausgeprägte Befunde. Ausgeprägte Narben sprechen besser an, wenn intensiver mit einem CO₂-Laser und häufiger therapiert wird. Das Vorliegen einer floriden Entzündung scheint die Intervention nicht negativ zu beeinflussen [5].

Melasma und Pigmentverschiebungen

Mit dem Nachweis von Melanin in den MEND wurde die Indikationspalette zunächst des NAFXL auf Pigmentveränderungen ausgedehnt. Auf zellulärer Ebene wird das in Melanophagen gespeicherte Pigment nach deren Ruptur fein dispers im Gewebe verteilt. Die Zahl der Melanozyten sowie das in den Keratinozyten gespeicherte Melanin nehmen ab. In ca. 60% der Patienten wurde eine Verbesserung um 75–100% erreicht, obwohl 30% auch nur eine Verbesserung um 25% erreichten. Wichtig bei der Therapie des Melasmas sind niedrige Dosierungen und eine geringe Density sowie realistische Erwartungen. Dies trifft insbesondere für dunkle Hauttypen zu. Mit diesen Vorsichtsmaßnahmen lassen sich dann auch Pigmentverschiebungen, die infolge eines klassischen CO₂-Resurfacing oder nach einer Wiesengräserdermatitis auftreten, gut beseitigen. Insgesamt lässt sich für die NAFXL die Effektivität bei der Behandlung pigmentierter Hautveränderungen bestätigen, sie ist jedoch nicht Therapie der ersten Wahl [5].

Tab. 1 Evidenzklassen, die zur Bewertung der publizierten Evidenz und Ableitung der Indikationsempfehlung verwendet wurden.

Evidenzgrad	Qualität
A	Prospektive Studien ≥ 20 Patienten
B	Prospektive Studien < 20 Patienten Retrospektive Analysen ≥ 100 Patienten
C	Retrospektive Analysen < 100 Patienten
D	Kleine Fallserien
E	Einzelfallberichte, Expertenmeinungen

Tab. 2 Evidenzbasierte Indikationsempfehlung für fraktionale Lasertherapien, gekürzt nach [5].

Indikation	Empfehlung	Verfahren	Evidenz
Falten chronisch aktinische Schäden	1. Wahl	AFXL	A
	2. Wahl	NAFXL	A
	3. Wahl	AFXL	C
Narben	1. Wahl	NAFXL	A
	2. Wahl	AFXL	A
Melasma pigmentierte Haut- veränderungen	1. Wahl	Topische Therapie	A
	2. Wahl	NAFXL	A
	3. Wahl	AFXL	C
Aktinische Keratosen	1. Wahl	PDT ¹ oder andere Verfahren	A
	2. Wahl	PDT + AFXL	B
	3. Wahl	NAFXL	A
Vaskuläre Veränderungen	1. Wahl	Selektiv photother- molytische Laser	A
	2. Wahl	AFXL	B
	3. Wahl	NAFXL	E

¹ oder andere Standardverfahren nach AWMF-S1-Leitlinie: www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-041.html

Gefäße

Die nicht-ablative fraktionale Behandlung vaskulärer Veränderungen wie Hämangiome, postinflammatorische Erytheme und Teleangiektasien wurde berichtet, obwohl für diese Indikationen sehr spezifische und hochwirksame Systeme zur Verfügung stehen. Die Wirksamkeit der NAFXL auf Gefäße basiert auf der Beobachtung der intravasalen Koagulation auch bei einem postinflammatorischen Erythem. Aufgrund der fehlenden Spezifität ist jedoch ein gelegentliches Therapieversagen nicht überraschend [5]. AFXL scheinen bei vernarbten und atrophischen Residuen vortherapierter vaskulärer Veränderungen auch bei Kindern hilfreich zu sein [11]. Aufgrund der fehlenden Selektivität für Hämoglobin lassen sich auch Lymphangiome therapieren [12].

Aktinische Keratosen

Die erste Zulassung der nicht-ablativen fraktionierten Therapie zur Behandlung aktinischer Keratosen mit einem 1927-nm-Thuliumlaser durch die amerikanische FDA basierte auf den Daten einer 6-monatigen Multizenterstudie. Die Therapie resultierte in einer 83,5%igen Reduktion der aktinischen Keratosen im Gesicht, an den Armen, Händen und dem Rumpf [5]. Ähnliche Abheilungsraten (86,6%) wurden kürzlich in weiteren Untersuchungen mit einer Nachbeobachtung über 6 Monate bestätigt [13]. Aufgrund der wesentlich besseren Datenlage anderer Verfahren zur Behandlung aktinischer Keratosen (z. B. fotodynamische Therapie) ist die fraktionale Lasertherapie nicht Therapie der ersten Wahl

[5]. Interessant ist allerdings, dass die mittels AFXL intensivierte PDT der PDT-Monotherapie der aktinischen Keratosen, gemessen am Neuauftreten von solchen Läsionen innerhalb von 3 Monaten, überlegen zu sein scheint. Grundlage hierfür ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die verbesserte Tiefenpenetration des Lichtsensibilisators infolge der AFXL [14]. Diese ist das erste Therapiekonzept, welches die Möglichkeit der erleichterten transepidermalen Einbringung von Substanzen (engl. transepidermal drug delivery) in die Haut durch die kontaktfrei herzustellende temporäre Eröffnung der Hautbarriere (TOR) nutzt. Hierin liegen mit hoher Wahrscheinlichkeit große Potenziale für zukünftige Einsatzgebiete fraktionaler Laser.

Potenzielle Indikationen und Behandlungskonzepte

Das TOR zur Haut mit der nachfolgenden uniformen spatio-temporalen Heilungssequenz unter aktiver Ausschleusung der MEND ist das Schlüsselement potenzieller Indikationen und Behandlungskonzepte. Die Option, transepidermal sehr viel größere Moleküle mit großer Transportkapazität in die Haut einzubringen, ließ interessante Therapiekonzepte entstehen (● **Tab. 3**).

Da jedoch das TOR wahrscheinlich nur weniger als 12–24 h geöffnet und von eher geringer Größe ist, wird der Zugang zu tiefen Hautschichten eher für kleine bis mittelgroße Moleküle bestehen. Daneben sind aber auch andere Eigenschaften wie Ladungen und Konformation ausschlaggebend. Zum Beispiel reichert sich Imiquimod (molekulare Masse/Molekulargewicht: 240,30) 13-fach stärker im Bereich der Haarfollikel an, während dies bei Hydrochinon (molekulare Masse/Molekulargewicht: 272,25) nicht der Fall ist [15]. Zudem muss sichergestellt werden, dass die einzubringenden Substanzen bis in die ersten Tiefen der MAZ gelangen und nicht an der Oberfläche, wie bei imperfekter Ablation, stecken bleiben (● **Abb. 2**). Bisher nicht geklärt ist, inwieweit Exsudationen und Blutungen einen eher ausspülenden Effekt haben. Ferner ist der Einfluss der Koagulationszonengröße Gegenstand laufender Forschungen. Besonders große und visköse Moleküle wie Hyaluronsäure lassen sich durch die Applikation von externem Ultraschall (Sonopherese, ● **Abb. 3**) oder durch andere Kräfte (Iontophorese, Elektroporation oder Hydroporation) leicht und tief in die Dermis einbringen. Damit gelingt wahrscheinlich ein gleichmäßiges Ausfüllen und damit Offenhalten der MAZ über eine gewisse Zeit. In welchem zeitlichen Rahmen dies genutzt werden kann, ohne die Wundheilung zu stören, ist bis dato nicht bekannt. Zumindest wird wahrscheinlich ein neuer Ansatz der dermalen Irradiation mit Licht möglich. Daraus ergeben sich Implikationen, da dieser Zustand evolutionär nicht vorgesehen ist. Ein einfacherer Weg wäre daneben wahrscheinlich das Einbringen von Nanocarriern (Vehikel, die wenige nm groß sind und einen Wirkstoff o.ä. transportieren), die in einen viskösen Träger eingebettet sind (● **Abb. 4**). Nanocarrier (z.B. Goldpartikel, Kohlenstoffröhren, Fusionsproteine, Liposomen, Capsosomen, Mizellen, Dendrimere, Nanoshells) wurden in anderen Gebieten der Medizin intensiv untersucht und für zahlreiche, wenngleich meist noch experimentelle Indikationen erprobt [16]. Daneben könnten auch PEGs, Dextrane und Antikörper möglicherweise genutzt werden [17]. Die Transplantation von Melanozyten zur Therapie der Vitiligo unter Zuhilfenahme einer AFXL ist bereit etabliert [18]. Ein weiteres interessantes Feld ergibt sich aus der Möglichkeit der nadelfreien Vakzinierung [19]. Unerwünschte Effekte könnten sich allerdings auch aus der zufällig entstehenden Penetrationsvermittlung aller möglicher Externa aus dem Hausgebrauch im Zusammenhang mit der Anwendung von sogenannten Home-devices (Geräte für den Heim-

Tab. 3 Potenzielle Indikationen und Behandlungskonzepte fraktionaler Laser unter Verwendung der temporären Öffnung der epidermalen Barriere zur Einbringung von Substanzen.

Indikation	Verfahren/Substanz/Wirkstoff
Hautalterung	Hyaluronsäure, Kollagen
Dynamische Falten	Agirelin
Narben und Keloide	MMP-Induktoren, Mastzellstabilisatoren
Melasma	Melanosomeninhibitoren
Tattoo	Phagozytoseinhibitoren, Nutzung der MEND
Aktinische Keratose	Intensivierte PDT mit ALA, MAL
Basalzellkarzinom	Signaltransduktionsinhibitoren
Psoriasis	Vitamin D3-Analoga
Vitiligo	5-Phosphodiesteraseinhibitoren, Melanozyten
Akne	Retinoide, Nano-Goldpartikel
Haare	5-DHT-Inhibitoren/-Induktoren, UV-Licht
Gefäße	Licht im gelben bis infraroten Wellenlängenbereich
Wunden	Wachstumsfaktoren
Bakterien, Pilze, Leishmanien	Antibiotika, Antimykotika
Granuloma anulare	Steroide
Hyperhidrosis	Botulinumtoxin

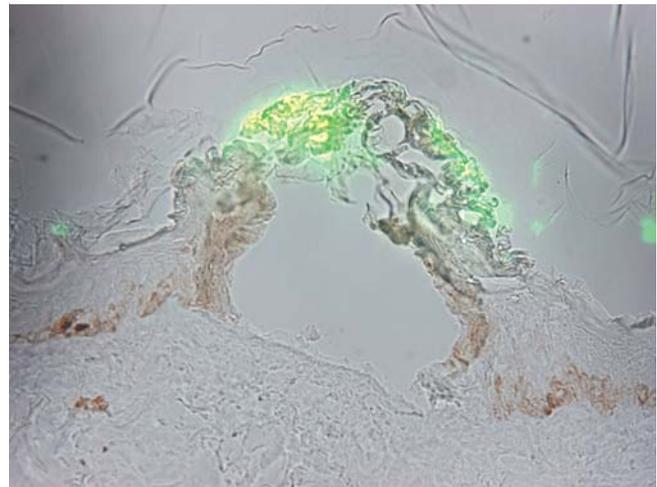


Abb. 2 Verhinderung der Penetration externer Substanzen in eine MAZ infolge inkompletter Ablation (Exelo₂, Alma-Laser, CO₂-Laser, 60 mJ 2 ms 200 MAZ, Albumin-FITC 40×).

gebrauch) ergeben. Es könnten sich unerwünscht hohe (toxische) Konzentrationen in der Haut oder Sensibilisierungen ergeben.

Intensivierte PDT zur Therapie des hellen Hautkrebses

Anhand von systematischen Untersuchungen zur Penetration und Verteilung kleiner Moleküle, wie der Fotosensibilisatoren, die zur klassischen PDT an der Haut verwendet werden, konnte gezeigt werden, dass die AFXL zu einer tieferen und homogenen Verteilung der Methyl-Aminolävlinsäure in der Dermis führt [20]. In der klinischen Konsequenz wird die PDT auch bei der Therapie oberflächlicher Läsionen intensiviert [14]. In einer ersten Untersuchung konnte zudem gezeigt werden, dass auch bei dermal gelegenen Basalzellkarzinomen eine Wirkungsverbesserung erzielt werden kann [21]. Damit ist die Grundlage für eine potenzielle Nutzung der fraktionalen Laser in dem sehr wichtigen dermatoonkologischen Bereich gelegt.

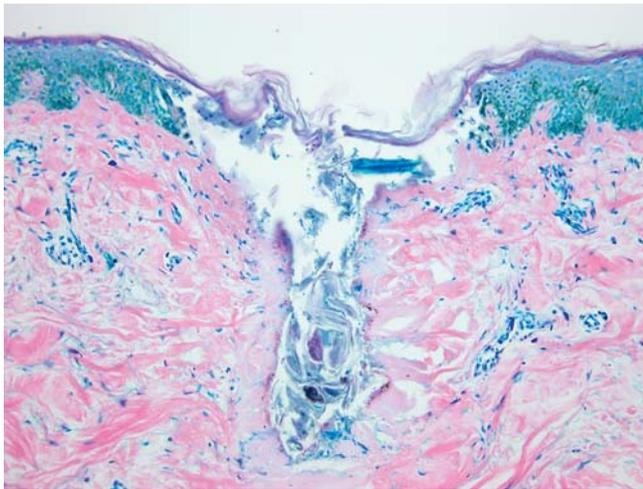


Abb. 3 Mittels Sonophorese (Impact, Alma-Laser) in die Tiefe der MAZ eingebrachte hochvisköse Hyaluronsäure.

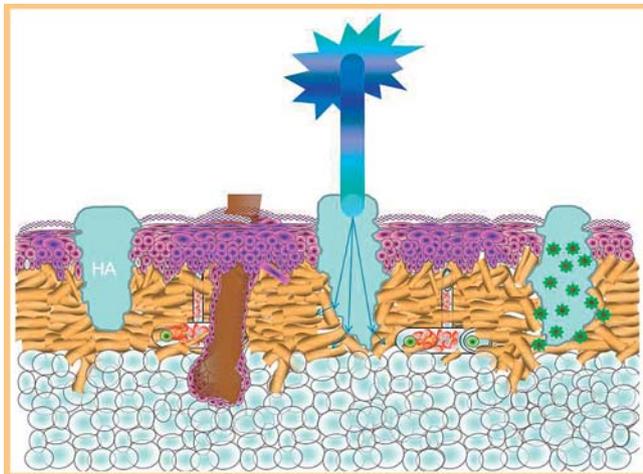


Abb. 4 Das optische Fenster zur Dermis. Werden die MAZ mit einem transparenten Füllmaterial wie zum Beispiel Hyaluronsäure temporär unter z. B. der Nutzung externer Kräfte aus einer Ultraschallquelle offengehalten, ergibt sich die bisher theoretische Möglichkeit einer dermalen Lichttherapie. Andererseits könnten in den „Filler“ eingebettete Nanocarrier genutzt werden, um bestimmte spezifische Effekte zu erreichen.

Entfernung von Fremdstoffen wie Tattoofarben und Filler

Aufgrund der kurzfristigen wie großflächigen Eröffnung der Epidermis kommt im Zusammenhang mit den MEND schnell der Gedanke auf, Fremdkörper aus der Haut mit Hilfe der AFXL zu entfernen. Größere Moleküle wie das als Füllmaterial verwendete Kalziumhydroxylapatit oder Silikon wurden in Einzelfällen mittels AFXL bereits erfolgreich entfernt [22,23]. Insbesondere aber vielfarbige Tattoos oder allergische Reaktion auf Tattoofarbstoffe sind neue Indikationen für fraktionale Laser, vielleicht auch in Kombination mit traditionellen, gütegeschalteten Lasern [24,25]. Histologisch wurde die aktive Ausschleusung von Farbstoffen nach AFXL dokumentiert [26]. Interessanterweise gelingt dies auch bei NAFXL [27]. Inwiefern die Methode auf andere Indikationen wie Granulome, Pilze und Parasiten ausgeweitet werden kann, ist nicht bekannt. Mittels der AFXL gelang jedoch bereits erfolgreich die Therapie eines Lichen amyloidosus [28].

Fibrosierende Dermatosen und inflammatorische Hauterkrankungen

Chronische, progrediente, fibrosierende Erkrankungen der Haut sind schwierig zu therapieren. In einem Fallbericht wurde eine Kontraktur bei bandförmiger Morphea mittels AFXL deutlich gebessert [29]. Bis dato ist der Wirkmechanismus nicht verstanden, weshalb eine genaue Positionierung fraktionaler Therapien innerhalb der bestehenden Therapiekonzepte nicht möglich ist. Im Hinblick auf das stereotyp auslösbares Remodelling ist der grundsätzliche Ansatz jedoch verfolgenswert. Neben diesen Potenzialen fiel bei der Therapie von Aknenarben auf, dass mittels der AFXL auch floride Läsionen abheilen [30]. In einem Fallbericht wurde die unterstützende Abheilung bei einem Pyoderma gangraenosum dokumentiert [31]. Es bliebe daher zu klären, inwieweit modulatorische Effekte bei anderen superfiziell entzündlichen Prozessen nutzbar wären.

Dermale Lichttherapie

Prinzipiell wird mit der fraktionalen Eröffnung der Haut und der optisch transparenten Ausfüllung dieser Öffnungen mit z. B. Hyaluronsäuren unter Verwendung der Sonophorese die dermale Lichttherapie ermöglicht. Potenzielle Applikationen sind tiefe vaskuläre Strukturen, Repigmentierung von Haaren, extra-tiefe PDT und vieles mehr. Inwiefern dieser Ansatz klinisch realisierbar werden könnte, wird von vielen Faktoren abhängen. Vorstellbar ist zum Beispiel auch die Integration verschiedener Lichtquellen, sodass unmittelbar nach der Perforation und Anlage einer MAZ die zweite Belichtung erfolgt. Dieses Konzept wurde im Prototypen bereits erprobt, hat jedoch noch keine klinische Relevanz erreicht (Jahrestagung American Society of Lasers in Medicine and Surgery, 2013).

Zusammenfassung

Die neuen Erkenntnisse zu den Möglichkeiten der fraktional therapierten Haut haben konsequenterweise zur Etablierung von neuen Standardverfahren insbesondere im Bereich der gealterten Haut und bei Narben geführt. Anhand der publizierten Evidenz können erste Empfehlungen zum präferenziellen Einsatz der NAFXL oder AFXL für diese Indikationen gegeben werden. Parallel finden fraktionale Laser immer mehr Einsatz bei anderen Indikationen. Erste Berichte zu fibrosierenden Dermatosen, Fremdkörperentfernungen, inflammatorischen Hauterkrankungen und anderem liegen vor.

Das größte Potenzial jedoch hat die kontaktfrei zu erzielende temporäre Eröffnung der Hautbarriere. Das TOR zur Haut hat im wahrsten Sinne des Wortes die Potenz, Zugang zu neuen und intensivierten Therapieformen zu ermöglichen. Vieles liegt hier allerdings noch im experimentellen Bereich, die ersten Ergebnisse sind jedoch mehr als vielversprechend. Das kurze Öffnungsintervall erfordert eine enge zeitliche Abstimmung. Daneben entscheidet nicht nur die Molekülgröße, sondern auch Konformation und Ladung über die Eignung zur tieferen Deposition im Gewebe. Für den Fall der bei der PDT häufig verwendeten Lichtsensibilisatoren ist die therapeutische Intensivierung durch Laserassistenz schon gelungen. So zeigt eine erste klinische Studie die Überlegenheit der durch fraktionale Laser intensivierten PDT bei der Therapie der aktinischen Keratose. Risiken können sich allerdings infolge der schon erhältlichen Heimgeräte im Zusammenhang mit der Anwendung jedweder Topika im Sinne toxischer Reaktionen oder Sensibilisierungen ergeben.

Interessenkonflikte



Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Fractional Lasers: Facts and Fictions



Recent insights to the potential of fractional skin treatments have established standard laser procedures to treat aged and sun-damaged skin and scars. On top of this the concept has been extended to fibrosing conditions, to remove foreign bodies and to treat inflammatory skin diseases.

The biggest potential however is foreseen with the option of a contact-free temporary opening of the epidermal barrier (TOR, German: gate) to promote new and intensified treatment regimens. To date those concepts are predominantly experimental although first clinical studies show a better response rate if actinic keratoses are treated by fractional laser intensified PDT in comparison to the conventional PDT. Possible risks may arise from the fact that fractional laser home-devices are available. Used in conjunction with topicals of all origin, toxic and allergic reactions may occur.

Principles of current fractional laser interventions are presented as facts while visions are given as fictive future indications.

Literatur

- 1 *Anderson RR, Parrish JA.* Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983; 220: 524–527
- 2 *Grunewald S, Bodendorf MO, Paasch U.* Gefäßlaser. *Dermatologische Lasertherapie*. Band 2, Berlin: KVM; 2012
- 3 *Bodendorf MO, Grunewald S, Paasch U.* Epilationslaser. *Dermatologische Lasertherapie*. Band 3, Berlin: KVM; 2013
- 4 *Manstein D, Herron GS, Sink RK et al.* Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med* 2004; 34: 426–438
- 5 *Paasch U, Bodendorf MO, Grunewald S.* *Dermatologische Lasertherapie: Fraktionale Laser*. Band 1, Berlin: KVM; 2011
- 6 *Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T et al.* Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 2011; 479: 232–236
- 7 *Khan MH, Sink RK, Manstein D et al.* Intradermally focused infrared laser pulses: thermal effects at defined tissue depths. *Lasers Surg Med* 2005; 36: 270–280
- 8 *Farkas JP, Richardson JA, Hoopman J et al.* Micro-island damage with a nonablative 1540-nm Er:Glass fractional laser device in human skin. *J Cosmet Dermatol* 2009; 8: 119–126
- 9 *Hantash BM, Bedi VP, Chan KF et al.* Ex vivo histological characterization of a novel ablative fractional resurfacing device. *Lasers Surg Med* 2007; 39: 87–95
- 10 *Laubach HJ, Tannous Z, Anderson RR et al.* Skin responses to fractional photothermolysis. *Lasers Surg Med* 2006; 38: 142–149
- 11 *Brauer JA, Geronemus RG.* Laser treatment in the management of infantile hemangiomas and capillary vascular malformations. *Tech Vasc Interv Radiol* 2013; 16: 51–54
- 12 *Tsilika K, Bahadoran P, Passeron T.* Superficial lymphangioma treated with fractional ablative laser: a case report with clinical and reflectance confocal microscopy evaluation. *Dermatol Surg* 2013; 39: 141–143
- 13 *Weiss ET, Brauer JA, Anolik R et al.* 1927-nm fractional resurfacing of facial actinic keratoses: a promising new therapeutic option. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 98–102
- 14 *Togsverd-Bo K, Haak CS, Thaysen-Petersen D et al.* Intensified Photodynamic Therapy of Actinic Keratoses with Fractional CO(2) laser – a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1262–1269
- 15 *Lee WR, Shen SC, Al-Suwayeh SA et al.* Skin permeation of small-molecule drugs, macromolecules, and nanoparticles mediated by a fractional carbon dioxide laser: the role of hair follicles. *Pharm Res* 2013; 30: 792–802
- 16 *Peer D, Karp JM, Hong S et al.* Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol* 2007; 2: 751–760
- 17 *Lee WR, Shen SC, Al-Suwayeh SA et al.* Laser-assisted topical drug delivery by using a low-fluence fractional laser: Imiquimod and macromolecules. *J Control Release* 2011; 153: 240–248
- 18 *Beltraminelli H, Dietrich N, Hunziker T.* Fractional transepidermal delivery: a histological analysis. *Dermatology* 2011; 223: 321–324
- 19 *Scheibelhofer S, Thalhamer J, Weiss R.* Laser microporation of the skin: prospects for painless application of protective and therapeutic vaccines. *Expert Opin Drug Deliv* 2013, Feb 21. [Epub ahead of print]
- 20 *Haedersdal M, Katsnelson J, Sakamoto FH et al.* Enhanced uptake and photoactivation of topical methyl aminolevulinate after fractional CO2 laser pretreatment. *Lasers Surg Med* 2011; 43: 804–813
- 21 *Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Paasch U.* Case reports on the potential of fractional laser-assisted photodynamic therapy for basal cell carcinomas. *Lasers Med Sci* 2012; 27: 1091–1093
- 22 *Reddy KK, Brauer JA, Anolik R et al.* Calcium Hydroxylapatite Nodule Resolution After Fractional Carbon Dioxide Laser Therapy. *Arch Dermatol* 2012; 148: 634–636
- 23 *Cho S, Jung JY, Shin JU et al.* Silicone-induced foreign body reaction of the face successfully treated using nonablative 1,550-nm erbium-glass and ablative 10,600-nm carbon dioxide fractional lasers. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1744–1746
- 24 *Ibrahimi OA, Syed Z, Sakamoto FH et al.* Treatment of tattoo allergy with ablative fractional resurfacing: a novel paradigm for tattoo removal. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1111–1114
- 25 *Weiss ET, Geronemus RG.* Combining fractional resurfacing and q-switched ruby laser for tattoo removal. *Dermatol Surg* 2011; 37: 97–99
- 26 *Wang CC, Huang CL, Sue YM et al.* Treatment of Cosmetic Tattoos Using Carbon Dioxide Ablative Fractional Resurfacing in an Animal Model: A Novel Method Confirmed Histopathologically. *Dermatol Surg* 2013; 45: 116–122
- 27 *Wang CC, Huang CL, Lee SC et al.* Treatment of cosmetic tattoos with nonablative fractional laser in an animal model: a novel method with histopathologic evidence. *Lasers Surg Med* 2013; 45: 116–122
- 28 *Anitha B, Mysore V.* Lichen Amyloidosis: Novel Treatment with Fractional Ablative 2,940 nm Erbium: YAG Laser Treatment. *J Cutan Aesthet Surg* 2012; 5: 141–143
- 29 *Kineston D, Kwan JM, Uebelhoefer NS et al.* Use of a fractional ablative 10,6-mum carbon dioxide laser in the treatment of a morphea-related contracture. *Arch Dermatol* 2011; 147: 1148–1150
- 30 *Isarria MJ, Cornejo P, Munoz E et al.* Evaluation of clinical improvement in acne scars and active acne in patients treated with the 1540-nm non-ablative fractional laser. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 907–912
- 31 *Park J, Choi MJ, Goo B et al.* Refractory Pyoderma gangrenosum effectively treated using a 10,600-nm carbon dioxide fractional laser. *Dermatol Surg* 2013; 39: 477–479