Aus der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Detlef Zillikens

in Zusammenarbeit mit der Klinik für Dermatologie und Allergologie
des Klinikum Augsburg
Chefärztin: Frau Prof. Dr. med. Julia Welzel

Evaluierung von nichtinvasiven, bildgebenden Verfahren zur Verlaufsbeobachtung und Quantifizierung der Wundheilung nach fraktionierter Lasertherapie

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Katharina Poloczek

aus Augsburg

Lübeck 2013

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Julia Welzel

2. Berichterstatter/-in: Prof. Dr. med. Alexander Woltmann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 10.03.2014

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 3

1.1 Laserstrahlwirkung auf Gewebe 3
1.2 Das Prinzip der fraktionierten Photothermolyse 6
1.3 Wundheilung der Haut und deren bisherige Beurteilung 9
1.4 Bildgebende, optische Methoden 11
1.4.1 Konfokale Laserscanmikroskopie 13
1.4.2 Optische Kohärenztomographie 17
1.4.3 Profilometrie 21
1.5 Zielsetzung 22

2. Material und Methoden 23

2.1 Probanden 23
2.2 Studienablauf 23
2.2.1 CO_2-Laser 23
2.2.2 Behandlung der Probanden 24
2.2.3 Messungen 27
2.3 Messgeräte 27
2.3.1 Konfokale Laserscanmikroskopie 27
2.3.2 Optische Kohärenztomographie 31
2.3.3 Profilometrie 35
2.4 Statistik 38

3. Ergebnisse 39

3.1 Morphologisch klinische Beobachtungen 39
3.2 Konfokale Laserscanmikroskopie 41
3.2.1 Durchmesser der mikroskopischen Ablationszonen 41
3.2.2 Signalintensitäten 45
3.2.3 Morphologie der Ablationszonen in den konfokalen Bildern 50
3.3 Optische Kohärenztomographie 55
3.3.1 Ausmaß der mikroskopischen Ablationszonen 55
3.3.2 Signalabfall µ 57
3.3.3 OCT-Bilder der mikroskopischen Ablationszonen 59
3.4 Profilometrie 65

4. Diskussion 68

5. Zusammenfassung 79

6. Literaturverzeichnis 81

7. Anhang 91

7.1 Ethikvotum 91

7.2 Originaldaten 93

7.3 Statistik 102

7.4 Probandeninformation und Einverständniserklärung 145

7.5 Dokumentationsbogen 152

8. Curriculum vitae 154

9. Danksagung 156

1. Einleitung

1.1 Laserstrahlwirkung auf Gewebe

Das Akronym LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) beschreibt das physikalische Prinzip der Lichtverstärkung mittels stimulierter Emission von elektromagnetischer Strahlung. Stimuliert wird dabei ein Lasermedium, das sowohl gasförmig (CO_2), flüssig (Farbstofflösungen) oder fest (Rubinkristall) sein kann. Die Laserstrahlung unterscheidet sich von klassischen Lichtquellen in folgenden Eigenschaften:

- Die Strahlung ist kohärent, d. h. alle Wellenzüge sind in Zeit und Raum exakt in Phase zueinander,
- die Strahlung ist kollimiert, d.h. das Strahlenbündel ist nahezu parallel zueinander,
- die Strahlung ist monochromatisch, d.h. alle Wellenzüge haben die gleiche Wellenlänge, Frequenz und Energie [20].

Die Wirkung auf Gewebe wird hauptsächlich durch die Leistungsdichte und die Einwirkzeit des Laserstrahls bestimmt. Die Leistungsdichte ergibt sich aus dem Quotient aus Laserstrahlleistung und Strahlquerschnitt. Der Strahlquerschnitt hängt von der Fokusfläche, dem Fokusdurchmesser und der Linsenbrennweite ab [20].
Trifft ein Laserstrahl auf inhomogenes Gewebe wie die menschliche Haut, kommt es zu verschiedenen physikalischen Reaktionen. Die Photonen werden beim Übertritt von Luft auf die Haut aufgrund unterschiedlicher Brechungsindices der Medien zunächst geringfügig reflektiert. Da die Haut nicht transparent, sondern ein sehr trübes Medium ist, werden die Photonen durch Streuzentren einfach oder mehrfach von ihrer ursprünglichen Richtung abgelenkt. Es kommt zur Abschwächung des ursprünglichen Lichtstrahls. Das Ausmaß der Streuung ergibt sich einerseits von der Größe und Verteilung der Streuobjekte (z.B. Zellen, Pigment, Kollagen, Gefäße) und zum anderen von der Wellenlänge des verwendeten Lichts [47].
Um biophysikalische Effekte im Gewebe zu erzielen, müssen die Photonen in der Haut absorbiert werden. Ihre Energie wird dabei auf die absorbierenden Moleküle übertragen. In der Haut sind die wesentlichen absorbierenden Moleküle Wasser, sowie Hämoglobin und Melanin als spezifische Gewebechromophore. Die Wellenlänge der Laserstrahlung

bestimmt maßgeblich die Absorption in diesen Chromophoren [46]. Die Energie der Photonen wird dabei in andere Energieformen umgewandelt, die sehr vielfältig sein können.

Die verschiedenen biologischen Prozesse hängen maßgeblich von der Wahl der Laserparameter wie Wellenlänge, Leistungsdichte und Bestrahlungsdauer ab [42]. Aber auch optische und thermische Eigenschaften des Gewebes bestimmen die Wirkung. Grundsätzlich können *photochemische*, *photothermische* und *nicht-lineare* Gewebeinteraktionen unterschieden werden:
Photochemische Prozesse werden z.B. bei der photodynamischen Therapie genutzt und bewirken eine chemische Veränderung der Moleküle. Hierbei sind lange Bestrahlungszeiten mit niedriger Leistungsdichte erforderlich.
Nicht-lineare Effekte treten bei extremer Verdichtung des Energieflusses und bei kurzen Bestrahlungszeiten auf. Sie werden nicht durch die klassische Absorption aus der linearen Optik vermittelt. In der Praxis werden diese Gewebewirkungen als Photoablation und Plasmaformation beschrieben.
Die *photothermische* Wirkung beruht auf der wellenlängenabhängigen Absorption der Strahlung und der Umwandlung von elektromagnetischer Energie in Wärmeenergie: das Gewebe wird erhitzt. Dabei wird Wärmeenergie noch während der Lasereinwirkung durch Wärmeleitung und durch den Blutstrom abgeführt. So kommt es neben der Erhitzung des bestrahlten Volumens zur Ausbildung eines Temperaturgradienten sowohl in die Tiefe als auch in die Breite. Es entstehen verschiedene Zonen mit unterschiedlichem Ausmaß der thermischen Gewebeschädigung (s. Tab. 1). Bei einer Temperatur über 300°C verdampft das Gewebe und kann damit geschnitten werden. An diese Zone grenzt die Karbonisationszone, in der das Gewebe bei Temperaturen über 150°C verkohlt. In der nächsten Zone kommt es bei 60°C zur Gewebskoagulation. Bis zu einer Temperatur von 45°C wird das Gewebe lediglich erwärmt, ohne irreversible Schäden zu verursachen [38, 45].

Es ist zu berücksichtigen, dass neben der Temperatur auch die Dauer der Lasereinwirkung eine entscheidende Rolle spielt. Außerdem verändern sich die optischen, thermischen und mechanischen Eigenschaften des Gewebes während der Erhitzung. So bewirkt die Karbonisation eine erhöhte Absorption von Laserstrahlung, wodurch schnell hohe Temperaturen erreicht werden. Ebenso ist bei Austrocknung des Gewebes die Wärmeleitung abgeschwächt mit dem Resultat eines Wärmestaus [38].

Tab. 1: Auswirkungen der Temperatur auf Gewebe (modifiziert aus [38])

Temperatur	Effekte
>300°C	Vaporisation (Verdampfen des Gewebes)
>150°C	Karbonisation (Verkohlung)
100°C	Austrocknung, Verdampfen von Wasser
80°C	Kollagendenaturierung und Membrandefekte
60°C	Proteindenaturierung, beginnende Koagulation und Nekrosen
40 - 45°C	Hyperthermie, Enzyminduktionen, Membranauflockerungen, Ödembildung und Hyperperfusion
37°C	Keine irreversiblen Gewebeschäden

Der CO_2-Laser emittiert unsichtbares Infrarotlicht mit einer Wellenlänge von 10600 nm. Licht dieser Wellenlänge wird praktisch vollständig von Wasser absorbiert. Da der Wassergehalt in der Haut sehr hoch ist, wird fast die gesamte Energie an der Oberfläche absorbiert und in Wärmeenergie umgewandelt. So werden schnell Temperaturen über 300°C erreicht, die zur Verdampfung des Gewebes führen. Es erfolgt kaum Hitzeentwicklung im Gewebe und somit eine nur geringe thermische Schädigung der Umgebung [43, 76]. Die Koagulationszone um die Ablationskrater ist sehr schmal, typischerweise 200-300 µm dick. Da die Absorption an der Oberfläche sehr hoch ist, ist die Eindringtiefe des Laserstrahls relativ gering. Abb. 1 zeigt einen proportionalen Zusammenhang zwischen der Eindringtiefe und der verwendeten Laserenergie

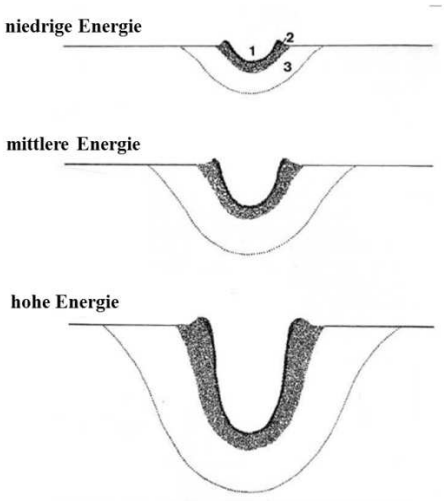


Abb. 1: Die Tiefe des Vaporisationskraters ist beim CO_2-Laser abhängig von dessen Energiedichte (Watt/cm^2) und der Einwirkzeit. 1 = Vaporisationskrater, 2 = Nekrosezone, 3 = reversible Ödemzone (aus [76]).

Durch diese speziellen Eigenschaften eignet sich der CO_2-Laser hervorragend, um Gewebe zu schneiden. Um den Effekt der Laservaporisation ausreichend zu gewährleisten, können für die jeweiligen Expositionszeiten minimale Bestrahlungsintensitäten geschätzt werden. Ist die Bestrahlungsintensität zu gering, steigt zwar die Temperatur, aber so langsam, dass die Hitze länger über die Umgebung abgeleitet werden kann [57].

1.2 Das Prinzip der fraktionierten Photothermolyse

Konventionelle Laser-Resurfacing-Verfahren sind klinisch etablierte Methoden zur Behandlung von lichtgeschädigter Altershaut. Die ablativen Verfahren, mit denen mittels CO_2- oder Er:YAG-Laser epidermale und dermale Hautschichten flächig abgetragen werden, erwiesen sich als sehr effektiv, sind jedoch mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen und einem ungünstigen Risiko-Nutzen-Profil für Patienten behaftet [55]. Insbesondere erschwert ein erhöhtes Risiko für lang anhaltende Pigmentstörungen, Infektionen und Narbenbildungen den klinischen Einsatz [10, 82].
Eine deutlich reduzierte Nebenwirkungsrate und verkürzte Abheilungszeit im Vergleich zum klassischen Ansatz ergab sich beim sogenannten „Subsurfacing“ mittels nicht-ablativer Verfahren [9, 99]. Durch eine kontrollierte dermale Hyperthermie und folgender Remodellierung kann die Integrität der Epidermis erhalten bleiben. Jedoch erwiesen sich die nicht-ablativen Verfahren als nur wenig effektiv [2].
Im Jahr 2004 revolutionierte das Prinzip der fraktionierten Photothermolyse (FP) von Manstein et al. als neues Konzept für die Behandlung von Alterserscheinungen der Haut die dermatologische Lasertherapie [54]. Im Gegensatz zu den konventionellen Techniken kreiert diese Technik mit einer Vielzahl von fokussierten Laserstrahlen mikroskopisch kleine, thermisch denaturierte Gewebssäulen, die sogenannten „Microscopic Treatment Zones“ (MTZ), die in einem geometrischen Gittermuster angeordnet sind. Da nur eine Fraktion der Hautoberfläche von etwa 10-20 % behandelt wird und das umgebende Gewebe um die Ablationszonen intakt bleibt, kann eine schnelle, nebenwirkungsarme Heilung bei erhaltener Effektivität gesichert werden. Je nach Behandlungsindikation und Gewebebeschaffenheit können die Behandlungsparameter angepasst werden. Es muss berücksichtigt werden, dass die gewählte Laserenergie pro MTZ sowohl die Eindringtiefe als auch den epidermalen Durchmesser der Gewebskoagulation bestimmt. Daher sollte bei der Wahl höherer Energien die Behandlungsdichte vermindert werden, um den zerstörten

Anteil der Epidermis möglichst gering zu halten. Aus Spotgröße und gewählter Dichte der MTZ ergibt sich die „Coverage“, ein Parameter für die Dichte bei der fraktionierten Lasertherapie. Zu hohe Behandlungsdichten können zu einem länger anhaltenden Ödem, Erythem und Blasenbildung führen. Zudem besteht die Gefahr der Gewebeüberwärmung (bulk heating) mit der Konsequenz des Verlustes der Epithelinseln, die sonst eine rasche Abheilung gewähren [8, 49]. Für ein zufriedenstellendes Ergebnis sind meist mehrere Sitzungen im Abstand von 3-5 Wochen nötig.
Das Zielchromophor aller fraktionalen Lasergeräte auf dem Markt ist Wasser. Dies erlaubt einen selektiven, thermalen Schaden von verschiedenen wasserhaltigen Strukturen wie Kollagen, Blutgefäßen und epidermalen Keratinozyten [44]. Der Schaden in der Epidermis und Dermis führt zu einem epidermalen Turnover und Kollagen-Remodelling.

Fraktionale Technologien können in zwei Hauptkategorien eingeteilt werden und basieren auf der Affinität der Laserwellenlänge für Wasser. Nicht-ablative, sogenannte „Fraxel“-Lasersysteme wie der Nd:YAG-Laser (1440 nm) oder der Er-Glass-Laser (1550 nm), emittieren Licht im nahen Infrarotbereich. Die Photonen dieser Laser werden von Wasser absorbiert, geringfügig auch von Hämoglobin und Melanin. Histologisch führt die nicht-ablative Variante zu einer thermischen Nekrose von Epidermis und Dermis, das Stratum corneum mit seiner Barrierefunktion und das umliegende Gewebe bleiben intakt. Der thermische Gewebeschaden ist viel stärker ausgelegt als bei den analogen, nicht-fraktionierten Verfahren. Typischerweise kommt es im Bereich des MTZs zu einer subepidermalen Spaltbildung. Die Epidermis kann sich durch Einwandern von periläsionären Keratinozyten innerhalb von etwa 24 h schnell wieder mit mehreren Zellschichten schließen und ist nach etwa einer Woche voll regeneriert. Die nekrotischen dermalen Gewebereste sammeln sich in Form eines „Microscopic-Epidermal-Necrotic-Debris“ (MEND) und werden transepidermal durch die Keratinozyten ausgeschleust. Diese Migration von dermalem Gewebe aus der Haut wird „MEND-Shuttle“ genannt und zeigt sich klinisch als kaum wahrnehmbare, feinlamellären Schuppung und Bronzeverfärbung der behandelten Haut. Die MTZs werden innerhalb von 3-6 Monaten mit neugebildetem Kollagen ersetzt [49, 50].
Im Jahr 2007 wurde das Prinzip weiter entwickelt und die ablative, fraktionierte Photothermolyse mittels Er:YAG-Laser (2940 nm) oder CO_2-Laser (10600 nm) wurde eingeführt. Die Wellenlängen dieser Laser werden sehr stark von Wasser absorbiert. Es entstehen mikroskopische Ablationszonen (MAZ), die je nach verwendeter Laserstrahlbreite, Laserenergie und Wellenlänge in Breite und Eindringtiefe variieren. Im

Gegensatz zur nicht-ablativen Variante bleibt hierbei das Stratum corneum üblicherweise nicht erhalten. Die Ablationshöhle wird oberflächlich von einem Schorf bedeckt und ist von einer Koagulationszone mit denaturiertem Kollagen umgeben, die ihrerseits an eine Hyperthermiezone grenzt. Die Reepithelialisierung der Ablationszonen, also die Wiederherstellung der Hautintegrität, erfolgt schnell innerhalb von 48 Stunden. Immunhistochemische Studien zur Expression von Hitzeschockproteinen zeigte den Langzeiteffekt der ablativen, fraktionierten Photothermolyse mit Nachweis eines bis zu 3 Monate anhaltenden Kollagenneubildungsprozesses [12, 35].

Es stehen heute mehrere Grundvarianten des Konzepts der fraktionierten Photothermolyse mit einer Vielzahl von nicht-ablativen oder ablativen Lasertechniken zur Verfügung. Dennoch bestehen grundlegende Gemeinsamkeiten der postfraktionalen Wundheilung. Sie weist Besonderheiten auf, die der Anwender kennen sollte, um ein optimales Therapiekonzept erstellen zu können. Schon unmittelbar nach der Behandlung startet die räumlich und zeitlich ablaufende Heilungssequenz mit der Expression von Hitzeschockproteinen der Keratinozyten als Stressantwort. Hierunter spielt das HSP70 eine wichtige Rolle, welches am dritten Tag sein Maximum erreicht [37]. Somit wird der zeitnahe Ersatz letaler Keratinozyten und die Reparatur wichtiger Zellfunktionen sichergestellt, was sich klinisch als Erhalt (nicht-ablative FP) bzw. als Wiederherstellung (ablative FP) der epidermalen Integrität bemerkbar macht. Spezifisch für die fraktionierte Lasertherapie ist wie bereits beschrieben die Ausschleusung koagulierten Materials durch die Epidermis in Form des MEND-Shuttles. Dieser Prozess beginnt frühestens 24 h nach dem Eingriff und kann bis zu 5 Tage anhalten. In dieser Zeit kommt es außerdem zu einer Invasion von Entzündungszellen unter Dominanz von Lymphozyten und Histiozyten, zudem bleibt die subepidermale Spaltbildung lange sichtbar. Bei der fraktionierten Laserbehandlung geht man davon aus, dass ein thermaler Stimulus die Schrumpfung, Reorganisation und die Homogenisierung von Bindegewebe bewirkt. Das dermale Remodelling in Form von Kollagenneubildung und körpereigener Hyaluronsäureproduktion erfolgt mit einiger Verzögerung. Entscheidend für die postfraktionale Wundheilung ist der Prozentsatz der behandelten Haut, d.h. die Dichte der MTZ [12, 31, 35].

1.3 Wundheilung der Haut und deren bisherige Beurteilung

Eine Wunde bezeichnet im Allgemeinen einen akuten Substanzdefekt der Haut mit Trennung des Gewebezusammenhangs mit oder ohne Gewebeverlust. Nach dem Entstehungsmechanismus unterscheidet man mechanische, thermische, chemische und strahlungsbedingte Verletzungen infolge direkter Traumatisierung und chronische Wunden. Die Wundheilung der Haut als größtem Organ des Menschen ist ein dynamisches und sehr komplexes Geschehen, das die morphologische, funktionelle und auch kosmetische Wiederherstellung des Gewebes zum Ziel hat (restitutio ad integrum). Ist die vollständige Regeneration nicht möglich, bleibt eine Narbe zurück. Voraussetzung für das Verständnis ist die Kenntnis der grundlegenden Prozesse im Rahmen der Wundheilung. Unabhängig von der Art der Wunde und vom Ausmaß des Gewebeverlustes umfasst die Wundheilungsphysiologie mehrere Phasen, die sich zeitlich überlappen oder teilweise parallel ablaufen und nicht voneinander zu trennen sind (s. Abb. 2):

- Inflammatorische bzw. exsudative Phase zur Wundreinigung
- Proliferative Phase zur Bildung von Granulationsgewebe
- Reparative Phase mit Ausreifung und Epithelialisierung

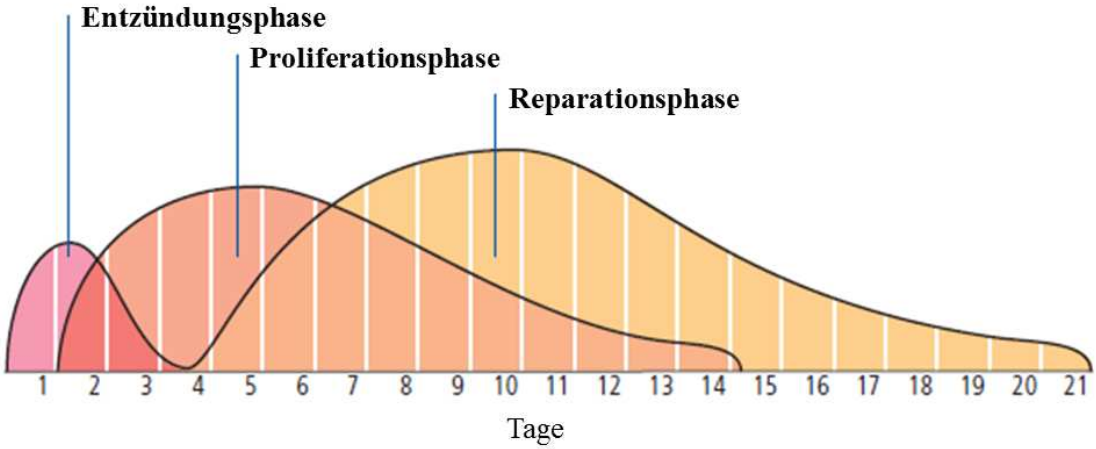


Abb. 2: Phasen der Wundheilung im zeitlichen Verlauf (modifiziert aus [67])

Die inflammatorische Phase beginnt unmittelbar nach einer Verletzung und dauert unter physiologischen Bedingungen etwa 1-3 Tage an. Zunächst kommt es zu einer Blutstillung durch Konstriktion der verletzten Gefäße, sowie zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade unter Ausbildung eines Fibrinpfropfes. Das resultierende Blutgerinnsel verschließt die Wunde und führt zu einer provisorischen Matrix für die anschließenden

zellulären Vorgänge während der Reparationsphase. Nach wenigen Minuten gelangen durch eine reaktive Gefäßdilatation und erhöhte Kapillarpermeabilität zahlreiche Entzündungsmediatoren wie z.B. neutrophile Granulozyten oder Makrophagen in die Wunde, um Infekte abzuwehren und Nekrosen abzubauen. Makroskopisch zeigt die Haut dadurch typische Entzündungszeichen wie Rötung, Überwärmung und Schwellung. Der Höhepunkt der Einwanderung dieser Zellen ist nach 2 Tagen überschritten und nimmt über die folgenden Tage ab, vorausgesetzt, dass keine Infektion besteht [96].

Nachdem die Wunde gesäubert wurde, beginnt nach 4-5 Tagen die Defektauffüllung mit frischem Bindegewebe aus einsprossenden Gefäßen, proliferierenden Fibroblasten und neu geformter extrazellulärer Matrix. Im Laufe der folgenden Tage bis Wochen wird der initiale, provisorische Fibrinpfropf durch neu gebildetes Granulationsgewebe ersetzt. Dessen Aufbau wird dabei maßgeblich von Fibroblasten initiiert, die Kollagen und Proteoglykane als gallertartige Grundsubstanz des extrazellulären Raums produzieren. Grundlegende Voraussetzung ist die Angiogenese für die Versorgung des Wundgebiets mit Blut, Sauerstoff, und Nährstoffen. Endothelzellen wandern ein und durchwachsen unter Bildung neuer Blutgefäße in einem reich verzweigten Netz die Fibrinmatrix. Der komplexe Prozess der Fibroplasie und der Angiogenese wird von Makrophagen durch kontinuierliche Freisetzung von Wachstumsfaktoren reguliert und stimuliert [80, 96].

Die Wundkontraktion bewirkt zudem eine aktive Annäherung der gesunden Wundränder zueinander und setzt einige Tage nach der Verletzung ein. Ermöglicht wird diese durch modifizierte Fibroblasten, den Myofibroblasten mit kontraktilen Eigenschaften [18].

Abschließend folgt die reparative Phase mit der Umwandlung von Granulationsgewebe zur Narbe. Das Gewebe verfestigt sich durch die fortlaufende Synthese von stabilem Kollagen und dessen Verflechtung zu dickeren Bündeln. Die Ausrichtung der Kollagenbündel wird dabei den lokalen und funktionellen Erfordernissen angepasst. Das Bindegewebe wird insgesamt gefäß- und zellärmer, die Dichte der komplex verflochtenen Kollagenfasern nimmt hingegen zu [96].

Am Ende steht der vollständige Verschluss der Wundoberfläche durch einen neuen Epithelrasen, der durch laterale Einwanderung von Keratinozyten vom Wundrand und von Hautanhangsgebilden (z.B. Haarfollikeln) und durch verstärkte Mitose der basalen Keratinozyten der Epidermis entsteht [67].

Die physiologische Wundheilung dauert in der Regel 2-3 Wochen. Unter pathologischen Bedingungen kann sie durch eine Vielzahl von Einflussfaktoren gestört oder verzögert werden. Zunächst spielt die Art, Größe und Lokalisation und das Ausmaß der

Keimbesiedelung eine wichtige Rolle. Wundheilungsstörungen können zum einen durch lokale Faktoren wie Austrocknung, Bewegung oder Druck im Wundgebiet, Ödem oder Vorschädigungen des Gewebes bedingt sein. Zum anderen haben auch Ernährungszustand, Stoffwechselstörungen, chronische Erkrankungen, Immunstatus und nicht zuletzt das Alter einen erheblichen Einfluss auf die Wundheilung. Außerdem können auch Medikamente wie Glukokortikoide oder Zytostatika die Wundheilung behindern. Wenn eine Wunde länger als 3 Wochen besteht, spricht man von einer komplizierten Wunde. Von einer chronischen Wunde spricht man, wenn sie nach mindestens 3 Monaten nicht abgeheilt ist [19].

Eine nichtinvasive Beurteilung von Wunden ist im klinischen Alltag von hohem Interesse und stellt eine besondere Herausforderung dar. Akkurates Monitoring und Quantifizierung der Wundheilung sind Voraussetzungen für Verbesserungsansätze. Ein Schwerpunkt liegt vor allem in der Vermeidung von Wundinfektionen und Beschleunigung der Reepithelialisierung. Eine Standardmethode zur nichtinvasiven Evaluierung des epidermalen Wundheilungsprozesses besteht in der Messung des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) [7, 58, 79]. Dieser Ansatz basiert auf der Tatsache, dass bei Wunden die Barrierefunktion der Epidermis gestört ist und dadurch die Permeabilität für Wasser im Vergleich zu intakter Haut erhöht ist [72]. Vorteilhaft ist, dass der Wundheilungsprozess mit dieser Methode beliebig oft und quantitativ messbar ist. Ein entscheidender Nachteil besteht aber darin, dass die Messungen von konstanten Bedingungen der Umgebung und der Wunde selbst abhängen. Bei frischen Wunden in der exsudativen Phase kann diese Methode nicht angewandt werden. Zudem stören topisch applizierte Substanzen wie Wundsalben die Messungen [17]. Alternative, nichtinvasive Methoden stellen bildgebende, in-vivo Analysen mittels Ultraschall, konfokaler Lasermikroskopie oder optischer Kohärenztomographie dar [1, 15, 17]. Mithilfe dieser Verfahren kann Hautgewebe räumlich und zeitlich auf subzellulärer und zellulärer Ebene analysiert werden.

1.4 Bildgebende, optische Methoden

Die klinische Beurteilung der Haut erfolgt im Wesentlichen visuell und palpatorisch. Diese ist aber von vielen Faktoren wie Hautfarbe, Hautspannung oder Hydratationszustand und insbesondere vom subjektiven Eindruck des Untersuchers abhängig. Somit gestaltet sich

eine Quantifizierung, Vergleichbarkeit und Verlaufsbeobachtung sehr schwierig [89]. Mittels Auflichtmikroskopie können insbesondere pigmentierte Hautveränderungen in 10facher Vergrößerung sehr einfach und nichtinvasiv beurteilt werden. Daneben stellt die histopathologische Untersuchung im klinischen Alltag nach wie vor einen Goldstandard dar, nichtsdestotrotz ist die Probenentnahme invasiv und traumatisiert ihrerseits die Haut. Daher wurden sogenannte Bioengineering-Verfahren entwickelt, deren Faszination darin liegt, dass „lebendige“ Haut untersucht werden kann. In Zukunft kann die akkurate, nichtinvasive Bildgebung in der Dermatologie einen enormen klinischen Einfluss gewinnen. Nicht nur Hautbiopsien und die damit verbundenen Kosten und Risiken für Patienten könnten eingespart werden, sondern auch die Therapieplanung könnte von einer erleichterten Diagnose am Krankenbett profitieren. Nichtinvasive, optische Methoden sind berührungslos und schmerzfrei, so dass die Messung einer identischen, Hautstelle beliebig oft wiederholt werden kann. Es wird ermöglicht, funktionelle, biophysikalische und morphologische Eigenschaften der Haut objektiv zu erfassen, zu quantifizieren und damit vergleichbar zu machen [34].

In der letzten Dekade haben vor allem die konfokale Laserscanmikroskopie (KLSM), die optische Kohärenztomographie (OCT) und der Hochfrequenzultraschall großes Potential für die Bildgebung der menschlichen Haut in vivo gezeigt. Ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen Methoden besteht in der Ausrichtung der Bilder und deren Auflösungsvermögen. Während die Eindringtiefe der OCT im Vergleich zur KLSM wesentlich höher ist, ist bei der OCT eine Auflösung auf Einzelzell-Ebene nicht möglich (s. Abb. 3). Die KLSM liefert horizontale Schnittbilder parallel zur Hautoberfläche, die OCT hingegen vertikale Tiefenschnittbilder der Haut, analog zum Ultraschall. Aufgrund der unterschiedlichen Messeigenschaften ist vor allem die Methodenkombination verschiedener optischer Techniken vielversprechend, in der die jeweiligen Vorteile vereint werden können und eine umfassende Beurteilung einer Hautveränderung möglich wird [91]. In dieser Studie wurden die konfokale Laserscanmikroskopie, die optische Kohärenztomographie und die Profilometrie zur Verlaufsbeobachtung von Wundheilung nach Laserbehandlung evaluiert.

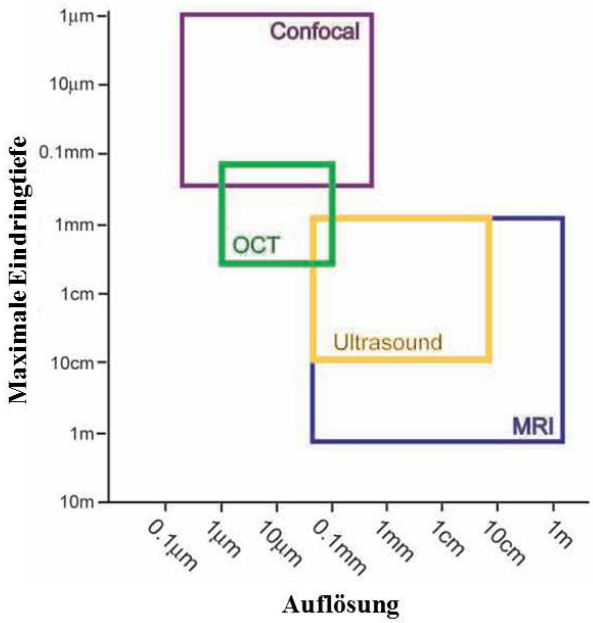


Abb. 3: Vergleich der Eindringtiefe und der Auflösung zwischen verschiedenen, gängigen bildgebenden Verfahren (modifiziert aus [86])

1.4.1 Konfokale Laserscanmikroskopie

Das Prinzip der konfokalen Laserscanmikroskopie (KLSM) wurde im Jahre 1957 vom Amerikaner Marvin Minsky entwickelt [60]. Rajadhyaksha et al. beschrieben im Jahre 1995 erstmals die Anwendung dieser Technik für die Bildgebung der Haut [74]. In den vergangenen Jahren wurden große Fortschritte in der Bildqualität und der klinischen Anwendbarkeit erzielt. Im Rahmen der technischen Entwicklungen erweist sich die KLSM als Meilenstein hochauflösender, bildgebender Verfahren [75]. Diese Technik erlaubt die nichtinvasive Bildgebung der Haut in zellulärer Auflösung – vergleichbar mit einer „optischen Biopsie in Echtzeit“.

Das kommerziell erhältliche Laserscan-Mikroskop ist mit einem Diodenlaser mit einer Wellenlänge im nahen Infrarotbereich (830 nm) ausgestattet. Da die Laserenergie auf Gewebsebene weniger als 30 mW beträgt, besteht keine Gefahr für das zu untersuchende Gewebe und für das menschliche Auge [6].

Um konfokale Bilder zu generieren, wird der Laserstrahl über eine zwischengeschaltete Optik und einen Strahlteiler (Beamsplitter) fokussiert. Dadurch wird der Laserstrahl punktförmig auf das zu untersuchende Gewebe projiziert. Nachdem der Laserstrahl von der Haut reflektiert wurde, wandert er zurück durch den Strahlteiler und trifft auf den Detektor

(s. Abb. 4). Dabei liegen die Lichtquelle, der beleuchtete Spot auf der Haut und die Blendenöffnung des Detektors auf optisch konjugierten Ebenen – sie stehen konfokal zueinander [56].

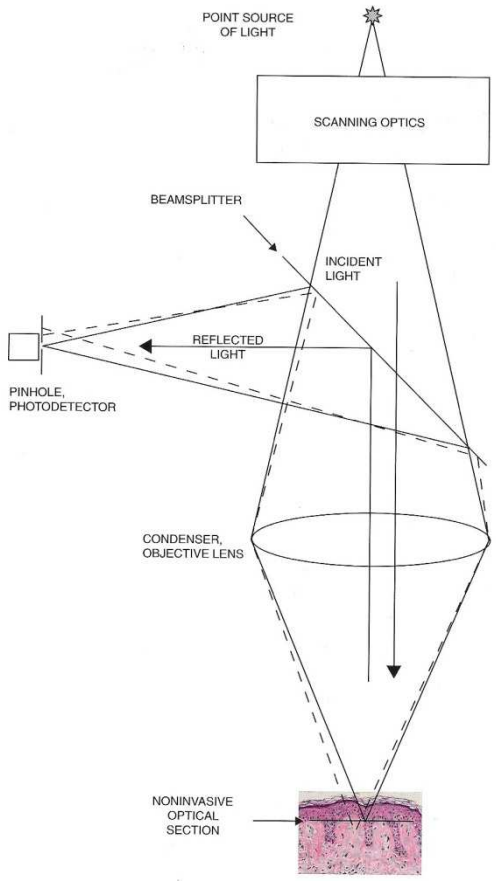


Abb. 4: Schematische Skizze eines konfokalen Laserscanmikroskops: Prinzip der punktuellen Beleuchtung und Detektion (aus [29])

Bei der konventionellen Mikroskopie tragen neben dem emittierten Licht aus der Fokusebene auch alle Photonen, die aus den Ebenen darüber und darunter stammen, zur Bildgebung bei und verringern die Bildqualität. Dies ist bei der KLSM verbessert, da nicht-fokussierte Ebenen durch den Gebrauch einer Lochblende vor dem Detektor geblockt werden. So wird immer nur ein Bildpunkt erfasst. Durch das Herausfiltern von reflektiertem Licht resultieren der hohe Kontrast und die gute Detailauflösung dieses Verfahrens. Die Dicke des optischen Schnittes hängt dabei vom Durchmesser der Lochblende und von der numerischen Apertur der Objektivlinse ab. Die laterale Auflösung liegt im Bereich von 0,5-1 µm, so dass Strukturen bis auf zelluläre Ebene dargestellt werden können. Die axiale Auflösung mit 3-5 µm ist ähnlich der Schichtdicke von histologischen Untersuchungen. Um eine Aufnahme eines größeren Bereichs zu erzeugen,

wird das Objekt in x- und y-Richtung abgerastert. Der Strahlengang wird dabei mit Hilfe von galvanometrischen Scanspiegeln sequentiell verschoben, ohne dabei das Untersuchungsobjekt zu bewegen. Zusätzlich kann die Fokusebene in z-Richtung (oben/unten) verschoben werden, so dass verschiedene Schichten parallel zur Oberfläche abgebildet werden können [75]. Die Eindringtiefe liegt bei etwa 250-300 µm (abhängig vom Gewebe) und beschränkt sich daher auf epidermale und oberflächlich dermale Prozesse [6]. Im Gegensatz zur konventionellen Histologie entstehen keine vertikalen, sondern horizontale Schnittbilder parallel zur superfiziellen Oberfläche, so dass sich eine „en-face“-Ansicht ergibt [29, 73].

Der Mechanismus des hellen Kontrasts in den konfokalen Bildern beruht auf der Reflektion von Licht (Reflexionsmodus). In den grauskalierten Bildern erscheinen Strukturen hell bzw. weiß, wenn ihre Komponenten im Vergleich zur Umgebung einen hohen Brechungsindex aufweisen oder wenn sie sich im verwendeten Wellenlängenbereich als starke Reflektoren erweisen. Beim reflektierenden Verfahren sind vor allem Melanin, Kollagen und Keratin natürliche Kontrastspender. Folglich lassen sich insbesondere pigmentierte Hautläsionen gut darstellen [29, 74].

Um konfokale Bilder zu bewerten, ist die Kenntnis der Topographie der Haut essenziell. Mithilfe der KLSM ist es möglich, epidermale Schichten anhand von architektonischen und zytologischen Merkmalen, sowie anhand der Lokalisation und Tiefe zu unterscheiden [29]:

Das Stratum corneum ist die oberflächlichste Schicht der Epidermis und kommt in den konfokalen Bildern als stark refraktiver Verband aus 20-30 µm großen, kernlosen und polygonalen Korneozyten zur Darstellung. Die für die Haut typischen Fältchen und Furchen erscheinen als dunkle Linien zwischen Verbänden von Korneozyten.

Als nächste Schicht folgt das Stratum granulosum, bestehend aus 2-4 Zelllagen mit einer Einzelzellgröße von etwa 20-25 µm. Die zentralen Zellkerne erscheinen oval-rundlich und dunkel, umgeben von einem schmalen, hellen Zytoplasmaring [40].

Darunter liegt das Stratum spinosum mit etwas kleineren, polygonalen Keratinozyten mit einer Größe von 15-20 µm. Sie sind typischerweise in einem Honigwabenmuster angeordnet.

Die Basalzellschicht variiert in ihrer Reflektivität abhängig vom individuellen Melaningehalt, entsprechend den Lichttypen nach Fitzpatrick. Die Größe der Basalzellen liegt bei 10-12 µm [6].

An der dermoepidermalen Junktionszone (DEJ) sind Epidermis und Dermis verbunden.

Die Dermis formt hier fingerförmige Fortsätze, die sogenannten Papillen, in die Epidermis. In den konfokalen Bildern erscheinen die dermalen Papillen als dunkle Bereiche mit Kapillarschlingen und gering refraktivem Kollagen, umgeben von einem Ring von basalen Keratinozyten. Bei hellhäutigen Individuen können diese Papillenringe oft nicht visualisiert werden, wohingegen bei dunkelhäutigen Individuen die Papillen von hellen Ringen aus gut abgrenzbaren Keratinozyten umgeben sind.
In der papillären Dermis sind die mäßig reflektierenden Kollagenfasern in einem feinen Netz, in der retikulären Dermis eher in dickeren, heller reflektierenden Bündeln angeordnet [29].
Außerdem lassen sich in den konfokalen Bildern auch Hautanhangsgebilde, wie Haarfollikel, Talgdrüsen und Ausführungsgänge ekkriner Schweißdrüsen differenzieren.

Besonders etabliert hat sich die KLSM in der Differenzialdiagnose pigmentierter, melanozytärer Nävi und deren Abgrenzung zum malignen Melanom [25, 68, 93]. Auch für die Diagnostik und Therapiekontrolle von Basalzellkarzinomen, aktinischen Keratosen und anderen epithelialen Tumoren wurde diese Technik erfolgreich angewandt [30, 78]. Außerdem gibt es eine Vielzahl an weiteren Einsatzmöglichkeiten, wie die in-vivo Untersuchung entzündlicher Dermatosen [5], die Erregerdiagnostik [52] und die Objektivierung und Quantifizierung von Therapieeffekten in der kosmetischen Forschung [28, 97].

In vielen Studien ergab sich eine hohe Aussagekraft der KLSM, auch Wundheilungsprozesse in vivo zu charakterisieren. Czaika et al. konnten den Prozess der Neuformation des Stratum corneum bei standardisierten Wunden nach der Saugblasentechnik semiquantitativ beschreiben [17].
Die KLSM konnte zudem neue Einblicke in das therapeutische Potential von topisch applizierten Arzneimitteln auf den Wundheilungsprozess ermöglichen [48].
Altintas et al. gelang mithilfe der KLSM die Unterscheidung von oberflächlich und tief zweitgradigen Verbrennungswunden, indem das Ausmaß der Zerstörung der Basalzellschicht visualisiert wurde [3].
In einer anderen Studie von Liu et al. konnte der Heilungsprozess von laserinduzierten, mikroskopischen Läsionen in den konfokalen Bildern als dynamischer Prozess visualisiert und strukturelle Veränderungen im Verlauf quantifiziert werden. Durch Ermittlung eines tiefenabhängigen Intensitätsprofils konnten der Wundbereich selbst, der thermische Umgebungsschaden und normale Haut unterschieden werden [51].

In einer kürzlich publizierten KLSM-Studie von Longo et.al konnten die Langzeiteffekte einer fraktionierten Laserbehandlung im Sinne eines noch nach 3 Monaten anhaltenden Kollagen-Remodellings erstmals in vivo evaluiert werden [53].

1.4.2 Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) entwickelte sich seit Ende der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts und stellt somit eine relativ junge optische Methode dar [39]. Das Prinzip ist vergleichbar mit der Hochfrequenzsonographie. Anstelle von longitudinalen Schallwellen werden Lichtwellen zur Bildgebung genutzt. Die OCT hat als diagnostisches Mittel anfänglich vor allem in der Ophthalmologie für die nichtinvasive Vermessung des vorderen Augenabschnitts Anwendung gefunden [21].
Bei der Anwendung in der Dermatologie hingegen ergeben sich im Vergleich zum Auge starke Streuungsphänomene durch unterschiedliche Brechungsindizes der Haut. Darüber hinaus bedingt der hohe Gehalt an Hämoglobin und Melanin der Haut eine stärkere Absorption des Lichtes. Die neue Technik wurde den Gegebenheiten der Haut als undurchsichtigem Medium mehr und mehr angepasst. Tearney et al. nutzten beispielsweise längere Wellenlängen, um in der Haut bessere Eindringtiefen zu erreichen [84].

Die Technik der OCT basiert auf dem Prinzip der Weißlichtinterferometrie, welches die Interferenz breitbandigen Lichtes ausnutzt. Voraussetzung für die Beobachtung der Interferenzfähigkeit von Wellen ist deren Kohärenz. Zwei Teilwellen sind zueinander kohärent, wenn zwischen ihnen über eine bestimmte Entfernung oder einen bestimmten Zeitraum eine feste Phasenbeziehung besteht. Das zentrale Element einer interferometrischen Anordnung ist der Strahlteiler, mit dem die Teilung einer optischen Welle, die einer einzigen Lichtquelle entstammt, in zwei interferenzfähige, getrennte Teilwellen ermöglicht wird. Interferenz entsteht dabei nur, wenn die Weglängendifferenz der Strahlbündel kleiner als die Kohärenzlänge der Lichtquelle ist. Diese ist bei Weißlicht in der Größenordnung der Wellenlänge [59].
Für die OCT werden Lichtquellen mit Wellenlängen im nahen Infrarotbereich von 800 bis 1300 nm verwendet. In diesem sogenannten „diagnostischen Fenster“ der Haut kann der Lichtstrahl durch geringe Absorption bis in eine Tiefe von 1 bis 1,5 mm eindringen. Die Bildqualität wird hier wesentlich von optischen Inhomogenitäten und Hintergrundrauschen beeinflusst, was aber durch Anpassung des Dynamikbereichs und der Ausgangsleistung des

Systems für Hautuntersuchungen optimiert werden konnte. Als Lichtquellen eignen sich Superlumineszenzdioden (SLD) mit einer geringen Kohärenzlänge von etwa 15 µm. Die axiale Auflösung hängt dabei direkt von der Kohärenzlänge des verwendeten Lichts ab. Die laterale Auflösung wird hingegen von der numerischen Apertur der Linse, welche den Fokusdurchmesser des Lichtstrahls vorgibt, und von der Abtastrate bestimmt. Beide Werte liegen bei konventionellen OCT-Geräten derzeit bei etwa 15 µm.

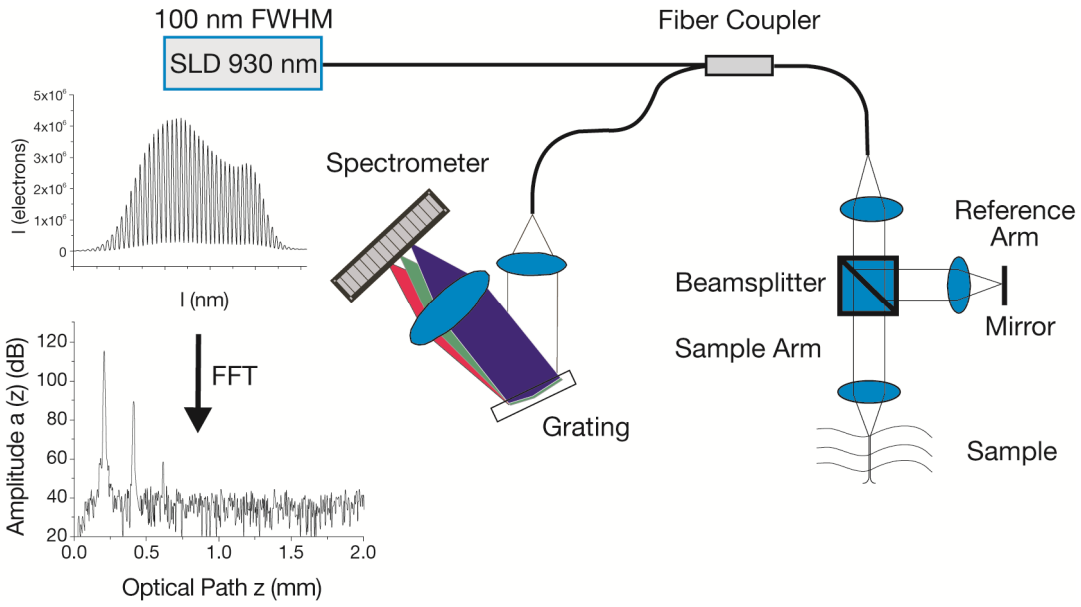


Abb. 5: Prinzipskizze der optischen Kohärenztomographie (aus [71])

Im Michelson-Interferometer wird das Licht mit Hilfe eines teilverspiegelten Strahlteilers über optische Fasern in einen Proben- und einen Referenzstrahl aufgespalten (s. Abb. 5). Der Referenzstrahl wird von einem scannenden Spiegelsystem reflektiert. Der Probenstrahl trifft auf das zu untersuchende Gewebe und wird von dort zurückgestreut und mit dem Referenzstrahl abgeglichen. Dieser kann nur innerhalb der Kohärenzlänge mit dem Referenzstrahl interferieren. Durch Interferenzmodulierung ergeben sich Informationen über die optische Wellenlängenverteilung des Probestrahls und damit über die tiefenabhängige Reflexion. Zum einen kann die Interferenz der einzelnen spektralen Komponenten erfasst werden, wobei man vom Signal im Frequenzbereich spricht (*frequency domain* OCT). Mittels Fourier-Transformation des Interferenzmusters wird ein Tiefenprofil aus den Amplituden der Einzelsignale (A-Scan) des beleuchteten Fokus in der Haut berechnet. Die Intensität der Amplitude wird mittels logarithmischer Signalverstärkung als Grauwert überführt. Zum anderen kann auch kontinuierlich die Intensität der Interferenz durch Längenveränderung des Referenzarms gemessen werden.

Man spricht dann vom Signal im Zeitbereich (*time domain* OCT).
Eine laterale Strahlablenkung über die Probe ermöglicht eine Aufnahme von Schnittbildern (B-Scan) oder Volumenstapels (C-Scan), die einen Hautausschnitt von wenigen Millimetern Länge, in diesem Fall 4 mm, repräsentieren. Eine ausreichend hohe Scan-Frequenz von ca. 100 Hz ermöglicht eine Bildgebung in Echtzeit, die nur geringfügig von Artefakten infolge feiner Bewegungen in der Haut beeinflusst wird.
Neben der rein morphologischen Beurteilung der Aufnahmen lassen sich als quantifizierbare Parameter auch Brechungsindizes in verschiedenen Tiefen berechnen. Prinzipiell entsteht der Bildkontrast der OCT-Bilder durch eine Kombination von Absorption und Streuung von Licht im menschlichen Gewebe. Ein einfallender Lichtstrahl wird vom Gewebe durch Streuung und Absorption abgeschwächt. Er wird von der abgebildeten Gewebestruktur zurückgestreut und beim Austritt aus dem Gewebe wiederum abgeschwächt. Nach dem Lambert-Beer´schen Gesetz verhält sich die Abschwächung von Licht im Gewebe exponentiell. Da sich die Lichtabschwächung im Gewebe im Vergleich zur Luft aufgrund von stärkerer Brechung unterscheidet, müssen die Dimensionen korrigiert werden und durch den Brechungsindex der Haut, der bei etwa 1,4 liegt, dividiert werden. Da im nahen Infrarotbereich der Absorptionskoeffizient im Gewebe sehr viel geringer ist als der Streukoeffizient, verhält sich die exponentielle Lichtabschwächung annähernd proportional zum Streukoeffizienten. Indem man das vom OCT detektierte exponentielle Profil der Lichtabschwächung analysiert, erhält man Informationen über die Streueigenschaften des Gewebes. Hierbei scheint besonders die Verteilung, Größe, Dichte und Orientierung von Gewebepartikeln eine Rolle zu spielen, mehr als zum Beispiel der Pigmentgehalt [24, 90, 91].

Die OCT hat sich in den letzten Jahren zu einer etablierten Methode für die experimentelle Bildgebung und Differenzierung der oberen Hautschichten in vivo entwickelt. Das Reflektionsverhalten der Haut führt zu einem Signalintensitätspeak an der Oberfläche. Das Stratum corneum mit seinen Schweißdrüsen lässt sich nur an der palmaren und plantaren Hand als oberflächliche, dicke und schwach streuende Schicht abgrenzen. Ein zweiter Peak ergibt sich im gemittelten A-Scan-Bild beim Übergang der Epidermis zur oberen Dermis (s. Abb. 6). Die Epidermisdicke kann anhand des Abstandes zwischen den Peaks annäherungsweise berechnet werden [62, 90]. Der quantitative Effekt von Alter, Geschlecht, Hauttyp und anatomischer Lokalisation auf die Epidermisdicke wurde mit Hilfe der OCT veranschaulicht [23].

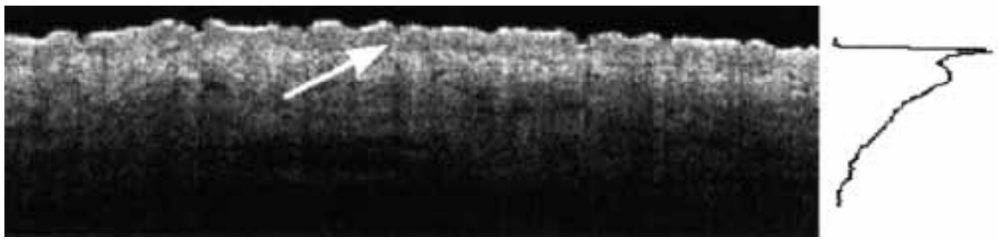


Abb. 6: Gesunde Haut des Unterarms im OCT-Bild (4 mm x 1,3 mm), rechts daneben gemittelter A-Scan. Der erste Peak entspricht dem Eintrittssignal, der zweite der stärkeren Reflektivität der oberen Dermis (aus [90].

Frühere Studien konnten den Wert der OCT in der Verlaufsbeobachtung inflammatorischer Erkrankungen und auch in der Bewertung von Therapieeffekten demonstrieren. Im Rahmen einer Studie zum Kontaktekzem führten entzündliche Infiltrate und ein Ödem der Dermis zu einem verminderten Lichtabschwächungskoeffizienten. Bei psoriatischer Haut konnte die Schwere der Erkrankung anhand der verdickten Epidermis und der verminderten dermalen Reflektivität quantifiziert werden, korrespondierend zur epidermalen Hyperproliferation und zum dermalen Ödem [64, 69, 92].

Bei blasenbildenden Autoimmunerkrankungen ließen sich intra- bzw. subepidermale Blasen mit Hilfe der OCT gut abgrenzen [61].

Die OCT erwies sich überdies als wertvolle Methode für die Evaluierung der Hautatrophie und ihrer Reversibilität unter topischer Glukokortikoid-Therapie. Dabei korrelierten die Ergebnisse mit der jeweiligen Wirkstärke des Glukokortikoids [16].

Darüber hinaus eignet sie sich zur Diagnostik und Kontrolle von Präkanzerosen und oberflächlichen, epithelialen Hauttumoren wie Basalzellkarzinomen, jedoch bisher nicht zur Differenzialdiagnose von Pigmenttumoren [91].

Bei einer Studie zur Diagnostik einer Onychomykose konnten Pilzelemente als signalreichere Strukturen in der strukturell veränderten Nagelplatte nachgewiesen werden [77].

Auch bei der Beurteilung der Wundheilung der Haut ergab sich großes Potential für die OCT: Wichtige Kennzeichen der Wundheilung wie z.B. Wundgröße, epidermale Migration und Reepithelialisierung, Neuformation der dermoepidermalen Junktionszone und Blasenbildung konnten identifiziert werden [15, 81, 98]. Mit der Polarisations-sensitiven OCT, mit der die Integrität der Dermis aufgrund der Doppelbrechung der Kollagenfasern beurteilt wird, konnte der thermale Schaden in einer Verbrennungswunde quantifiziert werden [70].

1.4.3 Profilometrie

Oberflächen besitzen eine Makrostruktur, die durch die grobe Form und die Welligkeit gegeben ist, und eine Mikrostruktur, die eigentliche Rauigkeit. Die Rauigkeit der menschlichen Hautoberfläche wird durch Leisten, Felder, Falten und Furchen, sowie von Hautanhangsgebilden geprägt. Diese Oberflächenmerkmale lassen sich in Form eines Profils mit standardisierten Rauheitskenngrößen berechnen [89]. Bei den mechanischen Profilometern wird ein Abdruck der Hautoberfläche mit einem Stift abgetastet und die feinen Bewegungen aufgezeichnet. Insbesondere die digitale Streifenprojektion mit Mikrospiegeln hat sich zur berührungslosen, schnellen Vermessung der Hautoberfläche in vivo bewährt. Das Prinzip besteht in der strukturierten Beleuchtung des Messobjektes mit linienförmigen Lichtstreifen. Die Ablenkung der auf dem Messobjekt projizierten Lichtstreifen durch Höhenunterschiede wird registriert und bildanalytisch ausgewertet [94]. Die zu projizierenden Streifenmuster werden im Messrechner generiert, über einen digitalen Datenprojektor auf das Messobjekt projiziert und mithilfe einer CCD-Aufnahmekamera dem Mess- bzw. Auswertesystem wieder zugeführt. Auf diese Weise besteht ein geschlossener Kreislauf für den gesamten Messprozess, wodurch eine hohe Messgenauigkeit erzielt werden kann. Neben dem Vermessen der Oberflächenrauigkeit kann ein dreidimensionales Bild der mikrotopographischen Struktur der Haut rekonstruiert werden [41].

Die Profilometrie eignet sich besonders für die nichtinvasive Untersuchung von Hautveränderungen, die mit einer Zunahme oder Abnahme der Hautrauigkeit einhergehen. Beispielsweise erwies sich dieses Verfahren als sehr nützlich für die Objektivierung von Effekten von Kosmetika und Topika. Für die Beurteilung von Narben wurde dieses Verfahren als valide und verlässlich bewertet [11]. So konnten auch Therapieeffekte einer fraktionierten CO_2-Laserbehandlung bezüglich einer verringerten Narbentiefe objektiv erfasst werden [14]. Außerdem konnten entzündliche Hauterkrankungen wie die Psoriasis oder das atopische Ekzem nichtinvasiv untersucht werden [33, 63].

1.5 Zielsetzung

Die fraktionierte Photothermolyse als Standardbehandlung für die altersgeschädigte Haut und Narben führt zu einer erhöhten Produktion von neuem Kollagen und zu einer konsekutiven Verbesserung von Hautton und –textur. Diese bemerkenswerte klinische Verbesserung des Hautbefundes gibt uns dazu Anlass, die Wundheilungsmechanismen als Antwort auf laserinduzierte Mikroläsionen zu untersuchen. Da derzeit vor allem Erkenntnisse durch invasive Biopsie-Entnahmen und histologische Untersuchungen gewonnen werden, besteht ein großer Bedarf, Verfahren für die nichtinvasive Evaluation des dynamischen Wundheilungsprozesses zu etablieren. Ziel unserer Studie ist es, den Nutzen der konfokalen Laserscanmikroskopie, optischen Kohärenztomographie und der Profilometrie als nichtinvasive optische Methoden bezüglich der Evaluation und Quantifizierung der Wundheilung nach fraktionierter Lasertherapie in vivo herauszustellen. Ferner soll in unserer Studie untersucht werden, inwieweit Unterschiede der Lasereffekte unter Verwendung zweier verschieden starker Laserenergien erkennbar sind. Die Wahl optimaler Behandlungsparameter ist Grundlage für ein zufriedenstellendes klinisches Ergebnis und minimiert den Schaden der umgebenden Haut.

2. Material und Methoden

2.1 Probanden

In dem Zeitraum vom 11.10.2010 bis 01.02.2011 nahmen insgesamt 20 hautgesunde Probanden an der Studie teil, nachdem sie nach ausführlicher Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis gegeben hatten (Patienteninformation und Einverständniserklärung im Anhang). Es handelte sich um 15 Frauen und 5 Männer im Alter zwischen 22 und 60 Jahren (Altersmedian 50,5 Jahre). Als Probanden kamen Personen über 18 Jahren mit gesunder Haut an der Unterarminnenseite in Frage. Als Ausschlusskriterien galten Infektionen, Hyper- oder Hypopigmentierungen, Narben, Operationen oder Hautreizungen im vorgesehenen Testareal, aktive Hauterkrankungen, schwere Allgemeinerkrankungen, interne Medikamente, die sich auf die Haut auswirken, Blutungsneigungen oder Infektionskrankheiten. Diese Kriterien wurden zu Beginn der Studie bei den Probanden explizit abgefragt und in einem Dokumentationsbogen festgehalten (Dokumentationsbogen im Anhang). Zusätzlich wurden demographische Probandendaten wie Geschlecht, Alter, Hauttyp, Allergien, Größe, Gewicht, Nikotin- und Alkoholkonsum erfragt. Eine Probandenversicherung wurde bei der Versicherungskammer Bayern in München abgeschlossen (HV 51444 8000).

2.2 Studienablauf

Die Studie wurde im September 2010 durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität München genehmigt (Projekt-Nr. 252-10).

2.2.1 CO_2-Laser

Zur Induktion standardisierter Läsionen wurde in dieser Studie der ablative CO_2-Laser QuadraLASE der Fa. CANDELA Laser (Deutschland) GmbH, Neu-Isenburg, im fraktionierten Modus verwendet. Die Wellenlänge des Lasers liegt bei 10600 nm.
Ein patentrechtlich geschütztes Scanner-Zubehörsystem erzeugt im fraktionierten Modus eine präzise Matrix von Mikrospots, die in die Haut eindringen. Der Quadrant-Pulsmechanismus ist die entsprechende Scanning-Methode und setzt auf der Haut Laserimpulse in einem wechselnden Gittermuster mit einem größtmöglichen zeitlichen

Abstand zwischen aufeinanderfolgenden Impulsen, um den Nebeneffekt der Hitzebildung zu minimieren [13]. Das Scan-Zubehör besteht aus einer elektronischen Komponente, die im Laser installiert ist, und dem Fokussierhandstück, das am Gelenkarm des Lasers befestigt wird. Bei diesem Lasergerät kann durch Modifikation der Handstücke zwischen einem Fokusdurchmesser von 180 µm und 300 µm gewählt werden. Über das Display des Lasergerätes können weitere Laserparameter mit Hilfe einer speziellen Scantechnologie manuell modifiziert werden (Tab. 2). Die Eindringtiefe der fraktionellen Ablation kann bei diesem CO_2-Lasergerät so durch Auswahl des Handstückes, Abstufung der Leistungsparameter und der Einwirkzeit variiert werden.

Tab. 2: Einstellparameter des CO_2- Lasersystems im fraktionierten Modus

Parameter	Spezifikationen	Studie
Objektivzusammenstellung bezüglich optische Spotgröße [µ]	180 bzw. 300	300
Form des Scanbereichs	Quadrat	Quadrat
Größe des Scanbereichs [mm]	6x6 bis 20x20	7x7
Flächenabdeckung [%]	5 - 40	10
Pulsdauer [ms]	2,5 bis 16	3,5
Laserleistung [Watt]	bis 30	8 und 16

Bei unserer Studie ergaben sich pro Testfeld durch die vordefinierten Laserparameter 7 x 7 mikroskopische Ablationszonen. Allerdings fehlte pro Testfeld immer ein zentraler Laserimpuls, wodurch somit 48 mikroskopische Wunden pro Testfeld entstanden, die in zueinander versetzten Reihen angeordnet waren. Wie dicht die Mikrospots gesetzt wurden, konnte durch die Variation der Flächenabdeckung oder „Coverage“ geregelt werden. Diese beschreibt den prozentualen Anteil der Ablationszonen an der Gesamtfläche des Testareals.

2.2.2 Behandlung der Probanden

Um das Ausmaß der Laserimpulse einzuschätzen, testeten wir die Lasereinstellungen vor der Behandlung der Probanden an einer Hydrokolloidplatte, einem Holzspatel und an verschiedenen Gemüsesorten und erstellten Aufnahmen mit den optischen, nichtinvasiven Messgeräten.

Bei allen Probanden wurden vor der Behandlung die Begrenzungen der 2 Testfelder am ventralen Unterarm mit einem Stift skizziert. Beide Testfelder waren im proximalen Drittel

der volaren Seite des Unterarms lokalisiert. Das erste Testfeld befand sich distal der Ellenbogenfalte, das zweite mit einem Abstand von ca. 1-2 cm distal des ersten Testfeldes (s. Abb. 7).

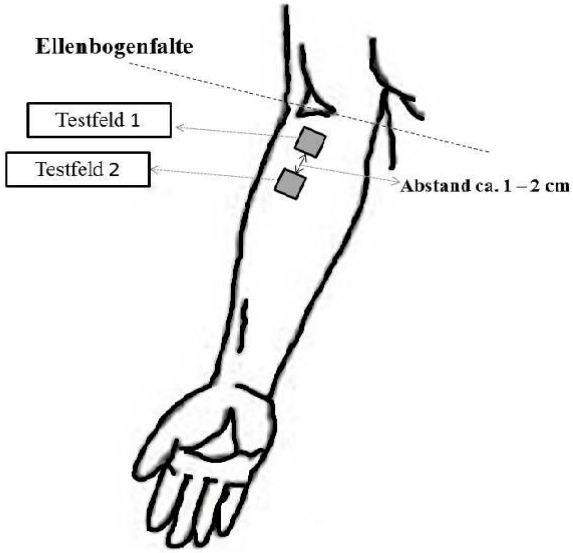


Abb. 7: Schematische Darstellung der Anordnung der Testfelder

Die Probanden wurden angewiesen, vor der Laserbehandlung keine Hautpflegemittel an der beschriebenen Stelle zu verwenden, da der Hydratisierungszustand der Haut die Eindringtiefe des Laserstrahls beeinflussen kann. Der zu behandelnde Unterarm der Probanden wurde auf einer ebenen Ablage stabil positioniert. Das Lasergerät verfügt über einen leichtgewichtigen Gelenkarm, der die genaue Ausrichtung des Scanbereichs auf das skizzierte Testfeld an der Unterarminnenseite der Probanden zuließ (s. Abb. 8). Der Behandlungsraum ist ein von außen gekennzeichneter Laserschutzbereich. Alle Personen, die sich in diesem Raum befanden, mussten eine spezielle Laserschutzbrille tragen.

Abb. 8: Laserbehandlung der Probanden (links) und ein Testfeld kurz nach der Laserbehandlung (rechts, aufgenommen mit der VivaScan-Makrokamera)

Vor dem Lasereingriff an der Haut der Probanden erfolgte ein Testdurchgang an einem Holzspatel, um die gewünschte Lasereinstellung nochmals zu kontrollieren. Nach Überprüfung der Laseremissionsindikatoren (rotes Lämpchen und Signalton) startete der Behandlungsdurchgang durch Auslösen mit einem Fußschalter. Das Lasern der Pulsfolge nach dem vordefinierten Scanmuster dauerte nur 1-2 Sekunden und endete automatisch nach Abschluss des Scans. Zunächst erfolgte die Laserbehandlung des ersten Testfeldes mit der geringeren Laserleistung von 8 Watt, um die Probanden an das leichte Hautprickeln während der Laserimpulse zu gewöhnen. Direkt im Anschluss wurde die Einstellung der Laserleistung manuell auf 16 Watt erhöht. Die Einstellung der anderen Laserparameter blieb unverändert (s. Tab. 2). Nach einem erneuten Testdurchgang am Holzspatel wurde das zweite Testfeld behandelt.

Die Probanden wurden chronologisch nach Zeitpunkt ihres Teilnahmeentschlusses zur Studie durchnummeriert. Für die Randomisierung der Studie erfolgte bei den Probanden 01 bis 10 die Laserbehandlung des proximalen Testfeldes mit 8 Watt und die des distalen Testfeldes mit 16 Watt und die Reihen der mikroskopischen Ablationszonen waren senkrecht zur Ellenbogenfalte ausgerichtet. Bei den Probanden 11 bis 20 wurden die Testfelder genau umgekehrt behandelt und die Ausrichtung der Reihen war parallel zur Ellenbogenfalte. Für jedes Testfeld erfolgte bei allen Probanden ein einmaliger Laserdurchgang.

2.2.3 Messungen

Die Messungen mithilfe der nichtinvasiven, optischen Verfahren erfolgten vor der Laserbehandlung (=T0) und weitere Messungen 10-30 Minuten nach Laserbehandlung (=T1), sowie nach 1 Tag (=T2), nach 3 Tagen (=T3), nach 7 Tagen (=T4), nach 14 (=T5) und nach 21 Tagen (=T6). Die Probanden wurden dazu angehalten, vor den einzelnen Messungen die Testareale nicht durch Kratzen oder durch Auftragen von Externa zu manipulieren. Am Anfang jeder Messung wurden die Testareale mit einem Stift skizzenhaft umrandet, um die Messköpfe bei den Aufnahmen korrekt zu platzieren. Die Aufnahme mit dem konfokalen Lasermikroskop erfolgte als letzte, da hier ein Immersionsöl zwischen Haut und Messkopf angebracht werden musste. Möglicherweise könnte es durch dieses Öl zu einer Verfälschung der Bildqualität der anderen zwei Messgeräte kommen. Die Messungen erfolgten mit allen Geräten völlig schmerzfrei, in Echtzeit und nichtinvasiv.

2.3 Messgeräte

2.3.1 Konfokale Laserscanmikroskopie

Die konfokale Laserscanmikroskopie erlaubt eine schnelle, nichtinvasive Darstellung zellulärer Mikrostrukturen *in vivo*. In dieser Studie wurde das konfokale Laserscanmikroskop VivaScope 1500 (Lucid Inc, Henrietta, NY, USA) verwendet. Zum Messaufbau gehören ein Laserkopf mit Schwenkarm, ein Steuerungscomputer und Monitor, ein Messkomponentensatz und eine Makrokamera. Dieser Gerätetyp verfügt über einen Klasse-1M-Diodenlaser, der Licht mit einer im nahen Infrarotbereich liegenden Wellenlänge von 830 nm erzeugt. Um konfokale Bilder zu erzeugen, wird der Laserstrahl durch eine zwischen geschaltete Optik und einen Strahlteiler (Beamsplitter) auf das Hautareal gesandt. Von dort aus wird er wieder zurückreflektiert und trifft auf den Detektor (s. Abb. 9). „Konfokal“ bedeutet, dass die Lichtquelle, der Spot auf der Haut und die Blendenöffnung des Detektors auf optisch konjugierten Ebenen liegen. Die Bilder wurden im Reflektionsmodus aufgenommen. Der Bildkontrast wird demnach durch natürlich vorkommende Gewebekomponenten gegeben (vgl. Kap. 1.4.1).

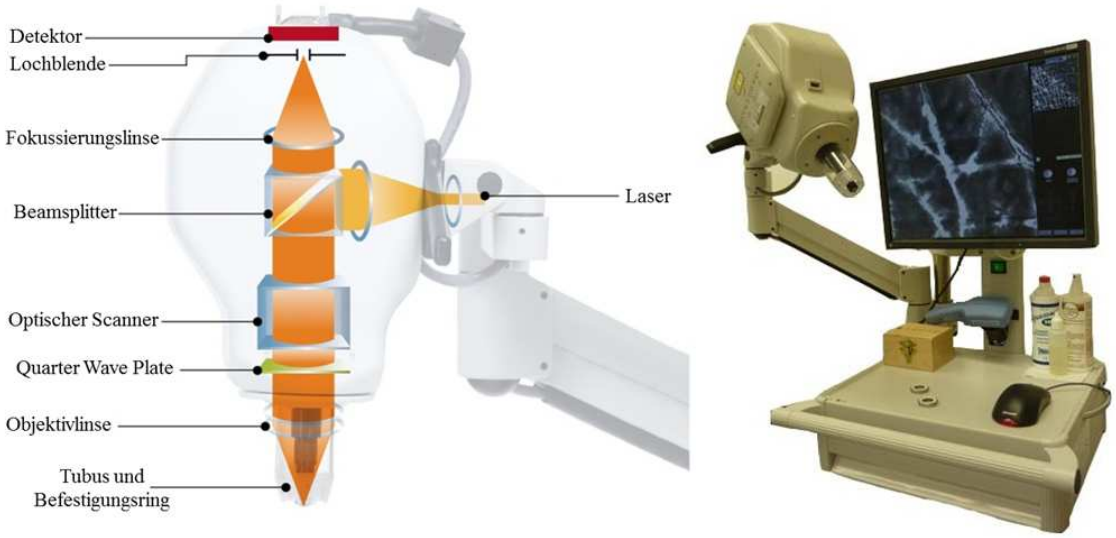


Abb. 9: Schema des Messkopfes (links, modifiziert aus [56]) des konfokalen Laserscanmikroskops VivaScope 1500 mit Foto (rechts)

Es entstehen optische Schnittbilder in der Horizontalebene (en face) mit einer Grauskalierung. Der Ansichtsbereich kommt auf einem hochauflösenden Bildschirm zu Geltung und stellt ein Feld von 500 µm x 500 µm dar. Die laterale Auflösung liegt bei diesem Gerät bei < 1,25 µm und die axiale Auflösung (Schichtdicke) bei < 5 µm im Zentrum des Bildfeldes. Die optische Eindringtiefe reicht etwa bis in das obere Stratum reticulare der Dermis. Eine spezielle Scansoftware ermöglicht neben der Aufnahme von Einzelbildern auch die Erstellung von Kollektionen konfokaler Bilder in horizontaler und vertikaler Richtung. Die „VivaBlock“-Funktion ermöglicht eine Ebenenaufnahme größerer Bereiche und erstellt eine Kollektion konfokaler Bilder, die in X- und Y-Richtung ähnlich einem Mosaik zusammengefügt werden. Ebenso gibt es auch die Möglichkeit einer Tiefenaufnahme, dem „VivaStack“. Bei dieser Aufnahmefunktion handelt es sich um eine vertikale Kollektion konfokaler Bilder, die durch Verschieben der Fokusebene in tiefere Schichten eine ausgewählte Stelle im Tiefenprofil (Z-Richtung) darstellt.

Vor Beginn der Messaufnahmen wurden die Probanden auf einer Liege bequem positioniert, so dass die Testareale am Unterarm mit dem Messkopf gut erreicht werden konnten. Zur Vorbereitung wurde ein Klebefenster an einem Edelstahl-Gewebering befestigt und nach Beträufeln mit etwas Immersionsöl auf die Haut angebracht. Die Messung begann mit dem Erstellen eines dermatoskopischen Bildes der Hautoberfläche mittels der Makro-Kamera „VivaCam“. Dieses diente später zur Navigation des Lasers im Testareal. Als Immersionsmedium zwischen Klebefenster und Objektivlinse diente

konventionelles Ultraschallgel. Abschließend wurde der Lasertubus auf dem Gewebering magnetisch arretiert und leicht angedrückt, um Verwackelungsartefakte zu minimieren.

Bei unserer Studie wurde pro Testfeld je ein 5 mm x 5 mm großer „VivaBlock“ auf Höhe der Epidermis, der dermoepidermalen Junktionszone und der Dermis aufgenommen. Außerdem wurde pro Testfeld ein „VivaStack“ von zwei mikroskopischen Ablationszonen mit einem Schichtabstand von 10 µm ab der Oberfläche bis in eine Tiefe von 200 µm erstellt.
Zunächst sollte die Größe der mikroskopischen Wunden im Zeitverlauf gemessen werden. Da mit dem konfokalen Mikroskop Vorgänge unterhalb der Hautoberfläche sehr gut dargestellt werden, wurde das Ausmaß der mikroskopischen Wunden in verschiedenen Schichten der Haut bestimmt. Mithilfe des „Durchmesser“-Messwerkzeuges des zugehörigen Software-Programmes „VivaScan“ wurden die Wunden auf Höhe der Epidermis, der dermoepidermalen Junktionszone und der Dermis vermessen. Um hierbei standardisiert vorzugehen, verwendeten wir die konfokalen Bilder aus den Tiefenscans („Stacks“) der Ablationszonen, da hier eine einzelne Ablationszone in gleichmäßigen Schritten von wenigen µm in die Tiefe verfolgt wird und die Abstände zwischen den Schnittbildern gleich sind. Wir wählten jeweils ein konfokales Bild zum Vermessen aus folgenden Hauttiefen (Z-Achse) ab Oberfläche (s. Abb. 10):

- Epidermis: 1. – 3. Bild im Stack (Tiefe ca. 10-30 µm)
- Dermoepidermale Junktionszone: 5. – 7. Bild im Stack (Tiefe ca. 50 – 70 µm)
- Obere Dermis: 9. – 11. Bild im Stack (Tiefe ca. 90 – 110 µm)

Mit Hilfe des Kreis-Messwerkzeuges des Analyseprogrammes „VivaScan“ wurde hierbei die rundliche Ablationszone zur Umgebung hin abgegrenzt und der maximale Durchmesser ermittelt.

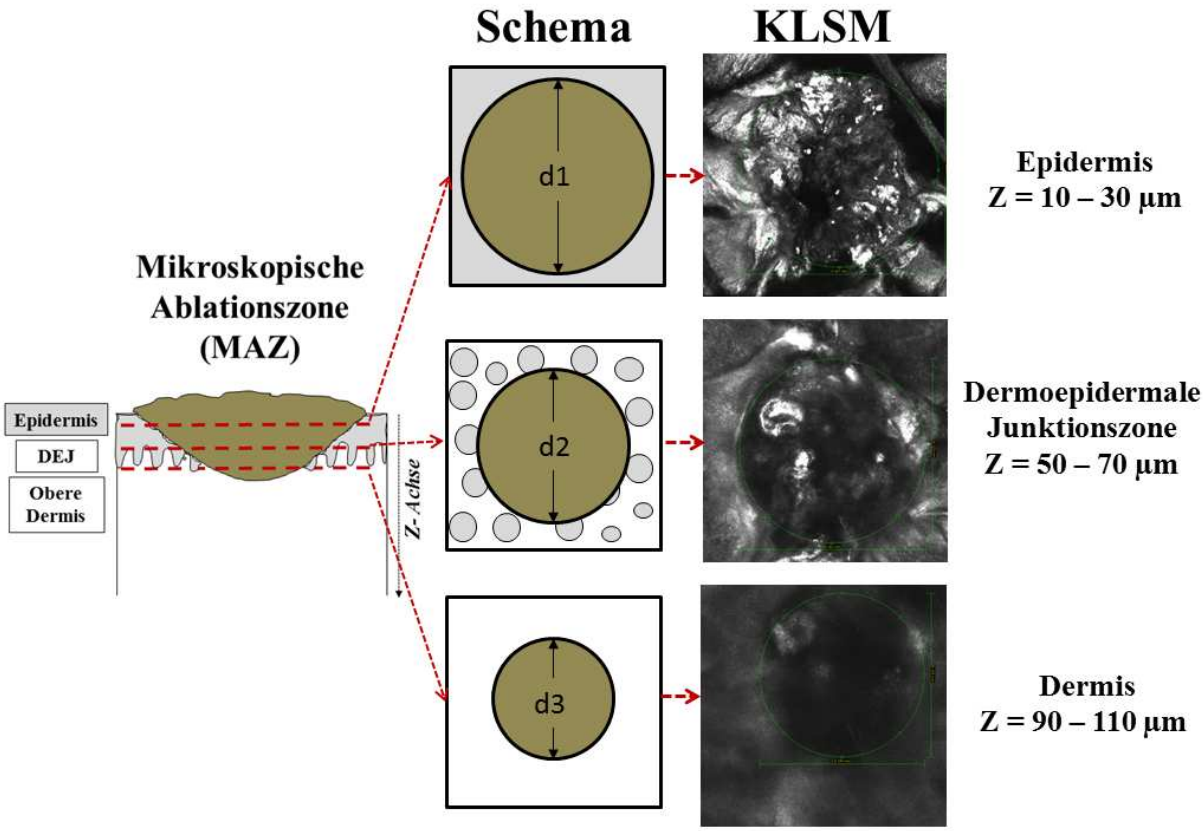


Abb. 10: Schematische Darstellung einer mikroskopischen Ablationszone mit schematischen Schnittbildern und korrespondierenden konfokalen Aufnahmen

Die 500 µm x 500 µm großen konfokalen Einzelbilder, die für die Durchmesserbestimmung ausgewählt wurden, analysierte ich weiterhin mit dem Bildbearbeitungsprogramm Image J. Mittels der Histogramm-Funktion ermittelte ich die totale Signalintensität des gesamten konfokalen Bildes („*tot*“) und die lokale Signalintensität („*loc*“) der Region, die zuvor mittels des Kreis-Messwerkzeuges als Ablationszone eingegrenzt wurde. Die Signalintensität gibt Aufschluss über das Reflektionsverhalten von Gewebsstrukturen. Das Histogramm visualisiert die Häufigkeitsverteilung der Grauwerte eines Bildbereichs. Die Grauwerte sind auf der x-Achse aufgetragen und reichen von 0 (schwarz) bis 256 (weiß). Die Höhe des Balkens über jedem einzelnen Grauwert beschreibt die Häufigkeit seines Vorkommens im Bild. Als Signalintensität definierten wir den mittleren Grauwert („Mean“) des Auswahlbereiches (s. Abb. 11).

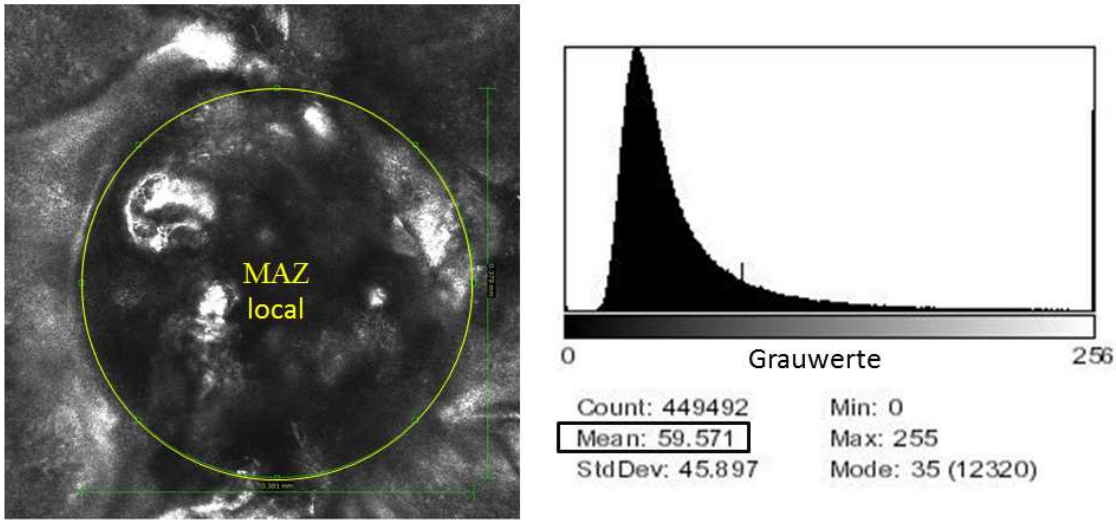


Abb. 11: Konfokales Einzelbild (0,5x0,5mm) einer Ablationszone (links) und Histogramm des Auswahlbereiches (rechts)

2.3.2 Optische Kohärenztomographie

In unserer Studie wurde das OCT-Gerät „Callisto“ der Thorlabs Lübeck AG verwendet. Hierbei handelt es sich um ein Spectral Radar OCT-Gerät, dessen Technologie die Messung von optischen Weglängenunterschieden erlaubt. Zur Bestimmung der optischen Eigenschaften von Gewebe wird die Reflexion und Streuung eines Lichtstrahls analysiert, wenn dieser ein bestimmtes Volumen einer Probe beleuchtet. Als Lichtquelle dient breitbandiges, kurzkohärentes Licht, das von einer Superlumineszenzdiode in der Basiseinheit (930 nm, 3 mW) mit einer spektralen Bandbreite von 50 nm erzeugt wird. Ein optischer Faserkoppler leitet das Licht zum Anwendungssystem im Handstück. Der ankommende Lichtstrahl trifft nach Parallelisierung des Strahlenverlaufs mit Hilfe eines Kollimators auf einen kubischen Strahlteiler, entsprechend einem Michelson-Interferometer, der das Licht in einen Proben- und Referenzarm aufteilt. Der Probenstrahl wird über zwei Galvospiegel gelenkt, um das Scannen in zwei Achsen zu ermöglichen. Das Scanobjektiv fokussiert den eingehenden Strahl in die Probe und leitet den reflektierten Strahl zur Faser zurück (s. Abb. 12).

Das Spektrometer in der Basiseinheit des Geräts detektiert die jeweilige Phasenverzögerung für jede Wellenlänge. Mit Hilfe einer Fourier-Transformation des ermittelten Interferogramms kann ein Tiefenprofil (A-Scan) erstellt werden. Um ein zweidimensionales Schnittbild zu erhalten, wird eine Serie von einzelnen Tiefenprofilen

durch laterales Scannen zusammengefügt (B-Scan).

Die Lichtquelle wird mit einem geringen Fokusdurchmesser fast senkrecht auf die Probe geführt, um ein Volumen mit nur geringer lateraler Ausdehnung zu beleuchten. Dies führt zu einer guten lateralen Auflösung von etwa 8 µm. Die axiale Auflösung in die Tiefe hängt von der spektralen Breite des verwendeten Lichts ab und beträgt hier < 7 µm bei einer maximalen Detektionstiefe von 1,6 mm ([87].

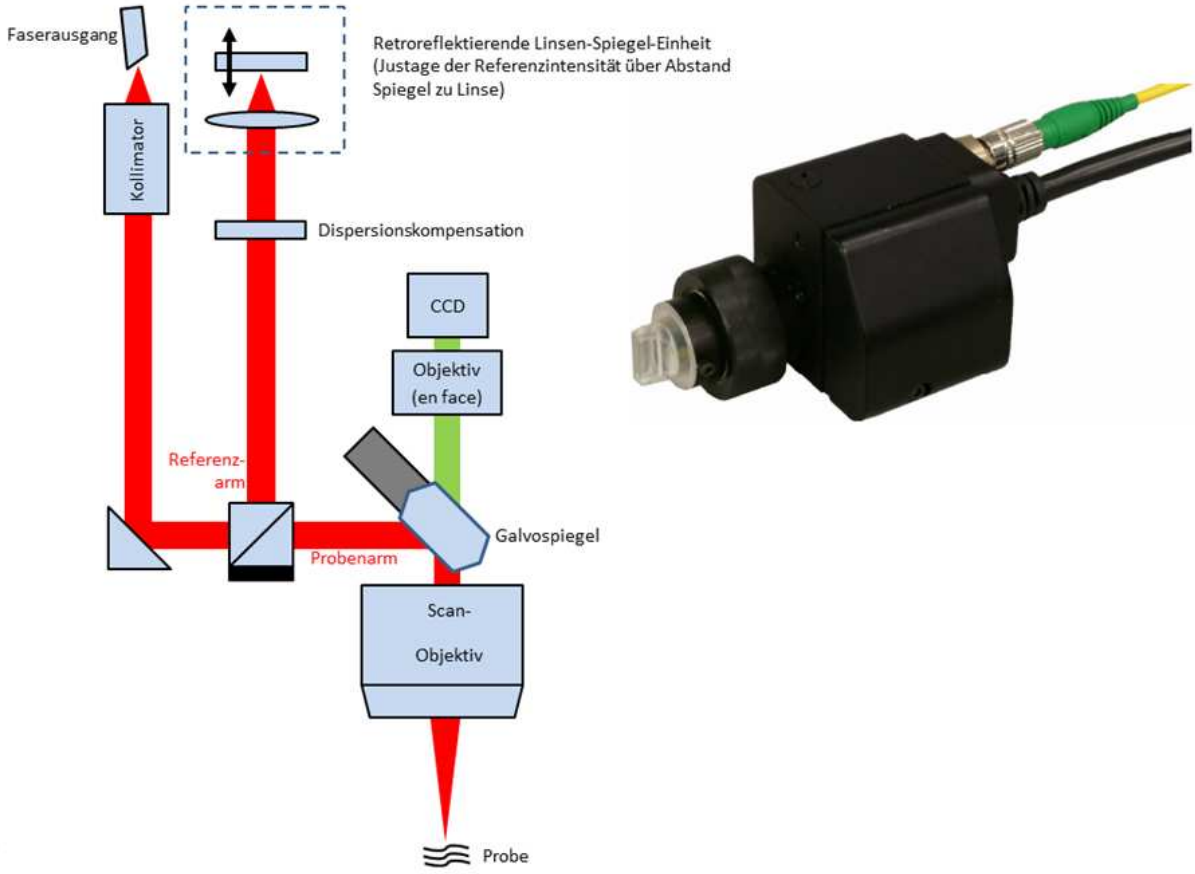


Abb. 12: Prinzipskizze (links) und Foto (rechts) des OCT-Handstücks (aus [87])

Die Messung erfolgt in vivo und völlig schmerzfrei. Dabei wird das flexible Handstück locker auf die zu untersuchende Hautpartie aufgesetzt. Ein Abstandshalter bringt die Hautoberfläche in eine reproduzierbare Fokusebene. Innerhalb weniger Sekunden entstehen axiale Schnittbilder mit einer lateralen Scanlänge von 4 mm. Eine CCD-Kamera im Handstück ermöglicht durch eine *en face* Aufsicht die genaue Ausrichtung des Handstücks auf das Testareal. Anhand des zugehörigen CCD-Kamerabildes konnte ich das Handstück so ausrichten, dass sich die mikroskopischen Wunden möglichst deutlich in der Schnittebene befanden. Pro Testareal wurden schließlich zwei B-Scan Bilder ausgewählt,

auf denen die mikroskopischen Ablationszonen gut erkennbar waren. Die Werte wurden für jedes Testareal entsprechend gemittelt.

Mit Hilfe des Softwareprogramms SR Derma Viewer konnte durch Positionieren von eingeblendeten Linien die Größe der Wunden in lateraler und vertikaler Richtung vermessen werden.

Darüber hinaus galt es zu untersuchen, wie sich die optischen Eigenschaften der oberen Dermis durch den Lasereingriff im Zeitverlauf verhalten. Hierzu wurde der OCT-Signalabfall µ [1/mm] ermittelt. Dieser Wert beschreibt den exponentiellen Signalabfall zur Basis e über den optischen Weg und wird maßgeblich von der Streuung des Gewebes beeinflusst.

$$\mathbf{I=I_0*e^{(-\mu sig*z)}}$$

Also besagt ein μ_{sig} von 10*1/mm, dass nach einem Millimeter die Intensität auf e^{-10}, also auf $4{,}5*10^{-5}$ abgefallen ist. Durch Eingrenzen der zu interessierenden Region durch vertikale und horizontale Cursors kann der gemittelte A-Scan in dieser Region durch eine theoretische Funktion angepasst werden und der Signalabfall µ in diesem Bereich berechnet werden.

Für die Auswertung der OCT-Bildung ging ich folgendermaßen vor:

Zunächst wurden für das ausgewählte, gesamte B-Scan-Bild mit einer Scanlänge von 4 mm die horizontalen Cursors angepasst. Der erste horizontale Cursor wurde dem Peak vom Übergang von Epidermis zur oberen Dermis im A-Scan angepasst. Von dort aus setzte ich den zweiten horizontalen Cursor unterhalb des ersten in einem Abstand von ca. 105-115 µm, um den Signalabfall im Bereich der oberen Dermis zu berechnen (s. Abb. 13). Durch Anpassen der vertikalen Cursors konnte der Signalabfall der oberen Dermis eines beliebigen Hautausschnitts aus dem B-Scan-Bild berechnet werden. Zum einen wurden die vertikalen Cursors an eine mikroskopische Ablationszone angepasst, um den lokalen Signalabfall µ der oberen Dermis zu ermitteln (s. Abb. 14). Zudem bestimmte ich auch den dermalen Signalabfall der Peripherie, angrenzend an eine Ablationszone mit einer horizontalen Breite von ca. 400 µm (s. Abb. 15).

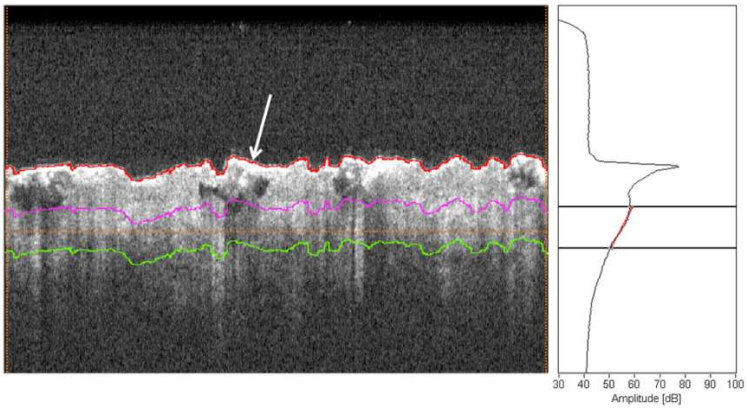


Abb. 13: B-Scan mit mikroskopischen Ablationszonen (Pfeil) links. Gemittelter A-Scan des gesamten Bereichs rechts: der erste Peak entspricht dem Eintrittssignal der Hautoberfläche, der zweite Peak dem Übergang von Epidermis zur oberen Dermis, der Abfall der Kurve zwischen den horizontalen Cursors entspricht dem Signalabfall μ und liegt hier bei 6,84/mm.

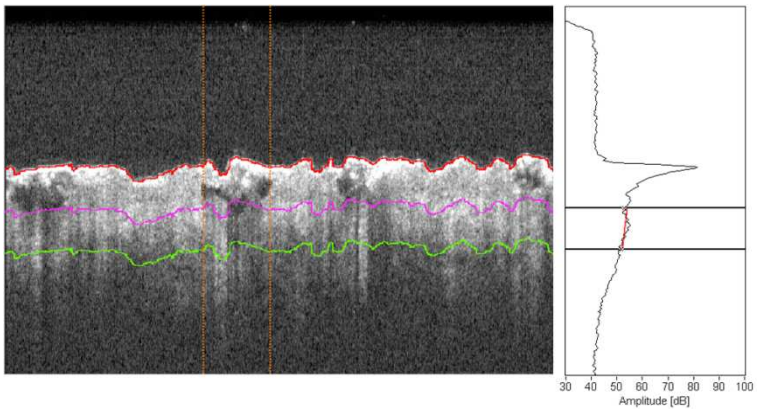


Abb. 14: B-Scan links: Eingrenzen der mikroskopischen Ablationszone mit den vertikalen Cursors. Gemittelter A-Scan der Auswahl rechts: lokaler Signalabfall der oberen Dermis liegt bei μ_{loc}=1,49/mm.

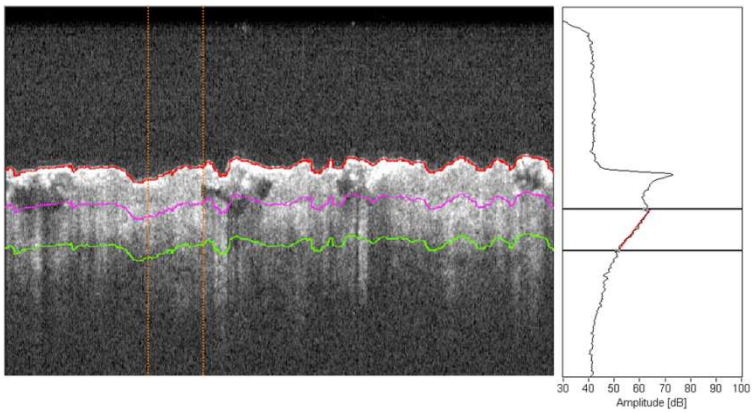


Abb. 15: B-Scan links: Auswahl eines Bereichs angrenzend zur Ablationszone. Gemittelter A-Scan der Auswahl rechts: peripherer Signalabfall der oberen Dermis liegt bei μ_{peri} = 9,98/mm.

Für ergänzende Untersuchungen über die Studie hinaus erstellten wir Aufnahmen eines Testfeldes mit einer Laserenergie von 8 Watt mit einem Multi-Beam OCT-Gerät, dem VivoSight der Fa. Michelson Ltd., Manchester, UK. Mithilfe des Programms Image J wurden beispielhaft dreidimensionale Aufnahmen rekonstruiert.

2.3.3 Profilometrie

Die Profilometrie dient der Vermessung der Mikrostruktur von Oberflächentopographien und gibt Aufschluss über die Rauheit von Materialien. Das Prinzip der Profilometrie basiert dabei auf der Streifenprojektionstechnik. Hierbei beleuchtet ein Projektor die Oberfläche des Testareals mithilfe von Mikrospiegeln zeitlich sequentiell mit einem Muster feiner, paralleler Streifen. Dabei lenken feinste Höhenunterschiede die Lichtstreifen aus. Die elektronische Verschiebung des Streifenmusters wird mit einer CCD-Grauwertkamera in einem definierten Winkel aufgenommen. Als Ergebnis des Messprozesses wird die Formänderung der auf dem Messobjekt abgebildeten Linienverläufe registriert und mit entsprechenden Auswerteverfahren messtechnisch verarbeitet [27].
Bei unserer Studie verwendeten wir das optische 3D-Hautmessgerät PRIMOS^{pico} (GFM Messtechnik GmbH, Teltow, Deutschland). Die Bildanalyse erfolgte mit der zugehörigen Software PRIMOS 5.7.
Zum Messaufbau gehörten ein optischer 3D Sensor mit Stativ, ein Abstandshalter und ein Messrechner. Der Sensor enthält sowohl die Projektions- als auch Aufnahmeoptik, darüber hinaus eine CCD-Kamera, Mikrospiegel-Projektionseinheiten sowie Elektronikplatinen für deren Ansteuerung (s. Abb. 16).

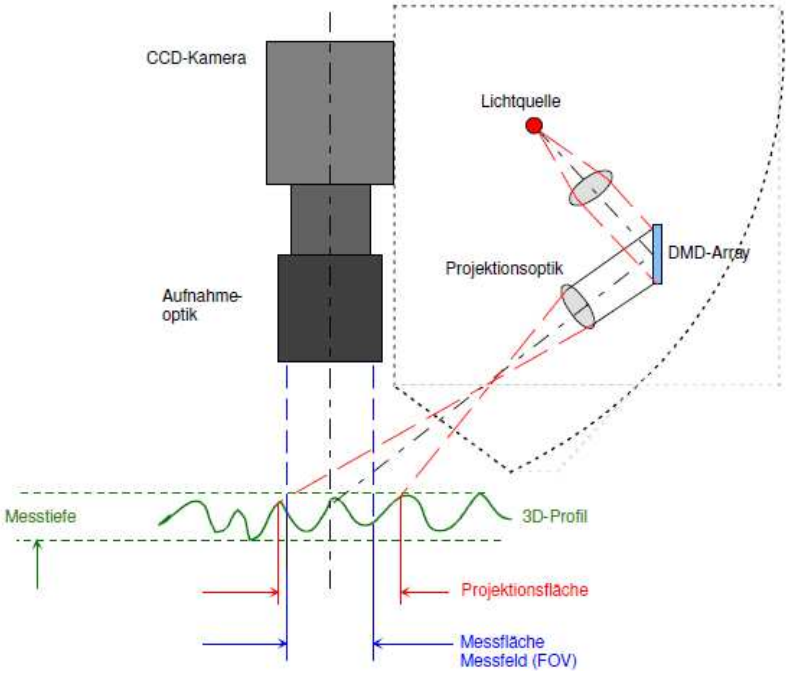


Abb. 16: Prinzipskizze des Profilometer-Sensors (aus [26])

Vor den Messungen wurden zunächst technische Voreinstellungen zur Beleuchtung getroffen. Für Livemessungen an Probanden wurde das Messprogramm „Haut“ ausgewählt. Als Messmodus wählten wir „Falten“, da dieser sehr unempfindlich gegenüber Verwackeln ist und für Messungen an Wunden vom Hersteller empfohlen wird. Zur Messung mussten die Probanden den Arm mit den Testfeldern auf einem Tisch unterhalb des Messkopfstatives positionieren und für wenige Sekunden möglichst ruhig halten, um Verwackelungen in den Höhenbildern zu vermeiden. Die Hautoberfläche des Unterarmes mit den Testfeldern musste dabei möglichst parallel zur Kamera positioniert werden. Eine optimale Schärfe des Sensors war gewährleistet, indem ein projiziertes Fadenkreuz auf dem Messobjekt und ein eingeblendetes Fadenkreuz am Monitor zur Deckung gebracht wurden. Ein grüner Kontrollbutton zeigt eine optimale Beleuchtung an. Die Messung wurde am Handgerät manuell ausgelöst und dauerte wenige Sekunden. Pro Serienmessung wurden drei farbkodierte Höhenbilder und ein Kamerabild gespeichert.

Die ausgewählten Höhenbilder wurden zu deren mittlerer Ebene ausgerichtet und gefiltert. Zum einen wurden die Haare aus den Messdaten der Oberfläche entfernt und ein robuster Hochpassfilter auf das Höhenbild angewandt (s. Abb. 17). Dieser kann die feine Mikrostruktur (hohe Frequenz) von den langwelligen Profilanteilen, d.h. der Form, separieren [26].

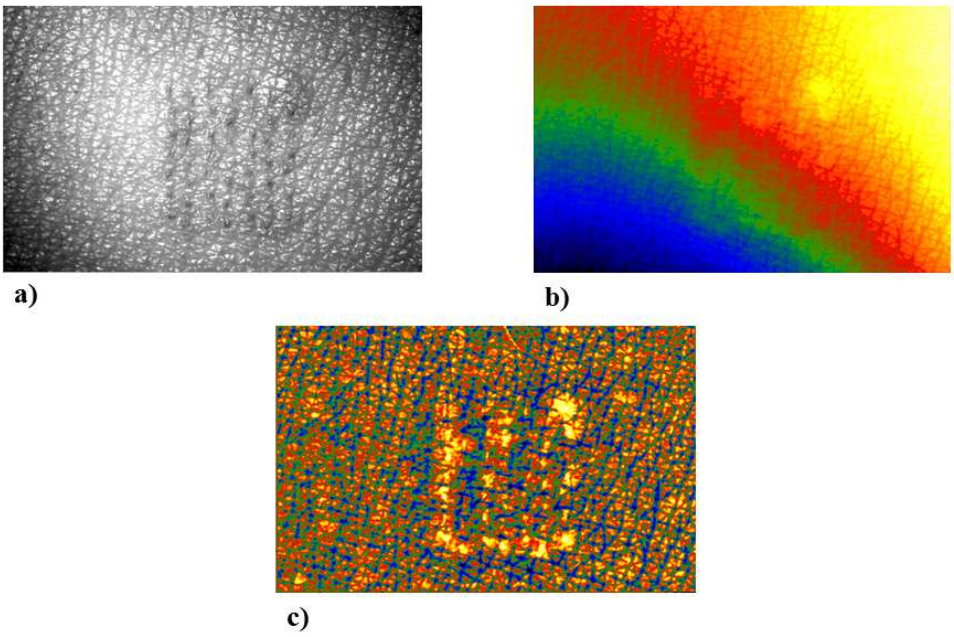


Abb. 17: Profilometrie nach Laserbehandlung: a) = Kamerabild eines Testareals; b) = farbkodiertes Höhenbild; c) = gefiltertes Höhenbild

Für die ausgewählten, gefilterten Höhenbilder wurde die sogenannte Sternrauheit ermittelt, welche die Abhängigkeit der Schnittlinienwinkel von den Rauheitsparametern berücksichtigt. Hierbei wurden sechs sternförmig angeordnete Schnittlinien in das Höhenbild gelegt und die Rauheitsparameter aller Linien gemittelt. Zur Bestimmung der Rauheit haben sich weltweit unter anderem die Rauheitsparameter Ra und Rz nach DIN EN ISO 4288 (1998) etabliert. Diese sind Senkrechtkenngrößen, d.h. sie beschreiben die Rauheit in senkrechter Richtung:

- Der arithmetische Mittenrauwert *Ra* (in µm) ist der arithmetische Mittelwert der absoluten Beträge aller senkrechten Abweichungen von der Mittellinie innerhalb der Gesamtmessstrecke
- Die gemittelte Rautiefe *Rz* (in µm) ist der arithmetische Mittelwert der Einzelrautiefen fünf aneinandergrenzender, gleichlanger Einzelmessstrecken. Eine Einzelrautiefe ist die Differenz von der höchsten Profilspitze zum tiefsten Profiltal innerhalb einer Einzelmessstrecke

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwareprogramm SPSS 19. Die Probandenzahl variiert wegen des Ausfallens von Probanden zu einzelnen Messterminen zwischen n=18 und n=20 (s. Originaldaten im Anhang). Die Analyse der Daten im zeitlichen Verlauf und der intraindividuelle Vergleich der zwei Testfelder erfolgte mittels des nichtparametrischen Testverfahrens für verbundene Stichproben, dem Wilcoxon-Paardifferenzentest. Für den Vergleich der Durchmesser in verschiedenen Ebenen wurde der Friedmann-Test für multiple Stichproben verwendet. In allen Berechnungen wurde ein p-Wert von <0,05 als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

Im Rahmen unserer Studie wurden 20 hautgesunde Probanden rekrutiert. Der BMI der Probanden lag zwischen 19 und 30 kg/m$^{2.}$ Für folgende Probanden gab es Ausfälle durch Nichterscheinen bzw. Verschiebungen von Messtagen:

- Nr. 01 (w, 23 J.) und 02 (w, 22 J.): Messungen von T6 erfolgten nach 22 Tagen statt nach 21 Tagen
- Nr. 06 (w, 56 J.) : Nichterscheinen zum Messzeitpunkt T5
- Nr. 10 (m, 21 J.): Nichterscheinen zum Messzeitpunkt T6
- Nr. 13 (w, 23 J.): Messung zu T2 erfolgte nach zwei Tagen statt nach einem Tag
- Nr. 15 (w, 50 J.): Nichterscheinen zum Messzeitpunkt T5

3.1 Morphologisch klinische Beobachtungen

Als Nebenbeobachtung ermittelte ich die *Anzahl der Krusten* auf den mikroskopischen Ablationszonen. Grund dafür ist, dass wir davon ausgingen, dass die Krusten die Bildqualität beeinflussen könnten bzw. dass die Messergebnisse von der Präsenz der Krusten abhängen. Insgesamt induzierte der Laser pro Testfeld 48 mikroskopische Ablationszonen. Kurz nach dem Lasereingriff (T1) zeigten die Testfelder ein Erythem und Ödem, insbesondere die Testfelder, die mit der höheren Laserenergie behandelt wurden. Bis zum dritten Tag (T3) nach Laserbehandlung waren alle mikroskopischen Wunden von krustigen Auflagerungen bedeckt. Am Tag 7 (T4) waren schon einige Krusten abgefallen. Es fällt auf, dass die Krusten beim Testfeld mit der höheren Laserleistung von 16 Watt insgesamt früher abfallen (s. Abb. 19). Dies wird belegt durch die Tatsache, dass am Tag 7 (T4) und am Tag 14 (T5) die Anzahl der Krusten signifikant unterschiedlich zwischen den Testfeldern ist. Die Dynamik der Wundheilung zeigt sich in der signifikanten Abnahme der Anzahl der Krusten ab Tag 7 (T4) bis sie schließlich am Tag 21 fast alle abgefallen sind (s. Tab. 3).

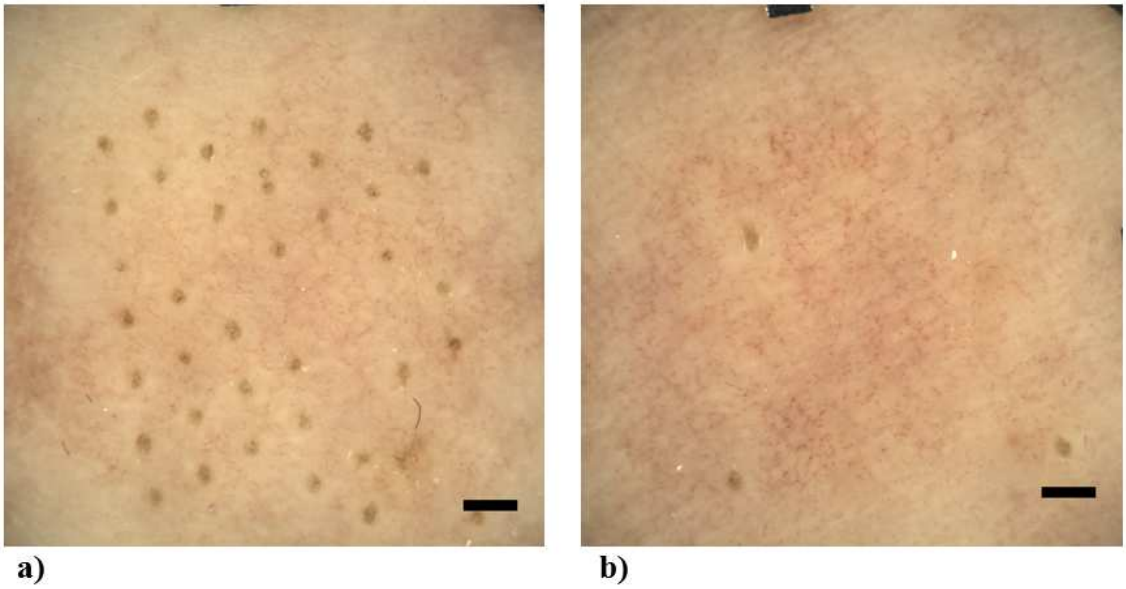


Abb. 18: Makroskopische Bilder der Testfelder nach 14 Tagen (T6, Proband 14) mit der Laserenergie a) 8 Watt und b) 16 Watt. Maßstab = 1mm.

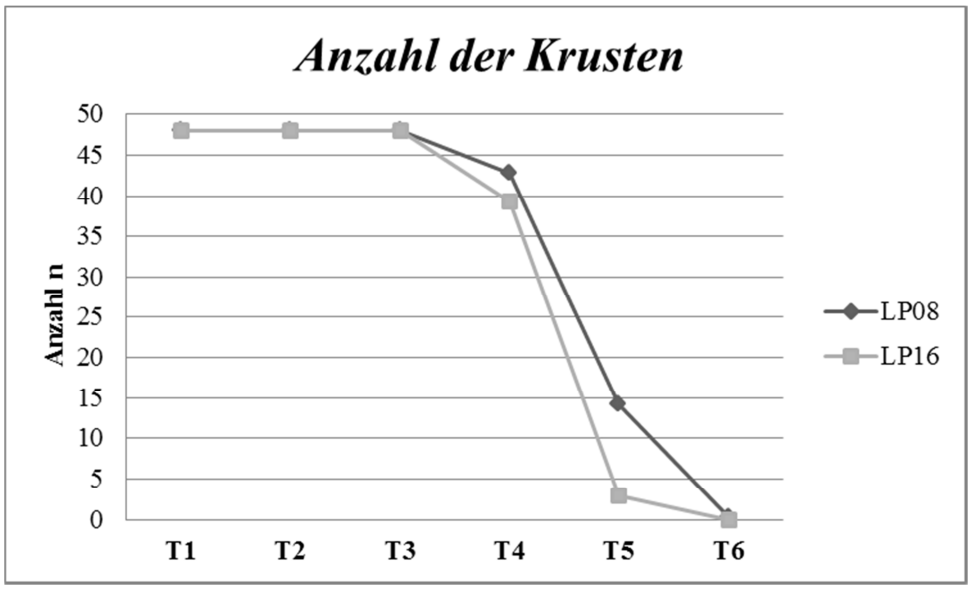


Abb. 19: Ermittlung der ***Anzahl n der Krusten*** im Zeitverlauf. T0 = vor Laserbehandlung, T1 = kurz nach Laserbehandlung, T2 = Tag 1, T3 = Tag 3, T4 = Tag 7, T5 = Tag 14, T6 = Tag 21, LP08 = Laserleistung 8 Watt, LP16 = Laserleistung 16 Watt

Tab. 3: Ermittlung der ***Krustenanzahl***. Angabe der Mittelwerte; Stichprobenumfang variiert zwischen n = 18 und n = 20; die Sternchen zeigen eine statistisch signifikante Veränderung zum Wert des vorausgehenden Messzeitpunktes desselben Testfeldes (s. Wilcoxon-Test im Anhang); *: p≤0,05; **: p≤0,01

	T1	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
LP08	48	48	48	43	14 **	0**
LP16	48	48	48	39	3 **	0 *

Bei Proband 13 kam es während der Nachbeobachtungszeit zu einer unerwünschten Nebenwirkung der Laserbehandlung. Am Tag sieben (T4) fiel klinisch eine ekzemartige Hautveränderung mit kleinen, disseminierten rötlichen Papulovesikeln am Unterarm auf. Das Testfeld unter der Laserleistung von 16 Watt war erythematös geschwollen. Das andere Testfeld mit der weniger aggressiven Laserbehandlung war kaum verändert.

3.2 Konfokale Laserscanmikroskopie

Die Parameter *Durchmesser, Signalintensität lokal* und *Signalintensität total* wurden auf den Hautebenen *Epidermis, dermoepidermale Junktionszone (DEJ)* und *Dermis* gemessen. Die Ergebnisse wurden im Zeitverlauf für jede Ebene in einem Liniendiagramm dargestellt. Die Signalintensität „total“ zeigt das Reflektionsverhalten eines ganzen konfokalen Bildes von der Ablationszone, das heißt die Wunde und Umgebung. Diese ist aber nur von untergeordnetem Interesse und soll im Verlauf nur deskriptiv dargestellt werden, da die Kernfrage ist, ob sich das lokale Signalverhalten des Wundbereiches im Verlauf ändert. Dennoch habe ich die totale Signalintensität für den Vergleich mit der lokalen angegeben, weil hier teilweise erhebliche Unterschiede bestanden. Dieser Unterschied zeigt außerdem, wie gut die Ablationsbereiche abzugrenzen sind.

3.2.1 Durchmesser der mikroskopischen Ablationszonen

Betrachtet man die Messungen der Durchmesser der mikroskopischen Ablationszonen im Zeitverlauf, fällt eine stetige Verkleinerung der Wunden sowohl auf Höhe der Epidermis, als auch auf Höhe der Dermoepidermalen Junktionszone DEJ und Dermis auf (s. Abb. 20Abb. **21**Abb. **22**). Es ist zu vermerken, dass der epidermale Durchmesser der Wunden am Tag 1 (T2) signifikant kleiner ist als kurz nach der Laserbehandlung (T1). Dieses kurzfristige, oberflächliche Zusammenziehen der Wunde ist für beide Testfelder signifikant. Bis zum Tag 7 (T4) gibt es keine signifikanten Veränderungen für den

epidermalen Durchmesser mehr (s. Abb. 20). Die Größe der krustigen Auflagerungen bleibt bis zu diesem Zeitpunkt etwa gleich, wobei der Mittelwert der Durchmesser am Tag 7 (T5) kleiner ist, aufgrund der Tatsache, dass bereits einige Krusten abgefallen sind und hier ein Wert von Null in die Messdaten mit eingeht. Am Tag 14 (T5) sind noch mehr Krusten abgefallen und am Tag 21 (T6) sind fast keine Wunden mehr auf Höhe der Epidermis abzugrenzen (s. Tab. 4). Darüber hinaus ist bis zum Tag 3 (T3) der epidermale Durchmesser für die Laserleistung von 16 Watt signifikant größer als für die geringere Laserleistung (s. Wilcoxon-Test im Anhang).

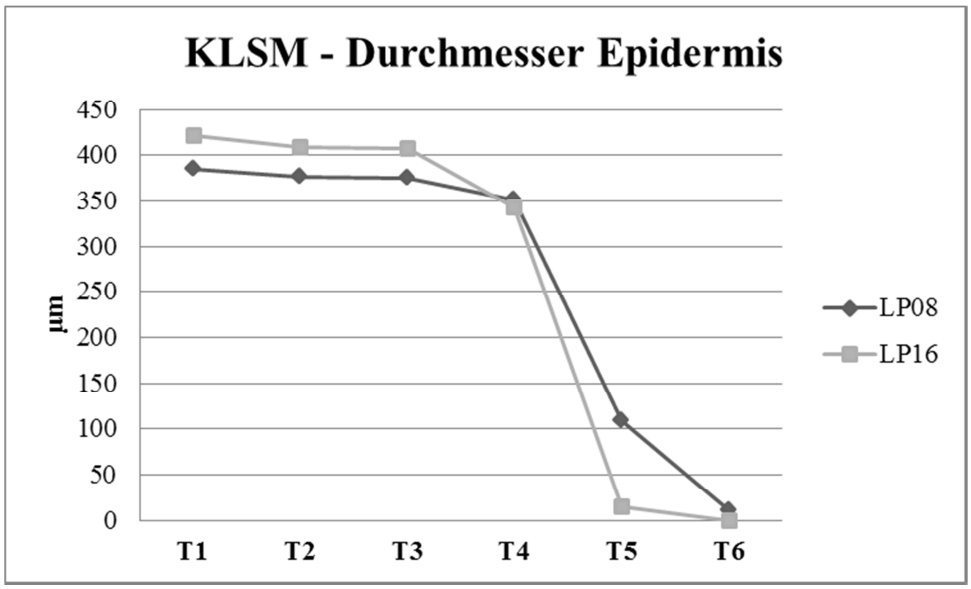


Abb. 20: Messung des ***Wunddurchmessers [µm] auf Höhe der Epidermis*** im Zeitverlauf. T0 = vor Laserbehandlung, T1 = kurz nach Laserbehandlung, T2 = Tag 1, T3 = Tag 3, T4 = Tag 7, T5 = Tag 14, T6 = Tag 21, LP08 = Laserleistung 8 Watt, LP16 = Laserleistung 16 Watt

Tab. 4: Ergebnisse des ***Wunddurchmessers [µm] auf Höhe der Epidermis***. Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung. Stichprobenumfang variiert zwischen n= 18 und n=20; die Sternchen zeigen eine statistisch signifikante Veränderung zum Wert des vorausgehenden Messzeitpunktes desselben Testfeldes (s. Wilcoxon-Test im Anhang); *: $p \leq 0{,}05$; **: $p \leq 0{,}01$

	T1	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
LP08	385 ± 8	376 ± 10 *	375 ± 11	352 ± 75	108 ± 135	10 ± 44
LP16	422 ± 9	409 ± 10 *	407 ± 11	343 ± 140	15 ± 64	0 ± 0

Die Abnahme des Wunddurchmessers ist vom Verlauf auf Höhe der dermoepidermalen Junktionszone und auf Höhe der Dermis sehr ähnlich (s. Abb. 21 und Abb. 22). Auf beiden

Hautlevels ist selbst am Tag 21 (T6) noch eine Ablationszone abzugrenzen. Dabei lässt sich gut der Effekt der zwei verschiedenen Laserleistungen erkennen. Die Wunddurchmesser der beiden Testfelder auf Höhe der DEJ und Dermis sind zu jedem Zeitpunkt deutlich signifikant unterschiedlich. Vor allem am letzten Messtermin Tag 21 (T6) driften die Kurven auseinander und die Wunden unter der niedrigeren Laserleistung von 8 Watt verkleinern sich schneller. Ähnlich wie auf Höhe der Epidermis ist die Wundverkleinerung am Tag 1 (T2) auf diesen Hautlevels in beiden Testfeldern signifikant. Auf Höhe der DEJ nehmen die Durchmesser kontinuierlich im Verlauf aller Messzeitpunkte signifikant ab (s. Tab. 5 und Wilcoxon-Test im Anhang). Für den dermalen Durchmesser gibt es zwischen Tag 1 (T2) und Tag 7 (T4) nur geringere Veränderungen für das Testfeld mit 8 Watt. Am Tag 14 (T5) und 21 (T6) verkleinert sich der dermale Durchmesser dann aber auch deutlich (s. Tab. 6).

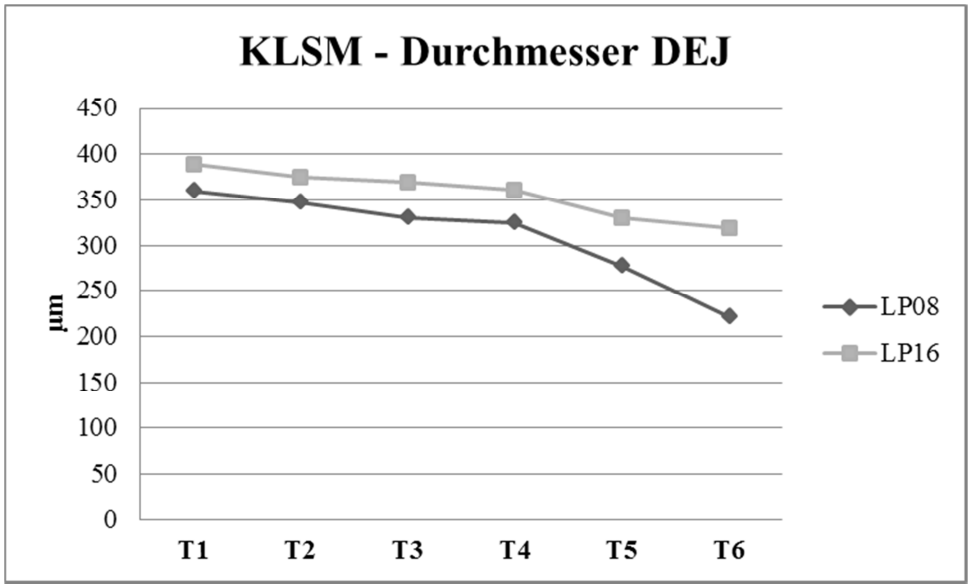


Abb. 21: Messung des ***Wunddurchmessers [µm] auf Höhe der dermoepidermalen Junktionszone*** im Zeitverlauf. T0 = vor Laserbehandlung, T1 = kurz nach Laserbehandlung, T2 = Tag 1, T3 = Tag 3, T4 = Tag 7, T5 = Tag 14, T6 = Tag 21, LP08 = Laserleistung 8 Watt, LP16 = Laserleistung 16 Watt

Tab. 5: Ergebnisse des ***Wunddurchmessers [µm] auf Höhe der dermoepidermalen Junktionszone***. Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung. Stichprobenumfang variiert zwischen n= 18 und n=20; die Sternchen zeigen eine statistisch signifikante Veränderung zum Wert des vorausgehenden Messzeitpunktes desselben Testfeldes (s. Wilcoxon-Test im Anhang); *: p≤0,05; **: p≤0,01

	T1	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
LP08	360 ± 11	348 ± 16 **	330 ± 14 **	324 ± 16 *	277 ± 27 **	221 ± 81 **
LP16	389 ± 9	375 ± 8 **	370 ± 8 *	360 ± 11 **	330 ± 16 **	319 ± 18 **

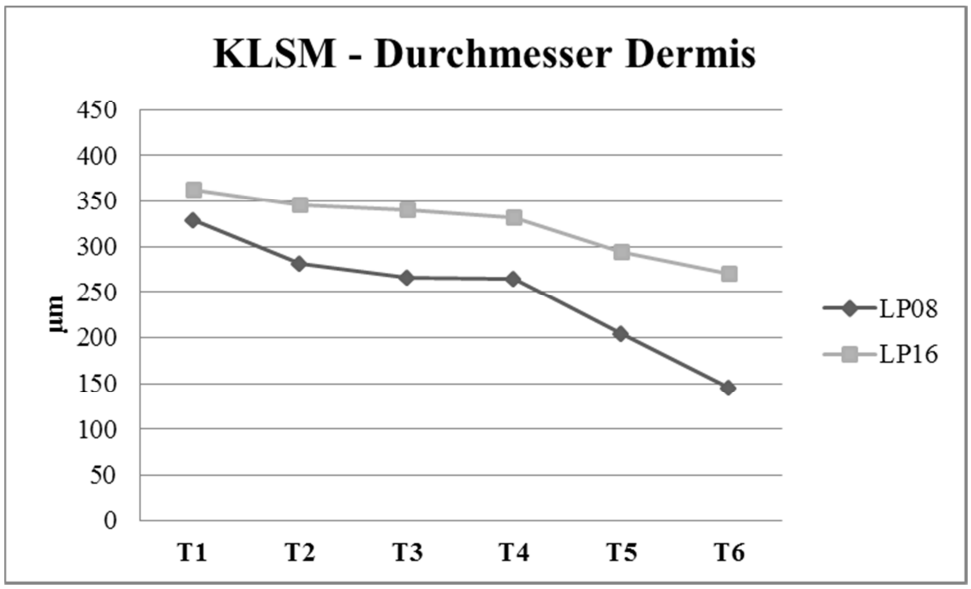


Abb. 22: Messung des ***Wunddurchmessers [µm] auf Höhe der Dermis*** im Zeitverlauf. T0 = vor Laserbehandlung, T1 = kurz nach Laserbehandlung, T2 = Tag 1, T3 = Tag 3, T4 = Tag 7, T5 = Tag 14, T6 = Tag 21, LP08 = Laserleistung 8 Watt, LP16 = Laserleistung 16 Watt

Tab. 6: Ergebnisse des ***Wunddurchmessers [µm] auf Höhe der Dermis***. Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung. Stichprobenumfang variiert zwischen n= 18 und n=20; die Sternchen zeigen eine statistisch signifikante Veränderung zum Wert des vorausgehenden Messzeitpunktes desselben Testfeldes (s. Wilcoxon-Paardifferenzentest im Anhang); *: p≤0,05; **: p≤0,01

	T1	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
LP08	328 ± 20	281 ± 26 **	266 ± 16 *	264 ± 26	204 ± 42 **	145 ± 57 **
LP16	362 ± 14	345 ± 12 **	341 ± 11 *	331 ± 14 **	293 ± 21 **	270 ± 26 **

Der Durchmesser wird mit der Eindringtiefe des Lasers geringer. Dies wird verdeutlicht durch den signifikanten Unterschied zwischen den Durchmessern gemessen in unterschiedlichen Hautlevels (s. Friedmann-Test im Anhang).

Vergleicht man die zwei unterschiedlichen Leistungsparameter der Laserbehandlung, erkennt man die verschieden starken Auswirkungen bereits direkt im Anschluss an die Laserbehandlung (T1) in allen Hautlevels.

Auch im Verlauf ergaben sich signifikante Unterschiede im Wunddurchmesser:

- Bis zum Tag 3 (T3) auf Höhe der Epidermis bis zum Abfallen der Krusten
- An allen anderen Messzeitpunkten auf Höhe der DEJ
- An allen anderen Messzeitpunkten auf Höhe der Dermis

3.2.2 Signalintensitäten

Durch den Ablationseffekt der Laserenergie kommt es in allen drei Hautschichten zu einer schnellen Abnahme der lokalen Signalintensität direkt nach der Laserbehandlung (T1). Diese Abnahme erweist sich in allen Hautlevels für beide Testfelder als deutlich signifikant (s. Abb. 23, Abb. 24, Abb. 25), wobei das Signaldefizit auf Höhe der Dermis am größten ausgeprägt ist. Das behandelte, denaturierte Gewebe erfährt im Zeitverlauf der Wundheilung wieder eine allmähliche Signalintensitätszunahme, die in den drei Hautlevels unterschiedlich stark und schnell erfolgt. Die totale Signalintensität der Wunde mit der Umgebung zeigt ebenfalls eine Dynamik im Zeitverlauf, die in beiden Testfeldern sehr ähnlich ist.

Auf Höhe der Epidermis findet sich kurz nach Laserbehandlung koaguliertes, nekrotisches Debrismaterial vor, das im Verlauf die Wunde als Wundkruste verschließt und nach Abschluss der Reepithelialisierung abfällt. Unter dem Aspekt, dass die krustigen Auflagerungen als amorphes Material in den konfokalen Bildern sehr diffus reflektieren und keine Gewebsdynamik besteht, erfahren die lokalen Signalintensitäten hier bis zum Tag 7 (T4) nur einen diskreten Signalanstieg (s. Abb. 23). Mit Abfallen der Krusten von Tag 7 (T4) auf Tag 14 (T5), ergibt sich jedoch eine signifikante Zunahme der lokalen Signalintensitäten für das Testfeld mit der höheren Laserenergieeinstrahlung. Die lokalen Signalintensitäten des neugebildeten, epidermalen Gewebes am Tag 14 (T5) und Tag 21 (T6) erweisen keine signifikanten Unterschiede zum Ausgangsniveau (T0). Für das Testfeld mit der Laserenergie von 16 Watt ergab sich allerdings am letzten Messtag (T6) ein signifikanter Unterschied zwischen lokaler (loc) und totaler (tot) Signalintensität. Die Kurven der zwei Testfelder verlaufen für die lokale Signalintensität sehr ähnlich und es gibt zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede. Das totale Signalverhalten der Läsion mit Peripherie (tot) unterscheidet sich vom lokalen (loc) im Verlauf signifikant kurz nach dem Lasern (T1) und während der Entzündungsphase (T2) (s. Wilcoxon-Test im Anhang).

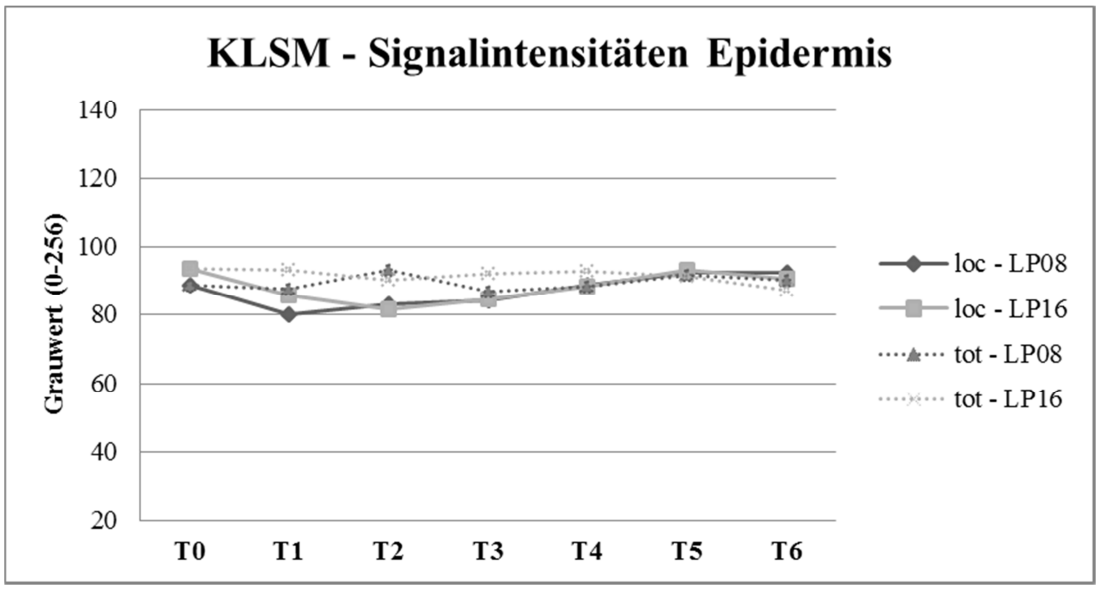


Abb. 23: Messung der ***Signalintensität der Wunde lokal (loc) und mit Peripherie (tot) auf Höhe der Epidermis*** im Zeitverlauf. T0 = vor Laserbehandlung, T1 = kurz nach Laserbehandlung, T2 = Tag 1, T3 = Tag 3, T4 = Tag 7, T5 = Tag 14, T6 = Tag 21, LP08 = Laserleistung 8 Watt, LP16 = Laserleistung 16 Watt

Tab. 7: Ergebnisse der ***Signalintensität der Wunde lokal (loc) und mit Peripherie (tot) auf Höhe der Epidermis***. Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung. Stichprobenumfang variiert zwischen n= 18 und n=20; die Sternchen zeigen eine statistisch signifikante Veränderung der lokalen Signalintensität zum vorausgehenden Wert desselben Testfeldes (s. Wilcoxon-Paardifferenzentest im Anhang); *: p≤0,05;**: p≤0,01

	T0	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
loc – LP08	88,6 ± 7,1	80,0 ± 10,5**	83,1 ± 7,2	84,3 ± 9,2	88,5 ± 7,7	92,3 ± 8,2	92,2 ± 12,8
loc – LP16	93,6 ± 10,9	85,8 ± 11,2*	81,4 ± 9,5	84,4 ± 7,9	88,1 ± 9,1	93,0 ± 7,3*	90,5 ± 8,6
tot – LP08	88,6 ± 7,1	87,3 ± 11,6	93,1 ± 8,1	86,9 ± 11,2	88,4 ± 8,6	91,6 ± 7,0	90,2 ± 8,6
tot – LP16	93,6 ± 10,9	93,2 ± 12,2	90,0 ± 8,0	91,8 ± 9,1	92,6 ± 12,2	91,4 ± 8,3	87,3 ± 7,2

Auf Höhe der Dermoepidermalen Junktionszone DEJ kommt es im Ablationsbereich nach dem anfänglichen schnellen Signalabfall lokal zu einer ebenso schnellen, erneuten Zunahme am Tag 1 (T2) bei beiden Testfeldern, die sich auch als deutlich signifikant erweist (s. Tab. 8 und Wilcoxon-Test im Anhang). Auf den konfokalen Bildern entspricht dieser Signalzunahme das Einwandern von Zellen während der Entzündungsphase, die als kleine, rundliche und hyperreflektive Strukturen im und um den Wundbereich herum auffallen. Am Tag 21 (T6) kehrt die lokale Signalintensität in beiden Testfeldern allmählich

auf ein diskret erhöhtes Signalniveau im Vergleich zum Ausgangswert (T0) zurück, wobei für diese Zunahme keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Im Verlauf erweist sich die Signalzunahme von Tag 7 (T4) auf Tag 14 (T5) für das Testfeld mit der höheren Laserenergie als signifikant – wieder analog zum Abfallen der Krusten. Vergleicht man wiederum die Kurven der zwei verschiedenen Testfelder, ergeben sich signifikante Unterschiede am Tag 1 (T2) und am Tag 14 (T5) (s. Wilcoxon-Test im Anhang). Betrachtet man die totalen Signalintensitäten der Läsion mit Umgebung (tot), so erkennt man einen deutlichen Anstieg über das Ausgangsniveau hinaus, der sein Maximum am Tag 3 für das Testfeld unter 16 Watt und am Tag 4 für das Testfeld unter 8 Watt erreicht. Im Gegensatz dazu scheinen die lokalen Signalintensitäten an diesen Messtagen eher abzunehmen. Ab Tag 7 gleicht sich die Signalintensität der Läsion wieder der der Umgebung an und ist sogar signifikant größer am Tag 14 (T5) für das Testfeld unter 16 Watt. Am Tag 21 besteht hier kein signifikanter Unterschied mehr.

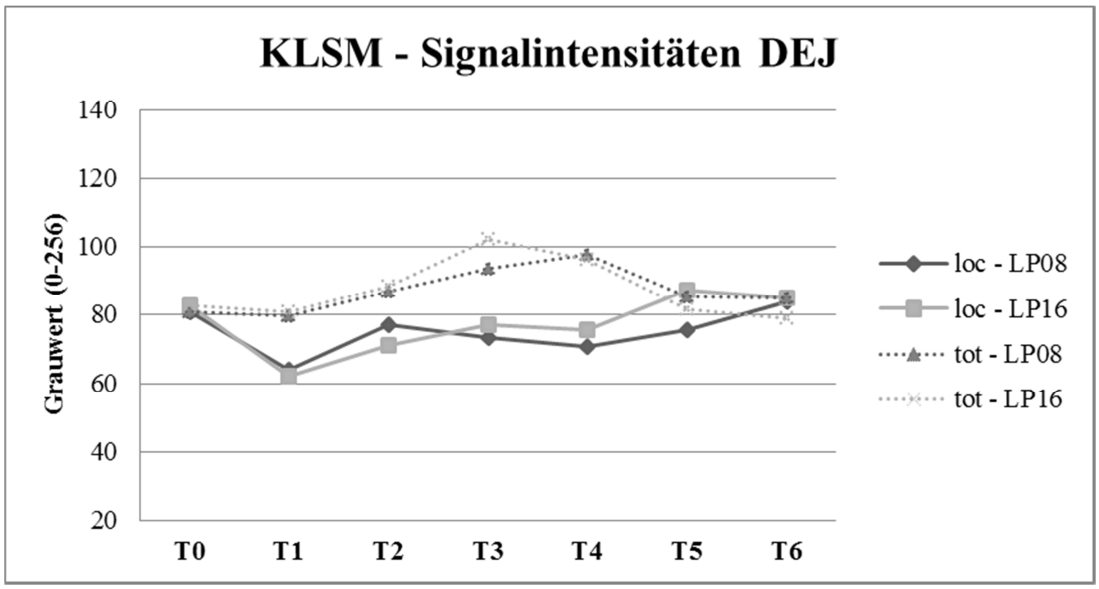


Abb. 24: Messung der ***Signalintensität der Wunde lokal (loc) und mit Peripherie (tot) auf Höhe der Dermoepidermalen Junktionszone*** im Zeitverlauf. T0 = vor Laserbehandlung, T1 = kurz nach Laserbehandlung, T2 = Tag 1, T3 = Tag 3, T4 = Tag 7, T5 = Tag 14, T6 = Tag 21, LP08 = Laserleistung 8 Watt, LP16 = Laserleistung 16 Watt

Tab. 8: Ergebnisse der ***Signalintensität der Wunde lokal (loc) und mit Peripherie (tot) auf Höhe der Dermoepidermalen Junktionszone***. Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung. Stichprobenumfang variiert zwischen n= 18 und n=20; die Sternchen zeigen eine statistisch signifikante Veränderung der lokalen Signalintensität zum vorausgehenden Wert desselben Testfeldes (s. Wilcoxon-Paardifferenzentest im Anhang); *: p≤0,05;**: p≤0,01

	T0	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
loc – LP08	80,8 ± 5,7	64,0 ± 6,3**	76,8 ± 8,4**	73,2 ± 9,0	70,7 ± 13,6	75,7 ± 12,7	83,9 ± 21,1
loc – LP16	82,7 ± 5,0	62,1 ± 6,4**	71,0 ± 7,7**	77,1 ± 13,5	75,4 ± 13,4	87,2 ± 15,6*	85,0 ± 20,7
tot – LP08	80,8 ± 5,7	79,5 ± 6,4	86,7 ± 7,4**	93,6 ± 7,5**	97,6 ± 9,8	85,2 ± 9,0**	84,8 ± 10,7
tot – LP16	82,7 ± 5,0	80,8 ± 7,6	88,3 ± 8,3**	101,9 ± 11,9**	96,0 ± 12,8	81,6 ± 11,0*	78,9 ± 10,6

Betrachtet man das Verhalten der lokalen Signalintensität auf Höhe der Dermis, fällt eine Ähnlichkeit der Kurven zu denen auf Höhe der DEJ auf. Nach der Laserbehandlung zeigt sich ebenso ein signifikanter Signalabfall für beide Testfelder. Der Reflektivitätsanstieg lokal im Wundbereich am Tag 1 (T2) im Zuge der Entzündungsreaktion erweist sich auch hier in beiden Testfeldern als signifikant. Am Tag 7 (T4) erkennt man einen geringfügigen lokalen Signalabfall, um dann auch auf Höhe der Dermis am Tag 14 (T5) wieder signifikant anzusteigen (s. Tab. 9). Bis zum Tag 21 (T6) bleibt das lokale Signalverhalten in etwa konstant und erlangt vor allem nicht das Ausgangsniveau zurück (s. Abb. 25). Dieses dermale Signaldefizit im Ablationsbereich am Tag 21 (T6) zeigt sich als deutlich signifikant im Vergleich zum Ausgangswert (T0) in beiden Testfeldern (s. Wilcoxon-Test im Anhang). Vergleicht man darüber hinaus die Werte der zwei Testfelder, gibt es nur am Tag 1 (T2) einen signifikanten, dermalen Reflektivitätsunterschied im Wundbereich. Die lokale Signalintensität der Wunde (loc) unterscheidet sich hier zu allen Messzeitpunkten signifikant von der der Umgebung (tot). Auch am Tag 21 (T6) imponiert der Ablationsbereich als signifikant signalärmer als die Umgebung in beiden Testfeldern.

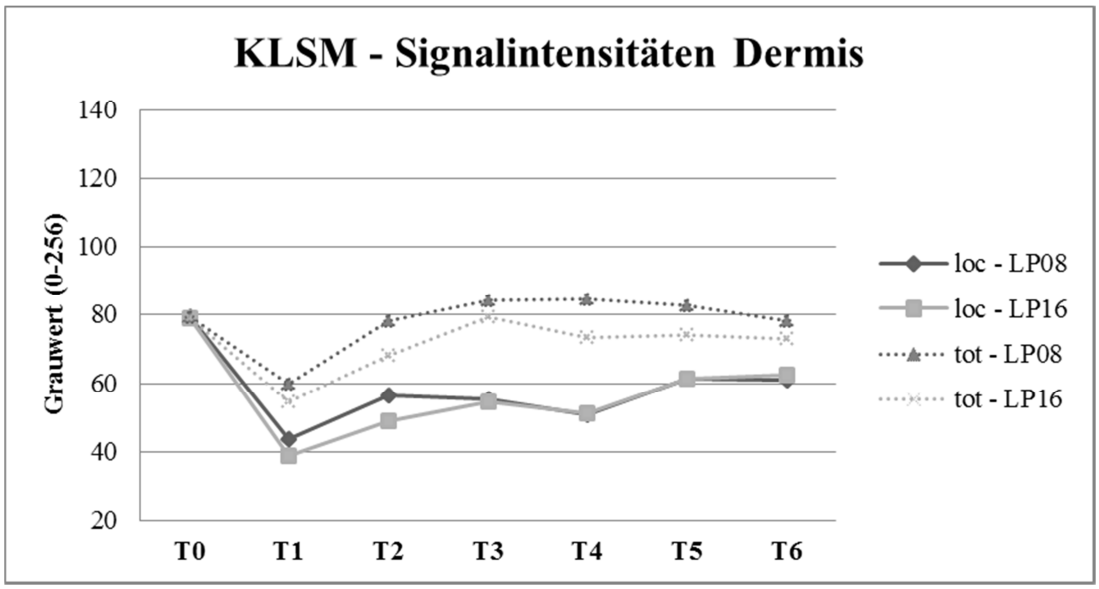


Abb. 25: Messung der ***Signalintensität der Wunde lokal (loc) und mit Peripherie (tot) auf Höhe der Dermis*** im Zeitverlauf. T0 = vor Laserbehandlung, T1 = kurz nach Laserbehandlung, T2 = Tag 1, T3 = Tag 3, T4 = Tag 7, T5 = Tag 14, T6 = Tag 21, LP08 = Laserleistung 8 Watt, LP16 = Laserleistung 16 Watt

Tab. 9: Ergebnisse der ***Signalintensität der Wunde lokal (loc) und mit Peripherie (tot) auf Höhe der Dermis***. Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung. Stichprobenumfang variiert zwischen n= 18 und n=20; die Sternchen zeigen eine statistisch signifikante Veränderung der lokalen Signalintensität zum vorausgehenden Wert desselben Testfeldes (s. Wilcoxon-Test im Anhang); *: p≤0,05;**: p≤0,01

	T0	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
loc – LP08	79,2 ± 8,8	43,6 ± 9,7**	56,4 ± 6,3**	55,2 ± 7,6	51,0 ± 10,7	61,4 ± 14,4*	60,8 ± 12,7
loc – LP16	78,9 ± 9,6	38,7 ± 6,3**	48,8 ± 11,4**	54,7 ± 10,3	51,1 ± 12,1	61,3 ± 9,9**	62,5 ± 10,1
tot – LP08	79,2 ± 8,8	59,9 ± 10,2**	78,3 ± 6,1**	84,2 ± 7,7*	84,4 ± 15,9	82,5 ± 9,2	78,1 ± 10,1*
tot – LP16	78,9 ± 9,6	54,7 ± 8,5**	68,0 ± 8,5**	79,2 ± 9,1**	73,5 ± 8,9*	74,2 ± 7,4	73,0 ± 9,6

3.2.3 Morphologie der Ablationszonen in den konfokalen Bildern

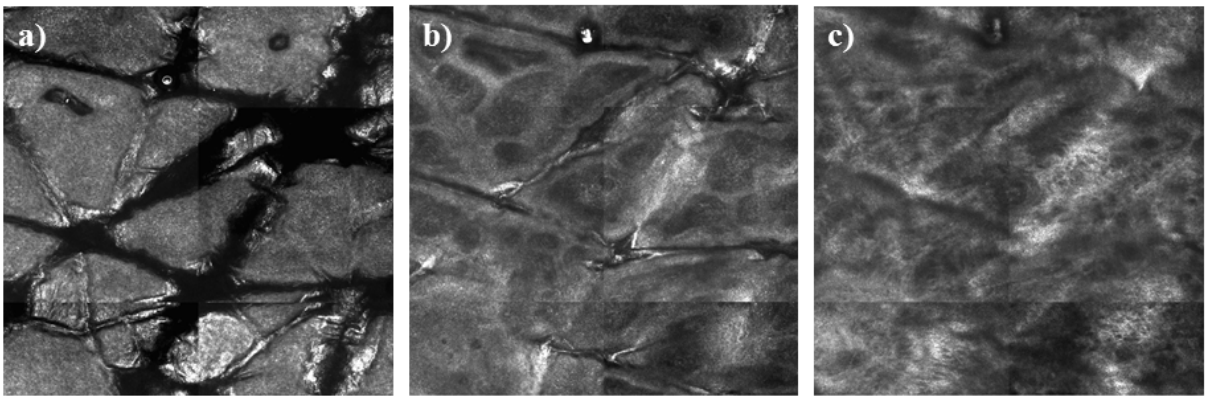


Abb. 26: Konfokale Aufnahmen (je 1x1 mm) unbehandelter, gesunder Haut (T0): Epidermis mit typischem Arrangement der Hautfelder und Furchen (a), dermoepidermale Junktionszone mit gut abgrenzbaren Papillen (b), Fasernetzwerk der obere Dermis (c).

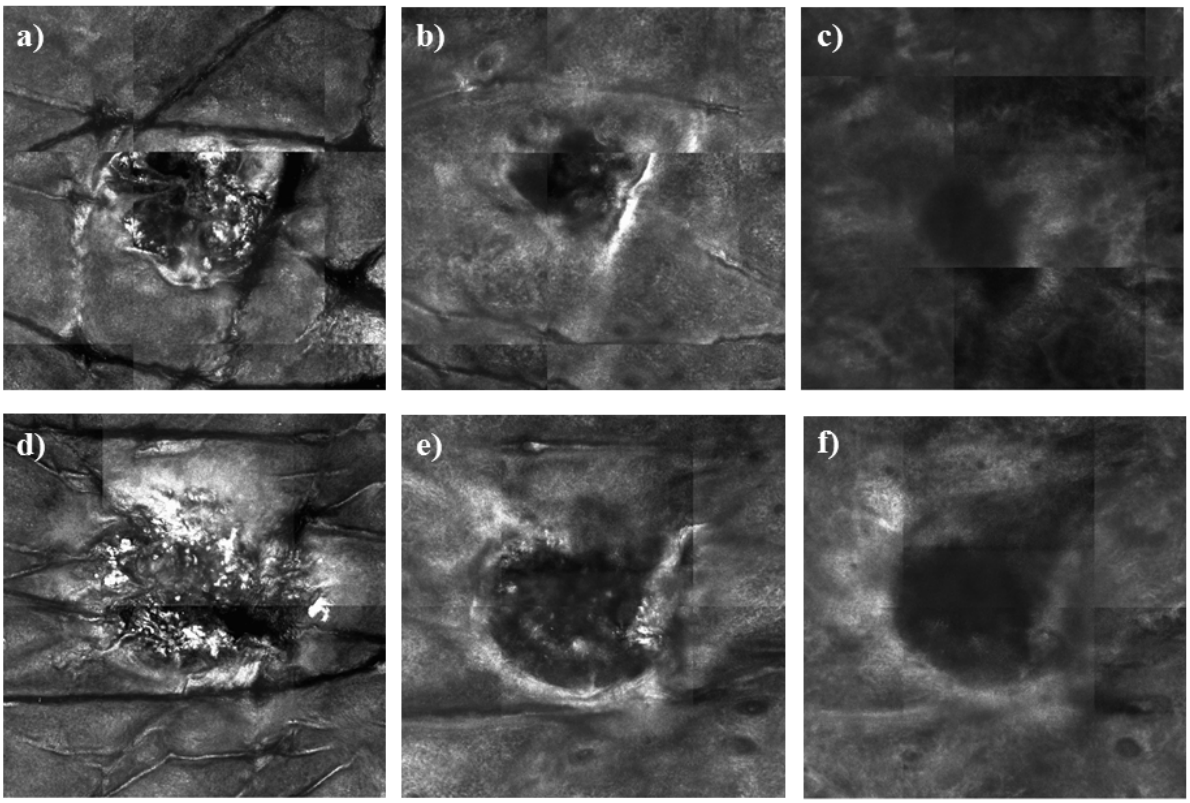


Abb. 27: Konfokale Aufnahmen (je 1x1 mm) im Anschluss an die Laserbehandlung (T1) bei Proband 04: Mikroskopische Ablationszone auf dem Level der Epidermis (a und d), der dermoepidermalen Junktionszone (b und e) und der Dermis (c und f). Laserpower 8 Watt (a-c) und Laserpower 16 Watt (d-f). Das thermisch koagulierte Gewebe zeigt sich oberflächlich als amorph und diffus reflektierend. In den tieferen Schichten erscheinen die Koagulationszonen als signalarme, gut abgrenzbare Bereiche.

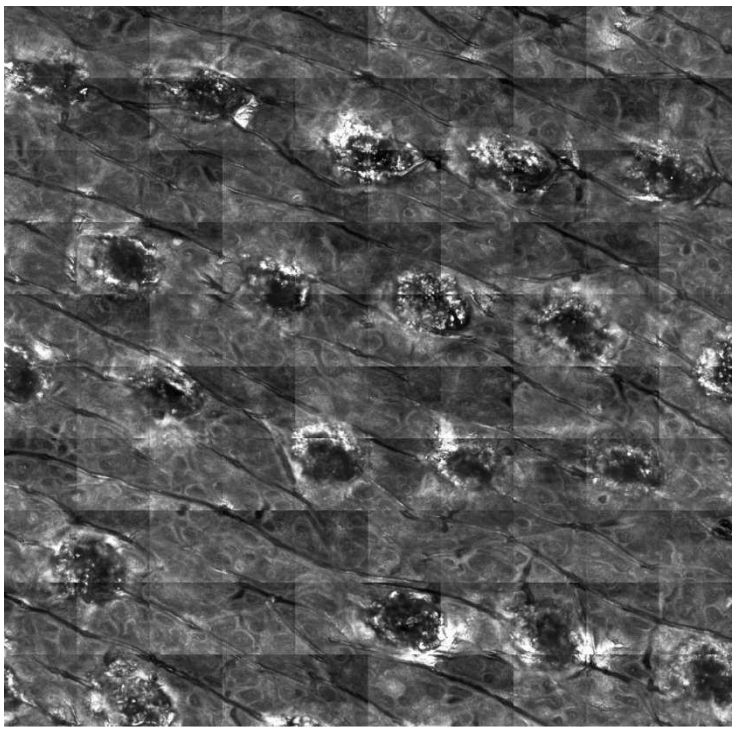


Abb. 28: Konfokale VivaBlock-Aufnahme (5x5 mm) im Anschluss an die Laserbehandlung (T1) mit 16 Watt Laserenergie bei Proband 07. Die mikroskopischen Ablationszonen lassen sich klar abgrenzen.

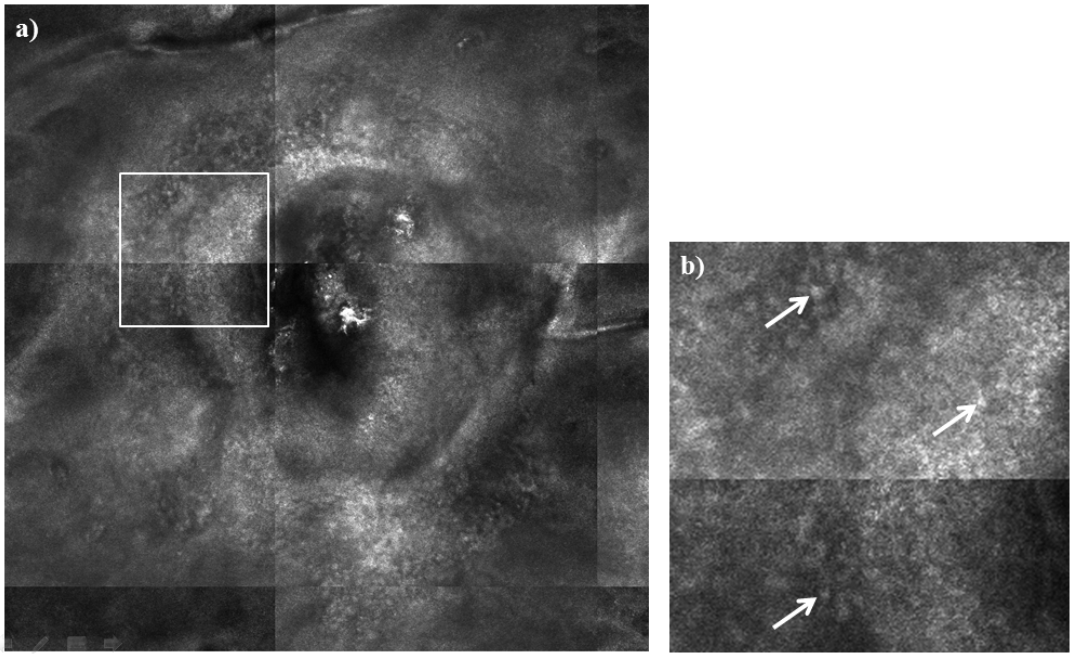


Abb. 29: Konfokale Aufnahme einer mikroskopischen Ablationszone (a) (1x1 mm) auf Höhe der dermoepidermalen Junktionszone, Tag 1 nach Laserbehandlung (T2) mit 16 Watt bei Proband 14. Es zeigt sich eine diffuse, heller reflektierende Infiltration der Wunde und Umgebung. Im vergrößerten Ausschnitt (b) sind vereinzelt kleine, rundliche, hell reflektierende Zellen - korrespondierend zu Entzündungszellen - abzugrenzen (weiße Pfeile).

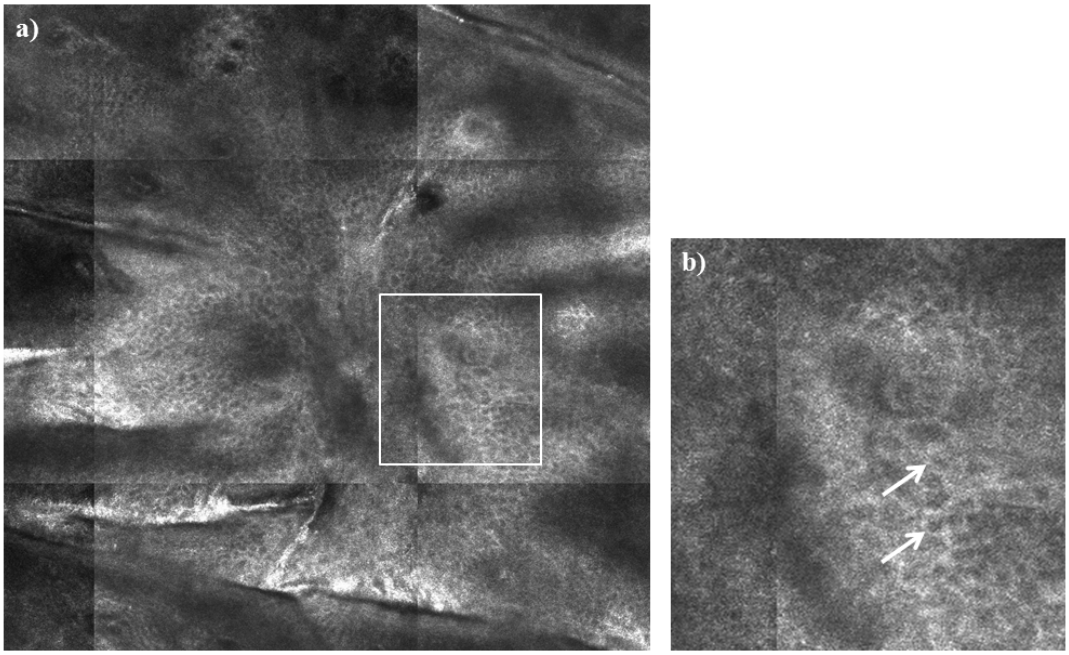


Abb. 30: Konfokale Aufnahme einer mikroskopischen Ablationszone (a) (1x1 mm) auf Höhe der dermoepidermalen Junktionszone 3 Tage nach Laserbehandlung (T3) mit 8 Watt bei Proband 02. Fingerförmige Epithelfortsätze reichen von der Umgebung in die Ablationszone. Im vergrößerten Ausschnitt (b) erkennt man hellgraue, polygonale Zellen mit dunklem Zentrum (Pfeile), die in einem angedeuteten Honigwabenmuster angeordnet sind. Ein neues Epithel formiert sich.

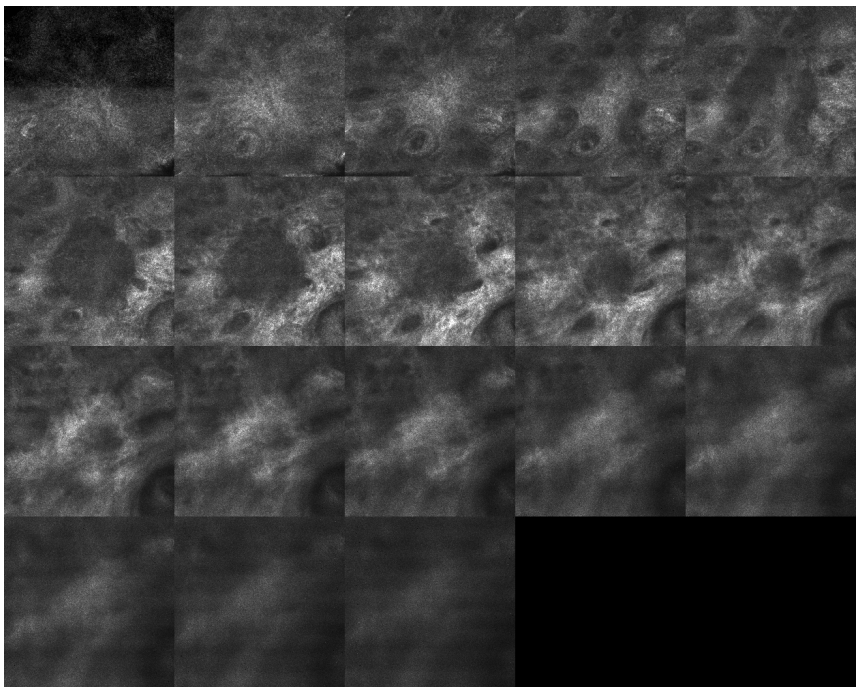


Abb. 31: Konfokale Tiefenaufnahme (je 500 µm x 500 µm, von links nach rechts ab Oberfläche in 10 µm-Schritten) einer mikroskopischen Ablationszone 14 Tage nach Laserbehandlung (T5) mit 8 Watt bei Proband 16. Das neu formierte Epithel ist im Vergleich zu Umgebung stärker reflektierend. Der dermale Defekt wird in die Tiefe schnell kleiner.

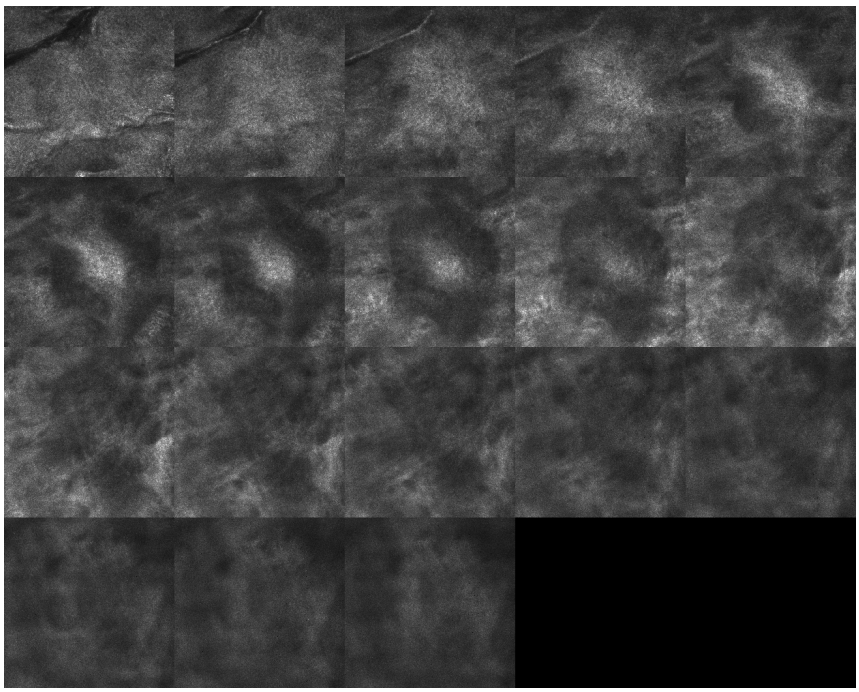


Abb. 32: Konfokale Tiefenaufnahme (je 500 µm x 500 µm, von links nach rechts ab Oberfläche in 10 µm-Schritten) einer mikroskopischen Ablationszone 14 Tage nach Laserbehandlung (T5) mit 16 Watt bei Proband 16. Das neu formierte Epithel ist im Vergleich zur Umgebung stärker reflektierend und invaginiert im Zentrum der Ablationszone die tiefe dermale Defektzone.

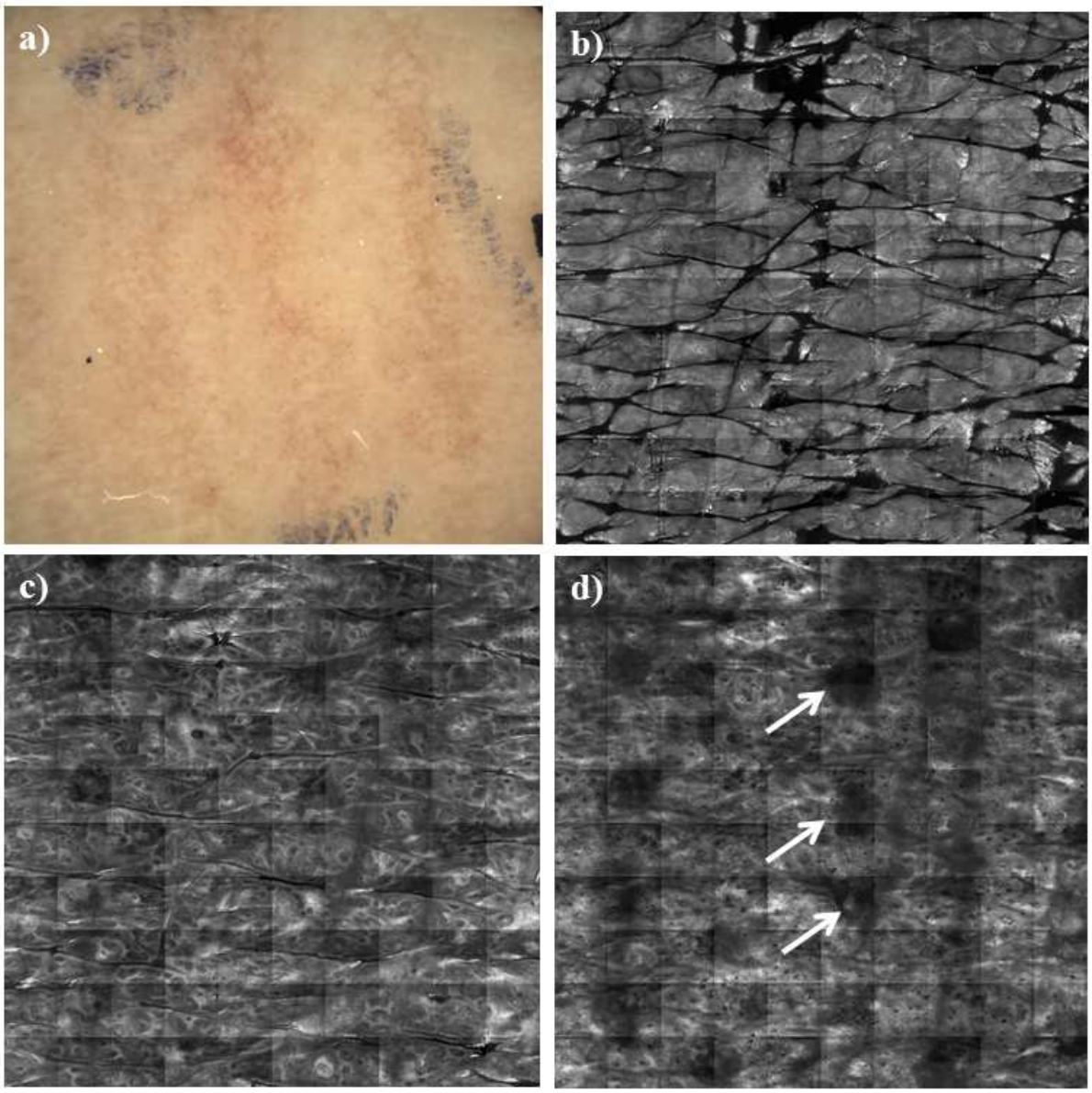


Abb. 33: Konfokale VivaBlock-Aufnahmen (je 5x5 mm) 21 Tage nach Laserbehandlung (T6) und dermatoskopisches Bild (a) (10x10 mm): wiederhergestellte Integrität der Epidermis (b), dermoepidermale Junktionszone (c), Dermis (d). Besonders auf Höhe der Dermis lassen sich die Ablationszonen noch gut als umschriebene, signalarme Bereiche abgrenzen (weiße Pfeile).

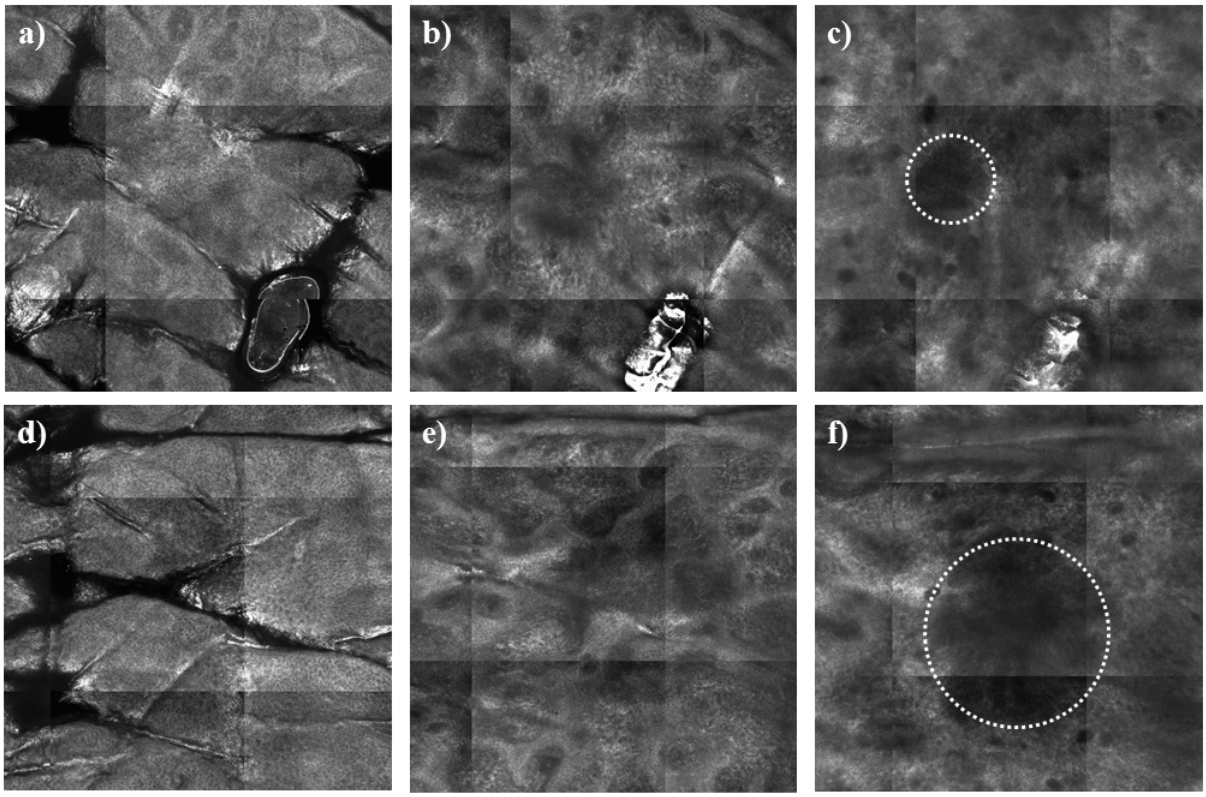


Abb. 34: Konfokale Aufnahmen (je 1x1mm) 21 Tage nach Laserbehandlung (T6): Mikroskopische Ablationszone auf dem Level der Epidermis (a und d), der dermoepidermalen Junktionszone (b und e) und der Dermis (c und f). Laserpower 8 Watt (a-c) und Laserpower 16 Watt (d-f). Die Ablationszonen auf Höhe der Dermis sind signalarm und gut von der Peripherie abzugrenzen (Kreise). Der dermale Defekt nach Laserbehandlung mit 16 Watt ist deutlich größer als bei 8 Watt.

3.3 Optische Kohärenztomographie

3.3.1 Ausmaß der mikroskopischen Ablationszonen

Auch mit OCT wurde das laterale und vertikale Wundausmaß, hier benannt als *Durchmesser* und *Tiefe*, vermessen. Bis zum Tag 7 (T4) gibt es für den Wunddurchmesser nur geringfügige Veränderungen in beiden Testfeldern, bedingt durch die Präsenz eines amorphen, wenig dynamischen Krustenmaterials auf der mikroskopischen Wunde (s. Abb. 35). Es fällt auf, dass die Wunden zunächst an Tiefe zunehmen, um dann ab dem Tag 7 (T14) wieder kleiner zu werden (s. Abb. 36). Die Zunahme der Wundtiefe erwies sich bis zum Tag 3 (T3) für beide Testfelder als signifikant. Ab dem Tag 7 (T4) bis zum Tag 21 (T6) verkleinern sich die mikroskopischen Wunden beider Testfelder deutlich signifikant sowohl in lateraler als auch in vertikaler Richtung (s. Tab. 10 und Tab. 11 und Wilcoxon-Test im Anhang). Es fällt dabei besonders auf, dass der Defekt am Tag 21 (T6) in vertikaler

Richtung im Vergleich zum Zeitpunkt kurz nach Laserbehandlung (T1) tiefer zu reichen scheint. Darüber hinaus unterscheiden sich die Wunden der zwei Testfelder als Effekt der unterschiedlichen Laserenergien in Durchmesser und Tiefe zu allen Messzeitpunkten deutlich signifikant.

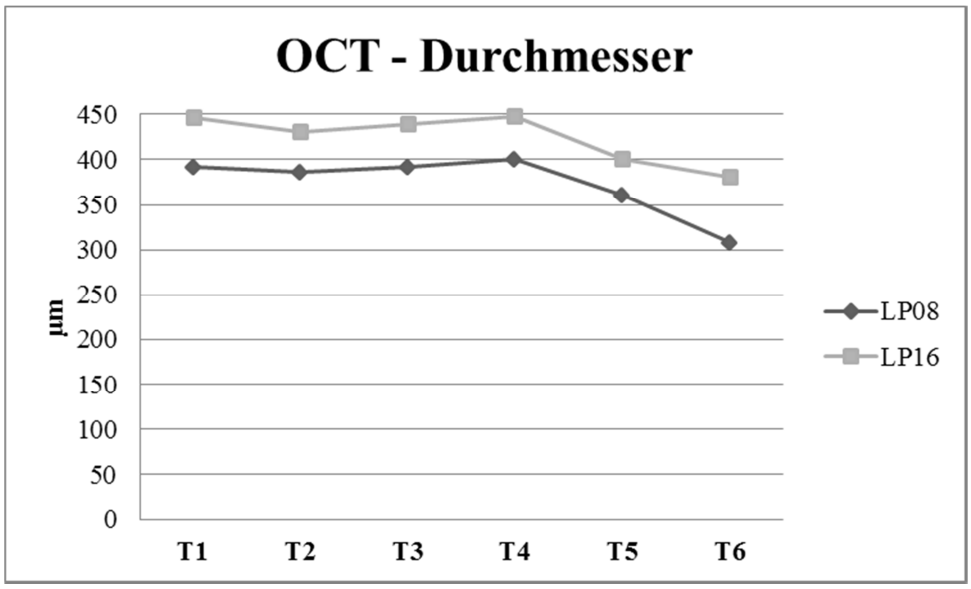


Abb. 35: Messung des **Wunddurchmessers [µm]** mit OCT im Zeitverlauf. T0 = vor Laserbehandlung, T1 = kurz nach Laserbehandlung, T2 = Tag 1, T3 = Tag 3, T4 = Tag 7, T5 = Tag 14, T6 = Tag 21, LP08 = Laserleistung 8 Watt, LP16 = Laserleistung 16 Watt

Tab. 10: OCT-Ergebnisse des **Wunddurchmessers [µm]**. Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung; Stichprobenumfang variiert zwischen n = 17 und n = 20; die Sternchen zeigen eine statistisch signifikante Veränderung zum vorausgehenden Wert desselben Testfeldes (s. Wilcoxon-Test im Anhang); *: p≤0,05; **: p≤0,01

	T1	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
LP08	392 ± 11	386 ± 12	393 ± 14	400 ± 17	360 ± 37 **	308 ± 39 **
LP16	446 ± 18	430 ± 14**	439 ± 19	447 ± 31	401 ± 29**	380 ± 28**

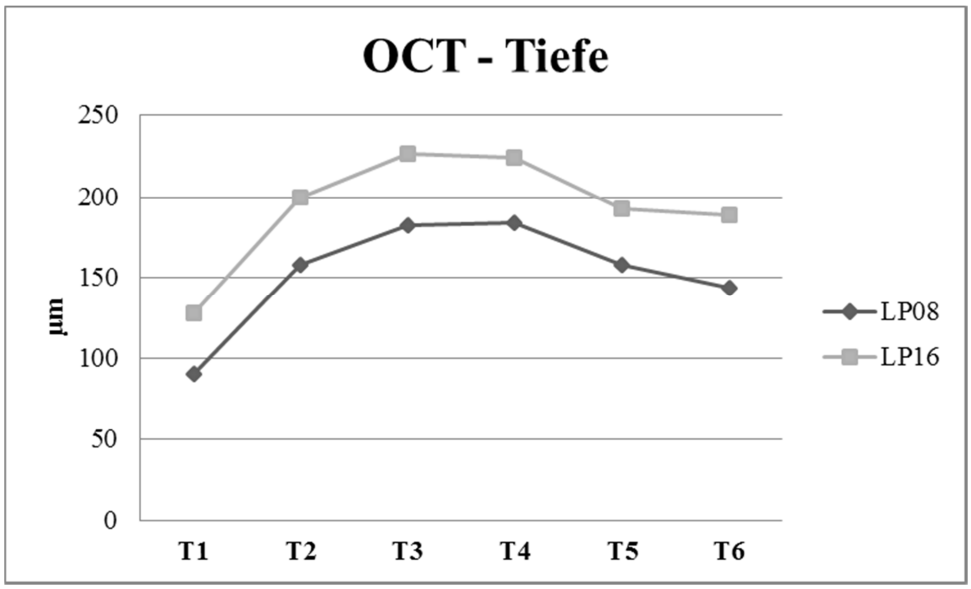


Abb. 36: Messung der ***Wundtiefe [µm]*** mit OCT im Zeitverlauf. T0 = vor Laserbehandlung, T1 = kurz nach Laserbehandlung, T2 = Tag 1, T3 = Tag 3, T4 = Tag 7, T5 = Tag 14, T6 = Tag 21, LP08 = Laserleistung 8 Watt, LP16 = Laserleistung 16 Watt

Tab. 11: OCT-Ergebnisse der ***Wundtiefe [µm]***. Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung; Stichprobenumfang variiert zwischen n = 17 und n = 20; die Sternchen zeigen eine statistisch signifikante Veränderung zum vorausgehenden Wert desselben Testfeldes (s. Wilcoxon-Test im Anhang); *: p≤0,05;**: p≤0,01

	T1	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
LP08	91 ± 9	157 ± 25 **	182 ± 17 **	184 ± 17	157 ± 24 **	143 ± 16 *
LP16	128 ± 12	200 ± 24 **	227 ± 21 **	224 ± 18	192 ± 21 **	189 ± 18 *

3.3.2 Signalabfall µ

Mittels OCT wurde als quantifizierbarer, optischer Parameter der *Signalabfall µ lokal und peripher* gemessen. Betrachtet man das Verhalten über die Zeit, fällt ein dynamischer Verlauf des lokalen Signalabfalls µ der oberen Dermis im Wundbereich auf (s. Abb. 37). Der schnelle Abfall nach Laserbehandlung (T1) erwies sich als signifikant für beide Testfelder. Bis zum Tag 1 (T2) zeigen beide Testfelder ein ähnliches Verhalten des lokalen Signalabfalls im Wundbereich, um sich danach am Tag 3 (T3), 7 (T4) und 14 (T5) signifikant voneinander zu unterscheiden. Auch am Tag 21 (T6) fällt ein deutlicher Unterschied zwischen den Testfeldern auf, der sich allerdings bei einem Stichprobenumfang von n=12 als nicht signifikant erwies. Der lokale Signalabfall nimmt

für das Testfeld von 16 Watt vom Tag 7 (T4) auf Tag 14 (T5) nochmals signifikant ab, um dann bis zum Tag 21 (T6) auf diesem Niveau zu bleiben und im Mittel sogar negative Werte anzunehmen. Am Tag 21 (T6) sind die lokalen Streukoeffizienten signifikant niedriger für beide Testfelder im Vergleich zu den Ausgangswerten (T0).

Vergleicht man das den Signalabfall der oberen Dermis lokal im Wundbereich mit dem der Peripherie, ergeben sich an allen Messzeitpunkten signifikante Unterschiede für beide Testfelder. Zwischen den Testfeldern unterscheidet sich der periphere Signalabfall bereits signifikant unmittelbar nach Laserbehandlung (T1). Im Verlauf erfährt er in beiden Testfeldern eine diskrete Abnahme, die sich bis zum Tag 3 (T3) in beiden Testfeldern als signifikant erwies. Vom Tag 7 (T4) auf Tag 14 (T5) nimmt er in beiden Testfeldern wieder signifikant zu, um sich dem Ausgangsniveau wieder anzunähern. Dabei unterscheiden sich die Testfelder allerdings signifikant am Tag 14 (T5) und am Tag 21 (T6).

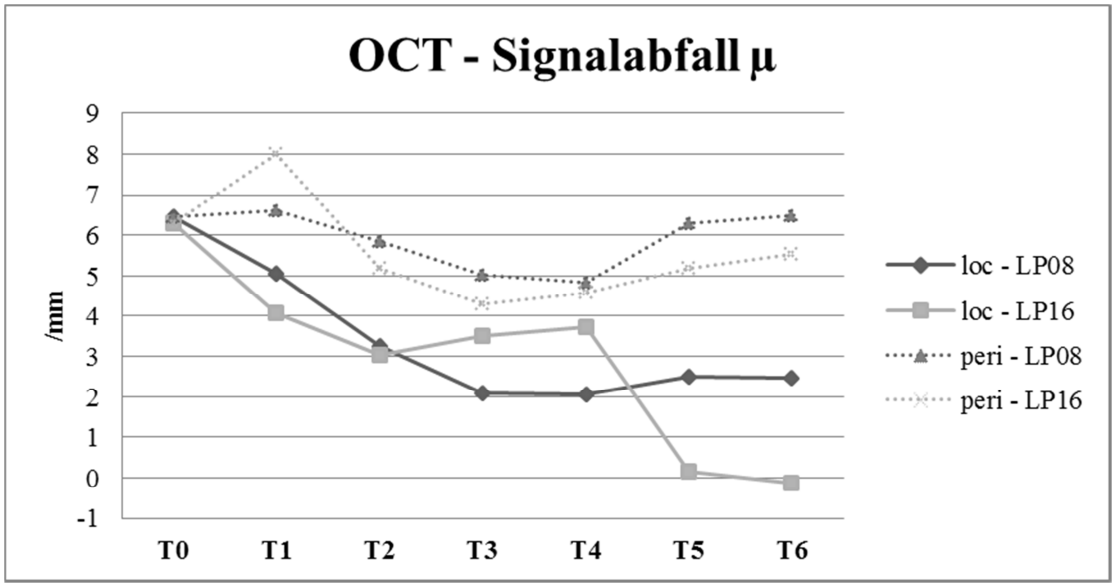


Abb. 37: Messung des ***Signalabfall µ der Wunde lokal (loc) und der Peripherie (peri)*** im Bereich der oberen Dermis im Zeitverlauf. T0 = vor Laserbehandlung, T1 = kurz nach Laserbehandlung, T2 = Tag 1, T3 = Tag 3, T4 = Tag 7, T5 = Tag 14, T6 = Tag 21, LP08 = Laserleistung 8 Watt, LP16 = Laserleistung 16 Watt

Tab. 12: Ergebnisse des ***Signalabfall µ der Wunde lokal (loc) und der Peripherie (peri)*** im Bereich der oberen Dermis. Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung. Stichprobenumfang variiert zwischen n= 12 und n=20; die Sternchen zeigen eine statistisch signifikante Veränderung zum vorausgehenden Wert desselben Testfeldes (s. Wilcoxon-Paardifferenzentest im Anhang); *: p≤0,05;**: p≤0,01

	T0	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
loc - LP08	6,4 ± 1,1	5,1 ± 0,9 **	3,3 ± 2,1**	2,1 ± 1,6	2,1 ± 1,7	2,5 ± 1,7	2,5 ± 4,2
loc - LP16	6,3 ± 1,3	4,1 ± 2,4 **	3,0 ± 2,0	3,5 ± 1,6	3,7 ± 1,7	0,2 ± 3,6**	-0,1 ± 2,4
peri – LP08	6,4 ± 1,1	6,6 ± 1,4	5,8 ± 1,8 *	5,0 ± 1,5 *	4,8 ± 1,2	6,3 ± 1,4 **	6,5 ± 1,4
peri – LP16	6,3 ± 1,3	8,0 ± 1,7 **	5,2 ± 1,9 **	4,3 ± 1,3 *	4,6 ± 1,3	5,2 ± 1,0 *	5,5 ± 1,1

3.3.3 OCT-Bilder der mikroskopischen Ablationszonen

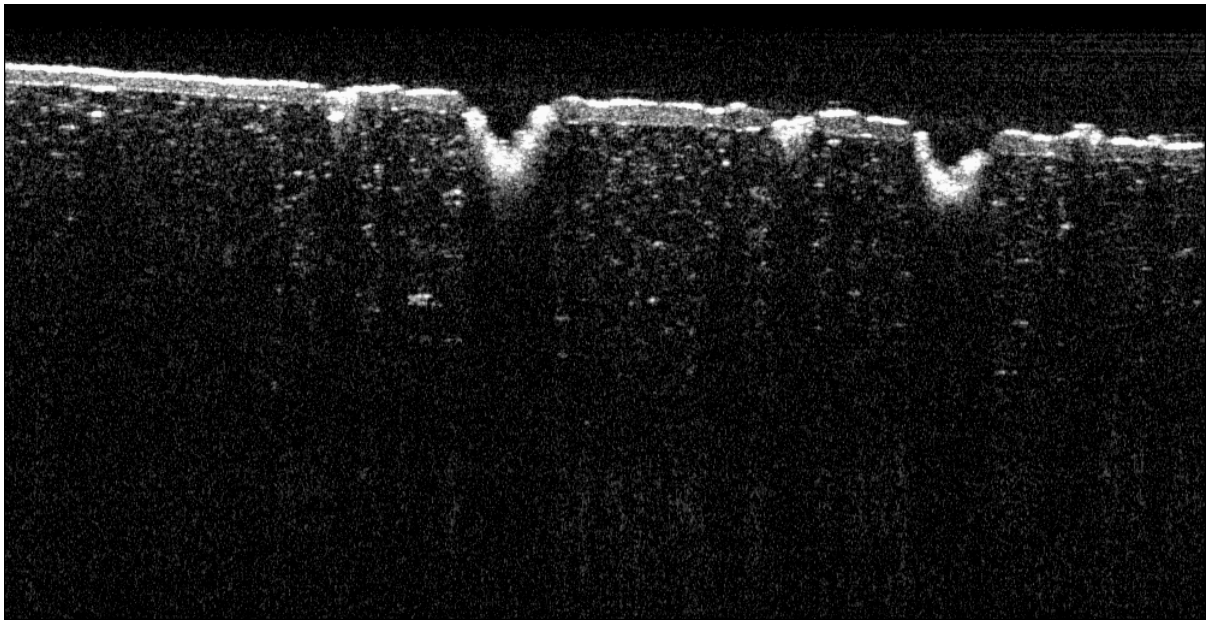


Abb. 38: OCT-Bild nach Lasern einer Hydrokolloidplatte mit 8 Watt (Spotgröße 180 µm, Coverage 20%, Impulsdauer 3,5 ms). Zwei Laserlöcher sind klar abgrenzbar.

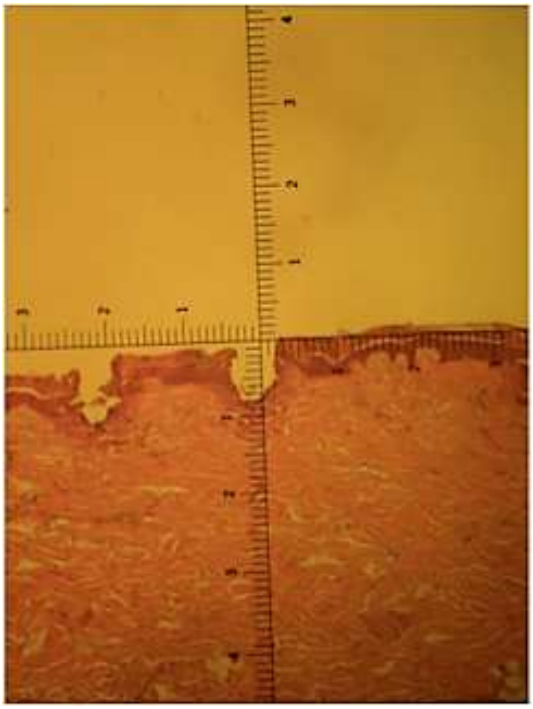


Abb. 39: Exemplarische Histologie einer mikroskopischen Ablationszone direkt nach Laserbehandlung mit dem QuadraLASE^{TM} (Laserenergie 8 Watt) mit guter Korrelation zu den OCT-Bildern. In diesem einzelnen histologischen Korrelat liegt die Tiefe der MAZ bei 240 µm.

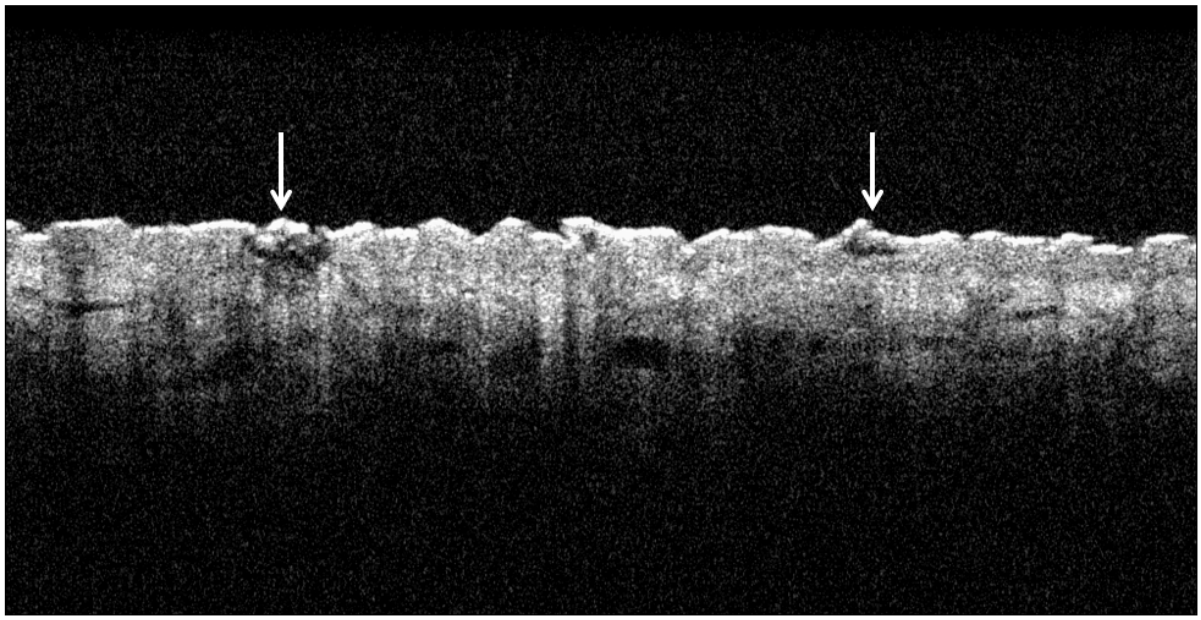


Abb. 40: OCT-Bild (1,3 x 4 mm) der mikroskopischen Ablationszonen (weiße Pfeile) im Anschluss an die Laserbehandlung (T1) mit 8 Watt bei Proband 01.

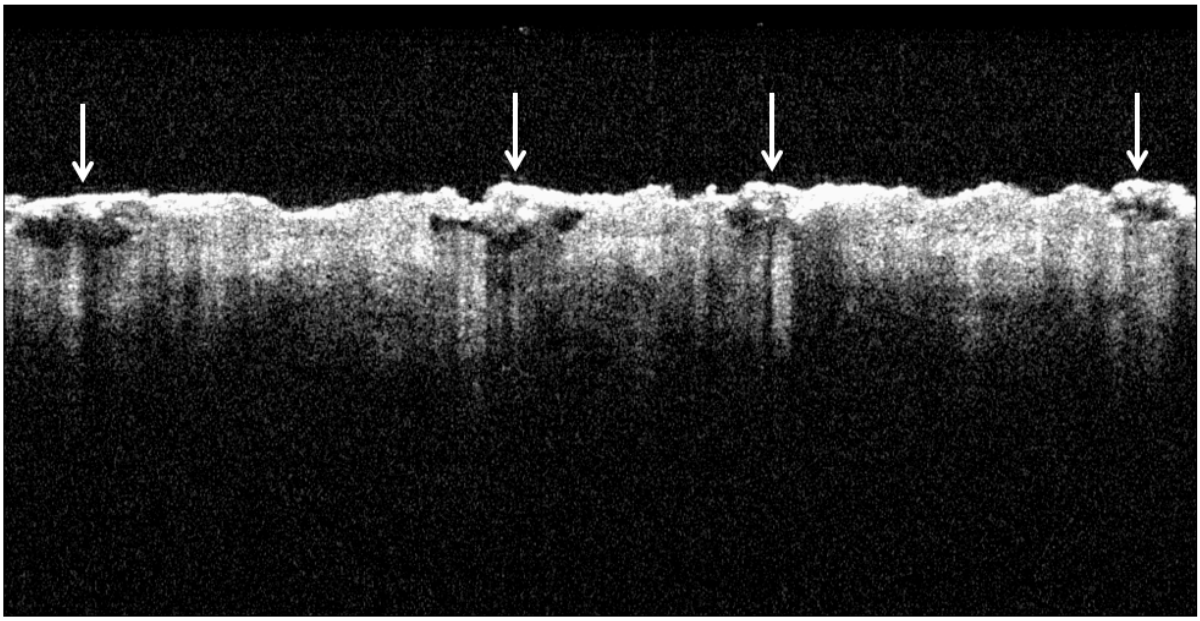


Abb. 41: OCT-Bild der mikroskopischen Ablationszonen (weiße Pfeile) im Anschluss an die Laserbehandlung (T1) mit 16 Watt bei Proband 01.

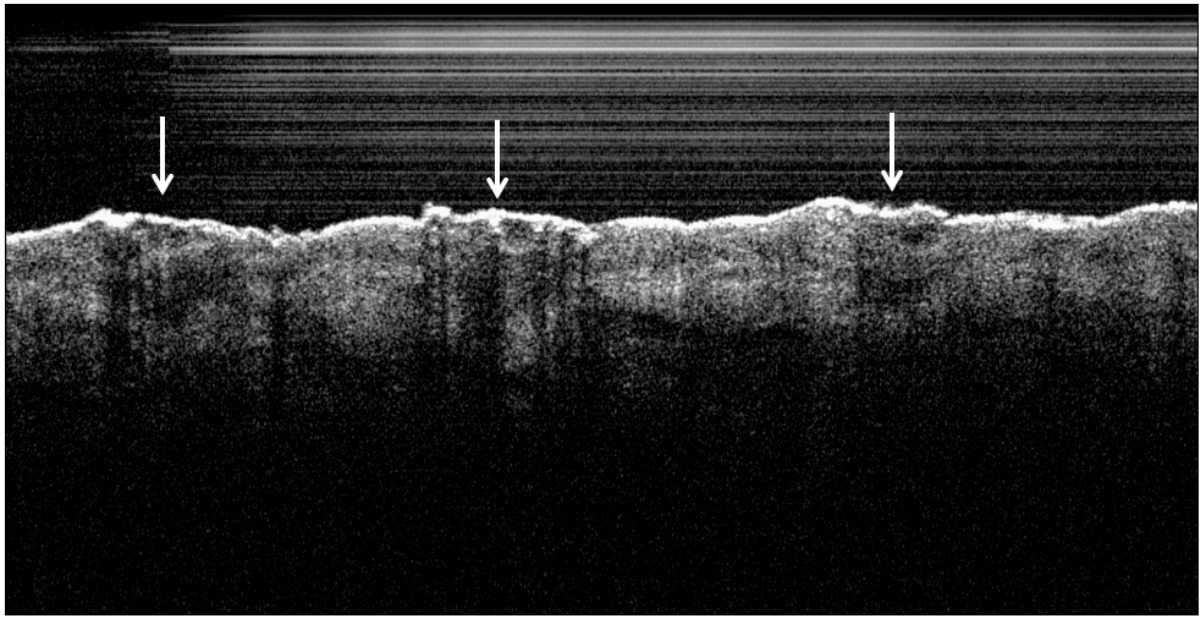


Abb. 42: OCT-Bild der mikroskopischen Ablationszonen (weiße Pfeile) 1 Tag nach Laserbehandlung (T2) mit 16 Watt bei Proband 02.

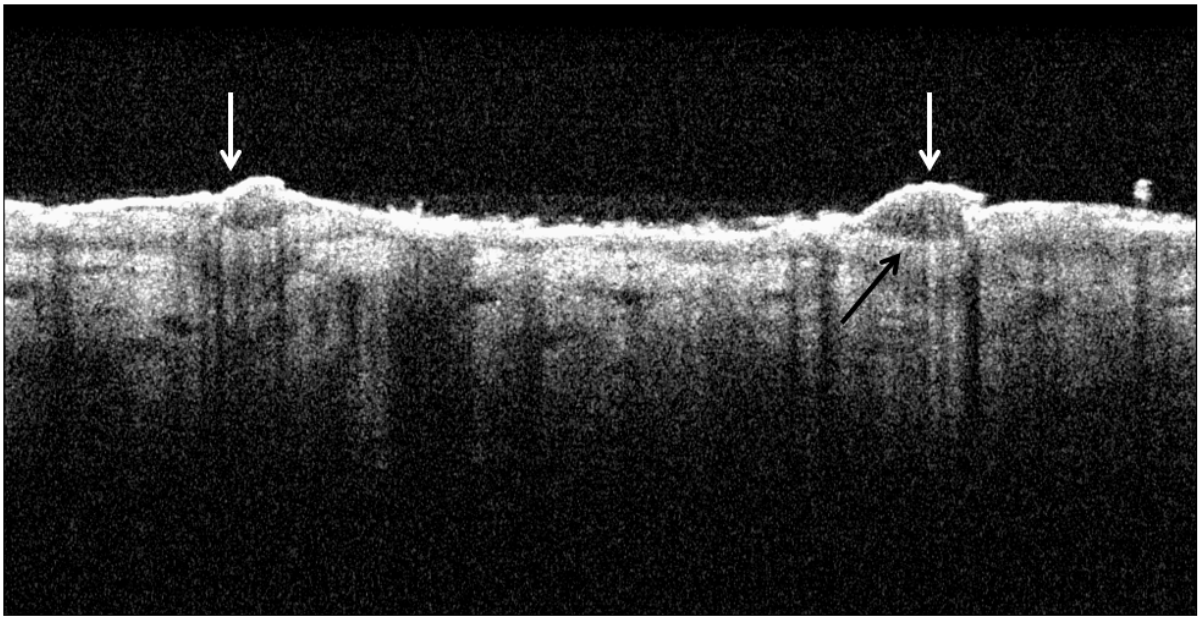


Abb. 43: OCT-Bild der mikroskopischen Ablationszonen (weiße Pfeile) 3 Tag nach Laserbehandlung (T3) mit 16 Watt bei Proband 02. Unter der Kruste formiert sich neues Epithel (schwarzer Pfeil), darunter zeigt sich ein dermaler Substanzdefekt.

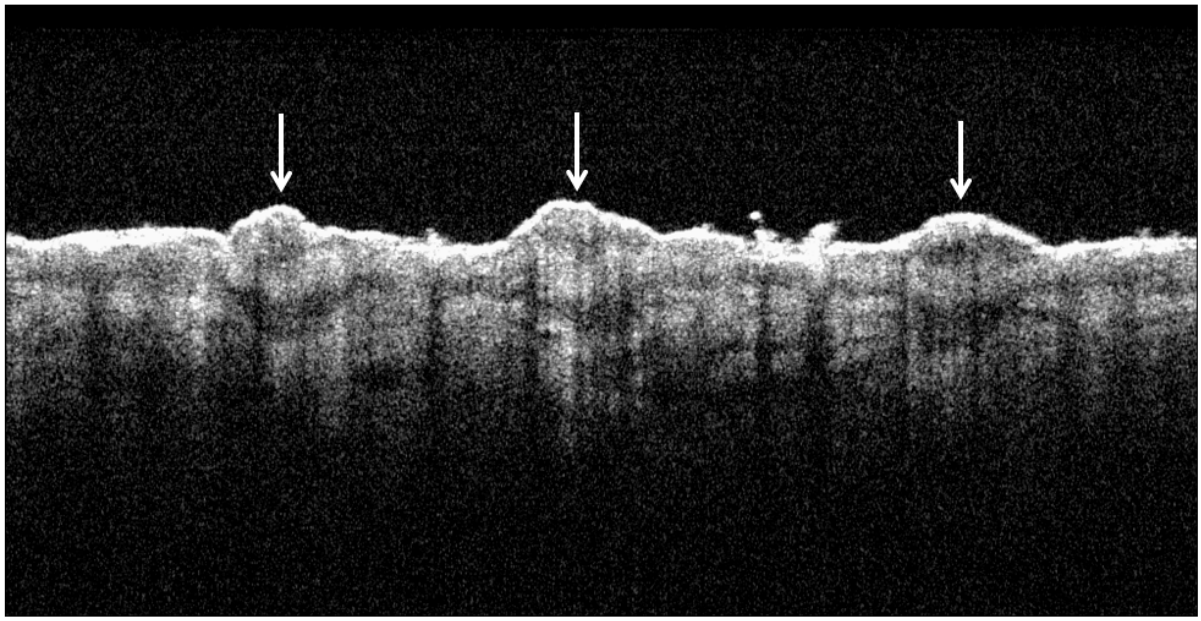


Abb. 44: OCT-Bild der mikroskopischen Ablationszonen (weiße Pfeile) 7 Tag nach Laserbehandlung (T4) mit 16 Watt bei Proband 02. Unter den krustigen Auflagerungen ist die Kontinuität der Epidermis wiederhergestellt, der Substanzdefekt in der Dermis besteht weiterhin.

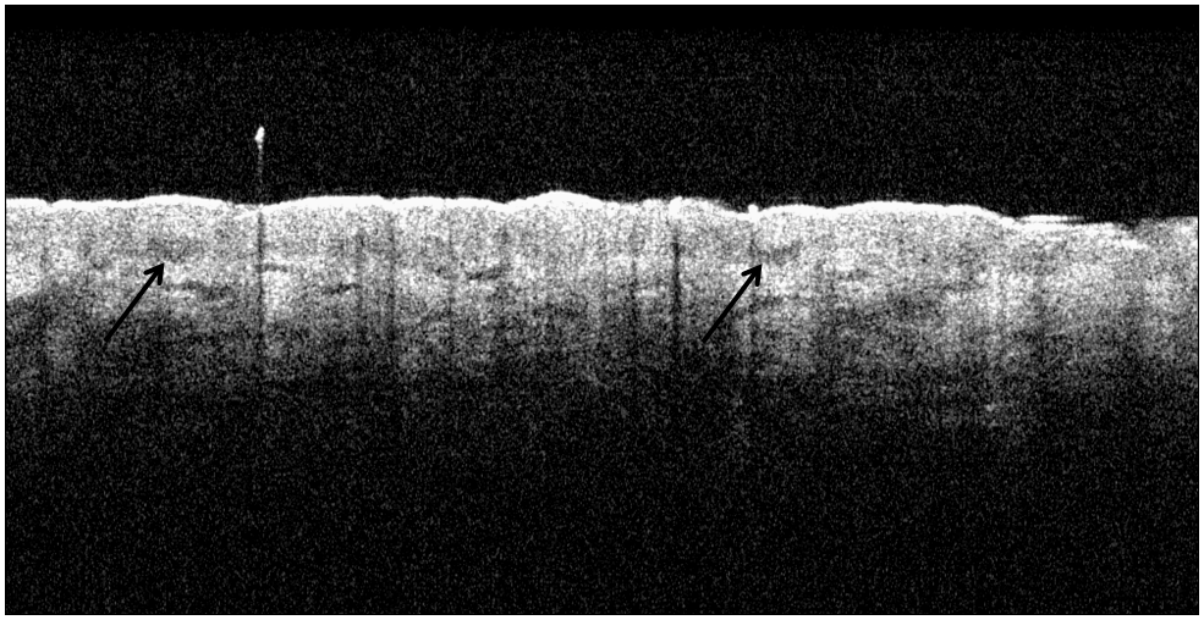


Abb. 45: OCT-Bild der mikroskopischen Ablationszonen 21 Tage nach Laserbehandlung (T6) mit 8 Watt bei Proband 07. Die krustigen Auflagerungen sind abgefallen, das Epidermis hat sich neuformiert. Schmale dermale Substanzdefekte (schwarze Pfeile) sind noch erkennbar als dunkelgraue Bereiche mit geringem Signalabfall µ.

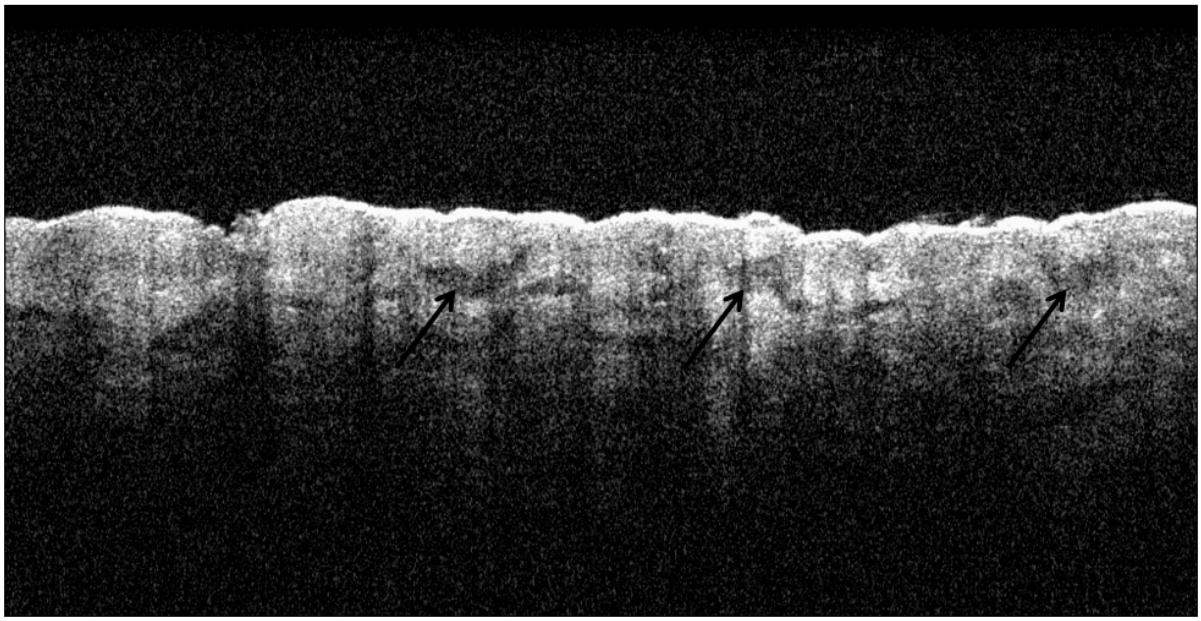


Abb. 46: OCT-Bild der mikroskopischen Ablationszonen 21 Tage nach Laserbehandlung (T6) mit 16 Watt bei Proband 07. Deutliche dermale Substanzdefekte (schwarze Pfeile) unter der neuformierten Epidermis.

In Abb. 47 konnte eine mikroskopische Ablationszone im OCT-Bild beispielhaft dreidimensional rekonstruiert werden. Sie lässt sich kurz nach der Laserbehandlung gut als oberflächlicher, signalarmer Bereich klar zur Umgebung hin abgrenzen. Man erkennt gut

den Übergang der Epidermis zur Dermis im Bereich der Junktionszone. Die Eindringtiefe der Ablationszone reicht dabei bis zur oberflächlichen Dermis.

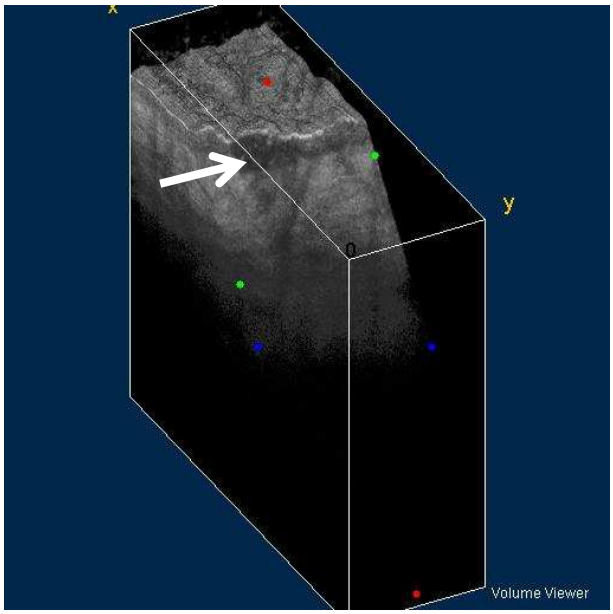


Abb. 47: Dreidimensionale Rekonstruktion einer mikroskopischen Ablationszone (weißer Pfeil) im Anschluss an die Laserbehandlung mit 8 Watt, aufgenommen mit dem Multi-Beam OCT VivoSight.

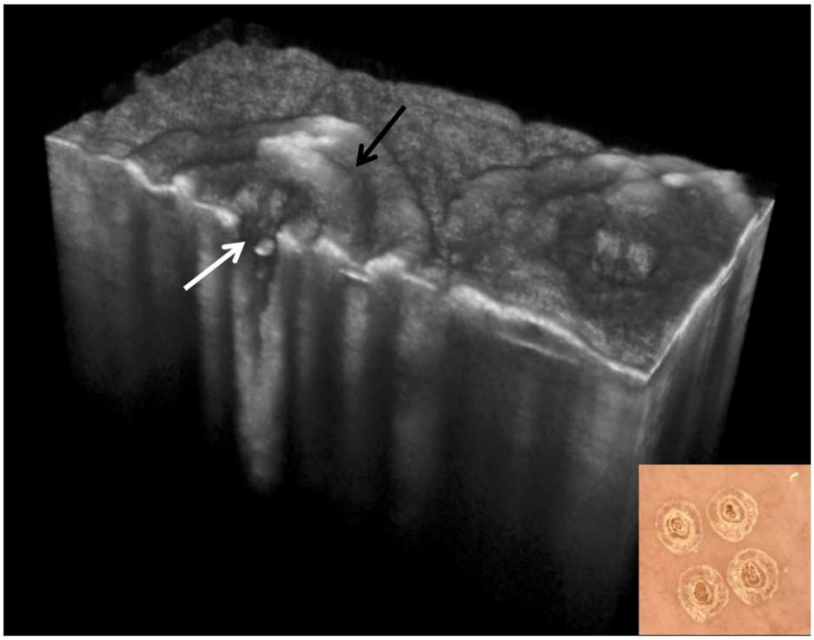


Abb. 48: Dreidimensionale Rekonstruktion eines Laserscanmusters mit Fusion von unterschiedlich tiefen Laserimpulsen, aufgenommen mit dem Multi-Beam OCT VivoSight. Unten rechts das entsprechende dermatoskopische Bild (10 x 10 mm). Ein zentraler Laserimpuls (weißer Pfeil) reicht tief in die Dermis und ist umgeben von einem oberflächlichen Ablationsring (schwarzer Pfeil).

In weiteren Messungen zur fraktionierten Lasertherapie ließen sich mittels OCT auch spezielle Scanmuster anschaulich darstellen. Abb. 48 zeigt die Zusammenführung von zwei unterschiedlich tiefen Laserimpulsen in einem einzigartigen Muster.

3.4 Profilometrie

Betrachtet man die Messung des *arithmetischen Mittenrauwerts Ra*, besteht ein ähnlicher Trend der Werte der beiden Testfelder im Zeitverlauf (s. Abb. 49). Der diskrete Anstieg von Ra unter der Laserleistung von 16 Watt zwischen dem Messzeitpunkt vor (T0) und kurz nach Laserbehandlung (T1) erwies sich als nicht signifikant. Bei beiden Testfeldern ergab sich keine signifikante Änderung von Ra bis zum Tag 7 (=T4). Der leichte Anstieg der Rauheit Ra zwischen dem 7. (T4) und dem 14. Tag (T5) erwies sich für das Testfeld unter 8 Watt als nicht signifikant, für das Testfeld unter 16 Watt bestand jedoch Signifikanz (s. Wilcoxon-Test im Anhang). Der erneute Rauheitsabfall zwischen dem 14. (T5) und 21. Tag (T6) ist für beide Testfelder nicht signifikant. Vergleicht man die Rauheitswerte vor der Behandlung (T0) mit den Werten nach 21 Tagen (T6), besteht für beide Testfelder keine signifikante Abnahme der Rauheit (s. Tab. 13 und Wicoxon-Tests im Anhang).

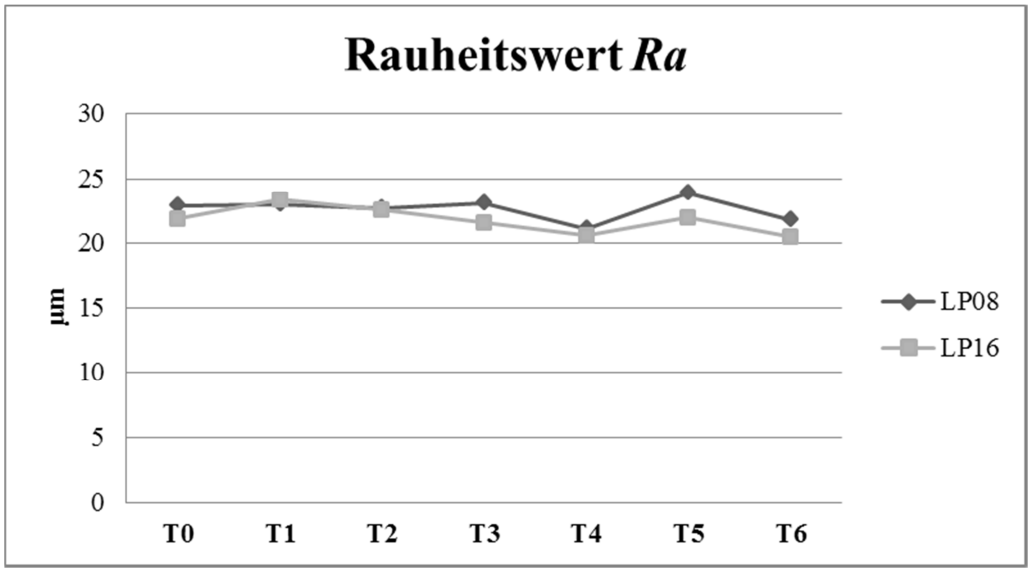


Abb. 49: Messung des ***arithmetischen Mittenrauwerts Ra [µm]*** mit Profilometrie im Zeitverlauf. T0 = vor Laserbehandlung, T1 = kurz nach Laserbehandlung, T2 = Tag 1, T3 = Tag 3, T4 = Tag 7, T5 = Tag 14, T6 = Tag 21, LP08 = Laserleistung 8 Watt, LP16 = Laserleistung 16 Watt

Tab. 13: Ergebnisse des ***arithmetischen Mittenrauwerts Ra [µm]***: Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung; Stichprobenumfang variiert zwischen n = 18 und n = 20; die Sternchen zeigen eine statistisch signifikante Veränderung zum vorausgehenden Wert desselben Testfeldes (s. Wilcoxon-Test im Anhang); *: p≤0,05;**: p≤0,01

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
LP08	23,0 ± 4,6	23,1 ± 4,1	22,7 ± 4,1	23,2 ± 4,3	21,1 ± 5,0	23,9 ± 5,6	21,8 ± 4,9
LP16	21,9 ± 5,1	23,4 ± 4,5	22,6 ± 4,6	21,7 ± 4,6	20,6 ± 5,0	22,1 ± 4,0 *	20,5 ± 5,0

Bei den Messungen zur *gemittelten Rautiefe Rz* fällt ein sehr ähnlicher Verlauf, verglichen zu den Messungen des arithmetischen Mittenrauwertes Ra, auf (s. Abb. 50). Auch hier besteht ein diskreter Rauheitsanstieg der Haut unter der Laserleistung von 16 Watt zwischen dem Messzeitpunkt vor (T0) und kurz nach der Laserbehandlung (T1), der sich allerdings ebenfalls als nicht signifikant erweist. Ähnlich wie bei der Messung des Rauheitswerts Ra besteht ein leichter Rückgang der Rauheit Rz bis Tag 7 (=T4), um wieder erneut anzusteigen bis zum Tag 14 (T5). Dieser Anstieg ist für das Testfeld unter 16 Watt nur tendenziell signifikant (p = 0,061). Bis zum Tag 21 (T6) nimmt die Rauheit wieder ab und ist dabei im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Laserbehandlung tendenziell niedriger (s. Tab. 14 und Wilcoxon-Tests im Anhang).

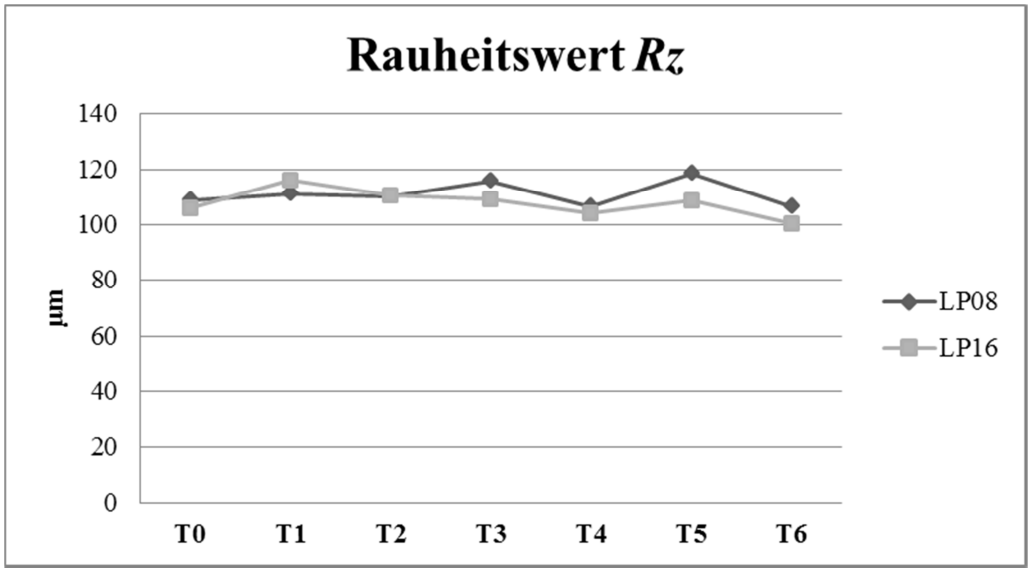


Abb. 50: Messung der ***gemittelten Rautiefe Rz [µm]*** mit Profilometrie im Zeitverlauf. T0 = vor Laserbehandlung, T1 = kurz nach Laserbehandlung, T2 = Tag 1, T3 = Tag 3, T4 = Tag 7, T5 = Tag 14, T6 = Tag 21, LP08 = Laserleistung 8 Watt, LP16 = Laserleistung 16 Watt

Tab. 14: Ergebnisse der ***gemittelten Rautiefe Rz [µm]***. Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung; Stichprobenumfang variiert zwischen n = 18 und n = 20; im Zeitverlauf zeigten sich keine signifikanten Veränderungen

	T0	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
LP08	109,0 ± 20,3	111,1 ± 17,9	109,9 ± 18,3	115,5 ± 21,2	106,4 ± 26,1	118,6 ± 27,7	106,6 ± 24,3
LP16	105,8 ± 23,3	116,3 ± 25,7	110,6 ± 22,8	109,2 ± 24,9	103,9 ± 28,3	108,6 ± 18,9	100,4 ± 23,8

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Messungen der Rauheitswerte Ra und Rz mit der Profilometrie keine signifikanten Veränderungen der Hautrauheit vor und nach Laserbehandlung ergaben. Lediglich beim Testfeld mit der Laserleistung von 16 Watt war der Anstieg von Ra zwischen dem 7. (T5) und dem 14. Tag (T6) statistisch signifikant.

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Wundheilung nach ablativer, fraktionierter Lasertherapie mit nichtinvasiven, optischen Verfahren untersucht. Von besonderem Interesse war, ob der Verlauf der Wundheilung mit diesen Verfahren evaluiert und quantifiziert werden kann und ob Effekte der laserinduzierten Photothermolyse in der Dermis detektiert werden können. Außerdem wurden zwei unterschiedlich starke Laserenergien des CO_2-Lasersystems unter der Fragestellung verwendet, ob sich die Stärke der Laserenergie in Wundausmaß und Effekt auf die Dermis in den Ergebnissen widerspiegelt.
In unserer randomisierten, kontrollierten Studie wurden 20 hautgesunde Probanden rekrutiert und an zwei Stellen des Unterarms mit einem ablativen CO_2-Laser im fraktionierten Modus behandelt. Somit ergaben sich je Proband zwei Testfelder, die sich in der verwendeten Laserenergie von 8 und 16 Watt unterschieden. Der Laser erzeugte mikroskopische Ablationszonen (MAZ) als standardisierte Wunden, die in einem Zeitraum von 3 Wochen mit den optischen Verfahren nichtinvasiv untersucht wurden. Neben dem Vermessen der laserinduzierten mikroskopischen Ablationszonen wurden optische, quantifizierbare Parameter wie die Signalintensität in verschiedenen Hautebenen und der Signalabfall im Bereich der Wunden ermittelt. Die Profilometrie gab im Verlauf Aufschluss über die Oberflächenrauigkeit der behandelten Haut.

Da unsere Studie experimentellen Charakter besitzt, sahen wir nach vorausgehender Fallzahlschätzung eine Probandenanzahl von 20 als ausreichend an. Durch Nichterscheinen einzelner Probanden konnten nicht alle Daten vollständig erhoben werden. Für die jeweiligen Messzeitpunkte liegt die Anzahl der Probanden, die zur Nachuntersuchung antraten, zwischen n=18 und n=20.
Die Behandlungsfelder wurden an 6 Messterminen über einen Zeitraum von 3 Wochen nachbeobachtet. In der Regel geht man davon aus, dass die Phasen der Wundheilung nach spätestens 3-4 Wochen durchlaufen und keine wesentlichen, strukturellen Veränderungen mehr zu beobachten sind. So wurden in experimentellen Studien, die ebenfalls die Eignung von OCT oder KLSM zur Beobachtung von Wundheilung untersuchten, auch kürzere Zeitfenster angesetzt. Cobb et al. evaluierten die Wundheilung am Mausmodell mittels OCT über 12 Tage [15] und in einer anderen in-vivo Beobachtungsstudie mittels KLSM konnten Aussagen zur epidermalen Wundheilung innerhalb von 8 Tagen [48] getroffen werden.

Unsere Studie konnte vor allem den akuten Heilungsprozess über einen Zeitraum von 21 Tagen evaluieren. Für die Beobachtung von Langzeiteffekten einer fraktionierten Laserbehandlung hinsichtlich Kollagenneubildung und konsekutiver Hautglättung war sie indes zu kurz anberaumt. Eine im Jahr 2012 publizierte Studie von Longo et al. knüpft hervorragend an unsere Ergebnisse an, in dem mittels KLSM der bis zu 3 Monate lang anhaltende Prozess des Kollagen-Remodellings nachgewiesen werden konnte [53]. Dieser Langzeiteffekt wurde in früheren Studien über die Expression von Hitzeschockproteinen ebenso postuliert [35].

Das Ziel unserer Studie war das Monitoring von Wundheilung an einem Modell des Gewebeschadens nach fraktionierter Lasertherapie. Der Ablauf der aufeinanderfolgenden und überlappenden Wundheilungsphasen ist in diesem Wundheilungsmodell offensichtlich und wird durch thermische Devitalisierung des Gewebes mittels Laser und folgendem Gewebeersatz induziert. Ein Vorteil dieses Modells besteht darin, dass mit Hilfe eines gescannten Lasersystems exakte, reproduzierbare Wunden unter standardisierten Bedingungen erzeugt werden können. Durch Variation der Laserparameter können auch unterschiedlich große bzw. tiefe Wunden verglichen und in Relation gebracht werden. Darüber hinaus ist die Ausfallzeit bei diesem Wundmodell durch die schnelle Reepithelialisierung - ausgehend von erhaltenen Gewebebrücken zwischen den mikroskopischen Läsionen - gering. Bei anderen Studien zur Evaluation von nichtinvasiven, optischen Verfahren wurden die Wunden beispielsweise mit Saugblasentechnik [1] oder Kryotherapie [85] erzeugt, wobei sich aber bei diesen Methoden individuelle Unterschiede im Wundausmaß allein durch technische Voraussetzungen ergaben. Dennoch ist das von uns verwendete Wundmodell dahingehend limitiert, dass die Wundheilung nach fraktionierter Lasertherapie relativ spezifisch ist und speziell Wunden nach thermischer Traumatisierung untersucht werden. In Zukunft wären weitere Wundheilungsmodelle zur in-vivo Beurteilung wünschenswert, um eine umfassendere, detailliertere Beurteilung zu ermöglichen, z.B. die Untersuchung von chronischen Wunden oder Wunden an verschieden Körperlokalisationen.

Die Wundheilung nach fraktionierter Lasertherapie wurde in früheren Studien vielfach untersucht, meist jedoch anhand von histologischen oder ex-vivo Studien, die eine invasive Probenentnahme mit zusätzlicher Traumatisierung der Haut erforderten oder am Tiermodell vorgenommen wurden [8, 35, 36, 50]. Besonders in-vivo Daten über die Wundheilung nach Laserbehandlung am Mensch sind noch unzureichend verfügbar. Vor

allem unter dem Aspekt, dass Wundheilung ein dynamischer Prozess ist und im Verlauf beurteilt werden sollte, erweist sich die Biopsie-Entnahme als eher ungünstig, da das entnommene Gewebe nicht mehr weiterbeobachtet werden kann. Außerdem wird das tatsächliche Wundausmaß nach Biopsie-Entnahme durch Schrumpfung verfälscht. Auch eine Fixierung oder Färbung des Testareals ist in unserer Studie nicht notwendig, da die bildgebenden Methoden die optischen Eigenschaften der Haut, basierend auf definierten subzellulären und zellulären Brechungsindices der Hautbestandteile, analysieren.

Die Kombination von KLSM und OCT erwies sich als vielversprechend, da die jeweiligen Vorteile hinsichtlich Penetrationstiefen und Auflösungsvermögen vereint und so umfassende Informationen der Wundheilung gewonnen werden können. Die KLSM erlaubt die Bildgebung epidermaler und oberflächlich dermaler Strukturen in zellulärer Auflösung bis zu einer Eindringtiefe von ca. 200 µm. Durch die horizontale Schnittbildgebung eignete sich diese Methode besonders für die Ermittlung des lateralen Wunddurchmessers. Durch Verschieben der Fokusebene konnte das Wundausmaß auch in tieferen Schichten bestimmt und in Relation zum oberflächlichen Wundausmaß gebracht werden. Voraussetzung für das Vermessen der Wunde in festgelegten Hautlevels war die standardisierte Definition der Hautoberfläche. Im Verlauf erwies sich jedoch die Bildung von erhabenen Wundkrusten limitierend, da sie die Definition der Hautoberfläche im Bereich der Wunden und somit die laterale Wundvermessung in exakt gleichen Ebenen erschwerten. Darüber hinaus bewirkte das diffus reflektierende, amorphe Material eine Signalabschwächung in den darunterliegenden Hautschichten mit konsekutivem Kontrastverlust der Bilder, wodurch die Wundgrenzen zur Umgebung nicht immer klar abgrenzbar waren. So lässt sich überdies die Abnahme der lokalen Signalintensität im Wundbereich am Tag 3 und Tag 7 erklären, da an diesen Zeitpunkt die verdickten Krustenauflagerungen besonders signalundurchlässig waren. Es wäre zu überlegen, ob die Krusten als hier limitierender Faktor bei zukünftigen Wundheilungsstudien möglicherweise artifiziell entfernt werden sollten. Außerdem könnte durch Anwendung anderer Immersionsmedien oder Lichtquellen eine Verbesserung erzielt werden.

Die Messungen mittels OCT erfolgten ebenso völlig schmerzfrei und nebenwirkungslos. Durch die hohe Eindringtiefe der OCT und der Bildgebung in der Sagittalebene kann das Tiefenausmaß einer mikroskopischen Wunde in einem Bild dargestellt werden. Dabei musste der Messkopf mithilfe eines mitlaufenden CCD-Kamerabildes auf der Haut so positioniert werden, dass die MAZ im größten Durchmesser im zweidimensionalen B-Scan

abgebildet werden. Dies erwies sich technisch als aufwendig, da der schlitzförmige Messkopf mit einer Länge von 1,2 cm in Relation zu einer MAZ mit einem Durchmesser von ca. 400 µm sehr groß ist. Die OCT-Technologie erfährt derzeit große Fortschritte. Zukünftig könnten sich Multi-Beam-OCT-Geräte wie beispielsweise das „VivoSight“-Gerät der Fa. Michelson für die Beurteilung von mikroskopischen Wunden und deren Heilungsverlauf als nützlich erweisen. Hierbei können mehrere Schnitte in lateraler Richtung abgebildet und zusätzlich dreidimensionale Bilder rekonstruiert werden. Mikroskopische Wunden können dann sehr einfach aufgefunden werden.

Bei unseren klinisch-morphologischen Beobachtungen fiel auf, dass die Krusten auf den Ablationszonen im Testfeld mit der Laserenergie von 16 Watt schneller abfielen als unter der Laserenergie von 8 Watt. Am Tag 7 und 14 ergaben sich signifikante Unterschiede in der Anzahl der Krusten. Die Ursache kann durch grundlegende Regeln der Laserstrahlwirkung auf Gewebe erklärt werden. Wir konnten mit unserer Studie in vivo nachweisen, dass der vaporisierte Krater unter der Laserenergie von 16 Watt sowohl in Durchmesser als auch in der Eindringtiefe deutlich größer war als bei der Laserenergie von 8 Watt. Bei der höheren Laserenergie grenzen die Defektzonen deutlich erkennbar bis in die obere Dermis. Möglicherweise könnte der tiefere Defekt einen stärkeren Wundheilungsreiz darstellen. In der Laserdosimetrie gilt grundsätzlich, dass der Anstieg und die Verteilung der Temperatur von der Energie, die im bestrahlten Volumen aufgenommen wird, und von den thermischen Eigenschaften des Gewebes abhängen [47]. Vergleicht man die zwei Testfelder, wird bei einer gleich bleibender Bestrahlungszeit von 3,5 ms unter der Laserenergie von 16 Watt mehr thermische Energie frei und es kommt folglich schneller zum Temperaturanstieg. So kommt es auch schneller zu hitzebedingten Vaporisation von Wasser und Gewebe. Es wäre zu überlegen, ob es zu verstärkter Austrocknung des Gewebes unter 16 Watt Laserenergie kommt und dadurch die Krusten schneller abfallen.

Wie erwartet, konnten die frisch erzeugten Wunden in den Bildern in beiden Testfeldern gut abgegrenzt werden. Der CO_2-Laser erzeugt durch seine guten Schneideigenschaften relativ gut begrenzte Wundbereiche. Die morphologischen Dimensionen der Ablationszonen korrespondierten in unserer Studie gut mit der verwendeten Laserenergie. Der epidermale Durchmesser der Ablationszonen lag unter der Laserenergie von 8 Watt durchschnittlich bei 385 µm und unter 16 Watt bei 422 µm, gemessen mittels konfokaler Lasermikroskopie. In beiden Testfeldern nahm der Wunddurchmesser in die Tiefe ab. Auch

Grunewald et al. beobachteten in einer histologischen in-vivo Studie eine signifikante Zunahme der epidermalen Ablationsbreiten mit höheren Laserenergien [32]. Unter diesem Aspekt müssen bei der Verwendung höherer Laserenergien andere Laserparameter angepasst werden. Vor allem sollte dann die Dichte der mikroskopischen Ablationszonen nicht zu hoch gewählt werden, um eine Konfluenz der thermischen Defektzonen zu vermeiden und ausreichend unbehandelte Gewebebrücken für die Abheilung zu erhalten.

Die Ablationstiefe lag unter der Laserenergie von 8 Watt bei 91 µm und unter 16 Watt bei 128 µm, gemessen mit der optischen Kohärenztomographie. Als Ablationszone habe ich den dunklen Bereich in der MAZ definiert, in dem durch thermische Denaturierung keine Gewebestrukturen abgrenzbar waren. Selbst unter der höheren Laserenergie scheinen die Ablationszone gerade nur bis in die oberste Dermis zu reichen. Um die Ablationszone der MAZ grenzt allerdings in Wirklichkeit eine Koagulationszone, deren Größe je nach Laserenergie variiert. In histologischen Studien konnte zwischen Ablationszone und Koagulationszone klar unterschieden werden. Selbst bis zu einem Monat nach Laserbehandlung war die Koagulationszone im Sinne eines langanhaltenden dermalen Remodellings noch sichtbar [35]. In den Aufnahmen mittels KLSM und OCT ist diese Zone kurz nach der Laserbehandlung nicht nachweisbar bzw. nicht von vitalem Gewebe zu unterscheiden. Deshalb kann das tatsächliche Ausmaß des umgebenden thermischen Gewebeschadens mit diesen Geräten nicht klar abgegrenzt werden und die Wundausmaße können nur begrenzt mit den Werten aus histologischen Studien verglichen werden.

Bei der Beurteilung von thermischen Schäden bietet als nichtinvasive Methode die polarisations-sensitive OCT einen effektiven Ansatz. Sie kann zusätzliche Informationen zu funktionellen Eigenschaften der Haut herausstellen, indem sie die doppelbrechenden Eigenschaften von Kollagen quantifiziert [22]. Der Wundheilungsprozess nach thermischem Schaden und das Ausmaß der Kollagendenaturierung um die Ablationszonen konnte mit dieser Methode vielfach beobachtet und quantifiziert werden [65, 70].

Anknüpfend an diese Limitierung der optischen Geräte ist die Tatsache, dass das vertikale Ausmaß der MAZ in den OCT-Bildern bis zum Tag 3 nach Laserbehandlung in beiden Testfeldern signifikant zunimmt. Der tiefe thermische Schaden in Form von frisch denaturierten, geschrumpften Kollagenfasern lässt sich in unseren Aufnahmen kurz nach Laserbehandlung von vitalem Gewebe nicht unterscheiden. So kann man vermuten, dass sich der thermische, dermale Gewebeschaden unter dem Ablationskrater erst verzögert im Rahmen von Umbauvorgängen während der Wundheilung herausstellt.

Andererseits ist das vertikale Ausmaß kurz nach Laserbehandlung beschränkt zu ermitteln,

da das abladierte Gewebe diffus reflektiert und teilweise eine Auslöschung des OCT-Signals bewirkt. In meinen Messungen war das vertikale Ausmaß der MAZ in beiden Testfeldern am Tag 3 bzw. Tag 7 am größten. Zu diesem Zeitpunkt ist den meisten MAZ eine Wundkruste aufgelagert, die ihrerseits den darunterliegenden Defekt möglicherweise geringfügig in die Tiefe komprimiert. Außerdem fällt in den Aufnahmen besonders eine Invagination des neugebildeten Epithels in die noch bestehende dermale Defektzone auf, wodurch deren Ausmaß tiefer zu reichen scheint.

In unserer Studie konnten strukturelle Veränderungen während der postfraktionalen Wundheilung nicht nur nichtinvasiv und in vivo dargestellt, sondern auch quantifiziert werden. Die Signalintensität der konfokalen Bilder gab hierbei Aufschluss über das Reflektionsverhalten von Gewebestrukturen. Dieser Parameter wurde in definierten Hautlevels absolut gemessen und unterlag zum Teil erheblichen Schwankungen, bedingt durch Artefakte und der automatischen Laserleistungsregulierung bei den konfokalen Aufnahmen. Dennoch ergaben sich im Verlauf der Wundheilung klare Tendenzen.
Kurz nach der Laserbehandlung kam es im Zuge der Gewebsdenaturierung zu einer signifikanten, lokalen Signalintensitätsabnahme, gleichermaßen in beiden Testfeldern. Vor allem in der Dermis war das lokale Signaldefizit am deutlichsten ausgeprägt, was gut eine Denaturierung der Kollagenfasern impliziert. Auch die Signalintensität der Wunde mit Umgebung in der Dermis erfährt nach Laserbehandlung eine signifikante Abnahme, die durch Ödem und Schwellung bedingt sein könnte. Möglicherweise könnte diese Signalabnahme auch durch den oberflächlichen, hell reflektierenden Koagulationsdebris auf den Ablationszonen bedingt sein, der das Signal durch starke Streuung und Absorption in den tieferen Schichten abschwächt.
In einer Studie von Liu et al. wurde das Signalverhalten von Mikroläsionen nach Behandlung mit einem nicht-ablativen Laser mit einer Wellenlänge im nahen Infrarotbereich untersucht. Anders als in unserer Studie kam es nach Laserbehandlung zu einem Anstieg der Signalintensität in den Mikroläsionen, vor allem in einer Hauttiefe von 20-50 µm. Diese Beobachtung spiegelt den grundlegenden Unterschied der nicht-ablativen und ablativen fraktionierten Photothermolyse wieder. Ablative Laser koagulieren auch die Epidermis und durch die vollständige Gewebszerstörung kommt es so zu einer Signalabnahme in den Läsionen. Bei den nicht-ablativen Lasern bleibt die Haut oberflächlich intakt und wird lediglich „erhitzt“. Die signifikant erhöhte Signalintensität in diesem Bereich wird durch Aufquellen der oberen Hautschichten erklärt. Doch in den tieferen Hautschichten unter 50 µm wird auch hier ein Reflektionsverlust beschrieben,

analog zur Kollagendenaturierung [51].
Am Tag 1 (T2) fiel generell eine signifikante Zunahme der lokalen Signalintensitäten in den tieferen Ebenen auf, gut passend zur Entzündungsreaktion. Außerdem kam es an diesem Zeitpunkt in beiden Testfeldern zu einer Wundkontraktion, da die Wunddurchmesser in allen Ebenen signifikant kleiner waren als initial.

Von Tag 1 bis Tag 7 blieb die lokale Signalintensität auf Höhe der DEJ und der Dermis ohne signifikante Veränderung auf einem niedrigeren Niveau im Vergleich zum Ausganswert. Auch die Wunddurchmesser in den tieferen Schichten, gemessen mit der KLSM, verringerten sich eher geringfügig. Zudem fiel an diesen Messzeitpunkten auf, dass die Umgebung der Läsion besonders hell, teilweise nahezu weiß in den konfokalen Bildern erschien. Grund dafür ist, dass die Laserleistung des Gerätes durch die stark streuenden und absorbierenden Krusten automatisch hochreguliert wird. Die unbehandelte Umgebung erscheint dabei besonders hell, während die tieferliegenden Ebenen unter der Kruste nicht genug Signal erhalten und dunkel und kontrastarm wirken. Dies wird auch dadurch belegt, dass die lokale Signalintensität in beiden Testfeldern mit Abfallen der Krusten (Tag 14) wieder ansteigt und die Signalintensität der Umgebung sich den Ausgangwerten wieder annähert.
Ab Tag 7 verringerten sich die Wunddurchmesser auf Höhe der DEJ und Dermis nochmals deutlich signifikant in beiden Testfeldern. Vor allem beim Testfeld mit 8 Watt verkleinern sich die Wunden zügig. Am Tag 21 ist der dermale Durchmesser vom Testfeld mit 16 Watt Laserleistung noch fast doppelt so groß wie beim Testfeld mit 8 Watt. Die Wundheilung scheint in den tieferen Hautebenen für höhere Laserenergien länger zu dauern, da ja auch der initiale thermische Schaden größer ausgeprägt war.
Besonders auffällig waren die Ergebnisse am Tag 21. Die Signalintensität der Läsion war an diesem Zeitpunkt auf Höhe der Epidermis und DEJ dem Ausgangswert wieder angeglichen, was eine Wiederherstellung der epidermalen Integrität impliziert. Auf Höhe der Dermis blieb ein signifikantes Signaldefizit im Vergleich zum Ausgangswert bestehen.

In den OCT-Bildern wurde der Signalabfall μ lokal im Bereich der thermischen Läsionen gemessen. Je mehr das Gewebe streut, desto höher ist der Wert und desto mehr Licht wird abgeschwächt. Kurz nach der Laserbehandlung (T1) kam es analog zur Signalintensität der konfokalen Bilder zu einer signifikanten Abnahme des lokalen Signalabfalls in beiden Testfeldern. Durch die thermische Denaturierung im Bereich der oberflächlichen Dermis wird das OCT-Signal weniger stark abgeschwächt. Da sich zu jedem Messzeitpunkt

signifikant niedrigere Werte zu denen der Umgebung ergeben, lassen sich die dermalen Defekte auch mit diesem Parameter quantifizieren. Allerdings ist zu beachten, dass dieser Parameter den Signalabfall eines definierten Bereichs der oberflächlichen Dermis (ca. 110 µm im vertikalen Ausmaß) beschreibt. An bestimmten Messzeitpunkten wie am Tag 3 oder 7 lag der sichtbare, dermale Defekt jedoch tiefer als der gemessene Bereich, so dass sich für das Testfeld von 16 Watt eine Zunahme des lokalen Signalabfalls ergab. Somit ist diese Zunahme weniger durch strukturelle Veränderungen während der Wundheilung bedingt, sondern durch die standardisierte Messung, die in diesen Fällen zu oberflächlich ausfiel. Ab dem Tag 7 nimmt der lokale Signalabfall beim Testfeld mit 16 Watt nochmal signifikant bis zum Tag 21 ab. Ein Zusammenhang besteht möglicherweise mit dem Abfallen der Krusten. Bei dem Vermessen der Läsionen ohne Krusten lag der dermale Defektbereich weiter oberflächlich und somit genau in dem zu vermessenden Bereich. Auch der signifikante Unterschied des lokalen Signalabfalls zwischen den Testfeldern nach 3 Wochen kann indirekt auf die Größe des Defektbereiches zurückgeführt werden.
Insgesamt waren diese Parameter zwar sensibel gegenüber Veränderungen der Wundheilung, jedoch können im Verlauf weniger die absoluten Werte, sondern vielmehr Tendenzen Aufschlüsse geben.

Mit den von uns verwendeten optischen Methoden ließen sich deskriptiv die spezifischen Merkmale der postfraktionalen Wundheilung charakterisieren. Nach Laserbehandlung stellten sich die mikroskopischen Läsionen in Form von typischen, konische Vaporisationskratern mit oberflächlichem, nekrotischem Debris dar. Nach einem Tag zeigte sich im Zuge der Inflammationsphase der Wundheilung in den konfokalen Bildern eine diffuse Infiltration mit Entzündungszellen innerhalb und um die Ablationszonen. Dies konnte auch mit einer signifikanten Zunahme der Signalintensität am Tag 1 (T2) im Bereich der MAZ auf Höhe der dermoepidermalen Junktionszone und der Dermis quantifiziert werden. Die Zunahme der Signalintensität ist durch die hyperreflektiven, korpuskulären Bestandteile, im Sinne von Entzündungszellen, und ein diffuses Infiltrat bedingt. Mit der KLSM ist es allerdings nicht möglich, zu erkennen, um welche Entzündungszellen es sich handelt. Analog zu molekularen Studien handelt es sich hierbei am ehesten um neutrophile Granulozyten [66].
Bereits nach 3 Tagen zeigte sich bei fast allen Probanden eine Wiederherstellung der epidermalen Integrität. Unter der Wundkruste erkennt man in den konfokalen Bildern honigwabenartige Gewebestrukturen im Sinne einer neugebildeten Epidermis. Die schnelle Reepithelialisierung zeichnet den Vorteil der fraktionierten Laserbehandlung, bei der noch

Gewebebrücken zwischen den Laserläsionen erhalten bleiben, gegenüber der nicht-fraktionierten Variante aus. Daraus resultieren eine verkürzten Ausfallszeit und ein verringertes Infektionsrisiko für die fraktionierte Variante. Dabei sichern Hitzeschockproteine den zeitnahen Ersatz von letalen Keratinozyten, worunter das HSP70 eine bedeutende Rolle spielt [36, 37]. Durch Induktion von Wachstumsfaktoren und proinflammatorischen Zytokinen trägt es seinerseits zur Wundheilung bei [4, 83, 95].
Typischerweise zeigt sich in den Bildern auch das mikroskopische epidermale nekrotische Debris (MEND) oberflächlich auf den Läsionen als Merkmal einer fraktionierten Laserbehandlung. Mit Hilfe des sogenannten MEND-Shuttles wird thermisch denaturiertes Gewebe der Dermis transepidermal ausgeschleust. Unter den Krusten zeigt sich in den ersten Tagen eine Invagination der Epidermis in die tiefere Defektzone in der oberen Dermis, die jedoch im Verlauf rückläufig ist.
In histologischen Studien wurde im Verlauf der postfraktionalen Wundheilung das Auftreten von subepidermalen Spaltbildungen beobachtet [31]. In unserer in-vivo Studie konnten diese jedoch nicht identifiziert werden. Möglicherweise fallen diese nur ex vivo als Artefakt nach Aufbereitung der Biopsien auf.

Am Tag 14 bzw. spätestens am Tag 21 waren die krustigen Auflagerungen auf den Ablationszonen abgefallen und die Wundheilung schien klinisch abgeschlossen. Bemerkenswert war, dass die MAZ trotz klinischer Abheilung in unseren in-vivo Aufnahmen vor allem in den tieferen Schichten noch deutlich abgrenzbar waren. In den konfokalen Bildern zeigte sich oberflächlich eine vollständig neugebildete Epidermis, in den tieferen Schichten auf Höhe der Dermis hingegen imponierten im Bereich der MAZ dunkle, gut abgrenzbare Bereiche, in denen Faserstrukturen fehlten. Vor allem unter der höheren Laserenergie von 16 Watt waren diese Bereiche bei allen angetretenen Probanden auch noch nach 3 Wochen klar abgrenzbar. In beiden Testfeldern konnte eine signifikant erniedrigte Signalintensität im Vergleich zum Ausgangswert den bestehenden dermalen Defekt quantifizieren. Da Kollagenfasern einer intakter Dermis in den konfokalen Bildern signalreich reflektieren, kann man davon ausgehen, dass in diesen signalarmen Defektzonen nach 3 Wochen noch keine relevante Kollagenneubildung stattgefunden hat. Diese Beobachtung kann auch in den OCT-Bildern anschaulich bestätigt werden. Korrespondierend zur KLSM zeigte sich nach 3 Wochen die Kontinuität der regenerierten Epidermis im Sagittalschnitt, in der oberen Dermis hingegen ließen sich die Defektzonen als subepidermale, dunklere Bereiche abgrenzen. Im Testfeld der höheren Laserenergie von 16 Watt waren diese breiter und reichten tiefer als im Testfeld mit 8 Watt. Auch mit der

OCT ließ sich der Effekt der Laserbehandlung, besonders der der stärkeren Laserenergie, quantifizieren. Der lokale Signalabfall µ der oberen Dermis im Bereich der Ablationszonen war nach 3 Wochen deutlich herabgesetzt im Vergleich zum Ausgangswert und unterschied sich auch signifikant zwischen den Testfeldern. Dieser Unterschied lässt sich durch die deutlich größere und tiefer reichende Defektzone unter der stärkeren Laserenergie im Vergleich zur schwächeren erklären. Unter der Laserenergie von 8 Watt sind die dermalen Defektzonen so schmal und kaum abgrenzbar, dass der Wert des lokalen Signalabfalls µ auch die darunter liegende, intakte Dermis miteinbezieht.

Grunewald et al. konnten in einer histologischen in-vivo Studie in der behandelten Dermis bei einer Laserenergie von 300 mJ noch nach 4 Wochen eine granulomatöse Reaktion mit mehrkernigen Riesenzellen und epitheloiden Zellen nachweisen [32]. Diese Beobachtung korrespondiert gut mit der von uns beobachteten dermalen Defektzone. Diese Veränderung ist in unseren Aufnahmen mittels optischer Methoden signalarm und dunkel, gut passend zu granulomatösem Gewebe, das keine signalreichen Fasern enthält. Diese Beobachtung kann bei Verwendung höherer Laserenergien eine noch nicht abgeschlossene Wundheilung, einen fortwährenden Remodellisierungsprozess und somit ein höheres Risiko für Narbenbildung erklären. Zudem muss ein ausreichend langes Intervall von mindestens vier Wochen zwischen den Behandlungssitzungen postuliert werden, vor allem bei der Verwendung höherer Laserenergien [32]. Außerdem wären zukünftig weitere Untersuchungen zur Remodelling-Kapazität der Gesichtshaut wünschenswert, die aufgrund der Dichte von Adnexstrukturen im Vergleich zur relativ adnexarmen Unterarmhaut bessere Wundheilungsbedingungen aufweist.

Die von uns verwendeten Laserparameter (300 µm Spotgröße, 8 und 16 Watt Laserenergie, Pulsdauer 3,5 ms) werden beim QuadraLASE für eine oberflächliche Behandlung von Dyschromien und feinen Fältchen empfohlen. Für das Resurfacing der Gesichtshaut und für schwerere Lichtschäden soll ein Fokusdurchmesser von 180 µm verwendet werden, um Effekte in der tieferen Dermis zu bewirken [88]. In unserer Studie konnten wir herausstellen, dass auch bei einem Fokusdurchmesser von 300 µm, der für oberflächliche Hautbehandlungen gewählt werden sollte, deutliche Defekte in der oberflächlichen Dermis auffielen. Vor allem unter der Laserenergie von 16 Watt konnten noch nach 3 Wochen deutliche, dermale Defektzonen beobachtet werden, die als Matrix für die Neubildung von Kollagen fungieren. Ob sich mit diesen Laserparametern auch klinische Effekte im Sinne einer Hautstraffung ergeben, kann in dieser Studie nicht beurteilt werden.

Bei den Ergebnissen der Profilometrie ergaben sich keine klaren Unterschiede zwischen den Testfeldern und nur geringfügige Veränderungen im Verlauf. Da die Wunden sehr klein sind, bezieht der Rauheitswert (hier Sternrauheit) auch Bezirke unbehandelter, umgebender Haut mit ein. Zwar zeigte sich tendenziell eine Abflachung des Hautreliefs nach 3 Wochen, jedoch ist dieser Rauheitsabfall nicht signifikant im Vergleich zum Ausgangswert. Ein hautglättender Effekt konnte nicht deutlich herausgestellt werden. Es ist hierbei jedoch zu beachten, dass mit dem Laser glatte, gesunde Haut am Unterarm behandelt wurde, deren Hautrelief möglicherweise nicht wesentlich verbesset werden konnte. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass glättende Lasereffekte aufgrund des langanhaltenden Kollagen-Remodellings erst nach Monaten bzw. nach mehreren Sitzungen, analog zur klinischen Verbesserung, zu quantifizieren sind. Die Profilometrie erwies sich vielmehr bei der Beurteilung von Narbengewebe und bei der Quantifizierung von Behandlungseffekten im Sinne einer Hautglättung effektiv [11]. Vor allem Aknenarben sind durch eine beeinträchtigte Kollagenproduktion und durch topographische Vertiefungen, gelegentlich auch von Erhöhungen, in der Haut gekennzeichnet. Die Verbesserung von einzelnen tieferen Aknenarben mittels Laserbehandlung konnte mit der Profilometrie im Verlauf bereits objektiv erfasst werden [14].

Der gering signifikante Rauheitsanstieg von Tag 7 auf Tag 14 hängt möglicherweise mit dem Abfallen der krustigen Beläge auf den Wunden zusammen. Das neu gebildete Epithel unter den Krusten erscheint trockener und aufgerauter und könnte diesen Rauheitsanstieg erklären. Es ist anzunehmen, dass die Profilometrie auch bei der Beurteilung hyperkeratotischer Hauterkrankungen objektive Informationen geben könnte.

5. Zusammenfassung

Die ablative, fraktionierte CO_2-Laserbehandlung stellt ein klinisch etabliertes, effektives Standardverfahren für die Behandlung von altersgeschädigter Haut, Aknenarben und Fältchen dar. Dieses Verfahren erzeugt eine Vielzahl von sog. mikroskopischen Ablationszonen (MAZ) mit kontrollierten Durchmessern, Ablationstiefen und Dichten in der Haut, die von gesunden Gewebebrücken umgeben sind, von denen eine schnelle Abheilung der thermischen Läsionen erfolgen kann. Die Vorgänge während der Wundheilung induzieren als gewünschten Effekt die Neuorganisation und Homogenisierung der Kollagenfasern. Derzeit werden Erkenntnisse hauptsächlich durch invasive Biopsie-Entnahmen und histologische Untersuchungen gewonnen. Mit der konfokalen Laserscanmikroskopie (KLSM) und der optischen Kohärenztomographie (OCT) war es möglich, die Wundheilung nach ablativer, fraktionierter Laserbehandlung in Echtzeit und nichtinvasiv auf zellulärer Ebene zu visualisieren und zu quantifizieren. Die Profilometrie gab Aufschluss über die Veränderung der Hautrauigkeit während der Wundheilung.

In unserer randomisierten, kontrollierten Studie wurden 20 hautgesunde Probanden rekrutiert und am Unterarm mit einem ablativen CO_2-Laser im fraktionierten Modus behandelt. Es ergaben sich je Proband zwei Testfelder, die sich in der verwendeten Laserenergie von 8 und 16 Watt unterschieden. Messungen erfolgten vor und kurz nach Laserbehandlung, nach 1, 3, 7, 14 und 21 Tagen. Neben dem Vermessen der mikroskopischen Ablationszonen in horizontaler und vertikaler Richtung wurden optische Parameter wie die Signalintensität (KLSM) in verschiedenen Hautebenen und der Signalabfall (OCT) im Bereich der Wunden ermittelt.

Die vom Laser erzeugten MAZ ließen sich in den Bildern als konische Vaporisationskrater mit oberflächlichem, nekrotischem Debris gut abgrenzen. Im Zuge der Gewebsdenaturierung durch die Laserbehandlung kam es zunächst lokal zu einer signifikanten Abnahme der Signalintensität im Vergleich zum Ausgangswert gesunder Haut. Ein Tag nach Laserbehandlung konnte eine Wundinfiltration mit Entzündungszellen mittels KLSM detektiert werden, was mit einer signifikanten Zunahme der Signalintensität einherging. Bereits am Tag 3 zeigte sich bei fast allen Probanden eine Wiederherstellung der epidermalen Integrität. In den konfokalen Bildern zeigten sich honigwabenartige Gewebestrukturen als Ausdruck einer neugebildeten Epidermis. Nach 2 bzw. spätestens 3 Wochen waren die Wundkrusten auf den MAZ abgefallen und die Wundheilung schien

klinisch abgeschlossen. In den Bildern zeigte sich oberflächlich eine vollständig neugebildete Epidermis, in den tieferen Schichten auf Höhe der Dermis hingegen imponierten im Bereich der ursprünglichen MAZ gut abgrenzbare, spaltförmige Defektbereiche. In den konfokalen Bildern konnte eine signifikant erniedrigte Signalintensität im Vergleich zum Ausgangswert den bestehenden dermalen Defekt quantifizieren. Auch in den OCT-Messungen war der lokale Signalabfall μ der oberen Dermis nach 3 Wochen deutlich herabgesetzt im Vergleich zum Ausgangswert. Dieser bestehende dermale Defekt passt gut zu granulomatösem Gewebe, das keine signalreichen Fasern enthält. Dies impliziert wiederum eine noch nicht abgeschlossene dermale Wundheilung nach 3 Wochen und somit den langanhaltenden Remodelling-Effekt der fraktionierten Lasertherapie.

6. Literaturverzeichnis

1. Alborova A, Lademann J, Kramer A, Richter H, Patzelt A, Sterry W, Koch S (2008) In vivo analysis of wound healing by optical methods. GMS Krankenhhyg Interdiszip 3: Doc10.

2. Alexiades-Armenakas M, Dover J, Arndt K (2008) The spectrum of laser skin resurfacing: nonablative, fractional, and ablative laser resurfacing. J Am Acad Dermatol 58: 719–737.

3. Altintas MA, Altintas AA, Knobloch K, Guggenheim M, Zweifel CJ, Vogt PM (2009) Differentiation of superficial-partial vs. deep-partial thickness burn injuries in vivo by confocal-laser-scanning microscopy. Burns 35: 80–86.

4. Asea A, Kraeft S K, Kurt-Jones E A, Stevenson M A, Chen L B, Finberg R W, Koo G C, Calderwood S K (2000) HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. Nat Med 6: 435–442.

5. Astner S, Gonzalez E, Cheung A, Rius-Diaz F, Gonzalez S (2005) Pilot study on the sensitivity and specificity of in vivo reflectance confocal microscopy in the diagnosis of allergic contact dermatitis. J Am Acad Dermatol 53: 986–992.

6. Astner S, Ulrich M (2010) Konfokale Laserscan-Mikroskopie. Hautarzt 61: 421–428.

7. Atiyeh B S, El-Musa K A, Dham R (2003) Scar quality and physiologic barrier function restoration after moist and moist-exposed dressings of partial-thickness wounds. Dermatol Surg 29: 14–20.

8. Bedi V P, Chan K F, Sink R K, Hantash B M, Herron G S, Rahman Z, Struck S K, Zachary C B (2007) The effects of pulse energy variations on the dimensions of microscopic thermal treatment zones in nonablative fractional resurfacing. Lasers Surg Med 39: 145–155.

9. Bernstein E F, Ferreira M, Anderson D (2001) A pilot investigation to subjectively measure treatment effect and side-effect profile of non-ablative skin remodeling using a 532 nm, 2 ms pulse-duration laser. J Cosmet Laser Ther 3: 137–141.

10. Bernstein L J, Kauvar A N, Grossman M C, Geronemus R G (1997) The short- and long-term side effects of carbon dioxide laser resurfacing. Dermatol Surg 23: 519–525.

11. Bloemen M, van G, van d, Verhaegen P, Middelkoop E (2011) An objective device for measuring surface roughness of skin and scars. J Am Acad Dermatol 64: 706–715.

12. Bogdan A, Kaufman J (2010) Fractional photothermolysis--an update. Lasers Med Sci 25: 137–144.

13. Candela Corporation (2009) Introducing QuadraLASE. http://www.medicom.cz/UserFiles/File/Lekarske/Candela%20QL.pdf (14.06.2013).

14. Chapas A, Brightman L, Sukal S, Hale E, Daniel D, Bernstein L, Geronemus R (2008) Successful treatment of acneiform scarring with CO2 ablative fractional resurfacing. Lasers Surg Med 40: 381–386.

15. Cobb MJ, Chen Y, Underwood RA, Usui ML, Olerud J, Li X (2006) Noninvasive assessment of cutaneous wound healing using ultrahigh-resolution optical coherence tomography. J Biomed Opt 11: 64002.

16. Cossmann M, Welzel J (2006) Evaluation of the atrophogenic potential of different glucocorticoids using optical coherence tomography, 20-MHz ultrasound and profilometry; a double-blind, placebo-controlled trial. Br J Dermatol 155: 700–706.

17. Czaika V, Alborova A, Richter H, Sterry W, Vergou T, Antoniou C, Lademann J, Koch S (2012) Comparison of transepidermal water loss and laser scanning microscopy measurements to assess their value in the characterization of cutaneous barrier defects. Skin Pharmacol Physiol 25: 39–46.

18. Desmoulière A, Chaponnier C, Gabbiani G (2005) Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. Wound Repair Regen 13: 7–12.

19. Dissemond J. (2007) Wundfibel. Das moderne Wundmanagement, 3. Aufl. PHADIMED GmbH & Co. KG.

20. Dörschel K (1989) Laserstrahlung (Kap. II-2.3). In: Berlien H-P, Müller G (Hrsg.) Angewandte Lasermedizin. Lehr- und Handbuch für Praxis und Klinik. Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg, München, Zürich.

21. Fercher A F, Mengedoht K, Werner W (1988) Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. Opt Lett 13: 186–188.

22. Gambichler T, Jaedicke V, Terras S (2011) Optical coherence tomography in dermatology: technical and clinical aspects. Arch Dermatol Res 303: 457–473.

23. Gambichler T, Matip R, Moussa G, Altmeyer P, Hoffmann K (2006) In vivo data of epidermal thickness evaluated by optical coherence tomography: effects of age, gender, skin type, and anatomic site. J Dermatol Sci 44: 145–152.

24. Gambichler T, Moussa G, Sand M, Sand D, Altmeyer P, Hoffmann K (2005) Applications of optical coherence tomography in dermatology. J Dermatol Sci 40: 85–94.

25. Gerger A, Koller S, Kern T, Massone C, Steiger K, Richtig E, Kerl H, Smolle J (2005) Diagnostic applicability of in vivo confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors. J Invest Dermatol 124: 493–498.

26. GFMesstechnik GmbH T D (2011) Handbuch PRIMOS pico. Optisches 3D-Hautmessgerät.

27. GFMesstechnik GmbH, Teltow Deutschland (1999) Optische 3D-Meßtechnik für Forschung und Produktion mit digitaler Mikrospiegel-Streifenprojektion, Steyr. http://www.gfm3d.com/images/stories/publikationen/mess_forschung_produktion.pdf (18.11.2011).

28. Gonzalez S, Gilaberte-Calzada Y (2008) In vivo reflectance-mode confocal microscopy in clinical dermatology and cosmetology. Int J Cosmet Sci 30: 1–17.

29. González S, Gill M, Halpern A C (2008) Reflectance confocal microscopy of cutaneous tumors. An atlas with clinical, dermoscopic and histological correlations. Informa Healthcare, London.

30. Gonzalez S, Tannous Z (2002) Real-time, in vivo confocal reflectance microscopy of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 47: 869–874.

31. Grunewald S, Bodendorf M O, Simon J C, Paasch U (2011) Update dermatologic laser therapy. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 9: 146–159.

32. Grunewald S, Bodendorf M, Illes M, Kendler M, Simon J, Paasch U (2011) In vivo wound healing and dermal matrix remodelling in response to fractional CO2 laser intervention: clinicopathological correlation in non-facial skin. Int J Hyperthermia 27: 811–818.

33. Habig J, Vocks E, Kautzky F, Ring J (2000) Biophysical characteristics of healthy skin and nonlesional skin in atopic dermatitis: short-term effects of ultraviolet A and B irradiation. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 13: 174–181.

34. Hanau A, Stücker M, Gambichler T, Orlikov A, Hoffmann K, Altmeyer P, Freitag M (2003) Nichtinvasive Diagnostik von Hautfunktionen. Hautarzt 54: 1211–1223.

35. Hantash B, Bedi V, Kapadia B, Rahman Z, Jiang K, Tanner H, Chan K, Zachary C (2007) In vivo histological evaluation of a novel ablative fractional resurfacing device. Lasers Surg Med 39: 96–107.

36. Helbig D, Bodendorf M O, Grunewald S, Kendler M, Simon J C, Paasch U (2009) Immunohistochemical investigation of wound healing in response to fractional photothermolysis. J Biomed Opt 14: 64044.

37. Helbig D, Moebius A, Simon J, Paasch U (2010) Nonablative skin rejuvenation devices and the role of heat shock protein 70: results of a human skin explant model. J Biomed Opt 15: 38002.

38. Helfmann J, Brodzinski T (1989) Thermische Wirkungen (Kap. II-3.3). In: Berlien H-P, Müller G (Hrsg.) Angewandte Lasermedizin. Lehr- und Handbuch für Praxis und Klinik. Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg, München, Zürich.

39. Huang D, Swanson E A, Lin C P, Schuman J S, Stinson W G, Chang W, Hee M R, Flotte T, Gregory K, Puliafito C A (1991) Optical coherence tomography. Science 254: 1178–1181.

40. Huzaira M, Rius F, Rajadhyaksha M, Anderson R R, Gonzalez S (2001) Topographic variations in normal skin, as viewed by in vivo reflectance confocal microscopy. J Invest Dermatol 116: 846–852.

41. Jacobi U, Chen M, Frankowski G, Sinkgraven R, Hund M, Rzany B, Sterry W, Lademann J (2004) In vivo determination of skin surface topography using an optical 3D device. Skin Res Technol 10: 207–214.

42. Jacques S L (1992) Laser-tissue interactions. Photochemical, photothermal, and photomechanical. Surg Clin North Am 72: 531–558.

43. Jahn R, Bleckmann A, Duczynski E, Huber G, Lierse W, Struve B, Jungbluth K H (1994) Thermische Nebeneffekte nach Anwendung gepulster IR-Laser am Meniskus- und Knochengewebe. Unfallchirurgie 20: 1–10.

44. Khan M, Sink R, Manstein D, Eimerl D, Anderson R (2005) Intradermally focused infrared laser pulses: thermal effects at defined tissue depths. Lasers Surg Med 36: 270–280.

45. Knappe V, Frank F, Rohde E (2004) Principles of lasers and biophotonic effects. Photomed Laser Surg 22: 411–417.

46. Landthaler M, Hohenleutner U (1996) Lasertherapie in der Dermatologie. In: Reidenbach H-D (Hrsg.) Lasertechnologien und Lasermedizin. Stand und Perspektiven. Ecomed, Landsberg, S. 111–118.

47. Landthaler M, Hohenleutner U (2006) Lasertherapie in der Dermatologie. Atlas und Lehrbuch, 2. vollständig überarbeitete Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg.

48. Lange-Asschenfeldt B, Alborova A, Kruger-Corcoran D, Patzelt A, Richter H, Sterry W, Kramer A, Stockfleth E, Lademann J (2009) Effects of a topically applied wound ointment on epidermal wound healing studied by in vivo fluorescence laser scanning microscopy analysis. J Biomed Opt 14: 54001.

49. Laubach H-J, Manstein D (2007) Fraktionierte Photothermolyse. Hautarzt 58: 216–223.

50. Laubach H-J, Tannous Z, Anderson R, Manstein D (2006) Skin responses to fractional photothermolysis. Lasers Surg Med 38: 142–149.

51. Liu Y, Bargo P, Kollias N (2009) Quantitative assessment of wound-healing process as a response to laser-induced micro-injuries. Proceedings of SPIE, SPIE, San Jose, California: 71610W–71610W-6.

52. Longo C, Bassoli S, Monari P, Seidenari S, Pellacani G (2005) Reflectance-mode confocal microscopy for the in vivo detection of Sarcoptes scabiei. Arch Dermatol 141: 1336.

53. Longo C, Galimberti M, Pace B de, Pellacani G, Bencini P L (2012) Laser skin rejuvenation: epidermal changes and collagen remodeling evaluated by in vivo confocal microscopy. Lasers Med Sci.

54. Manstein D, Herron G, Sink R, Tanner H, Anderson R (2004) Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. Lasers Surg Med 34: 426–438.

55. Manuskiatti W, Fitzpatrick R E, Goldman M P (1999) Long-term effectiveness and side effects of carbon dioxide laser resurfacing for photoaged facial skin. J Am Acad Dermatol 40: 401–411.

56. Mavig GmbH (Hg.) Konfokale Laserscanmikroskopie. http://www.vivascope.de/ (12.07.2012).

57. McKenzie A L (1990) Physics of thermal processes in laser-tissue interaction. Phys Med Biol 35: 1175–1209.

58. Menon G K, Kligman A M (2009) Barrier functions of human skin: a holistic view. Skin Pharmacol Physiol 22: 178–189.

59. Meschede D (2008) Optik, Licht und Laser, 3. durchgesehene Auflage. Vieweg+Teubner Verlag / GWV Fachverlage GmbH, Wiesbaden.

60. Minsky M. Microscopy Apparatus. US Patent 3013467, 1961.

61. Mogensen M, Morsy H A, Nurnberg B M, Jemec G B (2008) Optical coherence tomography imaging of bullous diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol 22: 1458–1464.

62. Mogensen M, Morsy H, Thrane L, Jemec G (2008) Morphology and epidermal thickness of normal skin imaged by optical coherence tomography. Dermatology 217: 14–20.

63. Monti M, Bozzetti M, Motta S, Barbareschi M (1989) Usefulness of surface topography analysis in psoriatic skin. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 146: 81–83.

64. Morsy H, Kamp S, Thrane L, Behrendt N, Saunder B, Zayan H, Elmagid E, Jemec G (2010) Optical coherence tomography imaging of psoriasis vulgaris: correlation with histology and disease severity. Arch Dermatol Res 302: 105–111.

65. Oh J-T, Lee S-W, Kim Y-S, Suhr K-B, Kim B-M (2006) Quantification of the wound healing using polarization-sensitive optical coherence tomography. J Biomed Opt 11: 41124.

66. Orringer J S, Rittie L, Baker D, Voorhees J J, Fisher G (2010) Molecular mechanisms of nonablative fractionated laser resurfacing. Br J Dermatol 163: 757–768.

67. Paul Hartmann AG (1998) Kompendium Wunde und Wundbehandlung. Mit einem Vorwort von Prof. Dr. med. Hans Lippert. 1. Aufl. Heidenheim.

68. Pellacani G, Farnetani F, Gonzalez S, Longo C, Cesinaro A M, Casari A, Beretti F, Seidenari S, Gill M (2012) In vivo confocal microscopy for detection and grading of dysplastic nevi: a pilot study. J Am Acad Dermatol 66: e109-21.

69. Phillips K, Wang Y, Levitz D, Choudhury N, Swanzey E, Lagowski J, Kulesz-Martin M, Jacques S (2011) Dermal reflectivity determined by optical coherence tomography is an indicator of epidermal hyperplasia and dermal edema within inflamed skin. J Biomed Opt 16: 40503.

70. Pierce MC, Sheridan RL, Hyle Park B, Cense B, de Boer JF (2004) Collagen denaturation can be quantified in burned human skin using polarization-sensitive optical coherence tomography. Burns 30: 511–517.

71. Plewig G, Braun-Falco O (2012) Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. mit 341 Tabellen, 6. Aufl. Springer, Berlin.

72. Potts R O, Francoeur M L (1991) The influence of stratum corneum morphology on water permeability. J Invest Dermatol 96: 495–499.

73. Rajadhyaksha M, Gonzalez S, Zavislan J M, Anderson R R, Webb R H (1999) In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology. J Invest Dermatol 113: 293–303.

74. Rajadhyaksha M, Grossman M, Esterowitz D, Webb R H, Anderson R R (1995) In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. J Invest Dermatol 104: 946–952.

75. Roderfeld M, Matern S, Roeb E (2003) Confocal laser scanning microscopy: a deep look into the cell. Dtsch Med Wochenschr 128: 2539–2542.

76. Rudert H (1988) Laser-Chirurgie in der HNO-Heilkunde. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg) 67: 261–268.

77. Sattler E, Kaestle R, Rothmund G, Welzel J (2011) Confocal laser microscopy, optical coherence tomography and transonychial water loss for in vivo investigation of nails. Br J Dermatol.

78. Sauermann K, Gambichler T, Wilmert M, Rotterdam S, Stucker M, Altmeyer P, Hoffmann K (2002) Investigation of basal cell carcinoma correction of carcionoma by confocal laser scanning microscopy in vivo. Skin Res Technol 8: 141–147.

79. Short R W, Chan J L, Choi J M, Egbert B M, Rehmus W E, Kimball A B (2007) Effects of moisturization on epidermal homeostasis and differentiation. Clin Exp Dermatol 32: 88–90.

80. Singer A J, Clark R A (1999) Cutaneous wound healing. N Engl J Med 341: 738–746.

81. Singer AJ, Wang Z, McClain SA, Pan Y (2007) Optical coherence tomography: a noninvasive method to assess wound reepithelialization. Acad Emerg Med 14: 387–391.

82. Sriprachya-anunt S, Marchell N L, Fitzpatrick R E, Goldman M P, Rostan E F (2002) Facial resurfacing in patients with Fitzpatrick skin type IV. Lasers Surg Med 30: 86–92.

83. Starnes A M, Jou P C, Molitoris J K, Lam M, Baron E D, Garcia-Zuazaga J (2012) Acute effects of fractional laser on photo-aged skin. Dermatol Surg 38: 51–57.

84. Tearney G J, Brezinski M E, Southern J F, Bouma B E, Hee M R, Fujimoto J G (1995) Determination of the refractive index of highly scattering human tissue by optical coherence tomography. Opt Lett 20: 2258.

85. Terhorst D, Maltusch A, Stockfleth E, Lange-Asschenfeldt S, Sterry W, Ulrich M, Lange-Asschenfeldt B (2011) Reflectance confocal microscopy for the evaluation of acute epidermal wound healing. Wound Repair Regen 19: 671–679.

86. Thorlabs GmbH (2009) Optical Coherence Tomography. Insight - Advanced Imaging & Microscopy Products 1: 3. http://www.thorlabs-hl.com/downloads/Thor_Insight_ARLSD%20AMDedits.pdf (12.02.2012).

87. Thorlabs GmbH (2011) Spectral Domain OCT System Callisto, Operating Manual.

88. Tierney E P, Eisen R F, Hanke C W (2011) Fractionated CO2 laser skin rejuvenation. Dermatol Ther 24: 41–53.

89. Welzel J (1997) Profilometrie, Chromametrie, pH-Metrie und sonstige Bioengineering-Verfahren (Kap. 10). In: Korting H C, Sterry W (Hrsg.) Diagnostische Verfahren in der Dermatologie. Blackwell Wissenschaftlicher Verlag, Berlin, Wien.

90. Welzel J (2001) Optical coherence tomography in dermatology: a review. Skin Res Technol 7: 1–9.

91. Welzel J (2010) Optische Kohärenztomographie. Hautarzt 61: 416–420.

92. Welzel J, Bruhns M, Wolff H (2003) Optical coherence tomography in contact dermatitis and psoriasis. Arch Dermatol Res 295: 50–55.

93. Welzel J, Ulrich M, Lange-Asschenfeldt S, Hohenleutner U (2011) Konfokale Lasermikroskopie in der Dermatologie. AWMF online (Arbeitsgemeinschaft der

Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften): Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG); AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013-076.

94. Welzel J, Wilhelm K-P (2000) Moderne biophysikalische Diagnostik. In: Plettenberg A, Meigel W N, Moll I (Hrsg.) Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend. Aktueller Stand von Klinik und Forschung ; Bericht von der 40. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft ; mit 131 Tabellen. Springer, Berlin, S. 27–31.

95. Werner S, Grose R (2003) Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiol Rev 83: 835–870.

96. Wild T, Auböck J (2007) Manual der Wundheilung. Chirurgisch-dermatologischer Leitfaden der modernen Wundbehandlung. Springer-Verlag, Wien.

97. Yamashita T, Akita H, Astner S, Miyakawa M, Lerner E A, Gonzalez S (2007) In vivo assessment of pigmentary and vascular compartments changes in UVA exposed skin by reflectance-mode confocal microscopy. Exp Dermatol 16: 905–911.

98. Yuan Z, Zakhaleva J, Ren H, Liu J, Chen W, Pan Y (2010) Noninvasive and high-resolution optical monitoring of healing of diabetic dermal excisional wounds implanted with biodegradable in situ gelable hydrogels. Tissue Eng Part C Methods 16: 237–247.

99. Zelickson B D, Kilmer S L, Bernstein E, Chotzen V A, Dock J, Mehregan D, Coles C (1999) Pulsed dye laser therapy for sun damaged skin. Lasers Surg Med 25: 229–236.

7. Anhang

7.1 Ethikvotum

LMU | KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN | ETHIKKOMMISSION

Klinikum der Universität München · Ethikkommission ·Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Frau
K. Poloczek
Dermatolog. Klinik
Sauerbruchstr. 6
86179 Augsburg

Klinikum Augsburg
Zentralarchiv
Eing.: 23. Sep. 2010
Zugestellt an: Sekr. Derma

→ Fr. Poloczek
→ Fr. [illegible]

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon +49 (0)89 5160 - 5191
Telefax +49 (0)89 5160 - 5192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de

www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Pettenkoferstr. 8a
80336 München

Hausanschrift:
Pettenkoferstr. 8
80336 München
München, 20.09.2010 EM /sc

Titel:	**Evaluierung nicht- invasiver, bildgebender Verfahren (optische Kohärenztomographie, konfokale Lasermikroskopie, Profilometrie) zur Quantifizierung und Verlaufsbeobachtung der Wundheilung nach fraktionierter Lasertherapie**
Antragsteller:	**K. Poloczek, Prof. Dr. J. Welzel**
Projekt- Nr.	**252-10**

Sehr geehrte Frau Kollegin Poloczek,
sehr geehrte Frau Kollegin Welzel,

besten Dank für Ihr Schreiben vom 15.09.2010 mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen (Prüfplan, Patienteninformation, Versicherungsunterlagen).

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

Auf eine Besonderheit möchte die EK Sie allerdings hinweisen: Sie beabsichtigen, Mitarbeiter der Klinik als Probanden zu gewinnen. Dabei muss sicher gestellt sein, dass kein Abhängigkeitsverhältnis zwischen diesen Mitarbeitern und Ihnen besteht.

Schließlich sei noch angemerkt, dass die Darstellung der angewandten optischen Verfahren in der Patienteninformation und Einverständniserklärung für medizinische Laien wohl nur schwer verständlich ist, wenn z. B. von Kollagenfaser- Bündeln, Hautanhangsgebilden oder Rauheitskennwerten die Rede ist. Die EK empfiehlt insofern eine noch laienverständlichere Darstellung, die nicht so umfänglich wie bisher ausfallen muss.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

Sie werden gebeten, die EK über alle schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse im Rahmen der Studie zu unterrichten. Änderungen des Studienprotokolls sind der EK mitzuteilen. Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. G. Paumgartner (stellv. Vorsitzender), PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. D. Kunze, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. Ch. Zach

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

N/ Mitglieder der Ethikkommission

P.S.: Bitte beachten Sie die aktuellen Richtlinien für Anträge an die Ethikkommission. Internetadresse: www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

7.2 Originaldaten

Anzahl der Krusten

	Laserpower 8 Watt						Laserpower 16 Watt					
	T1	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
01	48	48	48	47	0	0	48	48	48	46	0	0
02	48	48	48	47	45	1	48	48	48	48	45	0
03	48	48	48	32	0	0	48	48	48	34	1	0
04	48	48	48	8	1	1	48	48	48	9	0	0
05	48	48	48	45	0	0	48	48	48	44	0	0
06	48	48	48	48		0	48	48	48	45		0
07	48	48	48	48	1	0	48	48	48	48	1	0
08	48	48	48	24	1	0	48	48	48	8	0	0
09	48	48	48	48	0	0	48	48	48	47	0	0
10	48	48	48	48	6		48	48	48	48	1	
11	48	48	48	48	25	0	48	48	48	47	0	0
12	48	48	48	48	34	0	48	48	48	48	0	0
13	48	48	48	48	21	0	48	48	48	48	0	0
14	48	48	48	48	37	2	48	48	48	48	3	0
15	48	48	48	48		0	48	48	48	45		0
16	48	48	48	48	9	0	48	48	48	47	0	0
17	48	48	48	30	0	0	48	48	48	20	0	0
18	48	48	48	48	0	0	48	48	48	10	0	0
19	48	48	48	48	38	0	48	48	48	48	1	0
20	48	48	48	48	37	0	48	48	48	48	1	0

Durchmesser Epidermis

	Laserpower 8 Watt						Laserpower 16 Watt					
	T1	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
01	380	378	377	381	0	0	421	416	420	422	0	0
02	400	380	383	372	379	192	429	391	379	397	273	0
03	394	392	380	251	0	0	421	419	409	211	0	0
04	384	356	344	181	0	0	404	410	391	0	0	0
05	377	366	380	380	0	0	423	399	399	409	0	0
06	387	382	383	396		0	433	403	410	420		0
07	385	375		386	0	0	406	396		415	0	0
08	382	374	382	126	0	0	418	396	416	206	0	0
09	381	381	379	381	0	0	409	397	398	400	0	0
10	388	378	396	398	191		436	416	425	423	0	
11	386	371	363	371	187	0	437	426	416	426	0	0
12	360	356	365	363	188	0	420	400	413	426	0	0
13	380	367	370	374	369	0	427	412	409	408	0	0
14	390	392	369	370	247	0	415	416	410	414	0	0
15	388	386	379	385		0	427	421	419	414		0
16	389	384	381	386	0	0	430	419	397	423	0	0
17	394	377	375	382	0	0	417	408	405	0	0	0
18	389	376	382	386	0	0	422	410	413	207	0	0
19	383	375	371	379	191	0	424	408	411	415	0	0
20	394	380	376	387	192	0	421	413	405	420	0	0

Durchmesser Dermoepidermale Junktionszone

	Laserpower 8 Watt						Laserpower 16 Watt					
	T1	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
01	360	362	339	318	268	228	387	377	362	367	335	298
02	350	324	330	335	321	250	391	375	368	367	358	358
03	373	362	307	290	266	222	396	396	366	347	338	293
04	356	330	307	291	242	228	366	363	364	339	317	312
05	344	346	346	329	263	255	386	369	380	369	326	303
06	361	363	341	334		270	390	378	375	369		319
07	360	349		327	261	233	374	369		371	335	317
08	367	352	333	317	252	247	397	370	373	371	326	307
09	362	352	343	329	283	0	380	376	373	369	314	309
10	361	342	342	327	306		392	375	361	357	320	
11	365	318	308	307	291	278	398	379	392	356	350	339
12	326	326	322	323	292	259	392	369	381	363	362	343
13	362	334	321	329	331	0	406	372	367	352	310	302
14	361	379	334	320	307	266	392	377	360	376	319	317
15	371	367	358	346		299	400	393	373	362		351
16	367	355	333	335	266	263	397	377	368	369	335	335
17	358	332	322	328	265	222	380	363	358	339	325	314
18	367	358	346	359	245	247	394	380	370	354	321	315
19	373	360	335	337	282	227	391	382	364	365	347	328
20	355	345	317	311	241	213	382	370	373	347	311	306

Durchmesser Dermis

	Laserpower 8 Watt						Laserpower 16 Watt					
	T1	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
01	326	313	286	274	167	132	362	349	353	327	296	240
02	302	257	265	253	247	140	372	348	336	345	334	272
03	315	259	274	194	189	158	357	345	335	316	272	270
04	322	229	239	242	165	120	332	320	320	308	244	246
05	296	293	264	264	196	188	360	346	345	320	285	275
06	337	319	288	279		180	359	341	346	331		298
07	335	306		253	207	161	344	339		339	304	241
08	352	290	280	265	181	176	365	349	355	338	294	243
09	355	318	264	277	207	0	365	361	358	347	299	246
10	329	302	283	288	239		361	332	322	312	283	
11	340	279	283	264	261	179	380	341	353	334	308	316
12	271	257	254	240	229	198	337	354	355	349	301	297
13	341	278	283	303	284	0	372	356	337	330	276	282
14	328	298	261	257	236	209	383	346	339	354	288	284
15	336	305	270	300		185	384	373	345	339		304
16	338	280	269	280	166	163	372	353	345	347	323	235
17	327	246	262	246	154	168	368	327	330	316	292	257
18	336	256	250	303	229	153	366	342	338	322	292	299
19	356	285	234	240	188	145	361	344	338	339	315	284
20	330	264	244	255	121	106	350	343	324	320	272	248

Signalintensität lokal Epidermis

	Laserpowert 8 Watt							Laserpower 16 Watt						
	T0	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**	**T0**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
01	81,4	90,8	77,1	82,7	94,0	101,3	79,0	83,8	86,0	95,4	77,2	79,3	92,0	89,3
02	84,5	78,0	74,8	91,0	86,1	86,0	104,4	87,6	110,0	59,5	84,6	103,9	97,1	86,9
03	90,4	72,0	83,8	90,7	85,7	96,8	102,5	100,4	87,5	90,3	86,9	85,3	80,5	87,4
04	77,2	73,2	68,3	72,3	103,9	100,1	93,1	96,0	82,6	88,6	84,3	85,0	91,5	72,8
05	90,2	82,9	87,4	90,4	75,0	84,5	91,0	92,1	74,7	89,4	97,1	89,5	83,7	93,2
06	85,0	110,8	90,2	75,5	86,9		86,9	131,8	93,5	88,6	80,1	96,1		78,2
07	86,6	87,7	79,2		92,3	94,3	68,9	88,9	76,3	85,5		83,6	93,1	88,3
08	107,4	82,1	83,9	93,6	100,3	89,9	72,6	104,8	65,7	78,6	101,9	91,7	99,7	88,3
09	94,2	78,5	90,8	82,7	81,2	92,3		90,7	108,0	81,5	82,2	83,4	100,0	86,9
10	75,7	74,5	78,2	71,8	96,9	80,9		84,1	94,3	81,1	76,6	96,0	86,7	
11	86,2	79,0	68,7	80,6	89,5	81,5	89,1	93,4	94,7	82,7	79,0	90,5	89,6	91,0
12	93,2	72,5	80,4	73,9	83,2	82,1	126,6	89,1	87,5	81,2	77,3	78,8	88,1	86,1
13	91,1	64,1	96,6	79,8	86,6	83,1		89,9	84,7	60,9	85,6	67,5	89,5	97,8
14	88,1	90,1	82,2	93,4	91,5	93,0	93,9	84,7	78,3	85,1	73,5	79,5	100,9	115,6
15	95,4	85,4	83,7	93,3	86,9		95,0	79,3	84,0	71,4	74,8	103,7		95,3
16	85,0	81,3	88,3	75,3	80,6	95,1	91,8	93,1	87,1	82,6	90,1	85,2	94,9	93,1
17	93,6	65,0	86,5	92,2	85,1	88,5	90,5	97,6	67,9	78,7	88,4	91,9	97,3	86,6
18	85,4	81,0	84,0	102,6	75,1	103,9	92,8	98,9	84,3	69,6	87,7	101,3	111,3	96,6
19	86,5	68,1	87,2	86,8	97,4	107,1	92,9	93,6	90,3	89,2	96,7	85,4	87,0	94,6
20	95,8	82,8	90,4	72,2	92,8	100,1	95,5	91,9	77,8	87,2	79,5	83,9	91,1	91,7

Signalintensität total Epidermis

	Laserpower 8 Watt							Laserpower 16 Watt						
	T0	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**	**T0**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
01	81,4	96,3	91,5	101,5	97,9	97,6	83,9	83,8	88,6	100,0	90,6	75,0	92,2	84,2
02	84,5	109,6	80,1	92,0	94,3	103,1	90,7	87,6	119,8	77,3	99,1	119,3	106,9	83,2
03	90,4	95,7	87,5	79,1	98,5	93,3	79,8	100,4	100,2	94,5	82,0	92,2	84,0	85,8
04	77,2	84,3	80,6	78,4	98,5	89,9	84,9	96,0	92,7	92,8	99,9	80,2	81,3	81,2
05	90,2	85,7	90,7	85,8	74,8	87,3	87,9	92,1	84,4	90,7	92,1	96,8	82,2	94,2
06	85,0	107,5	102,3	78,2	74,7		90,2	131,8	104,3	103,5	99,5	85,1		77,8
07	86,6	94,1	84,3		87,8	85,2	94,1	88,9	91,8	91,1		86,1	92,4	78,0
08	107,4	78,9	91,7	95,5	91,4	86,5	83,8	104,8	71,5	82,1	104,1	95,1	98,8	80,8
09	94,2	79,9	94,5	86,7	89,5	89,7	78,4	90,7	103,1	85,7	92,0	113,5	89,2	80,8
10	75,7	76,2	84,0	71,6	96,8	81,1		84,1	94,5	82,7	77,0	93,5	82,2	
11	86,2	82,0	90,3	86,2	89,5	87,9	87,7	93,4	97,7	87,2	92,1	98,7	90,8	87,1
12	93,2	103,9	96,1	76,7	79,8	88,3	109,9	89,1	105,7	91,3	81,1	83,6	84,1	85,9
13	91,1	67,6	99,0	73,5	84,6	88,6	98,5	89,9	85,7	84,1	85,0	72,4	95,0	94,7
14	88,1	84,7	105,5	85,1	74,7	94,9	110,0	84,7	95,5	102,7	80,0	105,9	108,9	103,1
15	95,4	81,2	88,9	100,0	93,0		84,5	79,3	84,3	78,9	88,0	107,8		82,6
16	85,0	88,8	106,9	81,5	88,6	83,3	88,0	93,1	98,1	92,0	80,9	87,6	87,5	84,2
17	93,6	69,7	106,8	110,3	85,7	88,9	87,1	97,6	74,4	87,7	97,9	91,1	89,7	89,2
18	85,4	96,8	97,2	106,7	78,6	99,5	88,1	98,9	94,8	78,6	110	96,5	102,9	99,1
19	86,5	82,5	90,3	83,4	102,9	107,4	96,5	93,6	104,3	99,5	99,3	86,9	89,1	92,6
20	95,8	80,3	94,1	78,4	85,9	96,7	89,2	91,9	72,0	97,1	93,2	84,0	87,8	93,8

Signalintensität lokal Dermoepidermale Junktionszone

	Laserpower 8 Watt							Laserpower 16 Watt						
	T0	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**	**T0**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
01	88,8	65,3	72,1	79,3	81,1	83,3	105,3	94,2	62,2	72,9	90,4	80,7	117,0	84,8
02	83,0	73,1	63,2	85,9	69,1	62,2	57,8	78,9	62,7	49,4	110,8	84,7	85,4	66,6
03	95,7	65,5	66,4	58,1	71,5	79,1	116,1	89,4	69,4	75,1	51,3	114,9	79,8	70,5
04	80,9	67,9	88,2	73,3	108,5	101,8	72,4	81,1	54,2	66,4	85,0	89,4	92,7	140,6
05	77,7	70,3	84,4	73,3	52,2	101,3	83,2	84,3	58,7	77,5	72,5	70,9	89,6	84,5
06	78,3	70,6	91,4	54,3	70,0		69,7	91,6	68,3	77,7	79,9	74,5		99,5
07	78,0	68,5	81,3		72,1	77,8	113,4	90,1	53,3	66,4		66,3	83,1	80,2
08	81,0	70,1	73	71,7	97,1	79,3	87,7	84,3	65,3	67,7	81,2	74,0	92,9	73,5
09	81,2	66,6	73,4	74,1	64,2	79,7		76,9	53,4	67,6	66,1	53,6	73,5	81,4
10	75,1	64,7	66,6	71,8	56,8	72,4		81,0	64,0	72,7	58,5	69,5	72,7	
11	78,3	62,7	72,5	67,9	62,9	60,4	59,8	79,3	52,9	63,7	78,8	74,8	85,1	64,9
12	84,1	60,5	76,4	84,6	79,0	79,9	123,2	82,5	65,4	75,3	79,8	84,8	70,4	63,0
13	76,0	59,0	92	62,1	64,2	69,8		81,7	71,4	73,2	71,5	57,4	104,9	92,0
14	78,3	44,1	75,8	79,1	74,6	71,9	91,0	76,4	67,9	73,6	64,3	64,7	84,2	133,0
15	82,0	62,8	71,2	72,9	62,0		52,9	81,8	64,5	67,8	76,9	63,7		77,8
16	84,4	57,2	79,3	65,2	61,6	67,4	88,7	77,2	71,8	64,2	62,6	64,3	85,8	84,0
17	88,3	63,0	85,2	86,1	74,3	62,7	60,8	80,6	59,3	72,5	79,0	85,9	95,0	86,6
18	73,2	64,3	82,2	80,4	52,6	88,7	84,3	81,4	58,2	85,0	86,8	78,9	122,9	87,1
19	71,1	65,6	72,6	69,3	70,0	59,2	78,7	78,6	65,9	83,2	77,2	79,2	66,2	66,8
20	80,3	59,0	69,3	81,3	69,8	65,0	81,0	82,3	52,7	68,4	92,0	75,9	69,2	78,2

Signalintensität total Dermoepidermale Junktionszone

	Laserpower 8 Watt							Laserpower 16 Watt						
	T0	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**	**T0**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
01	88,8	87,0	90,9	90,3	107,8	83,8	93,8	94,2	84,8	83,0	121,6	80,9	98,4	76,8
02	83,0	85,6	87,9	95,7	105,8	109,9	88,5	78,9	83,9	71,1	120,5	109,8	104,5	72,5
03	95,7	86,6	77,0	114,5	80,5	80,6	87,3	89,4	93,4	96,8	108,8	109,5	71,1	78,9
04	80,9	86,9	89,1	92,8	97,1	97,9	82,4	81,1	80,1	91,1	108,6	70,9	78,0	102,7
05	77,7	79,9	97,7	91,0	99,5	87,8	91,1	84,3	85,8	90,4	75,1	95,0	76,7	73,4
06	78,3	84,4	91,9	83,4	96,3		78,3	91,6	90,2	96,9	98,5	100,3		84,4
07	78,0	73,6	95,2		105,6	72,5	96,3	90,1	84,2	88,5		99,9	75,9	86,2
08	81,0	78,9	84,0	97,6	98,2	75,7	85,2	84,3	82,0	90,7	110,2	89,1	78,6	64,4
09	81,2	86,3	84,3	98,6	105,5	82,2	77,0	76,9	80,2	85,4	114,4	106,5	71,3	74,5
10	75,1	83,6	81,4	100,4	89,7	80,1		81,0	69,7	82,5	89,7	88,8	73,3	
11	78,3	73,7	79,8	92,1	78,6	81,7	90,9	79,3	70,4	77,6	98,2	88,2	90,6	72,0
12	84,1	78,3	83,8	99,6	96,6	97,5	113,5	82,5	86,4	85,6	110,3	96,3	76,5	79,2
13	76,0	76,9	108,1	95,1	108,3	83,1	71,2	81,7	80,4	103,6	101,1	96,8	93,7	84,9
14	78,3	63,7	80,0	90,1	94,0	84,9	92,5	76,4	84,7	84,2	97,4	110,8	69,4	107,1
15	82,0	81,7	87,5	83,3	114,6		83,4	81,8	82,1	103,0	102,2	123,7		71,9
16	84,4	69,6	84,4	83,6	109,2	82,5	82,1	77,2	86,2	88,0	91,6	97,3	77,2	70,7
17	88,3	75,9	83,1	85,9	84,8	83,4	77,1	80,6	72,5	80,4	83,3	72,0	82,0	76,8
18	73,2	81,9	79,4	99,3	89,6	88,8	69,8	81,4	67,9	91,1	107,4	90,7	101,4	73,1
19	71,1	82,3	87,9	90,8	95,2	86,1	81,1	78,6	85,5	95,5	102,3	98,8	77,0	75,4
20	80,3	72,5	81,2	93,5	95,1	75,7	69,0	82,3	66,2	80,5	95,3	94,2	73,3	75,1

Signalintensität lokal Dermis

	Laserpower 8 Watt							Laserpower 16 Watt						
	T0	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**	**T0**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
01	89,9	54,4	57,8	58,5	58,1	67,5	51,2	89,0	50,6	51,1	55,8	50,0	71,6	74,3
02	85,8	56,8	53,7	74,5	63,3	54,3	85,7	83,2	31,3	36,1	73,4	59,5	48,2	68,3
03	91,6	39,7	45,0	56,2	76,9	56,9	60,8	97,3	52,1	36,5	43,0	79,2	69,0	77,6
04	94,8	42,6	60,4	56,2	61,9	61,0	72,1	81,1	33,7	32,7	61,7	74,5	79,1	58,1
05	77,2	50,1	58,6	63,0	42,7	53,0	42,0	82,7	39,4	57,9	63,5	41,5	68,3	67,5
06	74,3	51,6	65,6	49,0	56,0		60,0	49,6	40,8	66,9	58,6	51,0		65,5
07	85,0	59,3	60,2		60,0	57,9	76,9	86,1	37,0	55,7		45,8	72,3	65,0
08	81,5	59,6	56,5	49,4	57,5	67,8	64,5	74,9	48,1	42,9	46,5	49,5	41,4	49,0
09	79,2	57,0	63,6	55,4	41,2	56,3		76,3	30,5	44,7	39,8	31,0	49,5	57,2
10	81,3	40,0	50,8	55,2	40,4	43,1		82,4	39,6	52,8	45,2	40,2	52,5	
11	72,2	36,2	55,8	48,9	38,3	49,7	63,2	79,1	29,8	39,9	46,5	54,7	54,3	45,4
12	72,6	33,3	59,1	56,5	57,3	50,9	49,2	69,9	39,0	50,7	60,9	52,1	62,4	55,4
13	64,2	33,4	54,9	42,0	38,1	52,3		81,2	43,3	58,8	48,3	39,6	57,0	52,8
14	68,3	29,8	49,9	56,7	54,4	57,4	51,0	81,4	41,2	52,1	55,3	40,9	63,8	78,5
15	80,3	39,0	46,3	49,3	39,7		71,3	79,6	35,7	38,3	50,8	39,8		69,4
16	92,0	34,9	51,3	45,6	48,8	86,6	54,1	87,3	35,7	37,4	37,1	42,4	67,5	65,6
17	82,8	39,0	67,3	63,2	47,8	78,1	69,4	80,4	38,9	48,2	53,7	63,0	63,6	59,2
18	72,7	43,8	62,7	64,0	35,4	98,8	63,3	75,3	41,1	77,9	66,4	54,4	69,2	72,5
19	67,7	36,3	48,9	49,6	50,2	46,0	35,4	71,8	34,4	54,5	64,5	61,3	59,1	44,6
20	70,9	35,7	59,6	55,5	51,4	67,5	63,7	68,4	32,0	41,6	68,3	51,0	55,2	61,1

Signalintensität total Dermis

	Laserpower 8 Watt							Laserpower 16 Watt						
	T0	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**	**T0**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
01	89,9	81,9	77,1	83,3	93,8	93,2	86,4	89,0	66,3	66,7	88,2	70,1	83,9	83,1
02	85,8	67,7	92,9	92,2	110,4	100,9	96,0	83,2	51,9	69,0	91,2	88,0	83,3	91,3
03	91,6	60,0	80,8	94,0	92,8	88,9	80,0	97,3	81,8	61,3	84,6	85,4	77,9	81,4
04	94,8	67,8	83,3	80,4	76,4	82,2	91,5	81,1	52,5	55,5	83,3	63,1	72,5	71,6
05	77,2	61,4	83,1	79,1	70,0	76,1	75,7	82,7	57,9	70,3	80,3	62,4	70,2	68,6
06	74,3	69,9	72,1	75,3	98,0		80,5	49,6	59,4	86,5	73,4	85,5		69,0
07	85,0	71,3	81,4		110,0	76,5	72,6	86,1	60,1	78,5		86,1	66,7	82,8
08	81,5	70,7	85,9	78,6	84,8	88,1	88,9	74,9	59,3	62,2	74,2	68,3	55,6	50,5
09	79,2	73,0	76,4	83,2	74,7	75,0	74,6	76,3	50,8	56,9	73,4	63,2	66,9	66,7
10	81,3	55,6	67,6	88,9	68,0	60,7		82,4	45,0	65,4	70,8	63,1	69,9	
11	72,2	51,2	76,3	82,0	60,6	71,9	82,7	79,1	44,9	62,7	74,0	69,1	76,2	65,5
12	72,6	50,4	81,0	96,3	94,9	78,7	62,0	69,9	57,3	74,0	103,2	77,8	77,8	76,9
13	64,2	50,1	73,7	69,0	65,1	76,6	55,9	81,2	53,5	74,3	78,0	70,1	67,0	65,7
14	68,3	43,9	67,8	95,5	85,9	83,5	82,4	81,4	56,7	67,7	73,8	69,5	74,7	71,1
15	80,3	53,4	80,6	91,1	93,3		87,0	79,6	49,9	64,4	71,0	75,8		79,6
16	92,0	50,8	74,0	83,3	109,0	85,0	79,4	87,3	49,8	61,7	61,7	75,4	85,9	72,3
17	82,8	49,9	79,2	76,9	67,4	90,2	73,2	80,4	49,0	67,5	77,7	62,7	73,8	78,8
18	72,7	59,6	72,2	91,7	62,3	85,1	76,3	75,3	52,2	76,8	84,8	73,0	76,8	72,6
19	67,7	59,1	77,8	83,1	83,7	90,9	65,7	71,8	51,9	81,6	83,7	86,4	79,1	58,6
20	70,9	50,7	82,6	76,1	86,0	81,1	72,7	68,4	44,6	56,8	76,7	74,0	76,4	80,8

OCT – Durchmesser

	Laserpower 8 Watt						Laserpower 16 Watt					
	T1	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
01	395	400	401	389			449	452	444	452		
02	401		398	387	406		427	447	425	447	433	398
03	387	381	379	406			433	422	420	427	422	
04	379	389	381	373			425	427	447	453	398	
05	395	378	414	433	389		455	425	428	482	406	
06	389	376	422	433		274	438	444	477	477		392
07	381	390	390	389	326	271	471	422	425	433	384	365
08	387	395	414	411			449	441	439	537	439	
09	400	422	384	398	269	257	474	461	417	447	351	340
10	430	384	384	409			488	428	441	430	414	
11	390	387	398	392		310	447		469	439		455
12	376	387	395	427	349	285	444	436	463	439	348	362
13	389	379	392	392	395	373	449	433	452	447	400	378
14	403	387	400	384	392		460	430	444	461	430	384
15	384	370		392		351	444	425	466	466		406
16	392	381	384	406	362	332	463	428	420	447	436	368
17	395	376	362	403	345	252	414	417	414	378	370	351
18	389	373	384	376	351	329	433	420	436	415	411	389
19	398	389	392	406	368	334	430	411	436	433	395	378
20	392	392	389	400	376	329	436	409	422	441	381	362

OCT – Tiefe

	Laserpower 8 Watt						Laserpower 16 Watt					
	T1	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
01	90	172	197	182			121	217	240	222		
02	105		154	158	153		118	169	203	199	203	189
03	78	140	172	174			114	169	207	193	172	
04	79	142	180	185			129	169	225	240	184	
05	97	140	206	169	107		118	210	196	196	215	
06	81	137	185	180		158		221	276	247		236
07	95	117	191	174	154	133		166	207	199	176	182
08	89	148	181	144			109	195	215	207	213	
09	81	215	204	200	161	132	136	251	254	229	193	185
10	119	118	200	197			137	166	226	239	168	
11	94	154	153	172		146	138		224	244		182
12	95	153	197	214	169	150	123	212	244	247	168	174
13	91	177	201	217	199	176	126	199	258	223	239	211
14	86	152	159	174	178		129	212	197	239	215	203
15	86	181		199		136	148	195	223	220		193
16	89	173	184	188	146	137	148	211	229	237	203	183
17	89	162	195	191	137	145	119	194	231	229	192	182
18	87	162	173	180	156	132	144	217	230	221	192	188
19	94	148	164	192	185	158	119	193	213	216	174	164
20	93	204	169	182	144	118	125	227	235	233	173	172

OCT – Signalabfall µ lokal

	Laserpower 8 Watt							Laserpower 16 Watt						
	T0	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**	**T0**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
01	5,0	4,7	0,8	2,4	3,7			5,7	-0,6	4,9	5,2	3,2		
02	5,4	6,1		-0,6	3,1	2,4		4,7	3,1	0,4	3,5	4,0	3,6	-1,5
03	6,3	3,8	0,9	0,8	1,7			4,8	1,3	3,4	0,9	1,1	-2,6	
04	6,7	3,8	4,0	2,0	2,5			5,6	1,3	3,0	5,9	7,0	-2,3	
05	6,3	5,6	2,4	3,0	0,9	5,7		6,9	4,4	2,9	0,8	3,4	1,9	
06	6,4	6,3	6,0	4,2	4,5		1,3	4,7	4,5	3,7	4,8	4,3		3,4
07	4,9	4,3	5,4	2,8	1,9	1,4	6,3	5,5	3,7	1,0	4,8	3,7	-3,5	-2,3
08	8,8	3,6	3,0	3,5	1,8			9,3	3,6	2,4	5,0	2,1	4,8	
09	6,5	5,8	6,2	4,0	2,1	2,5	-0,6	6,2	-1,4	8,1	5,8	3,9	-1,6	-1,9
10	6,9	4,4	4,6	2,3	2,5			6,8	5,6	3,0	3,2	5,0	3,0	
11	7,9	5,2	3,7	2,0	0,4		-0,2	8,3	6,6		1,3	4,7		-2,9
12		6,3	3,8	1,7	5,5	1,9	-1,5	7,9	6,2	3,4	4,8	6,5	1,6	1,5
13	7,8	5,2	-0,4	1,5	4,7	3,4	-2,4	8,5	4,6	0,5	2,6	2,8	3,2	-0,4
14	5,8	4,8	2,9	1,4	2,1	2,8		6,2	5,6	3,6	4,4	4,9	7,9	4,3
15	6,5	5,0	2,5		1,0		1,0	6,2	7,2	3,4	3,7	2,6		-0,5
16	7,5	5,8	-0,2	1,4	-1,5	-0,2	5,3	6,5	5,4	2,2	1,7	1,6	-2,7	-3,6
17	6,1	5,7	1,0	5,8	-0,1	3,3	-0,7	5,6	3,2	1,2	4,3	6,5	-3,6	0,9
18	4,9	4,2	3,3	-0,9	0,0	-0,2	3,6	4,4	5,1	5,2	3,3	0,5	-3,3	-2,0
19	7,6	6,2	5,9	0,6	3,4	2,9	5,7	6,3	7,5	0,2	2,2	3,7	0,5	2,5
20	5,2	4,6	6,2	1,9	1,2	4,0	12,1	5,6	4,6	5,5	2,0	3,5	-4,2	0,6

OCT – Signalabfall µ peripher

	Laserpower 8 Watt							Laserpower 16 Watt						
	T0	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**	**T0**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
01	5,0	7,2	4,8	3,8	5,0	5,2	6,0	5,7	10,5	4,0	2,3	4,2	4,9	5,4
02	5,4	6,1		5,5	3,8	6,1	6,2	4,7	9,7	5,8	6,6	5,3	3,9	3,7
03	6,3	6,4	4,9	4,4	2,8	6,1	5,4	4,8	6,8	6,0	5,7	3,5	5,9	5,0
04	6,7	7,5	10,9	7,0	6,1	7,3	5,1	5,6	7,7	5,5	4,5	4,5	6,4	5,2
05	6,3	7,8	7,0	3,8	4,1	6,6	5,4	6,9	9,6	6,5	4,3	4,4	4,7	4,8
06	6,4	5,1	7,4	7,8	6,8		5,7	4,7	9,5	6,5	6,0	6,7		6,7
07	4,9	6,0	5,7	5,2	5,5	6,2	6,8	5,5	8,7	6,9	5,0	5,4	4,8	5,3
08	8,8	10,2	7,5	6,9	6,7	8,7	7,0	9,3	7,7	5,3	6,6	4,2	6,1	5,5
09	6,5	5,9	5,2	4,6	5,8	8,7	8,3	6,2	10,3	3,7	4,4	4,8	4,2	7,5
10	6,9	5,4	4,8	2,8	3,3	4,7		6,8	9,5	4,5	3,4	4,3	6,9	
11	7,9	8,2	7,2	5,7	7,0		5,6	8,3	7,7		3,3	7,6		5,6
12		7,1	6,0	4,9	4,2	4,4	5,2	7,9	7,8	6,7	5,2	7,3	6,3	6,5
13	7,8	5,1	5,2	3,5	4,4	5,7	4,3	8,5	6,4	1,0	1,6	3,6	2,9	2,8
14	5,8	4,8	3,8	3,7	5,1	4,5	6,1	6,2	8,9	3,7	4,6	3,1	5,6	5,4
15	6,5	7,9	7,9		5,1		9,7	6,2	7,7	5,9	3,8	5,1		5,2
16	7,5	6,6	2,7	4,5	3,9	6,8	7,5	6,5	4,4	5,6	2,7	2,9	5,9	6,4
17	6,1	7,5	5,6	6,6	4,9	8,3	9,6	5,6	5,6	6,3	4,6	3,7	5,9	6,4
18	4,9	7,1	5,8	3,7	4,5	7,4	5,8	4,4	8,2	1,7	3,3	4,0	4,5	6,7
19	7,6	4,7	4,2	7,6	3,9	4,8	6,8	6,3	8,6	9,1	4,4	3,6	4,3	4,6
20	5,2	5,6	4,5	3,8	3,9	5,4	6,4	5,6	4,8	3,8	3,8	3,6	5,0	6,7

Profilometrie - Ra

	Laserpower 8 Watt							Laserpower 16 Watt						
	T0	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**	**T0**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
01	19	24	21	25	19	24	19	22	26	22	26	26	25	35
02	16	19	22	26	24	17	18	16	24	24	33	23	26	16
03	19	21	14	24	18	30	21	22	23	19	29	20	28	22
04	28	27	28	30	30	30	33	26	26	27	20	33	31	28
05	27	23	23	21	26	23		27	21	19	16	23	20	23
06	32	20	24	19	18		25	34	23	25	21	20		25
07	19	19	16	16	16	23	17	19	19	15	16	15	19	20
08	18	20	24	20	14	21	19	14	19	20	21	19	27	20
09	20	18	20	20	17	19	17	18	23	20	17	19	20	21
10	24		25	29	32	34				22	22	26	23	
11	26	32	24	19	19	19	19	27		23	19	15	19	22
12	19	21	22	21	21	21	23	15	18	15	27	18	22	17
13	30	24	26	21	25	24	27	27	22	26	22	21	20	21
14	24	22	24	26	17	26	20	23	18	19	22	16	22	19
15	18	19	20	18	20		14		25		25	28		13
16	20	25	25	21	21	24	24	21	17	26	21	19	22	16
17	29	33	28	24	22	14	23	22	27	23	21		16	17
18	22	24	29	30	27	24	31	21	25	26	21	22	21	16
19	23	24		30		34	24	23	31	35	20	14	16	21
20	26	23	17	23	15		19	17	34	23	14	15	20	18

Profilometrie – Rz

	Laserpower 8 Watt							Laserpower 16 Watt						
	T0	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**	**T0**	**T1**	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
01	92	112	104	120	92	116	86	99	128	102	120	126	125	168
02	76	92	111	136	119	91	96	79	126	123	182	109	136	84
03	89	104	69	113	90	137	101	101	105	91	131	102	128	103
04	129	125	127	146	152	143	157	123	121	126	100	158	137	132
05	131	106	110	112	131	113		125	100	92	85	118	99	114
06	139	97	116	92	90		123	161	117	128	101	95		128
07	98	97	77	81	77	112	83	92	94	76	83	74	96	101
08	94	100	117	99	68	98	95	72	95	102	96	92	140	97
09	100	87	102	98	91	93	83	87	110	99	83	94	95	98
10	110		126	147	164	177				112	105	135	117	
11	132	153	116	106	106	98	93	138		110	100	78	86	116
12	84	99	108	106	106	107	108	75	84	75	150	89	108	80
13	128	117	128	100	116	112	126	123	106	127	106	106	100	98
14	112	110	120	134	91	134	98	117	86	89	118	79	110	90
15	93	99	99	91	98		70		139		130	172		67
16	91	121	118	97	105	121	125	100	88	127	108	94	108	75
17	145	154	125	121	112	74	111	107	132	110	103		77	84
18	103	108	136	150	141	115	160	109	122	121	112	113	109	84
19	105	113		146		175	111	114	162	174	95	71	82	104
20	128	116	79	114	72		92	83	178	117	76	70	101	84

7.3 Statistik

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Krusten_T4_LP08 - Krusten_T4_LP16	Negative Ränge	3	5,33	16,00
	Positive Ränge	10	7,50	75,00
	Bindungen	7		
	Gesamt	20		
Krusten_T5_LP08 - Krusten_T5_LP16	Negative Ränge	1	2,00	2,00
	Positive Ränge	10	6,40	64,00
	Bindungen	7		
	Gesamt	18		
Krusten_T6_LP08 - Krusten_T6_LP16	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	3	2,00	6,00
	Bindungen	16		
	Gesamt	19		
Krusten_T4_LP08 - Krusten_T5_LP08	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	18	9,50	171,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
Krusten_T4_LP16 - Krusten_T5_LP16	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	18	9,50	171,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
Krusten_T5_LP08 - Krusten_T6_LP08	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	10	5,50	55,00
	Bindungen	7		
	Gesamt	17		
Krusten_T5_LP16 - Krusten_T6_LP16	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	6	3,50	21,00
	Bindungen	11		
	Gesamt	17		

Statistik für Test

	Krusten_T4_LP08 - Krusten_T4_LP16	Krusten_T5_LP08 - Krusten_T5_LP16	Krusten_T6_LP08 - Krusten_T6_LP16	Krusten_T4_LP08 - Krusten_T5_LP08
Z	-2,098	-2,763	-1,633	-3,725
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,036	,006	,102	,000

	Krusten_T4_LP16 - Krusten_T5_LP16	Krusten_T5_LP08 - Krusten_T6_LP08	Krusten_T5_LP16 - Krusten_T6_LP16
Z	-3,749	-2,805	-2,264
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,005	,024

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dia_epi_T1_LP08 - Dia_epi_T2_LP08	Negative Ränge	1	2,50	2,50
	Positive Ränge	18	10,42	187,50
	Bindungen	1		
	Gesamt	20		
Dia_epi_T2_LP08 - Dia_epi_T3_LP08	Negative Ränge	8	10,63	85,00
	Positive Ränge	11	9,55	105,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
Dia_epi_T3_LP08 - Dia_epi_T4_LP08	Negative Ränge	13	7,96	103,50
	Positive Ränge	5	13,50	67,50
	Bindungen	1		
	Gesamt	19		
Dia_epi_T1_LP16 - Dia_epi_T2_LP16	Negative Ränge	2	2,75	5,50
	Positive Ränge	18	11,36	204,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
Dia_epi_T2_LP16 - Dia_epi_T3_LP16	Negative Ränge	8	8,63	69,00
	Positive Ränge	10	10,20	102,00
	Bindungen	1		
	Gesamt	19		
Dia_epi_T3_LP16 - Dia_epi_T4_LP16	Negative Ränge	11	8,55	94,00
	Positive Ränge	8	12,00	96,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		

Statistik für Test

	Dia_epi_T1_LP08 - Dia_epi_T2_LP08	Dia_epi_T2_LP08 - Dia_epi_T3_LP08	Dia_epi_T3_LP08 - Dia_epi_T4_LP08	Dia_epi_T1_LP16 - Dia_epi_T2_LP16
Z	-3,728	-,403	-,785	-3,716
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,687	,433	,000

	Dia_epi_T2_LP16 - Dia_epi_T3_LP16	Dia_epi_T3_LP16 - Dia_epi_T4_LP16
Z	-,720	-,040
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,472	,968

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dia_dej_T1_LP08 - Dia_dej_T2_LP08	Negative Ränge	4	4,75	19,00
	Positive Ränge	15	11,40	171,00
	Bindungen	1		
	Gesamt	20		
Dia_dej_T1_LP16 - Dia_dej_T2_LP16	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	19	10,00	190,00
	Bindungen	1		
	Gesamt	20		
Dia_dermis_T1_LP08 - Dia_dermis_T2_LP08	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	20	10,50	210,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
Dia_dermis_T1_LP16 - Dia_dermis_T2_LP16	Negative Ränge	1	11,50	11,50
	Positive Ränge	19	10,45	198,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		

Statistik für Test

	Dia_dej_T1_LP08 - Dia_dej_T2_LP08	Dia_dej_T1_LP16 - Dia_dej_T2_LP16	Dia_dermis_T1_LP08 - Dia_dermis_T2_LP08	Dia_dermis_T1_LP16 - Dia_dermis_T2_LP16
Z	-3,062	-3,825	-3,920	-3,492
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,002	,000	,000	,000

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dia_dej_T2_LP08 - Dia_dej_T3_LP08	Negative Ränge	1	2,00	2,00
	Positive Ränge	16	9,44	151,00
	Bindungen	2		
	Gesamt	19		
Dia_dej_T2_LP16 - Dia_dej_T3_LP16	Negative Ränge	6	7,33	44,00
	Positive Ränge	13	11,23	146,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
Dia_dermis_T2_LP08 - Dia_dermis_T3_LP08	Negative Ränge	6	5,92	35,50
	Positive Ränge	13	11,88	154,50
	Bindungen	0		

	Gesamt	19		
Dia_dermis_T2_LP16 - Dia_dermis_T3_LP16	Negative Ränge	6	6,75	40,50
	Positive Ränge	12	10,88	130,50
	Bindungen	1		
	Gesamt	19		

Statistik für Test

	Dia_dej_T2_LP08 - Dia_dej_T3_LP08	Dia_dej_T2_LP16 - Dia_dej_T3_LP16	Dia_dermis_T2_LP08 - Dia_dermis_T3_LP08	Dia_dermis_T2_LP16 - Dia_dermis_T3_LP16
Z	-3,529	-2,055	-2,395	-1,961
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,040	,017	,050

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dia_dej_T3_LP08 - Dia_dej_T4_LP08	Negative Ränge	7	5,71	40,00
	Positive Ränge	12	12,50	150,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
Dia_dej_T3_LP16 - Dia_dej_T4_LP16	Negative Ränge	4	5,88	23,50
	Positive Ränge	15	11,10	166,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
Dia_dermis_T3_LP08 - Dia_dermis_T4_LP08	Negative Ränge	9	8,78	79,00
	Positive Ränge	9	10,22	92,00
	Bindungen	1		
	Gesamt	19		
Dia_dermis_T3_LP16 - Dia_dermis_T4_LP16	Negative Ränge	4	5,63	22,50
	Positive Ränge	15	11,17	167,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		

Statistik für Test

	Dia_dej_T3_LP08 - Dia_dej_T4_LP08	Dia_dej_T3_LP16 - Dia_dej_T4_LP16	Dia_dermis_T3_LP08 - Dia_dermis_T4_LP08	Dia_dermis_T3_LP16 - Dia_dermis_T4_LP16
Z	-2,215	-2,880	-,283	-2,918
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,027	,004	,777	,004

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dia_dej_T4_LP08 - Dia_dej_T5_LP08	Negative Ränge	1	1,00	1,00
	Positive Ränge	17	10,00	170,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
Dia_dej_T4_LP16 - Dia_dej_T5_LP16	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	18	9,50	171,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
Dia_dermis_T4_LP08 - Dia_dermis_T5_LP08	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	18	9,50	171,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
Dia_dermis_T4_LP16 - Dia_dermis_T5_LP16	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	18	9,50	171,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		

Statistik für Test

	Dia_dej_T4_LP08 - Dia_dej_T5_LP08	Dia_dej_T4_LP16 - Dia_dej_T5_LP16	Dia_dermis_T4_LP08 - Dia_dermis_T5_LP08	Dia_dermis_T4_LP16 - Dia_dermis_T5_LP16
Z	-3,680	-3,724	-3,724	-3,728
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	,000

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dia_dej_T5_LP08 - Dia_dej_T6_LP08	Negative Ränge	1	1,00	1,00
	Positive Ränge	16	9,50	152,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		
Dia_dej_T5_LP16 - Dia_dej_T6_LP16	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	15	8,00	120,00
	Bindungen	2		
	Gesamt	17		
Dia_dermis_T5_LP08 - Dia_dermis_T6_LP08	Negative Ränge	1	4,00	4,00
	Positive Ränge	16	9,31	149,00
	Bindungen	0		

	Gesamt	17		
	Negative Ränge	4	4,88	19,50
Dia_dermis_T5_LP16 -	Positive Ränge	13	10,27	133,50
Dia_dermis_T6_LP16	Bindungen	0		
	Gesamt	17		

Statistik für Test

	Dia_dej_T5_LP08 - Dia_dej_T6_LP08	Dia_dej_T5_LP16 - Dia_dej_T6_LP16	Dia_dermis_T5_LP08 - Dia_dermis_T6_LP08	Dia_dermis_T5_LP16 - Dia_dermis_T6_LP16
Z	-3,575	-3,414	-3,432	-2,699
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,001	,001	,007

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
	Negative Ränge	20	10,50	210,00
Dia_dej_T1_LP08 -	Positive Ränge	0	,00	,00
Dia_dej_T1_LP16	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
	Negative Ränge	19	11,00	209,00
Dia_dej_T2_LP08 -	Positive Ränge	1	1,00	1,00
Dia_dej_T2_LP16	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
	Negative Ränge	19	10,00	190,00
Dia_dej_T3_LP08 -	Positive Ränge	0	,00	,00
Dia_dej_T3_LP16	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
	Negative Ränge	19	11,00	209,00
Dia_dej_T4_LP08 -	Positive Ränge	1	1,00	1,00
Dia_dej_T4_LP16	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
	Negative Ränge	17	9,88	168,00
Dia_dej_T5_LP08 -	Positive Ränge	1	3,00	3,00
Dia_dej_T5_LP16	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
	Negative Ränge	19	10,00	190,00
Dia_dej_T6_LP08 -	Positive Ränge	0	,00	,00
Dia_dej_T6_LP16	Bindungen	0		
	Gesamt	19		

Statistik für Test

	Dia_dej_T1_LP08 - Dia_dej_T1_LP16	Dia_dej_T2_LP08 - Dia_dej_T2_LP16	Dia_dej_T3_LP08 - Dia_dej_T3_LP16	Dia_dej_T4_LP08 - Dia_dej_T4_LP16
Z	-3,923	-3,885	-3,824	-3,884
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	,000

	Dia_dej_T5_LP08 - Dia_dej_T5_LP16	Dia_dej_T6_LP08 - Dia_dej_T6_LP16
Z	-3,594	-3,825
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000

Wilcoxon-Test

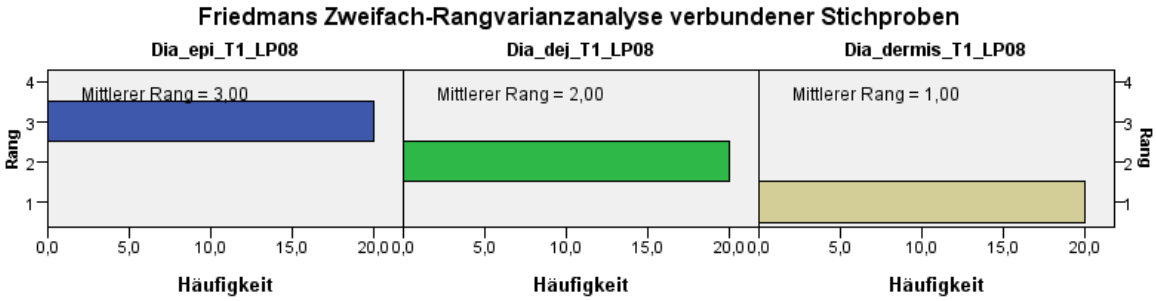
Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dia_dermis_T1_LP08 - Dia_dermis_T1_LP16	Negative Ränge	20	10,50	210,00
	Positive Ränge	0	,00	,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
Dia_dermis_T2_LP08 - Dia_dermis_T2_LP16	Negative Ränge	20	10,50	210,00
	Positive Ränge	0	,00	,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
Dia_dermis_T3_LP08 - Dia_dermis_T3_LP16	Negative Ränge	19	10,00	190,00
	Positive Ränge	0	,00	,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
Dia_dermis_T4_LP08 - Dia_dermis_T4_LP16	Negative Ränge	20	10,50	210,00
	Positive Ränge	0	,00	,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
Dia_dermis_T5_LP08 - Dia_dermis_T5_LP16	Negative Ränge	17	10,00	170,00
	Positive Ränge	1	1,00	1,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
Dia_dermis_T6_LP08 - Dia_dermis_T6_LP16	Negative Ränge	19	10,00	190,00
	Positive Ränge	0	,00	,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		

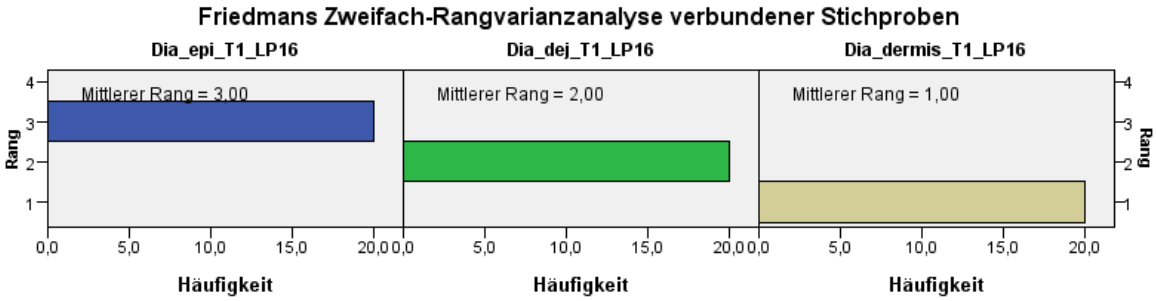
Statistik für Test

	Dia_dermis_T1_LP08 - Dia_dermis_T1_LP16	Dia_dermis_T2_LP08 - Dia_dermis_T2_LP16	Dia_dermis_T3_LP08 - Dia_dermis_T3_LP16	Dia_dermis_T4_LP08 - Dia_dermis_T4_LP16
Z	-3,920	-3,921	-3,824	-3,921
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	,000

	Dia_dermis_T5_LP08 - Dia_dermis_T5_LP16	Dia_dermis_T6_LP08 - Dia_dermis_T6_LP16
Z	-3,680	-3,823
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000



Gesamtanzahl	20
Teststatistik	40,000
Freiheitsgrade	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,000



Gesamtanzahl	20
Teststatistik	40,000
Freiheitsgrade	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,000

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SI_epi_loc_T0_LP08 - SI_epi_loc_T1_LP08	Negative Ränge	4	8,00	32,00
	Positive Ränge	16	11,13	178,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_epi_loc_T1_LP08 - SI_epi_loc_T2_LP08	Negative Ränge	12	10,71	128,50
	Positive Ränge	8	10,19	81,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_epi_loc_T2_LP08 - SI_epi_loc_T3_LP08	Negative Ränge	11	9,36	103,00
	Positive Ränge	8	10,88	87,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_epi_loc_T3_LP08 - SI_epi_loc_T4_LP08	Negative Ränge	11	12,00	132,00
	Positive Ränge	8	7,25	58,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_epi_loc_T4_LP08 - SI_epi_loc_T5_LP08	Negative Ränge	11	10,45	115,00
	Positive Ränge	7	8,00	56,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SI_epi_loc_T5_LP08 - SI_epi_loc_T6_LP08	Negative Ränge	7	7,00	49,00
	Positive Ränge	8	8,88	71,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	15		

Statistik für Test

	SI_epi_loc_T0_LP08 - SI_epi_loc_T1_LP08	SI_epi_loc_T1_LP08 - SI_epi_loc_T2_LP08	SI_epi_loc_T2_LP08 - SI_epi_loc_T3_LP08	SI_epi_loc_T3_LP08 - SI_epi_loc_T4_LP08
Z	-2,726	-,877	-,322	-1,489
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,006	,380	,748	,136

	SI_epi_loc_T4_LP08 - SI_epi_loc_T5_LP08	SI_epi_loc_T5_LP08 - SI_epi_loc_T6_LP08
Z	-1,285	-,625
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,199	,532

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SI_epi_loc_T0_LP16 - SI_epi_loc_T1_LP16	Negative Ränge	6	8,33	50,00
	Positive Ränge	14	11,43	160,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_epi_loc_T1_LP16 - SI_epi_loc_T2_LP16	Negative Ränge	9	9,17	82,50
	Positive Ränge	11	11,59	127,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_epi_loc_T2_LP16 - SI_epi_loc_T3_LP16	Negative Ränge	10	11,30	113,00
	Positive Ränge	9	8,56	77,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_epi_loc_T3_LP16 - SI_epi_loc_T4_LP16	Negative Ränge	13	9,92	129,00
	Positive Ränge	6	10,17	61,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_epi_loc_T4_LP16 - SI_epi_loc_T5_LP16	Negative Ränge	13	11,12	144,50
	Positive Ränge	5	5,30	26,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SI_epi_loc_T5_LP16 - SI_epi_loc_T6_LP16	Negative Ränge	7	7,50	52,50
	Positive Ränge	10	10,05	100,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		

Statistik für Test

	SI_epi_loc_T0_LP16 - SI_epi_loc_T1_LP16	SI_epi_loc_T1_LP16 - SI_epi_loc_T2_LP16	SI_epi_loc_T2_LP16 - SI_epi_loc_T3_LP16	SI_epi_loc_T3_LP16 - SI_epi_loc_T4_LP16
Z	-2,053	-,840	-,725	-1,368
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,040	,401	,469	,171

	SI_epi_loc_T4_LP16 - SI_epi_loc_T5_LP16	SI_epi_loc_T5_LP16 - SI_epi_loc_T6_LP16
Z	-2,570	-1,136
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,010	,256

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SI_epi_tot_T0_LP08 - SI_epi_tot_T1_LP08	Negative Ränge	10	9,80	98,00
	Positive Ränge	10	11,20	112,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_epi_tot_T1_LP08 - SI_epi_tot_T2_LP08	Negative Ränge	13	11,69	152,00
	Positive Ränge	7	8,29	58,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_epi_tot_T2_LP08 - SI_epi_tot_T3_LP08	Negative Ränge	6	7,83	47,00
	Positive Ränge	13	11,00	143,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_epi_tot_T3_LP08 - SI_epi_tot_T4_LP08	Negative Ränge	11	9,55	105,00
	Positive Ränge	8	10,63	85,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_epi_tot_T4_LP08 - SI_epi_tot_T5_LP08	Negative Ränge	10	10,70	107,00
	Positive Ränge	8	8,00	64,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SI_epi_tot_T5_LP08 - SI_epi_tot_T6_LP08	Negative Ränge	6	9,50	57,00
	Positive Ränge	11	8,73	96,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		

Statistik für Test

	SI_epi_tot_T0_LP08 - SI_epi_tot_T1_LP08	SI_epi_tot_T1_LP08 - SI_epi_tot_T2_LP08	SI_epi_tot_T2_LP08 - SI_epi_tot_T3_LP08	SI_epi_tot_T3_LP08 - SI_epi_tot_T4_LP08
Z	-,261	-1,755	-1,932	-,402
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,794	,079	,053	,687

	SI_epi_tot_T4_LP08 - SI_epi_tot_T5_LP08	SI_epi_tot_T5_LP08 - SI_epi_tot_T6_LP08
Z	-,936	-,923
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,349	,356

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SI_epi_tot_T0_LP16 - SI_epi_tot_T1_LP16	Negative Ränge	11	10,55	116,00
	Positive Ränge	9	10,44	94,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_epi_tot_T1_LP16 - SI_epi_tot_T2_LP16	Negative Ränge	7	11,29	79,00
	Positive Ränge	13	10,08	131,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_epi_tot_T2_LP16 - SI_epi_tot_T3_LP16	Negative Ränge	10	10,25	102,50
	Positive Ränge	9	9,72	87,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_epi_tot_T3_LP16 - SI_epi_tot_T4_LP16	Negative Ränge	10	10,20	102,00
	Positive Ränge	9	9,78	88,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_epi_tot_T4_LP16 - SI_epi_tot_T5_LP16	Negative Ränge	10	8,30	83,00
	Positive Ränge	8	11,00	88,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SI_epi_tot_T5_LP16 - SI_epi_tot_T6_LP16	Negative Ränge	5	8,20	41,00
	Positive Ränge	12	9,33	112,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		

Statistik für Test

	SI_epi_tot_T0_LP16 - SI_epi_tot_T1_LP16	SI_epi_tot_T1_LP16 - SI_epi_tot_T2_LP16	SI_epi_tot_T2_LP16 - SI_epi_tot_T3_LP16	SI_epi_tot_T3_LP16 - SI_epi_tot_T4_LP16
Z	-,411	-,971	-,302	-,282
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,681	,332	,763	,778

	SI_epi_tot_T4_LP16 - SI_epi_tot_T5_LP16	SI_epi_tot_T5_LP16 - SI_epi_tot_T6_LP16
Z	-,109	-1,681
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,913	,093

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SI_dej_loc_T0_LP08 - SI_dej_loc_T1_LP08	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	20	10,50	210,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dej_loc_T1_LP08 - SI_dej_loc_T2_LP08	Negative Ränge	19	10,58	201,00
	Positive Ränge	1	9,00	9,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dej_loc_T2_LP08 - SI_dej_loc_T3_LP08	Negative Ränge	9	8,28	74,50
	Positive Ränge	10	11,55	115,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_dej_loc_T3_LP08 - SI_dej_loc_T4_LP08	Negative Ränge	7	9,71	68,00
	Positive Ränge	12	10,17	122,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_dej_loc_T4_LP08 - SI_dej_loc_T5_LP08	Negative Ränge	10	9,90	99,00
	Positive Ränge	8	9,00	72,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SI_dej_loc_T5_LP08 - SI_dej_loc_T6_LP08	Negative Ränge	9	10,11	91,00
	Positive Ränge	6	4,83	29,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	15		

Statistik für Test

	SI_dej_loc_T0_LP08 - SI_dej_loc_T1_LP08	SI_dej_loc_T1_LP08 - SI_dej_loc_T2_LP08	SI_dej_loc_T2_LP08 - SI_dej_loc_T3_LP08	SI_dej_loc_T3_LP08 - SI_dej_loc_T4_LP08
Z	-3,920	-3,584	-,825	-1,087
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,409	,277

	SI_dej_loc_T4_LP08 - SI_dej_loc_T5_LP08	SI_dej_loc_T5_LP08 - SI_dej_loc_T6_LP08
Z	-,588	-1,761
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,557	,078

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SI_dej_loc_T0_LP16 - SI_dej_loc_T1_LP16	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	20	10,50	210,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dej_loc_T1_LP16 - SI_dej_loc_T2_LP16	Negative Ränge	18	10,50	189,00
	Positive Ränge	2	10,50	21,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dej_loc_T2_LP16 - SI_dej_loc_T3_LP16	Negative Ränge	11	11,55	127,00
	Positive Ränge	8	7,88	63,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_dej_loc_T3_LP16 - SI_dej_loc_T4_LP16	Negative Ränge	8	7,75	62,00
	Positive Ränge	11	11,64	128,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_dej_loc_T4_LP16 - SI_dej_loc_T5_LP16	Negative Ränge	14	9,79	137,00
	Positive Ränge	4	8,50	34,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SI_dej_loc_T5_LP16 - SI_dej_loc_T6_LP16	Negative Ränge	5	9,60	48,00
	Positive Ränge	12	8,75	105,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		

Statistik für Test

	SI_dej_loc_T0_LP16 - SI_dej_loc_T1_LP16	SI_dej_loc_T1_LP16 - SI_dej_loc_T2_LP16	SI_dej_loc_T2_LP16 - SI_dej_loc_T3_LP16	SI_dej_loc_T3_LP16 - SI_dej_loc_T4_LP16
Z	-3,920	-3,136	-1,288	-1,328
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,002	,198	,184

	SI_dej_loc_T4_LP16 - SI_dej_loc_T5_LP16	SI_dej_loc_T5_LP16 - SI_dej_loc_T6_LP16
Z	-2,243	-1,349
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,025	,177

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SI_dej_loc_T1_LP08 - SI_dej_loc_T1_LP16	Negative Ränge	7	10,43	73,00
	Positive Ränge	13	10,54	137,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dej_loc_T2_LP08 - SI_dej_loc_T2_LP16	Negative Ränge	5	7,80	39,00
	Positive Ränge	15	11,40	171,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dej_loc_T3_LP08 - SI_dej_loc_T3_LP16	Negative Ränge	11	11,64	128,00
	Positive Ränge	8	7,75	62,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_dej_loc_T4_LP08 - SI_dej_loc_T4_LP16	Negative Ränge	13	10,73	139,50
	Positive Ränge	7	10,07	70,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dej_loc_T5_LP08 - SI_dej_loc_T5_LP16	Negative Ränge	14	10,14	142,00
	Positive Ränge	4	7,25	29,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SI_dej_loc_T6_LP08 - SI_dej_loc_T6_LP16	Negative Ränge	9	8,72	78,50
	Positive Ränge	8	9,31	74,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		

Statistik für Test

	SI_dej_loc_T1_LP08 - SI_dej_loc_T1_LP16	SI_dej_loc_T2_LP08 - SI_dej_loc_T2_LP16	SI_dej_loc_T3_LP08 - SI_dej_loc_T3_LP16	SI_dej_loc_T4_LP08 - SI_dej_loc_T4_LP16
Z	-1,195	-2,464	-1,328	-1,288
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,232	,014	,184	,198

	SI_dej_loc_T5_LP08 - SI_dej_loc_T5_LP16	SI_dej_loc_T6_LP08 - SI_dej_loc_T6_LP16
Z	-2,461	-,095
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,014	,925

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SI_dej_tot_T0_LP08 - SI_dej_tot_T1_LP08	Negative Ränge	9	10,11	91,00
	Positive Ränge	11	10,82	119,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dej_tot_T1_LP08 - SI_dej_tot_T2_LP08	Negative Ränge	16	11,66	186,50
	Positive Ränge	4	5,88	23,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dej_tot_T2_LP08 - SI_dej_tot_T3_LP08	Negative Ränge	13	11,69	152,00
	Positive Ränge	6	6,33	38,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_dej_tot_T3_LP08 - SI_dej_tot_T4_LP08	Negative Ränge	13	9,85	128,00
	Positive Ränge	6	10,33	62,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_dej_tot_T4_LP08 - SI_dej_tot_T5_LP08	Negative Ränge	5	4,10	20,50
	Positive Ränge	13	11,58	150,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SI_dej_tot_T5_LP08 - SI_dej_tot_T6_LP08	Negative Ränge	8	9,69	77,50
	Positive Ränge	9	8,39	75,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		

Statistik für Test

	SI_dej_tot_T0_LP08 - SI_dej_tot_T1_LP08	SI_dej_tot_T1_LP08 - SI_dej_tot_T2_LP08	SI_dej_tot_T2_LP08 - SI_dej_tot_T3_LP08	SI_dej_tot_T3_LP08 - SI_dej_tot_T4_LP08
Z	-,523	-3,043	-2,294	-1,328
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,601	,002	,022	,184

	SI_dej_tot_T4_LP08 - SI_dej_tot_T5_LP08	SI_dej_tot_T5_LP08 - SI_dej_tot_T6_LP08
Z	-2,831	-,047
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,005	,962

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SI_dej_tot_T0_LP16 - SI_dej_tot_T1_LP16	Negative Ränge	9	9,11	82,00
	Positive Ränge	11	11,64	128,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dej_tot_T1_LP16 - SI_dej_tot_T2_LP16	Negative Ränge	16	11,75	188,00
	Positive Ränge	4	5,50	22,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dej_tot_T2_LP16 - SI_dej_tot_T3_LP16	Negative Ränge	16	10,94	175,00
	Positive Ränge	3	5,00	15,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_dej_tot_T3_LP16 - SI_dej_tot_T4_LP16	Negative Ränge	6	9,33	56,00
	Positive Ränge	13	10,31	134,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_dej_tot_T4_LP16 - SI_dej_tot_T5_LP16	Negative Ränge	5	5,20	26,00
	Positive Ränge	13	11,15	145,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SI_dej_tot_T5_LP16 - SI_dej_tot_T6_LP16	Negative Ränge	7	8,29	58,00
	Positive Ränge	10	9,50	95,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		

Statistik für Test

	SI_dej_tot_T0_LP16 - SI_dej_tot_T1_LP16	SI_dej_tot_T1_LP16 - SI_dej_tot_T2_LP16	SI_dej_tot_T2_LP16 - SI_dej_tot_T3_LP16	SI_dej_tot_T3_LP16 - SI_dej_tot_T4_LP16
Z	-,859	-3,099	-3,219	-1,569
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,391	,002	,001	,117

	SI_dej_tot_T4_LP16 - SI_dej_tot_T5_LP16	SI_dej_tot_T5_LP16 - SI_dej_tot_T6_LP16
Z	-2,591	-,876
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,010	,381

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SI_dej_tot_T5_LP16 - SI_dej_loc_T5_LP16	Negative Ränge	12	11,00	132,00
	Positive Ränge	6	6,50	39,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SI_dej_tot_T6_LP16 - SI_dej_loc_T6_LP16	Negative Ränge	13	10,85	141,00
	Positive Ränge	6	8,17	49,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		

Statistik für Test

	SI_dej_tot_T5_LP16 - SI_dej_loc_T5_LP16	SI_dej_tot_T6_LP16 - SI_dej_loc_T6_LP16
Z	-2,025	-1,852
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,043	,064

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SI_dermis_loc_T0_LP08 - SI_dermis_loc_T1_LP08	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	20	10,50	210,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dermis_loc_T1_LP08 - SI_dermis_loc_T2_LP08	Negative Ränge	18	11,39	205,00
	Positive Ränge	2	2,50	5,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dermis_loc_T2_LP08 - SI_dermis_loc_T3_LP08	Negative Ränge	9	8,56	77,00
	Positive Ränge	10	11,30	113,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_dermis_loc_T3_LP08 - SI_dermis_loc_T4_LP08	Negative Ränge	7	7,86	55,00
	Positive Ränge	12	11,25	135,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_dermis_loc_T4_LP08 - SI_dermis_loc_T5_LP08	Negative Ränge	12	11,25	135,00
	Positive Ränge	6	6,00	36,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SI_dermis_loc_T5_LP08 - SI_dermis_loc_T6_LP08	Negative Ränge	5	9,60	48,00
	Positive Ränge	10	7,20	72,00

	Bindungen	0		
	Gesamt	15		

Statistik für Test

	SI_dermis_loc_T0_LP08 - SI_dermis_loc_T1_LP08	SI_dermis_loc_T1_LP08 - SI_dermis_loc_T2_LP08	SI_dermis_loc_T2_LP08 - SI_dermis_loc_T3_LP08	SI_dermis_loc_T3_LP08 - SI_dermis_loc_T4_LP08
Z	-3,920	-3,734	-,725	-1,610
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,469	,107

	SI_dermis_loc_T4_LP08 - SI_dermis_loc_T5_LP08	SI_dermis_loc_T5_LP08 - SI_dermis_loc_T6_LP08
Z	-2,156	-,682
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,031	,496

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SI_dermis_loc_T0_LP08 - SI_dermis_loc_T4_LP08	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	20	10,50	210,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dermis_loc_T0_LP08 - SI_dermis_loc_T5_LP08	Negative Ränge	1	13,00	13,00
	Positive Ränge	17	9,29	158,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SI_dermis_loc_T0_LP08 - SI_dermis_loc_T6_LP08	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	17	9,00	153,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		

Statistik für Test

	SI_dermis_loc_T0_LP08 - SI_dermis_loc_T4_LP08	SI_dermis_loc_T0_LP08 - SI_dermis_loc_T5_LP08	SI_dermis_loc_T0_LP08 - SI_dermis_loc_T6_LP08
Z	-3,920	-3,158	-3,622
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,002	,000

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SI_dermis_loc_T0_LP16 - SI_dermis_loc_T1_LP16	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	20	10,50	210,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dermis_loc_T1_LP16 - SI_dermis_loc_T2_LP16	Negative Ränge	17	11,00	187,00
	Positive Ränge	3	7,67	23,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dermis_loc_T2_LP16 - SI_dermis_loc_T3_LP16	Negative Ränge	13	10,31	134,00
	Positive Ränge	6	9,33	56,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_dermis_loc_T3_LP16 - SI_dermis_loc_T4_LP16	Negative Ränge	6	9,33	56,00
	Positive Ränge	13	10,31	134,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_dermis_loc_T4_LP16 - SI_dermis_loc_T5_LP16	Negative Ränge	13	11,15	145,00
	Positive Ränge	5	5,20	26,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SI_dermis_loc_T5_LP16 - SI_dermis_loc_T6_LP16	Negative Ränge	8	9,75	78,00
	Positive Ränge	9	8,33	75,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		

Statistik für Test

	SI_dermis_loc_T0_LP16 - SI_dermis_loc_T1_LP16	SI_dermis_loc_T1_LP16 - SI_dermis_loc_T2_LP16	SI_dermis_loc_T2_LP16 - SI_dermis_loc_T3_LP16	SI_dermis_loc_T3_LP16 - SI_dermis_loc_T4_LP16
Z	-3,920	-3,061	-1,569	-1,570
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,002	,117	,117

	SI_dermis_loc_T4_LP16 - SI_dermis_loc_T5_LP16	SI_dermis_loc_T5_LP16 - SI_dermis_loc_T6_LP16
Z	-2,591	-,071
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,010	,943

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SI_dermis_loc_T0_LP16 - SI_dermis_loc_T4_LP16	Negative Ränge	1	1,00	1,00
	Positive Ränge	19	11,00	209,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dermis_loc_T0_LP16 - SI_dermis_loc_T5_LP16	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	18	9,50	171,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SI_dermis_loc_T0_LP16 - SI_dermis_loc_T6_LP16	Negative Ränge	1	9,00	9,00
	Positive Ränge	18	10,06	181,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		

Statistik für Test

	SI_dermis_loc_T0_LP16 - SI_dermis_loc_T4_LP16	SI_dermis_loc_T0_LP16 - SI_dermis_loc_T5_LP16	SI_dermis_loc_T0_LP16 - SI_dermis_loc_T6_LP16
Z	-3,883	-3,724	-3,461
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,001

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SI_dermis_loc_T1_LP08 - SI_dermis_loc_T1_LP16	Negative Ränge	5	11,20	56,00
	Positive Ränge	15	10,27	154,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dermis_loc_T2_LP08 - SI_dermis_loc_T2_LP16	Negative Ränge	6	5,83	35,00
	Positive Ränge	14	12,50	175,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SI_dermis_loc_T3_LP08 - SI_dermis_loc_T3_LP16	Negative Ränge	9	9,83	88,50
	Positive Ränge	10	10,15	101,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_dermis_loc_T4_LP08 - SI_dermis_loc_T4_LP16	Negative Ränge	8	12,25	98,00
	Positive Ränge	12	9,33	112,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		

	Negative Ränge	11	7,91	87,00
SI_dermis_loc_T5_LP08 -	Positive Ränge	7	12,00	84,00
SI_dermis_loc_T5_LP16	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
	Negative Ränge	9	9,56	86,00
SI_dermis_loc_T6_LP08 -	Positive Ränge	8	8,38	67,00
SI_dermis_loc_T6_LP16	Bindungen	0		
	Gesamt	17		

Statistik für Test

	SI_dermis_loc_T1_LP08 - SI_dermis_loc_T1_LP16	SI_dermis_loc_T2_LP08 - SI_dermis_loc_T2_LP16	SI_dermis_loc_T3_LP08 - SI_dermis_loc_T3_LP16	SI_dermis_loc_T4_LP08 - SI_dermis_loc_T4_LP16
Z	-1,829	-2,613	-,262	-,261
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,067	,009	,794	,794

	SI_dermis_loc_T5_LP08 - SI_dermis_loc_T5_LP16	SI_dermis_loc_T6_LP08 - SI_dermis_loc_T6_LP16
Z	-,065	-,450
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,948	,653

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
	Negative Ränge	0	,00	,00
SI_dermis_tot_T0_LP08 -	Positive Ränge	20	10,50	210,00
SI_dermis_tot_T1_LP08	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
	Negative Ränge	19	10,89	207,00
SI_dermis_tot_T1_LP08 -	Positive Ränge	1	3,00	3,00
SI_dermis_tot_T2_LP08	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
	Negative Ränge	12	12,58	151,00
SI_dermis_tot_T2_LP08 -	Positive Ränge	7	5,57	39,00
SI_dermis_tot_T3_LP08	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
	Negative Ränge	8	10,75	86,00
SI_dermis_tot_T3_LP08 -	Positive Ränge	11	9,45	104,00
SI_dermis_tot_T4_LP08	Bindungen	0		
	Gesamt	19		

	Negative Ränge	9	9,44	85,00
SI_dermis_tot_T4_LP08 -	Positive Ränge	9	9,56	86,00
SI_dermis_tot_T5_LP08	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
	Negative Ränge	3	9,33	28,00
SI_dermis_tot_T5_LP08 -	Positive Ränge	14	8,93	125,00
SI_dermis_tot_T6_LP08	Bindungen	0		
	Gesamt	17		

Statistik für Test

	SI_dermis_tot_T0_LP08 - SI_dermis_tot_T1_LP08	SI_dermis_tot_T1_LP08 - SI_dermis_tot_T2_LP08	SI_dermis_tot_T2_LP08 - SI_dermis_tot_T3_LP08	SI_dermis_tot_T3_LP08 - SI_dermis_tot_T4_LP08
Z	-3,920	-3,808	-2,254	-,362
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,024	,717

	SI_dermis_tot_T4_LP08 - SI_dermis_tot_T5_LP08	SI_dermis_tot_T5_LP08 - SI_dermis_tot_T6_LP08
Z	-,022	-2,296
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,983	,022

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
	Negative Ränge	1	1,00	1,00
SI_dermis_tot_T0_LP16 -	Positive Ränge	19	11,00	209,00
SI_dermis_tot_T1_LP16	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
	Negative Ränge	19	10,21	194,00
SI_dermis_tot_T1_LP16 -	Positive Ränge	1	16,00	16,00
SI_dermis_tot_T2_LP16	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
	Negative Ränge	17	9,41	160,00
SI_dermis_tot_T2_LP16 -	Positive Ränge	1	11,00	11,00
SI_dermis_tot_T3_LP16	Bindungen	1		
	Gesamt	19		
	Negative Ränge	5	7,30	36,50
SI_dermis_tot_T3_LP16 -	Positive Ränge	14	10,96	153,50
SI_dermis_tot_T4_LP16	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SI_dermis_tot_T4_LP16 -	Negative Ränge	11	8,64	95,00
SI_dermis_tot_T5_LP16	Positive Ränge	6	9,67	58,00

	Bindungen	1		
	Gesamt	18		
	Negative Ränge	5	11,40	57,00
SI_dermis_tot_T5_LP16 -	Positive Ränge	12	8,00	96,00
SI_dermis_tot_T6_LP16	Bindungen	0		
	Gesamt	17		

Statistik für Test

	SI_dermis_tot_T0_LP16 - SI_dermis_tot_T1_LP16	SI_dermis_tot_T1_LP16 - SI_dermis_tot_T2_LP16	SI_dermis_tot_T2_LP16 - SI_dermis_tot_T3_LP16	SI_dermis_tot_T3_LP16 - SI_dermis_tot_T4_LP16
Z	-3,883	-3,323	-3,245	-2,354
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,001	,001	,019

	SI_dermis_tot_T4_LP16 - SI_dermis_tot_T5_LP16	SI_dermis_tot_T5_LP16 - SI_dermis_tot_T6_LP16
Z	-,876	-,923
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,381	,356

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
	Negative Ränge	2	2,50	5,00
SI_dermis_tot_T5_LP08 -	Positive Ränge	16	10,38	166,00
SI_dermis_loc_T5_LP08	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
	Negative Ränge	1	2,00	2,00
SI_dermis_tot_T6_LP08 -	Positive Ränge	16	9,44	151,00
SI_dermis_loc_T6_LP08	Bindungen	0		
	Gesamt	17		

Statistik für Test

	SI_dermis_tot_T5_LP08 - SI_dermis_loc_T5_LP08	SI_dermis_tot_T6_LP08 - SI_dermis_loc_T6_LP08
Z	-3,506	-3,527
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SI_dermis_tot_T5_LP16 - SI_dermis_loc_T5_LP16	Negative Ränge	2	2,50	5,00
	Positive Ränge	16	10,38	166,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SI_dermis_tot_T6_LP16 - SI_dermis_loc_T6_LP16	Negative Ränge	1	7,00	7,00
	Positive Ränge	18	10,17	183,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		

Statistik für Test

	SI_dermis_tot_T5_LP16 - SI_dermis_loc_T5_LP16	SI_dermis_tot_T6_LP16 - SI_dermis_loc_T6_LP16
Z	-3,506	-3,541
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dia_oct_T1_LP08 - Dia_oct_T2_LP08	Negative Ränge	6	7,75	46,50
	Positive Ränge	12	10,38	124,50
	Bindungen	1		
	Gesamt	19		
Dia_oct_T2_LP08 - Dia_oct_T3_LP08	Negative Ränge	11	8,82	97,00
	Positive Ränge	5	7,80	39,00
	Bindungen	2		
	Gesamt	18		
Dia_oct_T3_LP08 - Dia_oct_T4_LP08	Negative Ränge	10	12,80	128,00
	Positive Ränge	8	5,38	43,00
	Bindungen	1		
	Gesamt	19		
Dia_oct_T4_LP08 - Dia_oct_T5_LP08	Negative Ränge	3	2,00	6,00
	Positive Ränge	9	8,00	72,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	12		
Dia_oct_T5_LP08 - Dia_oct_T6_LP08	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	9	5,00	45,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	9		

Statistik für Test

	Dia_oct_T1_LP08 - Dia_oct_T2_LP08	Dia_oct_T2_LP08 - Dia_oct_T3_LP08	Dia_oct_T3_LP08 - Dia_oct_T4_LP08	Dia_oct_T4_LP08 - Dia_oct_T5_LP08
Z	-1,700	-1,501	-1,852	-2,591
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,089	,133	,064	,010

	Dia_oct_T5_LP08 - Dia_oct_T6_LP08
Z	-2,666
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,008

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Dia_oct_T1_LP16 - Dia_oct_T2_LP16	Negative Ränge	5	4,60	23,00
	Positive Ränge	14	11,93	167,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
Dia_oct_T2_LP16 - Dia_oct_T3_LP16	Negative Ränge	12	11,38	136,50
	Positive Ränge	7	7,64	53,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
Dia_oct_T3_LP16 - Dia_oct_T4_LP16	Negative Ränge	11	9,86	108,50
	Positive Ränge	7	8,93	62,50
	Bindungen	2		
	Gesamt	20		
Dia_oct_T4_LP16 - Dia_oct_T5_LP16	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	16	8,50	136,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	16		
Dia_oct_T5_LP16 - Dia_oct_T6_LP16	Negative Ränge	1	2,00	2,00
	Positive Ränge	10	6,40	64,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	11		

Statistik für Test

	Dia_oct_T1_LP16 - Dia_oct_T2_LP16	Dia_oct_T2_LP16 - Dia_oct_T3_LP16	Dia_oct_T3_LP16 - Dia_oct_T4_LP16	Dia_oct_T4_LP16 - Dia_oct_T5_LP16
Z	-2,898	-1,672	-1,002	-3,516
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,004	,094	,316	,000

	Dia_oct_T5_LP16 - Dia_oct_T6_LP16
Z	-2,759
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,006

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tiefe_T1_LP08 - Tiefe_T2_LP08	Negative Ränge	18	10,50	189,00
	Positive Ränge	1	1,00	1,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
Tiefe_T2_LP08 - Tiefe_T3_LP08	Negative Ränge	15	10,27	154,00
	Positive Ränge	3	5,67	17,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
Tiefe_T3_LP08 - Tiefe_T4_LP08	Negative Ränge	11	10,14	111,50
	Positive Ränge	8	9,81	78,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
Tiefe_T4_LP08 - Tiefe_T5_LP08	Negative Ränge	1	1,00	1,00
	Positive Ränge	11	7,00	77,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	12		
Tiefe_T5_LP08 - Tiefe_T6_LP08	Negative Ränge	1	1,00	1,00
	Positive Ränge	8	5,50	44,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	9		

Statistik für Test

	Tiefe_T1_LP08 - Tiefe_T2_LP08	Tiefe_T2_LP08 - Tiefe_T3_LP08	Tiefe_T3_LP08 - Tiefe_T4_LP08	Tiefe_T4_LP08 - Tiefe_T5_LP08
Z	-3,783	-2,983	-,664	-2,981
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,003	,506	,003

	Tiefe_T5_LP08 - Tiefe_T6_LP08
Z	-2,547
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,011

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tiefe_T1_LP16 - Tiefe_T2_LP16	Negative Ränge	17	9,00	153,00
	Positive Ränge	0	,00	,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		
Tiefe_T2_LP16 - Tiefe_T3_LP16	Negative Ränge	17	10,65	181,00
	Positive Ränge	2	4,50	9,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
Tiefe_T3_LP16 - Tiefe_T4_LP16	Negative Ränge	7	10,79	75,50
	Positive Ränge	12	9,54	114,50
	Bindungen	1		
	Gesamt	20		
Tiefe_T4_LP16 - Tiefe_T5_LP16	Negative Ränge	4	2,50	10,00
	Positive Ränge	12	10,50	126,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	16		
Tiefe_T5_LP16 - Tiefe_T6_LP16	Negative Ränge	2	3,50	7,00
	Positive Ränge	9	6,56	59,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	11		

Statistik für Test

	Tiefe_T1_LP16 - Tiefe_T2_LP16	Tiefe_T2_LP16 - Tiefe_T3_LP16	Tiefe_T3_LP16 - Tiefe_T4_LP16	Tiefe_T4_LP16 - Tiefe_T5_LP16
Z	-3,621	-3,461	-,785	-2,999
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,001	,433	,003

	Tiefe_T5_LP16 - Tiefe_T6_LP16
Z	-2,312
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,021

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Tiefe_T1_LP08 - Tiefe_T1_LP16	Negative Ränge	18	9,50	171,00
	Positive Ränge	0	,00	,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
Tiefe_T2_LP08 - Tiefe_T2_LP16	Negative Ränge	18	9,50	171,00
	Positive Ränge	0	,00	,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
Tiefe_T3_LP08 - Tiefe_T3_LP16	Negative Ränge	18	10,50	189,00
	Positive Ränge	1	1,00	1,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
Tiefe_T4_LP08 - Tiefe_T4_LP16	Negative Ränge	20	10,50	210,00
	Positive Ränge	0	,00	,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
Tiefe_T5_LP08 - Tiefe_T5_LP16	Negative Ränge	10	7,50	75,00
	Positive Ränge	2	1,50	3,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	12		
Tiefe_T6_LP08 - Tiefe_T6_LP16	Negative Ränge	12	6,50	78,00
	Positive Ränge	0	,00	,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	12		

Statistik für Test

	Tiefe_T1_LP08 - Tiefe_T1_LP16	Tiefe_T2_LP08 - Tiefe_T2_LP16	Tiefe_T3_LP08 - Tiefe_T3_LP16	Tiefe_T4_LP08 - Tiefe_T4_LP16
Z	-3,724	-3,724	-3,783	-3,920
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	,000

	Tiefe_T5_LP08 - Tiefe_T5_LP16	Tiefe_T6_LP08 - Tiefe_T6_LP16
Z	-2,824	-3,059
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,005	,002

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SC_loc_T0_LP08 - SC_loc_T1_LP08	Negative Ränge	1	7,50	7,50
	Positive Ränge	18	10,14	182,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SC_loc_T1_LP08 - SC_loc_T2_LP08	Negative Ränge	5	5,10	25,50
	Positive Ränge	14	11,75	164,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SC_loc_T2_LP08 - SC_loc_T3_LP08	Negative Ränge	6	7,00	42,00
	Positive Ränge	12	10,75	129,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SC_loc_T3_LP08 - SC_loc_T4_LP08	Negative Ränge	11	8,95	98,50
	Positive Ränge	8	11,44	91,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SC_loc_T4_LP08 - SC_loc_T5_LP08	Negative Ränge	6	7,67	46,00
	Positive Ränge	6	5,33	32,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	12		
SC_loc_T5_LP08 - SC_loc_T6_LP08	Negative Ränge	5	5,40	27,00
	Positive Ränge	4	4,50	18,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	9		

Statistik für Test

	SC_loc_T0_LP08 - SC_loc_T1_LP08	SC_loc_T1_LP08 - SC_loc_T2_LP08	SC_loc_T2_LP08 - SC_loc_T3_LP08	SC_loc_T3_LP08 - SC_loc_T4_LP08
Z	-3,525	-2,798	-1,895	-,141
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,005	,058	,888

	SC_loc_T4_LP08 - SC_loc_T5_LP08	SC_loc_T5_LP08 - SC_loc_T6_LP08
Z	-,550	-,533
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,582	,594

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SC_loc_T0_LP16 - SC_loc_T1_LP16	Negative Ränge	3	5,00	15,00
	Positive Ränge	17	11,47	195,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SC_loc_T1_LP16 - SC_loc_T2_LP16	Negative Ränge	6	9,17	55,00
	Positive Ränge	13	10,38	135,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SC_loc_T2_LP16 - SC_loc_T3_LP16	Negative Ränge	13	9,58	124,50
	Positive Ränge	6	10,92	65,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SC_loc_T3_LP16 - SC_loc_T4_LP16	Negative Ränge	12	10,08	121,00
	Positive Ränge	8	11,13	89,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SC_loc_T4_LP16 - SC_loc_T5_LP16	Negative Ränge	3	4,17	12,50
	Positive Ränge	13	9,50	123,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	16		
SC_loc_T5_LP16 - SC_loc_T6_LP16	Negative Ränge	5	6,80	34,00
	Positive Ränge	6	5,33	32,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	11		

Statistik für Test

	SC_loc_T0_LP16 - SC_loc_T1_LP16	SC_loc_T1_LP16 - SC_loc_T2_LP16	SC_loc_T2_LP16 - SC_loc_T3_LP16	SC_loc_T3_LP16 - SC_loc_T4_LP16
Z	-3,361	-1,610	-1,188	-,598
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,001	,107	,235	,550

	SC_loc_T4_LP16 - SC_loc_T5_LP16	SC_loc_T5_LP16 - SC_loc_T6_LP16
Z	-2,870	-,089
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,004	,929

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SC_loc_T0_LP08 - SC_loc_T0_LP16	Negative Ränge	8	8,75	70,00
	Positive Ränge	11	10,91	120,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SC_loc_T1_LP08 - SC_loc_T1_LP16	Negative Ränge	6	8,25	49,50
	Positive Ränge	12	10,13	121,50
	Bindungen	2		
	Gesamt	20		
SC_loc_T2_LP08 - SC_loc_T2_LP16	Negative Ränge	10	9,25	92,50
	Positive Ränge	8	9,81	78,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SC_loc_T3_LP08 - SC_loc_T3_LP16	Negative Ränge	16	10,22	163,50
	Positive Ränge	3	8,83	26,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SC_loc_T4_LP08 - SC_loc_T4_LP16	Negative Ränge	16	11,59	185,50
	Positive Ränge	4	6,13	24,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SC_loc_T5_LP08 - SC_loc_T5_LP16	Negative Ränge	2	6,50	13,00
	Positive Ränge	10	6,50	65,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	12		
SC_loc_T6_LP08 - SC_loc_T6_LP16	Negative Ränge	4	4,75	19,00
	Positive Ränge	8	7,38	59,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	12		

Statisktik für Test

	SC_loc_T0_LP08 - SC_loc_T0_LP16	SC_loc_T1_LP08 - SC_loc_T1_LP16	SC_loc_T2_LP08 - SC_loc_T2_LP16	SC_loc_T3_LP08 - SC_loc_T3_LP16
Z	-1,007	-1,568	-,305	-2,757
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,314	,117	,760	,006

	SC_loc_T4_LP08 - SC_loc_T4_LP16	SC_loc_T5_LP08 - SC_loc_T5_LP16	SC_loc_T6_LP08 - SC_loc_T6_LP16
Z	-3,007	-2,040	-1,569
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,003	,041	,117

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SC_peri _T0_LP08 - SC_peri _T1_LP08	Negative Ränge	12	9,13	109,50
	Positive Ränge	7	11,50	80,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SC_peri _T1_LP08 - SC_peri _T2_LP08	Negative Ränge	3	10,67	32,00
	Positive Ränge	15	9,27	139,00
	Bindungen	1		
	Gesamt	19		
SC_peri _T2_LP08 - SC_peri _T3_LP08	Negative Ränge	4	10,13	40,50
	Positive Ränge	14	9,32	130,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
SC_peri _T3_LP08 - SC_peri _T4_LP08	Negative Ränge	10	8,45	84,50
	Positive Ränge	9	11,72	105,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SC_peri _T4_LP08 - SC_peri _T5_LP08	Negative Ränge	16	9,38	150,00
	Positive Ränge	1	3,00	3,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		
SC_peri _T5_LP08 - SC_peri _T6_LP08	Negative Ränge	9	7,44	67,00
	Positive Ränge	7	9,86	69,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	16		

Statistik für Test

	SC_peri _T0_LP08 - SC_peri _T1_LP08	SC_peri _T1_LP08 - SC_peri _T2_LP08	SC_peri _T2_LP08 - SC_peri _T3_LP08	SC_peri _T3_LP08 - SC_peri _T4_LP08
Z	-,584	-2,330	-1,960	-,423
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,559	,020	,050	,673

	SC_peri _T4_LP08 - SC_peri _T5_LP08	SC_peri _T5_LP08 - SC_peri _T6_LP08
Z	-3,482	-,052
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,959

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SC_peri _T0_LP16 - SC_peri _T1_LP16	Negative Ränge	13	12,54	163,00
	Positive Ränge	6	4,50	27,00
	Bindungen	1		
	Gesamt	20		
SC_peri _T1_LP16 - SC_peri _T2_LP16	Negative Ränge	3	3,00	9,00
	Positive Ränge	16	11,31	181,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SC_peri _T2_LP16 - SC_peri _T3_LP16	Negative Ränge	6	6,33	38,00
	Positive Ränge	12	11,08	133,00
	Bindungen	1		
	Gesamt	19		
SC_peri _T3_LP16 - SC_peri _T4_LP16	Negative Ränge	12	9,21	110,50
	Positive Ränge	7	11,36	79,50
	Bindungen	1		
	Gesamt	20		
SC_peri _T4_LP16 - SC_peri _T5_LP16	Negative Ränge	12	10,21	122,50
	Positive Ränge	5	6,10	30,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		
SC_peri _T5_LP16 - SC_peri _T6_LP16	Negative Ränge	10	9,05	90,50
	Positive Ränge	6	7,58	45,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	16		

Statistik für Test

	SC_peri _T0_LP16 - SC_peri _T1_LP16	SC_peri _T1_LP16 - SC_peri _T2_LP16	SC_peri _T2_LP16 - SC_peri _T3_LP16	SC_peri _T3_LP16 - SC_peri _T4_LP16
Z	-2,739	-3,462	-2,069	-,624
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,006	,001	,039	,533

	SC_peri _T4_LP16 - SC_peri _T5_LP16	SC_peri _T5_LP16 - SC_peri _T6_LP16
Z	-2,180	-1,166
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,029	,243

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SC_loc_T1_LP08 - SC_peri _T1_LP08	Negative Ränge	15	10,30	154,50
	Positive Ränge	3	5,50	16,50
	Bindungen	2		
	Gesamt	20		
SC_loc_T2_LP08 - SC_peri _T2_LP08	Negative Ränge	16	10,81	173,00
	Positive Ränge	3	5,67	17,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SC_loc_T3_LP08 - SC_peri _T3_LP08	Negative Ränge	19	10,00	190,00
	Positive Ränge	0	,00	,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SC_loc_T4_LP08 - SC_peri _T4_LP08	Negative Ränge	18	11,28	203,00
	Positive Ränge	2	3,50	7,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SC_loc_T5_LP08 - SC_peri _T5_LP08	Negative Ränge	12	6,50	78,00
	Positive Ränge	0	,00	,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	12		
SC_loc_T6_LP08 - SC_peri _T6_LP08	Negative Ränge	11	6,55	72,00
	Positive Ränge	1	6,00	6,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	12		

Statistik für Test

	SC_loc_T1_LP08 - SC_peri _T1_LP08	SC_loc_T2_LP08 - SC_peri _T2_LP08	SC_loc_T3_LP08 - SC_peri _T3_LP08	SC_loc_T4_LP08 - SC_peri _T4_LP08
Z	-3,006	-3,140	-3,824	-3,659
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,003	,002	,000	,000

	SC_loc_T5_LP08 - SC_peri _T5_LP08	SC_loc_T6_LP08 - SC_peri _T6_LP08
Z	-3,059	-2,591
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,002	,010

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
SC_loc_T1_LP16 - SC_peri _T1_LP16	Negative Ränge	19	10,89	207,00
	Positive Ränge	1	3,00	3,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SC_loc_T2_LP16 - SC_peri _T2_LP16	Negative Ränge	15	10,27	154,00
	Positive Ränge	4	9,00	36,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
SC_loc_T3_LP16 - SC_peri _T3_LP16	Negative Ränge	15	9,70	145,50
	Positive Ränge	4	11,13	44,50
	Bindungen	1		
	Gesamt	20		
SC_loc_T4_LP16 - SC_peri _T4_LP16	Negative Ränge	15	10,63	159,50
	Positive Ränge	5	10,10	50,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
SC_loc_T5_LP16 - SC_peri _T5_LP16	Negative Ränge	14	9,32	130,50
	Positive Ränge	2	2,75	5,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	16		
SC_loc_T6_LP16 - SC_peri _T6_LP16	Negative Ränge	14	7,50	105,00
	Positive Ränge	0	,00	,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	14		

Statistik für Test

	SC_loc_T1_LP16 - SC_peri _T1_LP16	SC_loc_T2_LP16 - SC_peri _T2_LP16	SC_loc_T3_LP16 - SC_peri _T3_LP16	SC_loc_T4_LP16 - SC_peri _T4_LP16
Z	-3,809	-2,375	-2,033	-2,036
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,018	,042	,042

	SC_loc_T5_LP16 - SC_peri _T5_LP16	SC_loc_T6_LP16 - SC_peri _T6_LP16
Z	-3,232	-3,296
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,001	,001

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Ra_T0_LP08 - Ra_T3_LP08	Negative Ränge	11	8,18	90,00
	Positive Ränge	7	11,57	81,00
	Bindungen	2		
	Gesamt	20		
Ra_T3_LP08 - Ra_T4_LP08	Negative Ränge	4	6,50	26,00
	Positive Ränge	10	7,90	79,00
	Bindungen	5		
	Gesamt	19		
Ra_T4_LP08 - Ra_T5_LP08	Negative Ränge	8	7,50	60,00
	Positive Ränge	5	6,20	31,00
	Bindungen	3		
	Gesamt	16		
Ra_T5_LP08 - Ra_T6_LP08	Negative Ränge	6	6,08	36,50
	Positive Ränge	7	7,79	54,50
	Bindungen	2		
	Gesamt	15		
Ra_T0_LP08 - Ra_T6_LP08	Negative Ränge	8	7,38	59,00
	Positive Ränge	9	10,44	94,00
	Bindungen	1		
	Gesamt	18		

Statistik für Test

	Ra_T0_LP08 - Ra_T3_LP08	Ra_T3_LP08 - Ra_T4_LP08	Ra_T4_LP08 - Ra_T5_LP08	Ra_T5_LP08 - Ra_T6_LP08
Z	-,196	-1,669	-1,016	-,630
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,844	,095	,310	,528

	Ra_T0_LP08 - Ra_T6_LP08
Z	-,831
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,406

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Ra_T0_LP16 - Ra_T1_LP16	Negative Ränge	10	7,50	75,00
	Positive Ränge	5	9,00	45,00
	Bindungen	2		
	Gesamt	17		
Ra_T1_LP16 - Ra_T4_LP16	Negative Ränge	4	6,88	27,50
	Positive Ränge	10	7,75	77,50
	Bindungen	3		
	Gesamt	17		
Ra_T4_LP16 - Ra_T5_LP16	Negative Ränge	11	11,18	123,00
	Positive Ränge	6	5,00	30,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		
Ra_T5_LP16 - Ra_T6_LP16	Negative Ränge	8	6,56	52,50
	Positive Ränge	9	11,17	100,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		
Ra_T0_LP16 - Ra_T6_LP16	Negative Ränge	7	6,64	46,50
	Positive Ränge	9	9,94	89,50
	Bindungen	2		
	Gesamt	18		

Statistik für Test

	Ra_T0_LP16 - Ra_T1_LP16	Ra_T1_LP16 - Ra_T4_LP16	Ra_T4_LP16 - Ra_T5_LP16	Ra_T5_LP16 - Ra_T6_LP16
Z	-,856	-1,576	-2,209	-1,140
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,392	,115	,027	,254

	Ra_T0_LP16 - Ra_T6_LP16
Z	-1,115
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,265

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Ra_T0_LP08 - Ra_T0_LP16	Negative Ränge	5	5,80	29,00
	Positive Ränge	9	8,44	76,00
	Bindungen	4		
	Gesamt	18		
Ra_T3_LP08 - Ra_T3_LP16	Negative Ränge	8	6,56	52,50
	Positive Ränge	9	11,17	100,50
	Bindungen	3		
	Gesamt	20		
Ra_T5_LP08 - Ra_T5_LP16	Negative Ränge	7	6,14	43,00
	Positive Ränge	9	10,33	93,00
	Bindungen	1		
	Gesamt	17		
Ra_T6_LP08 - Ra_T6_LP16	Negative Ränge	6	8,17	49,00
	Positive Ränge	11	9,45	104,00
	Bindungen	1		
	Gesamt	18		

Statistik für Test

	Ra_T0_LP08 - Ra_T0_LP16	Ra_T3_LP08 - Ra_T3_LP16	Ra_T5_LP08 - Ra_T5_LP16	Ra_T6_LP08 - Ra_T6_LP16
Z	-1,482	-1,138	-1,297	-1,307
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,138	,255	,195	,191

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Rz_T0_LP08 - Rz_T3_LP08	Negative Ränge	11	11,82	130,00
	Positive Ränge	9	8,89	80,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	20		
Rz_T3_LP08 - Rz_T4_LP08	Negative Ränge	6	7,50	45,00
	Positive Ränge	11	9,82	108,00
	Bindungen	2		
	Gesamt	19		
Rz_T4_LP08 - Rz_T5_LP08	Negative Ränge	9	9,00	81,00
	Positive Ränge	7	7,86	55,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	16		

Rz_T5_LP08 - Rz_T6_LP08	Negative Ränge	7	7,21	50,50
	Positive Ränge	8	8,69	69,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	15		
Rz_T0_LP08 - Rz_T6_LP08	Negative Ränge	8	9,63	77,00
	Positive Ränge	10	9,40	94,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		

Statistik für Test

	Rz_T0_LP08 - Rz_T3_LP08	Rz_T3_LP08 - Rz_T4_LP08	Rz_T4_LP08 - Rz_T5_LP08	Rz_T5_LP08 - Rz_T6_LP08
Z	-,934	-1,492	-,672	-,540
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,350	,136	,501	,589

	Rz_T0_LP08 - Rz_T6_LP08
Z	-,370
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,711

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Rz_T0_LP16 - Rz_T1_LP16	Negative Ränge	11	9,27	102,00
	Positive Ränge	6	8,50	51,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		
Rz_T1_LP16 - Rz_T4_LP16	Negative Ränge	5	9,20	46,00
	Positive Ränge	11	8,18	90,00
	Bindungen	1		
	Gesamt	17		
Rz_T4_LP16 - Rz_T5_LP16	Negative Ränge	11	10,55	116,00
	Positive Ränge	6	6,17	37,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		
Rz_T5_LP16 - Rz_T6_LP16	Negative Ränge	7	7,71	54,00
	Positive Ränge	10	9,90	99,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		
Rz_T0_LP16 - Rz_T6_LP16	Negative Ränge	9	6,78	61,00
	Positive Ränge	9	12,22	110,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		

Statistik für Test

	Rz_T0_LP16 - Rz_T1_LP16	Rz_T1_LP16 - Rz_T4_LP16	Rz_T4_LP16 - Rz_T5_LP16	Rz_T5_LP16 - Rz_T6_LP16
Z	-1,208	-1,138	-1,871	-1,066
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,227	,255	,061	,287

	Rz_T0_LP16 - Rz_T6_LP16
Z	-1,069
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,285

Wilcoxon-Test

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Rz_T0_LP08 - Rz_T0_LP16	Negative Ränge	9	8,33	75,00
	Positive Ränge	9	10,67	96,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
Rz_T1_LP08 - Rz_T1_LP16	Negative Ränge	9	11,67	105,00
	Positive Ränge	9	7,33	66,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
Rz_T3_LP08 - Rz_T3_LP16	Negative Ränge	8	9,06	72,50
	Positive Ränge	11	10,68	117,50
	Bindungen	1		
	Gesamt	20		
Rz_T4_LP08 - Rz_T4_LP16	Negative Ränge	7	9,86	69,00
	Positive Ränge	11	9,27	102,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		
Rz_T5_LP08 - Rz_T5_LP16	Negative Ränge	6	6,92	41,50
	Positive Ränge	11	10,14	111,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	17		
Rz_T6_LP08 - Rz_T6_LP16	Negative Ränge	7	7,86	55,00
	Positive Ränge	11	10,55	116,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	18		

Statistik für Test

	Rz_T0_LP08 - Rz_T0_LP16	Rz_T1_LP08 - Rz_T1_LP16	Rz_T3_LP08 - Rz_T3_LP16	Rz_T4_LP08 - Rz_T4_LP16
Z	-,459	-,849	-,906	-,719
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,646	,396	,365	,472

	Rz_T5_LP08 - Rz_T5_LP16	Rz_T6_LP08 - Rz_T6_LP16
Z	-1,658	-1,329
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,097	,184

Codeliste:

Dia = Durchmesser

T0-T6 = Messzeitpunkte

LP 08 / LP 16 = Laserenergie 8 bzw. 16 Watt

epi = Epidermis

dej = dermoepidermale Junktionszone

SI_loc = lokale Signalintensität

SI_tot = totale Signalintensität

Dia_OCT = Durchmesser, gemessen mit der OCT

SC = scatter coefficient = Signalabfall µ

Ra / Rz = Rauheitskenngrößen

loc / peri = lokal / peripher

7.4 Probandeninformation und Einverständniserklärung

K l i n i k u m A u g s b u r g
Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München

Klinik für Dermatologie und Allergologie

Prof. Dr. med. Julia Welzel

Klinikum Augsburg, Dermatologie
Postfach 10 19 20, 86009 Augsburg

Probandeninformation und Einverständniserklärung

Thema:	*Evaluierung nichtinvasiver, bildgebender Verfahren (optische Kohärenztomographie, konfokale Lasermikroskopie und Profilometrie) zur Quantifizierung und Verlaufsbeobachtung der Wundheilung nach fraktionierter Lasertherapie*
Studienleitung:	Prof. Dr. med. Julia Welzel
Studiendurchführung:	Katharina Poloczek
Anschrift:	Klinikum Augsburg Klinik für Dermatologie und Allergologie Sauerbruchstr. 6 86179 Augsburg
Telefonnummer:	0821 / 400 74 01 oder 0175 / 432 44 19

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

vielen Dank für Ihr Interesse an unserer Studie. Wir möchten untersuchen, ob sich nichtinvasive (d.h. ohne Entnahme einer Gewebeprobe) bildgebende Verfahren dazu eignen, die Veränderungen während bzw. nach der Wundheilung nach einer CO_2-Laser-Behandlung im fraktionierten Modus darzustellen. Außerdem möchten wir bestimmte Lasereinstellungen und ihre Wirkungen auf die Haut überprüfen.

Hintergrund
Wundheilung ist ein dynamischer Prozess und von vielen Faktoren abhängig. Grundsätzlich kann man drei Phasen der Wundheilung unterscheiden:

Die erste Phase heißt Exsudationsphase (Reinigungs- oder Entzündungsphase). Durch den Austritt von Wundsekret werden Fremdkörper und Keime aus der Wunde leichter herausgespült. Bei der Gerinnselbildung wird ein Fibrinnetz gebildet, welches ein Verkleben aneinanderliegender Wundränder ermöglicht.

Unter sauberen Verhältnissen sollte diese Phase nicht länger als ein bis drei Tage dauern.
In der Granulations- und Proliferationsphase, die nach ca. vier bis sieben Tagen erfolgt, wird durch Entstehung von neuem Bindegewebe der Wunddefekt zunehmend aufgefüllt. Das Gerinnsel wird schrittweise abgebaut und zugleich nimmt durch einsprossende Haargefäße der Gefäßreichtum zu. Ziel dieser Phase ist die Produktion von kollagenen Bindegewebsfasern.
In der Regenerationsphase ab dem achten Tag erneuern sich die Schichten der Haut und Narbengewebe entsteht.
Diese Phasen der Wundheilung können unterbrochen, oder durch bestimmte Einflüsse wie Keime verzögert werden. Die Therapie von Wundheilungsstörungen hängt insbesondere davon ab, welche Phase gestört ist. Deshalb ist es unentbehrlich, die jeweiligen strukturellen Veränderungen der einzelnen Phasen zu kennen.
In unserer Studie soll geprüft werden, ob sich nichtinvasive optische Verfahren dazu eignen, die Vorgänge während der Wundheilung zu veranschaulichen.
Der Einsatz nichtinvasiver Untersuchungstechniken ermöglicht die objektive Beurteilung morphologischer Strukturen und Merkmale lebendiger Haut, die der bloßen klinischen Untersuchung nicht oder nur unzureichend zugänglich sind. Zudem können gewonnene Bilder einfach und effizient archiviert und zu Vergleichszwecken in Folgeuntersuchungen herangezogen werden, was insbesondere bei dynamischen Prozessen wie Wundheilung von Bedeutung ist. Diese Untersuchungstechniken ermöglichen Aufnahmen in Echtzeit, sind sehr praktikabel und gehen mit keinerlei Risiken einher.

Optische Verfahren:
Folgende optische Verfahren kommen bei der genannten Studie zum Einsatz:

Konfokale Laserscanmikroskopie:
Mit dieser Methode wurde erstmals eine optische, nichtinvasive „Biopsie“ in Echtzeit ermöglicht, ohne die Haut dabei zu verletzen. Hautstrukturen der Epidermis (= Oberhaut) bis in die obere Schicht der Dermis (= Lederhaut) können in nahezu mikroskopischer Genauigkeit in horizontalen Schnitten dargestellt werden. Epidermisschichten, Kollagenfaserbündel, Blutgefäße mit zirkulierenden Blutzellen und Hautanhangsgebilde lassen sich mit dieser Technik differenziert darstellen.

Optische Kohärenztomographie:
Dieses Verfahren gibt Aufschluss über die optischen Eigenschaften der Haut, wie Absorption, Reflexion, Brechung und Streuung von Licht. Hautstrukturen können durch vertikale Tiefenschnitte bis in die mittlere Dermis nachgewiesen werden. Hier kann durch Dickenmessung der Oberhaut und durch Kollagenveränderungen der Stand der Wundheilung diagnostiziert werden.

3D-Profilometrie:
Mittels Profilometrie lässt sich die Struktur der Hautoberfläche nichtinvasiv darstellen. Ihre Rauheit kann durch standardisierte Rauheitskennwerte quantitativ gemessen werden.
Effekte der Lasertherapie können hier durch Rauheitsmessungen beschrieben werden.

Laserbehandlung:
Da wir die Wundheilung zwischen mehreren Individuen vergleichen möchten, ist eine möglichst gleiche, reproduzierbare Wunde von Vorteil. Durch eine Laserbehandlung können mikroskopisch kleine Wunden erzeugt werden, die bei allen Probanden identisch sind und mit einem besonders geringen Risiko einhergehen.

Die Laserbehandlung erfolgt einmalig vorzugsweise an der Unterarminnenseite auf gesunder Haut. Dabei wird der Laser zweimal nebeneinander aufgesetzt, so dass zwei Testareale entstehen, die ca. 7 mm x 7 mm groß sind. Jedes Testareal besteht aus 49 regelmäßig angeordneten mikroskopischen Wunden, die auch „Ablationszonen“ genannt werden (Abb. 1). Die zwei Testareale sollen sich in der Laserleistung (in Watt) unterscheiden, d.h. 8 Watt und 16 Watt, was sich letztendlich auf die Eindringtiefe der mikroskopischen Wunden und deren Wundheilung auswirkt. Somit kann die Abhängigkeit der Wundheilung vom Laserenergielevel überprüft werden. Die Eindringtiefe einer mikroskopischen Wunde liegt maximal bei 0, 25 mm, der Durchmesser maximal bei 0, 5 mm.

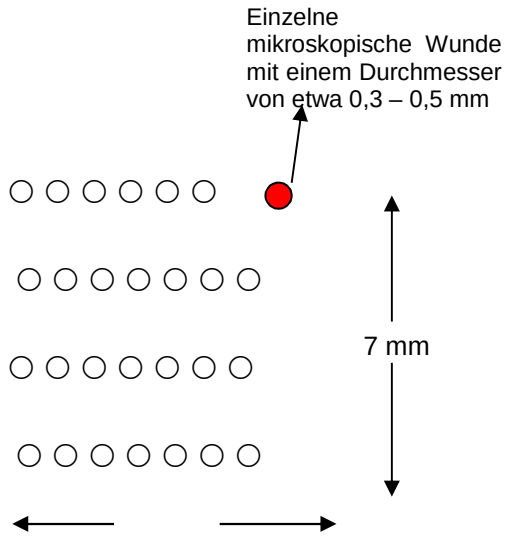


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Testareals mit jeweils 7 x 7 einzelnen mikroskopischen Wunden

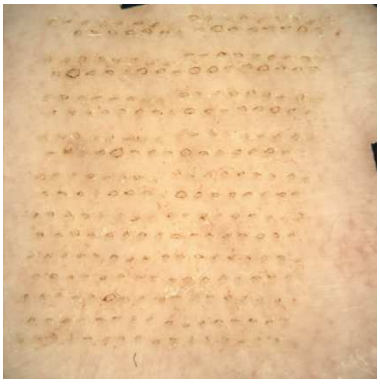


Abbildung 2: Beispiel für ein Testareal auf gesunder Haut hier mit 17 x 17 mikroskopischen Wunden direkt nach Laserbehandlung

Nachbeobachtung:
Die Testareale sollen über 3 Wochen mit den oben genannten optischen Verfahren nachbeobachtet werden, vorzugsweise Messungen direkt nach Laserbehandlung, nach einem, drei, sieben, vierzehn und einundzwanzig Tagen. Dabei müssen an den jeweiligen Messtagen etwa 20 - 30 Minuten für die Messungen eingeplant werden.

Risiken und Nebenwirkungen:
Während der Laserbehandlung, die pro Testareal nur wenige Sekunden dauert, können Sie ein leichtes Brennen oder Hitzegefühl verspüren.
Nach der Laserbehandlung kann es im Verlauf der Wundheilung zu Rötungen, Hyper- oder Hypopigmentierungen (Vermehrung oder Verminderung der Einlagerung von Melanin in die Haut) oder Krustenbildungen kommen, in seltenen Fällen auch zu diskreten

Narben oder lokalen Infektionen. Das Risiko dieser Nebenwirkungen ist beim fraktionierten CO_2-Laser jedoch als sehr gering einzuschätzen. Bei den nachbeobachtenden optischen Messungen wird lediglich ein Messgerätkopf mit leichtem Druck auf die Haut aufgesetzt oder geklebt. Sie sind völlig schmerzfrei und ohne jegliche Risiken oder Nebenwirkungen.

Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:
- Probanden mit gesunder Haut an der Unterarminnenseite zwischen 18 und 60 Jahren
- Schriftliche Einwilligung

Ausschlusskriterien:
- Infektionen, Hyper- oder Hypopigmentierungen, Narben, Operationen, Hautreizungen im vorgesehenen Testareal
- Generalisierte Hauterkrankungen
- Chronische Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Kollagenosen, Malignome, usw.)
- Infektionskrankheiten
- Medikamente, die in die Blutgerinnung eingreifen oder die Immunabwehr unterdrücken
- Durchblutungsstörungen bzw. Gerinnungsstörungen

Mitteilungspflicht:
Falls Sie während der Dauer der klinischen Studie eine der oben genannten Nebenwirkungen oder eine ungewöhnliche Reaktion während der Wundheilung bei sich bemerken, benachrichtigen Sie bitte unbedingt umgehend Ihren Studienleiter Herrn / Frau _____ oder Herrn / Frau _____ unter der Telefonnummer _____ bzw. _____.
Sie können jederzeit anrufen, um eventuelle außergewöhnliche Reaktionen zu berichten.
Diese Bestimmung dient zum einen Ihrer eigenen Sicherheit, zum anderen ist sie aus versicherungsrechtlichen Gründen notwendig.
Ihr Studienleiter bzw. Personal zur Studiendurchführung steht Ihnen auch gerne für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie zur Verfügung.

Versicherungsschutz:
Sie sind als Teilnehmer dieser klinischen Prüfung gegen etwaige im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie auftretende gesundheitsbedingte Schäden versichert (Vermögensschäden wie z.B. Verdienstausfall; Heil- und Behandlungskosten, falls kein anderer Träger hierfür aufkommt). Davon ausgeschlossen sind allerdings Gesundheitsschäden und Verschlechterungen

bereits bestehender Krankheiten, wenn diese auch dann eingetreten wären oder fortbestünden, wenn Sie nicht an der klinischen Prüfung teilgenommen hätten.

Die maximale Versicherungssumme beträgt € 250.000,-- pro Proband.

Versicherungsträger:

Bayerischer Versicherungsverband Versicherungsaktiengesellschaft
Ein Unternehmen der Versicherungskammer Bayern

Versicherungskammer Bayern
Versicherungsanstalt des öffentlichen Rechts
Maximilianstraße 53
80530 München
Tel.: (089) 21 60 - 14 10
Fax: (089) 21 60 - 1658

Probandenversicherung – HV 51444 8000

Die Versicherungsbestimmungen sehen vor, dass Sie dem Versicherer eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Studie eingetreten sein könnte,
unverzüglich anzeigen. Nachdem Sie die Versicherung unterrichtet haben, sollten Sie den Schadensfall zusätzlich Ihren Studienleitern melden. Diese sind zur Weitergabe an den Versicherer verpflichtet.
Sie müssen bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs des Schadens mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden zu mindern.
Sie erhalten vom Prüfarzt die Versicherungsbedingungen.

Freiwilligkeit der Teilnahme:
Ihre Entscheidung zur Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Bevor Sie Ihre Einwilligung erteilen, werden Sie ausreichend Gelegenheit haben, Fragen zur klinischen Studie zu stellen.
Sie sollten dieses Formular auch nur unterschreiben, wenn Sie ausreichend Gelegenheit hatten, Fragen zu stellen, und wenn diese zufriedenstellend und klar beantwortet wurden.
Sie können Ihre erteilte Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Honorierung:
Ein Honorar von € 50,-- pro Proband wird als Aufwandsentschädigung erteilt.

Datenschutz:
Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten.

Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und pseudonymisiert (das bedeutet verschlüsselt durch eine Kombination aus zufällig gewählten Initialen und/oder einer Patientennummer) weitergegeben, d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.
Eine Identifikation Ihrer Person ist somit ausgeschlossen bzw. wesentlich erschwert.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten vernichtet.
Der Zugang zum Verschlüsselungscode und zur Identifikationsliste mit den Originaldaten zur Person ist auf folgende Personen beschränkt: Frau Prof. Dr. med. Julia Welzel, Raphaela Kästle, Karin Plaumann und Katharina Poloczek.
Die Unterlagen werden im Studienzentrum der Hautklinik verschlossen aufbewahrt.
Die genannten Personen sind zur strengen Vertraulichkeit und zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet.
Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).
Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.
Die korrekte Aufzeichnung dieser Daten ist besonders wichtig für den Forschungszweck und damit für die Sicherheit der zukünftigen Patienten. Werden Daten, die persönliche Informationen eines Patienten enthalten, zu einem anderen Zweck als dem in dieser Patienteninformation beschriebenen Zweck verwendet oder analysiert, muss der Patient erneut sein schriftliches Einverständnis geben.

Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme

Evaluierung nichtinvasiver, bildgebender Verfahren (optische Kohärenztomographie, konfokale Lasermikroskopie und Profilometrie) zur Quantifizierung und Verlaufsbeobachtung der Wundheilung nach fraktionierter Lasertherapie

- Ich habe die Patienteninformation sowie diese Einwilligungserklärung vollständig gelesen und in Ruhe durchdacht.
- Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen und alle meine Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.
- Ich erkläre mich freiwillig bereit, an dieser Studie teilzunehmen. Ich kann jederzeit frei entscheiden, meine Teilnahme an dieser klinischen Studie ohne Angabe von Gründen abzubrechen, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.
- Ich habe ein Exemplar der Patienteninformation und –einwilligung für meine Unterlagen erhalten.
- Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten in pseudonymisierter Form nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden

_____

Ort, Datum, Uhrzeit (Patient muss persönlich datieren)

_____

_____

Name des Patienten Unterschrift des Patienten

_____

Ort, Datum, Uhrzeit (Prüfarzt muss persönlich datieren)

_____

_____

Name des Prüfarztes Unterschrift des Prüfarztes

7.5 Dokumentationsbogen

Dokumentationsbogen

Studie: Evaluierung nichtinvasiver, bildgebender Verfahren (optische Kohärenztomographie, konfokale Lasermikroskopie und Profilometrie) zur Quantifizierung und Verlaufsbeobachtung der Wundheilung nach fraktionierter Lasertherapie

Pat.- ID.: ___ ___

Geschlecht: weiblich ☐ männlich ☐

Alter: _____ Jahre

Hauttyp: I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V ☐ VI ☐

Allergien: nein ☐ ja ☐, welche: _____

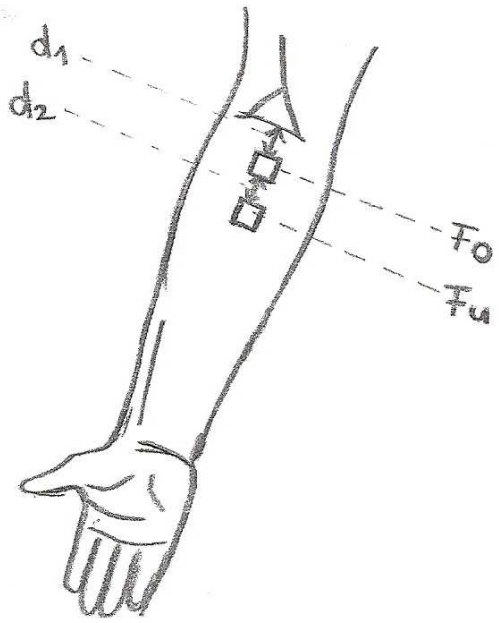
Größe: _____ cm

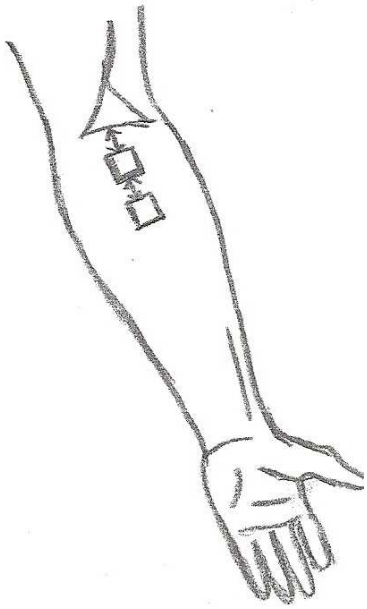
Gewicht: _____ kg

	ja	nein
Einschlusskriterien:		
Alter über 18 Jahren	☐	☐
Gesunde Haut an der Unterarminnenseite	☐	☐
Ausschlusskriterien:		
Infektionen, Hyper- oder Hypopigmentierungen, Narben, Operationen oder Hautreizungen im vorgesehenen Testareal	☐	☐
Aktive Hauterkrankung	☐	☐
Schwere Allgemeinerkrankung	☐	☐
Interne Medikation, die sich auf die Haut auswirkt	☐	☐
Blutungsneigung bzw. Gerinnungsstörung	☐	☐
Infektionskrankheiten	☐	☐
Nikotinkonsum	☐	☐
Relevanter Alkoholkonsum	☐	☐

	T0x	T00	T01	T03	T07	T14	T21
Datum							
Vgl. Lesion							
Blocks							

Testareal





☐ Rechts r ☐ Links l

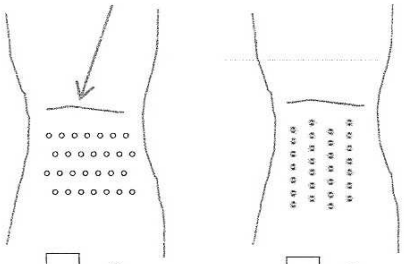
Fo: ☐ 8 W ☐ 16 W

Fu: ☐ 8 W ☐ 16 W

d1 = ca. _____;

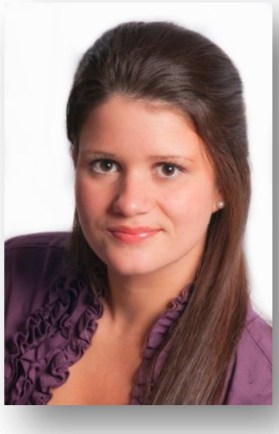
d2 = ca. _____;

Ausrichtung der MAZ- Reihen in Bezug auf die Ellenbogenfalte:



☐ p ☐ s

8. Curriculum vitae



	Katharina Poloczek * 25. November 1986 römisch-katholisch, ledig
05/2013	**2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung – Note 2,0**
05/2013	**Publikation** Sattler E C E, Poloczek K, Kaestle R, Welzel J (2013) Confocal laser scanning microscopy and optical coherence tomography for the evaluation of the kinetics and quantification of wound healing after fractional laser therapy. J Am Acad Dermatol. (DOI: 10.1016/j.jaad.2013.04.052 [Epub ahead of print])
10/2012	**Posterpreis** der Dr.-Wolfbauer-Stiftung am Klinikum Augsburg
01/2010	Beginn der Dissertationsarbeit
	Praktische Erfahrungen
08/2012-12/2012	PJ-Tertial Innere Medizin am Stadtspital Triemli in Zürich, Schweiz
04/2012-07/2012	PJ-Tertial Dermatologie (Wahlfach) am Klinikum Augsburg Süd
12/2011-04/2012	PJ-Tertial Chirurgie am Klinikum Augsburg
09/2010-10/2010	Famulatur in der Dermatologie am Klinikum Augsburg Süd
03/2010	Famulatur in der interdisziplinären Notaufnahme am Klinikum Augsburg
08/2009-09/2009	Famulatur in der Anästhesiologie/Intensivmedizin am Klinikum Augsburg
03/2009	Famulatur in der Kardiologie am Klinikum Augsburg
03/2007, 09/2007, 03/2008	Krankenpflegepraktika je 30 Tage am Klinikum Augsburg

	Hochschulstudium
10/2006-05/2013	Ludwig-Maximilians-Universität München
08/2008	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung – Note 3,0
	Schulbildung
05/2006	Abitur - Note 1,3
09/1997-05/2006	Maria-Ward-Gymnasium Augsburg
09/1993-07/1997	Volksschule Augsburg Kriegshaber
	Zusatzqualifikationen
	Kongressteilnahme:
10/2011	- Vortrag am 7th Meeting of the “International Confocal Working Group” in Lissabon
10/2010	- Teilnahme am 6th Meeting of the “International Confocal Working Group” in Göteborg
03/2010	- Teilnahme an der 14. Jahrestagung der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V. in Berlin
09/2011	Clinical Skills Training des Marburger Bundes in Aachen
10/2010-11/2010	Tutorium beim Untersuchungskurs für Studenten des ersten klinischen Semesters
	Sprachen: Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch, Latinum
	EDV-Kenntnisse: MS Word, MS Excel, MS Powerpoint, SPSS
	Nebentätigkeiten
03/2011-04/2011	Pflegehelferin am Klinikum Süd Augsburg (Gefäßchirurgie/HNO)
10/2010-03/2011	Aushilfskraft in der nuklearmedizinischen Praxis Dr. Braun in Augsburg
08/2006	Ferienarbeit in der Großküche des Klinikum Augsburg

9. Danksagung

Mein allerherzlichster Dank gilt meiner Doktormutter Frau Professor Dr. med. Julia Welzel, Chefärztin der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Klinikum Augsburg Süd, für die freundliche Überlassung des Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes im Studienzentrum der Klinik. Ich lernte durch sie die Herangehensweise und die Ausarbeitung einer wissenschaftlichen Studie. Dabei hat sie mich mit hoher fachlicher Kompetenz und großem Engagement gefördert und unterstützt. Stets hatte sie ein offenes Ohr für Fragen und gab mir hilfreiche Ratschläge für die Durchführung der Studie. Darüber hinaus ermöglichte sie mir, an Kongressreisen teilzunehmen und dadurch wertvolle Anreize und Erkenntnisse für die Studie zu gewinnen sowie allgemein eine persönliche Begeisterung für die Dermatologie zu entwickeln.

Herzlichen Dank auch Frau Dr. Elke Sattler, Oberärztin an der Dermatologischen Klinik der LMU München, für ihr großes Engagement und die erfolgreiche und entscheidende Zusammenarbeit bei der Publikation der Studie.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei Frau Raphaela Kästle, Bioingenieurin und Mitarbeiterin des Studienzentrums der Dermatologischen Klinik, für ihre höchst kompetente und präzise Einführung in die Technik der konfokalen Laserscanmikroskopie bedanken. Sie war mir während der ganzen Studie eine wertvolle und engagierte Hilfestellung und nahm auch selbst als Probandin an der Studie teil.

Mein herzlichster Dank gilt allen meinen Probanden für ihre Geduld und ihr Vertrauen, das sie mir gegenüber bei Studienbeginn gezeigt haben. Nur durch ihre zuverlässige Teilnahme war es möglich, die Wundheilung nach Laserbehandlung im Lebenden zu visualisieren und dazu erstmals Messungen durchzuführen.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern im Studienzentrum der Dermatologischen Klinik, insbesondere bei Frau Plaumann und bei Frau Dr. Rothmund, für die angenehme und rücksichtsvolle Zusammenarbeit bedanken.

Mein tiefer Dank gilt meinen Eltern, die mich auf meinem gesamten Lebens- und Ausbildungsweg stets liebevoll und großzügig unterstützt und mich immer wieder ermutigt haben. Sie haben meiner Arbeit stets großes Interesse entgegengebracht und motivierten mich mit nützlichen Ratschlägen und kritischer Auseinandersetzung.