Aus der Klinik und Poliklinik für

Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie/ Plastische Operationen

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Hans-Robert Metelmann)

der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Die Wirkung einer Betulin-Emulsion auf die Reepithelialisierung der Haut in der Plastisch-ästhetischen Chirurgie

Eine intraindividuelle Vergleichsstudie zur Nachbehandlung oberflächlicher Laser-Hautabtragungen mit Imlan® Creme Pur und einem Hydrokolloidverband

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2011

vorgelegt von Charlotte Friederieke Müller-Debus, geboren am 07.08.1983 in Bremen

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer
1. Gutachter:	Prof. Dr. Dr. Hans-Robert Metelmann
2. Gutachter:	Prof. Dr. Dr. Johannes Schubert
Ort, Raum:	Greifswald, Konferenzraum der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie/ Plastische Operationen (Raum O 0.221)
Tag der Disputation:	09.05.2012

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung ... 1

2 Fragestellung ... 2

3 Grundlagen ... 4

3.1 CO_2-Laser ... 4

3.2 Begleiterscheinungen und Komplikationen bei Laserablationen ... 4

3.3 Wundheilung ... 5

3.3.1 Reparative Wundheilung ... 5

3.3.2 Regenerative Wundheilung ... 6

3.4 Wundbehandlung ... 7

3.4.1 Offene Wundbehandlung ... 8

3.4.2 Geschlossene Wundbehandlung ... 8

3.5 Ausführungen zum Prüf- bzw. Vergleichspräparat der vorliegenden Studie ... 9

3.5.1 Prüfpräparat: Betulin-Emulsion ... 9

3.5.2 Vergleichspräparat: Hydrokolloidverband ... 14

4 Material und Methodik ... 16

4.1 Gegenstand der Untersuchung ... 16

4.1.1 Hauptgegenstand ... 16

4.1.2 Nebenkriterien ... 16

4.2 Versuchsanordnung ... 16

4.3 Probandenkollektiv ... 17

4.3.1 Demographische Angaben ... 17

4.3.2 Einschlusskriterien ... 18

4.3.3 Ausschlusskriterien ... 18

4.4 Risiko-Nutzen-Abschätzung ... 18

4.4.1 Risiken ... 18

4.4.2 Nutzen ... 18

4.5 Beeinflussung der Ergebnisse durch Geschlecht und Hauttyp der Probanden ... 19

4.6 Material und Instrumente ... 19

4.6.1 Prüfpräparat: Imlan® Creme Pur ... 19

4.6.2 Vergleichspräparat: Comfeel® Plus, Transparenter Wundverband ... 19

4.6.3 Verbandsmaterial ... 19

4.6.4 CO_2-Laser ... 20

4.6.5 Beleuchtung ... 20

4.6.6 Kamera und Maßstab ... 20

4.6.7 Fotobearbeitung 20
4.6.8 Erythem-Skala 21
4.7 Methodik 21
4.7.1 Vorversuch 21
4.7.1.1 Lokalanästhesie 21
4.7.1.2 Laserabrasion des Epithels 21
4.7.1.3 Nachbehandlung 22
4.7.2 Hauptversuche 22
4.7.2.1 Vorbereitung 22
4.7.2.2 Lokalanästhesie 23
4.7.2.3 Laserabrasion des Epithels 23
4.7.2.4 Nachbehandlung 23
4.7.3 Klinische Verlaufsdokumentation 24
4.7.4 Fotografischer Ergebnisvergleich (Box-Test) 25
5 Ergebnisse 28
5.1 Farbähnlichkeit der Reepithelialisierung 28
5.2 Texturähnlichkeit der Reepithelialisierung 36
5.3 Einfluss des Geschlechts auf die Reepithelialisierung 43
5.4 Einfluss des Hauttyps auf die Reepithelialisierung 46
5.5 Unerwünschte Ereignisse im Verlauf der Studie 48
6 Diskussion 49
6.1 Fehlerquellendiskussion 49
6.1.1 Probandenauswahl-, Material- und Methodenkritik 49
6.1.1.1 Probandenzahl und -auswahl 49
6.1.1.2 Material 50
6.1.1.2.1 Prüfpräparat 50
6.1.1.2.2 Vergleichspräparat 50
6.1.1.2.3 CO_2-Laser 50
6.1.1.2.4 Verbandsmaterial 50
6.1.1.2.5 Beleuchtung 51
6.1.1.3 Methodik 51
6.1.1.3.1 Beurteilungsmethoden 51
6.1.1.3.2 Durchführung der Studie 52
6.1.1.3.3 Auswertung 54
6.2 Ergebniskritik 55
6.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 55
6.2.2 Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Beobachtungstermine 55

6.2.2.1 Tag 1 55
6.2.2.2 Tag 7 56
6.2.2.3 Tag 14 58
6.2.2.4 Tag 28 58
6.2.2.5 Langzeituntersuchungen in der Woche 10 59
6.2.3 Diskussion der Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht 59
6.2.3.1 Farbe 59
6.2.3.2 Textur 60
6.2.4 Diskussion der Ergebnisse in Abhängigkeit vom Hauttyp 61
6.2.4.1 Farbe 61
6.2.4.2 Textur 61
6.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisdiskussion 62
6.3 Ergebnisse anderer Studien zur Nachbehandlung eines Laser Skin Resurfacing 63
6.3.1 Offene Behandlung mit halbfesten Zubereitungen (Cremes, Salben etc.) 63
6.3.2 Geschlossene Behandlung (okklusiv/ semiokklusiv) 65
6.4 Schlussbetrachtung 67
7 Zusammenfassung 70
8 Anhang 71
Anhang I: Box-Test Tabellen und Berechnungen 71
Auszählung 71
Berechnungen 74
Anhang II: Auswertung der Ergebnisse mit Differenzierung der Geschlechter 75
Auszählung 75
Berechnungen 78
Anhang III: Auswertung der Ergebnisse mit Differenzierung der Hauttypen (Fitzpatrick 1-3) 80
Auszählung 80
Berechnungen 83
Anhang IV: Fotodokumentation 85
Abkürzungsverzeichnis 106
Abbildungsverzeichnis 107
Tabellenverzeichnis 109
Literaturverzeichnis 112
Eidesstattliche Erklärung 127
Curriculum vitae 128
Danksagung 129

1 Einleitung

Ästhetische Lasermedizin ist ein differenziertes Teilgebiet des plastisch-operativen Spektrums in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Sie ist in der Universität Greifswald in wissenschaftlicher und akademischer Weise sehr verwurzelt durch den hier seit 1998 entwickelten ärztlichen Weiterbildungsstudiengang mit dem universitären Abschlussgrad „Diploma in Aesthetic Laser Medicine“ (D.A.L.M.).

Eine typische Behandlungsaufgabe liegt in der oberflächlichen Gesichtshautverjüngung, bezeichnet als Facial Rejuvenation oder Laser Skin Resurfacing.

Beim Laser Skin Resurfacing gilt die Hautabtragung mit einem CO_2-Laser als besonders effektive Methode (ALEXIADES-ARMENAKAS ET AL. 2008), die allerdings ihre Schwächen in der nicht unerheblichen Heilungszeit und dem Komplikationsrisiko der entstehenden oberflächlichen Hautläsionen hat.

Die ablative Chirurgie mit einem CO_2-Laser erfordert eine sorgfältige Nachbehandlung, um eine schnelle und komplikationslose Reepithelialisierung der Haut zu ermöglichen. Während vor allem im angloamerikanischen Raum bei dieser Nachbehandlung der Laserablationen meist Folienverbände angewendet werden, liegt in Deutschland der Schwerpunkt bei der offenen Behandlung mit halbfesten Zubereitungen wie Salben und Cremes. Empfohlen wird zum Beispiel eine Therapie mit Vaseline und Tee- bzw. Eiskompressen (RAULIN UND GREVE 2001a). Auch eine Kombination einer geschlossenen Folienbehandlung mit einer offenen Behandlung wird praktiziert (MÜNKER 2005).

Gesucht wird ein Verfahren der Nachbehandlung, das bei schneller und komplikationsfreier Wundheilung zu einem guten ästhetischen Ergebnis des Hautbildes führt und das dabei einfach und angenehm für die Patienten in der Anwendung ist.

2 Fragestellung

Die vorliegende chirurgisch experimentelle Studie geht der Frage nach, ob diese typischen Zielkriterien der Ästhetischen Lasermedizin erfüllt werden können durch Nachbehandlung von Laser-Läsionen mit einer Betulin-Emulsion (Imlan® Creme Pur, Birken GmbH, Die Betulin Pioniere, D-75223 Niefern-Öschelbronn).

Das Wirkprinzip dieser Emulsion geht zurück auf Betulin, einen Inhaltsstoff der Birkenrinde. Seit Jahrhunderten wird in der traditionellen Medizin zahlreicher Nationen, zum Beispiel in Skandinavien, Nordamerika und Sibirien, Birkenkorkhaut zur Behandlung von Hauterkrankungen und zur Unterstützung der Wundheilung verwendet. Der weiße Kork der Birke enthält pentacyclische Triterpene, die sogenannten Betuline: Betulin, Betulinsäure, Lupeol, Oleanolsäure und Erythrodiol. Zahlreiche präklinische Studien belegen Eigenschaften, die zu einem komplikationslosen Abheilen einer Wunde beitragen. Entscheidend hierfür sind insbesondere die entzündungshemmenden (DE LA PUERTA ET AL. 2000; FERNANDEZ ET AL. 2001; MÁÑEZ ET AL. 1997; RECIO ET AL. 1995) und die Zelldifferenzierung fördernden Eigenschaften dieser Wirkstoffe (GALGON ET AL. 2005). Darüber hinaus konnten auch in klinischen Berichten entzündungshemmende und heilungsanregende Effekte auf geschädigter Haut und ein günstiger Einfluss auf die Wundheilung bei komplizierten therapieresistenten Verläufen gezeigt werden (BETULIN-INSTITUTE E.V. 2008e, online; BRANDNER 2009).

Betuline, als Triterpen-Trockenextrakt aus Birkenextrakt gewonnen, haben die Eigenschaft, unmittelbar Wasser-in-Öl-Emulsionen zu stabilisieren. Dadurch kann bei einem Produkt wie Imlan® Creme Pur auf wundheilungsirritierende tensidische Emulgatoren und Konservierungsstoffe verzichtet werden. Der Wirkstoff Betulin übernimmt als Feststoffstabilisator für sich selbst die Funktion herkömmlicher Emulgatoren. Aufgrund dieser Eigenschaften kann die Anzahl der Inhaltsstoffe gering gehalten werden, was unter anderem eine hohe Hautfreundlichkeit und Wundverträglich der Emulsion begünstigt (DANIELS UND LASZCZYK 2008). Es sind überdies weder Allergien gegen Imlan® Creme Pur noch gegen das Betulin selbst oder andere Triterpene dokumentiert worden.

Imlan® Creme Pur gilt als geeignete Basispflege für trockene und empfindliche Haut. Die Fragestellung ist, ob die Betulin-Emulsion auch für die Nachbehandlung von Hautläsionen nach CO_2-Laserchirurgie geeignet ist und hier unter den ästhetischen Gesichtspunkten der

Hautfarbe und Hauttextur bessere Resultate erzielt als konventionelle Verbände oder eine unbeeinflusste Spontanabheilung.[1]

[1] Es wurden auf der Grundlage bzw. im Zusammenhang mit der vorgelegten Arbeit folgende Publikationen sowie ein Poster erarbeitet:

Metelmann HR, Müller-Debus C (2010) Imlan® Creme Pur in der Hautgeneration nach Laserskin Resurfacing. Kosmet Med 31:306-312

Metelmann HR, Podmelle F, Müller-Debus C, Funk W, Westermann U, Hammes S (2011c) Ästhetische Lasermedizin (CME). Der MKG-Chirurg 4:47-58

Metelmann HR, Müller-Debus C, Podmelle F (2011b) Zur Wirksamkeit von Betulin bei der Wundbehandlung nach CO_2-Laserablation. Posterpräsentation beim 61. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie 15.-18. Juni 2011, Bamberg

3 Grundlagen

Im Spektrum der Plastisch-Ästhetischen Chirurgie, insbesondere des Gesichtsbereiches, dominieren die operativen Verfahren, zum Beispiel die des endoskopischen Stirnlift und Augenbrauenlift, der Blepharoplastiken des Oberlides und des Unterlides, Mittelgesichtsoperationen mit autologen Volumenaugmentationen, dem Midface-Lift, dem Wangenlift, den Verfahren der Rhinoplastik und Korrekturmöglichkeiten im unteren Gesichtsdrittel mit dem kompletten Gesichtshalslifting.

Die Ästhetische Lasermedizin spielt in diesem Spektrum eine ergänzende Rolle, zum Beispiel bei der abschließenden oberflächlichen Faltenglättung der Gesichtshaut, oder sie kann nachbessernd wirken, zum Beispiel bei vorbestehenden Akne-Narben oder schlecht verheilten Operationsnarben oder sie hat ihren eigenständigen Wert als Behandlungsalternative im Gesamtkonzept des Facial Rejuvenation.

3.1 CO_2-Laser

Der erste Laser, der in der Dermatologie zum Einsatz kam, war -neben dem Rubinlaser- der CO_2-Laser (RAULIN UND GREVE 2001b). Laser wirken durch Einstrahlung von Licht mit einer definierten Wellenlänge in das Hautgewebe, wo die Lichtenergie lokal begrenzt in andere Energieformen umgesetzt wird. Der CO_2-Laser emittiert Licht mit einer Wellenlänge von 10600nm (RAULIN UND GREVE 2001b), seine Zielstruktur ist damit Wasser. Durch den Energieimpuls wird Wasser zum Verkochen gebracht. Da Wasser in den Zellen liegt, platzen die Zellen. Bei einem gepulsten Laser, der mit sehr kurzen, aber energiereichen Impulsen auf ein sehr kleines Gewebevolumen einwirkt, ist damit eine präzise Hautabtragung möglich. Ultragepulste CO_2-Laser, wie in dieser Studie eingesetzt, sind eine technische Weiterentwicklung, bei der die Einzelimpulse nicht in Wellen anfluten, sondern in scharf profilierten Serien von Energiestößen. Sie setzen noch schärfer begrenzte Hautläsionen und bewirken eine weniger ausgeprägte thermische Schädigung im Nachbargewebe (BÄUMLER 2006; RAULIN UND GREVE 2001b).

3.2 Begleiterscheinungen und Komplikationen bei Laserablationen

Bei einer Laserablation treten Erosionen auf, die zum Teil mit Krustenbildung einhergehen. Nach einer oberflächlichen Abtragung sind Erosionen im Durchschnitt nach 10 Tagen abgeheilt. Bei tieferen Eingriffen kann die Abheilung mehrere Wochen andauern. Als häufigste Begleitreaktion werden postoperative Erytheme beschrieben. Diese werden regelmäßig in den ersten 4 bis 6 Wochen nach dem Eingriff festgestellt, sie können allerdings auch bis zu 6 Monate persistieren (RAULIN UND GREVE 2001b).

Daneben kommen auch postinflammatorische Hyperpigmentierungen vor. Die Angaben der Häufigkeit schwanken zwischen 2% und 83%. Sie sind abhängig sowohl vom Hauttyp als auch von der prä- und postoperativen Sonnenexposition. Bei zu tiefer Abtragung beim Skin Resurfacing kann es zu einer permanenten Hypopigmentierung kommen, die in 1% bis 16% der Behandlungsfälle gesehen wird, beschrieben als „Alabasterhaut“ oder „Milchgesicht“ (RAULIN UND GREVE 2001b).

Narben und Keloide treten nur sehr selten auf. Bei richtiger Vorgehensweise liegt das Risiko bei 1% bis 3%. Bei einer CO_2-Laserbehandlung des Halses oder des Dekolletés ist abzusehen, dass hier das Risiko für eine Narbenbildung oder eine Hypopigmentierung wesentlich stärker ausgeprägt ist, bedingt durch einen anderen Hautaufbau im Vergleich zur Gesichtshaut (RAULIN UND GREVE 2001b).

Die häufigste unmittelbare Komplikation bei der Abtragung der Haut mit einem CO_2-Laser ist die bakterielle Infektion in 1% bis 47% der Fälle. Dazu kommen Herpes simplex-Infektionen (7%), insbesondere nach perioralen Eingriffen. Daneben werden auch eine erhöhte Talgproduktion mit Pustulosis sowie die Exazerbation einer bestehenden Akne beschrieben (RAULIN UND GREVE 2001b).

3.3 Wundheilung

Die Wundheilung der Läsionen kann zwei unterschiedliche Verläufe nehmen, entweder im Sinne einer Regeneration, bei der das ursprüngliche Gewebe durch gleiches Gewebe ersetzt wird oder im Sinne einer Reparation, wobei ein unspezifischer Gewebeersatz heranwächst.

Geht eine CO_2-Laserverletzung der Haut über die Epidermis hinaus, geht die Fähigkeit der Regeneration verloren. Es findet eine Reparation statt mit der Bildung einer Narbe. Eine Narbe ähnelt in ihrer Biochemie normaler Haut, hat jedoch einen anderen strukturellen Aufbau: Das neugebildete Kollagen ist anders verwebt und das Differenzierungsprogramm ist eingeschränkt, wodurch zum Beispiel Hautanhangsgebilde nicht neu gebildet werden und auch Pigmentzellen nicht wieder einsprießen (LIPPERT ET AL. 2001; SCHEITHAUER UND RIECHELMANN 2003.

3.3.1 Reparative Wundheilung

Diese reparative Wundheilung hat drei Phasen. In der exsudativen Phase vom 1. bis 3. Tag steht am Beginn eine Zerreißung von Blutgefäßen mit Hämostase durch Vasokonstriktion. Es findet eine Endotheleinrollung in den wundnahen Gefäßabschnitten statt und die Gerinnungskaskade wird aktiviert. Durch Einwanderung von Granulozyten und Monozyten, die mit proinflammatorischen Mediatoren interagieren, kommt es zur physiologischen Wundent-

zündungsreaktion mit Rötung, Schwellung, Schmerz und functio laesa. Aus Thrombozyten werden Wachstumsfaktoren freigesetzt. Das Wundsekret, das zu einem Wundschorf eintrocknet, hat die Funktion eines provisorischen Wundverschlusses und stellt die Matrix für den Kollageneinbau dar. In der proliferativen Phase vom 4. bis 7. Tag findet dann anschließend eine chemotaktische Migration von epithelialen Zellen in den Wundrand statt, die dann hier proliferieren und sich differenzieren. Es setzen autolytische Vorgänge ein. Geschädigte und abgestorbene Zellen, Mikroorganismen, Fibringerinnsel und Nekrosen werden durch Phagozytose und Lyse entfernt. In der reparativen Phase der Wundheilung ab dem 8. Tag wird die Narbe ausgebildet. Die Kollagenfasern reifen aus, das Gewebe kontrahiert sich und die Kontinuität des Bindegewebes wird wiederhergestellt (LIPPERT ET AL. 2001; SCHEITHAUER UND RIECHELMANN 2003).

3.3.2 Regenerative Wundheilung

Regenerative Wundheilung ist eine besondere Fähigkeit der Epidermis. Kommt es hier zu einer Verletzung, kann durch Migration und Proliferation von epidermalen Zellen die Haut ohne Narbenbildung erneuert werden.

Nach einer Traumasetzung im Epithel der Haut beginnt schon wenige Stunden danach die Reepithelialisierung der Wunde. Die Neubildung des Epithels geht sowohl von den Wundrändern als auch von Hautanhangsgebilden, wie zum Beispiel Haarfollikeln aus (AUBÖCK 2007; BAUM UND ARPEY 2005; SANTORO UND GAUDINO 2005). Die grundlegenden Schritte bei der Reepithelialisierung stellen sowohl die Migration und Proliferation als auch die Differenzierung der Keratinozyten dar.

Durch Retraktion von Tonofilamenten, die intrazellulär an den Desmosomen bzw. Hemidesmosomen inserieren und die Keratinozyten in verschiedene Richtungen durchqueren sowie durch Auflösung der interzellulären Desmosomen, wird der Zusammenhalt der Keratinozyten aufgelöst (AUBÖCK 2007; LÜLLMANN-RAUCH 2006; MITCHISON UND CRAMER 1996). Auch die Hemidesmosomen zwischen den basalen Keratinozyten und der Basalmembran werden schließlich aufgelöst.

Die Keratinozyten bilden füßchenähnliche Fortsätze aus, die Lamellipodien. Des Weiteren werden neue Adhäsionsmoleküle ausgebildet. Diese Vorgänge ermöglichen den Epithelzellen ein aktives Wandern nach lateral zur Wundmatrix und ein Anheften daran (AUBÖCK 2007; MITCHISON UND CRAMER 1996). Durch abwechselnde Kontraktion und Umverteilung intrazellulärer Aktinomyosinfilamente in den Lamellipodien kommt es zu einer amöboiden Fortbewegung sowohl einzelner Zellen als auch von Zellverbänden. Die Matrixproteine verfügen über Fibronektin/ Tenascin-, Kollagen- und Vitronektinrezeptoren. Diese ermöglichen den wandernden Keratinozyten die erforderliche Ausrichtung und Haftung

an den korrespondierenden Matrixproteinen (AUBÖCK 2007; JACINTO ET AL. 2001; ZHAO ET AL. 2003).

Eingeleitet werden sowohl die Migration als auch die Proliferation der Epithelzellen vom Wundrand durch ein lokalisiertes Freisetzen von Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel Epidermal Growth Factor (EGF), Keratinocyte Growth Factor (KGF), Transforming Growth Factor TGF-α und -β und durch die Abwesenheit von Kontakten zu Nachbarzellen. Beendet wird die Epithelzellenmigration durch Kontaktinhibition, d. h., wenn Epithelzellfronten aufeinander stoßen. Während die Reepithelialisierung von statten geht, kommt es auch zu einer Wiederherstellung der Basalmembran. In einem letzten Schritt wird die Basallamina durch Ankerfibrillen fixiert. Durch Proliferation und Differenzierung der Keratinozyten entsteht schließlich eine intakte verhornende Epidermis (AUBÖCK 2007; CLARK 1985).

Bei einer unbeschädigten Basallamina, einem sauberem Wundgrund und feuchter Wundbedingung läuft die Reepithelialisierung am schnellsten ab. Verlangsamt wird die Epithelisierung durch Nekrosen, Debris oder Krusten. Durch die Keratinozyten freigesetzten Plasminogenaktivatoren und durch das im Koagulum vorhandene Plasmin und MMPs wird Kollagen lysiert. Dadurch wird ein Vorwachsen der Epithelfront ermöglicht: Die Epithelzellen drängen sich zwischen Granulationsgewebe und Nekrosezonen hindurch und unterminieren die Wundbeläge (AUBÖCK 2007; FRITSCH 2004; MEHENDALE UND MARTIN 2001; SINGER UND CLARK 1999).

Auch nach Abschluss der Wundheilung wird die intakte Epidermis permanent erneuert: Die Keratinozyten wandern während ihrer Entwicklung durch alle Schichten der Epidermis bis an die Hautoberfläche. Dort bilden sie als tote Zellen die Hornschicht bis sie abgestoßen werden. Die Keratinozyten brauchen für diese Wanderung und Differenzierung vom Stratum basale bis zur Grenze des Stratum corneum ca. 2 Wochen. Der gesamte Durchlauf dauert ungefähr 26-42 Tage (ABDULGHANI ET AL.1998).

3.4 Wundbehandlung

Bei der Behandlung von Hautläsionen zur Sicherung oder Beschleunigung der Epithelbildung lassen sich offene und geschlossene Methoden unterscheiden. Die offene Behandlungsmethode ist eine passive Wundbehandlung mit Kompressen, Mull, Vliesstoffen. Die geschlossene Wundbehandlung schafft im Allgemeinen durch Okklusion unter feuchtigkeitserhaltenden Wundauflagen ein physiologisches Milieu.

3.4.1 Offene Wundbehandlung

Bei der offenen, traditionellen Wundbehandlung wird die Wunde im Allgemeinen mit einfachem Verbandsmaterial, beispielsweise einer Mullkompresse, abgedeckt. Die Hauptaufgabe des Verbandes ist der mechanische Schutz und die Absorption von Sekret. Sie kommt vor allem bei primär heilenden Wunden und bei kleinen Bagatellverletzungen zum Einsatz. Außerdem findet sie Anwendung bei Wunden, bei denen eine Schorfbildung toleriert oder erwünscht wird.

Bei dieser trockenen Wundbehandlung besteht die Gefahr, dass die Wunde austrocknet oder dass das Verbandsmaterial mit der Wunde verklebt und die Wunde beim Verbandswechsel aufreißt. Darüber hinaus können Verbandspartikel in die Wunde gelangen, was zur Verzögerung der Wundheilung führen kann.

Die offene Wundbehandlung kann durch die Anwendung verschiedener topischer Zubereitungen ergänzt werden. Es gibt zahlreiche halbfeste Zubereitungen wie Salben, Cremes etc., die im Rahmen einer offenen Wundbehandlung eingesetzt werden und die die Wundheilung fördern sowie zum Teil auch für feuchte Wundbedingungen sorgen sollen. Als Wirkstoffe werden zum Beispiel Allantoin, Dexpanthenol, Kalzium, Kamille, Retinol oder Zink eingesetzt (LIPPERT ET AL. 2001). Auch eine Mazeration der Wundränder kann durch halbfeste Zubereitungen verhindert werden. Bei der Verwendung fetthaltiger Externa ist jedoch eine Behinderung des Sekretabflusses aus der Wunde möglich. Die daraus resultierende Flüssigkeitsansammlung in der Wunde führt zu einem erhöhten Infektionsrisiko (NIEBEL UND GEISHEIMER 2005, online).

3.4.2 Geschlossene Wundbehandlung

Das Grundprinzip der Mehrzahl der modernen Wundbehandlungen besteht darin, durch Okklusion bzw. Semiokklusion[2] ein feuchtes, physiologisches Wundmilieu zu schaffen, um eine optimale Wundheilung zu erzielen. Unter semiokklusiven Verbänden versteht man bei BEYELER UND DUMMER 2006 gasdurchlässige Verbände, die für Bakterien eine Barriere darstellen und überschießendes Exsudat ableiten, also Exsudat nur in sehr geringem Umfang zurückhalten. Okklusive Verbände sind zwar ebenfalls für Gase durchlässig, für Flüssigkeiten jedoch vollständig undurchlässig. Sie halten also das gesamte Exsudat zurück.

Man unterscheidet bei derartigen interaktiven Wundauflagen zum Beispiel Folien, Hydrokolloide, feingeschäumte Schaumstoffprodukte, Hydrofasern oder Laminate aus Polyacrylaten (LIPPERT ET AL. 2001; SCHMITT UND BERTRAM 2000, online). Diese

[2] In der Literatur werden bei der modernen Wundbehandlung die Begriffe okklusiv/ semiokklusiv unterschiedlich verwendet. Einige Autoren beziehen sich auf die Gasdurchlässigkeit, andere auf die Fähigkeit der Wundauflage, Flüssigkeit aufzunehmen.

Wundauflagen werden sowohl zur Behandlung akuter als auch chronischer Wunden verwendet. Sie sind insbesondere für die Behandlung von sekundär heilenden Wunden geeignet, bei denen ein Defekt durch neues Gewebe aufgefüllt werden muss. Des Weiteren ist diese Art der Wundbehandlung auch bei oberflächlichen Wunden eingeführt, wie zum Beispiel CO_2-Laser-Läsionen.

Die feuchte Wundbehandlung mit interaktiven Wundauflagen führt oft zu einer beschleunigten Wundheilung im Vergleich zur trockenen Wundbehandlung. Die Vorteile der geschlossenen Wundverbände, die ein solches feuchtes Wundmilieu erschaffen, wurden bereits 1962 durch WINTER dokumentiert. Durch Enzyme, die in der Wundflüssigkeit enthalten sind, wird das autolytische Debridement induziert und dadurch wundheilungshinderlicher Fibrinbelag durch erhöhte Fibrinolyse abgeräumt (LIPPERT ET AL. 2001; MULDER ET AL. 1993). Darüber hinaus wird die Entwicklung von Granulationsgewebe stimuliert sowie die Epithelialisierung der Wunde unterstützt (HERMANS UND HUTCHINSON 1991; HINMAN UND MAIBACH 1963; NEMETH UND EAGLSTEIN 1993). Bei der Verwendung von Hydrokolloidverbänden werden perikapilläre Fibrin-Manschetten verstärkt aufgelöst. Dies korreliert mit der beschleunigten Auflösung des Wundschorfs sowie der erhöhten Granulationsgewebe-Bildung bei der Verwendung von Okklusionsverbänden. Das feuchtwarme Wundmilieu verbessert die lokale Bakterizidie. Eine geschlossene Wundbehandlung schützt vor Sekundärinfektionen, toxischen Schadstoffen und weiteren äußeren Einflüssen. Zudem besteht unter dem Okklusionsverband ein erniedrigter Sauerstoffpartialdruck. Dies hat zur Folge, dass vor allem Makrophagen zur Abgabe von angiogenen Faktoren stimuliert werden, was eine verbesserte Angiogenese zur Folge hat (LIPPERT ET AL. 2001).

3.5 Ausführungen zum Prüf- bzw. Vergleichspräparat der vorliegenden Studie

In den folgenden Abschnitten soll ein Überblick über die in dieser Studie verwendeten Präparate gegeben werden. Bei dem Prüfpräparat handelt es sich um eine Betulin-Emulsion (Imlan® Creme Pur). Bei dem Vergleichspräparat handelt es sich um einen Hydrokolloidverband (Comfeel® Plus).

3.5.1 Prüfpräparat: Betulin-Emulsion

In der vorliegenden Studie wurde die Betulin-Emulsion Imlan® Creme Pur geprüft, eine Wasser-in-Öl-Emulsion, die neben raffinertem Jojobaöl und gereinigtem Wasser nur den Wirkstoff Betulin enthält.

Betuline sind Triterpenoide der Birkenrinde. Die Birkenrinde lässt sich in zwei Schichten trennen: Außen befindet sich der durch die eingelagerten Betuline weiße Birkenkork. Die Betuline schützen den Baum vor Mikroorganismen. Des Weiteren ist die Korkschicht wasserabweisend, sie schützt vor Kälte und reflektiert die Sonnenstrahlen. Unter dem Birkenkork befindet sich die zweite Schicht, die eigentliche Rinde. Diese ist frei von Betulin (BETULIN-INSTITUTE E.V. 2008a, online).

Der weiße Birkenkork enthält pentacyclische Triterpene, die Betuline, erstmalig wissenschaftlich 1788 durch LOWITZ beschrieben (BETULIN-INSTITUTE E.V. 2008g, online).

Nach DANIELS UND LASZCZYK 2008 beträgt der Triterpenanteil im Birkenkork bis zu 40%. Den höchsten Anteil unter den Triterpenoiden hat das Betulin (ca. 80%), so dass bis zu 34% reines Betulin im Birkenkork angereichert sind (EKMAN 1983).

Neben der Birke enthalten auch viele andere Pflanzen Betulin, wenn auch in deutlich geringeren Mengen: Apfelbaum, Oleander, Weißbeerige Mistel, Platane, Rosmarin, der echte Olivenbaum etc. (BETULIN-INSTITUTE E.V. 2008b, online). Die betulinhaltigen Pflanzen gehören vorwiegend zur Gattung der Bedecktsamern, den sogenannten angiospermen Pflanzen (HAYEK ET AL. 1989).

Aus dem Kork können die Triterpene mittels Lösungsmittelextraktion nach Verdampfen des Lösungsmittels als weißer Trockenextrakt gewonnen werden. Dieser Triterpentrockenextrakt (TE) enthält ca. 80% Betulin sowie zusammen ca. 10% der Triterpene Betulinsäure, Lupeol, Erythrodiol und Oleanolsäure, so dass er zu etwa 90% charakterisiert ist. Daneben liegen weitere Triterpenoide in geringen Mengen vor.

Bei den Lupanen Lupeol, Betulin und Betulinsäure und bei den Oleanen Erythrodiol und Oleanolsäure handelt es sich jeweils um unterschiedliche Oxidationsstufen einer gleichen Ausgangsstruktur (BETULIN-INSTITUTE E.V. 2008c, online). Sie entstehen durch das Falten und den Ringschluss von Squalen. Die Unterschiede der verschiedenen Betuline sind auf die jeweilige Position der Kohlenstoffatome sowie auf die Art und Lokalisation der funktionellen Seitengruppen zurückzuführen (BETULIN-INSTITUTE E.V. 2008d, online).

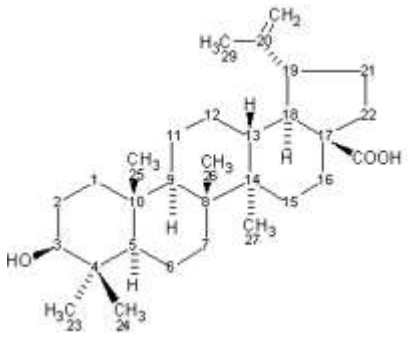


Abbildung 1: Betulin-Struktur (BETULIN-INSTITUTE E.V. 2008d, online)

In den letzten Jahren wurden mehrere Studien zur pharmakologischen Wirkung der Triterpene durchgeführt. Die Toxizität wird als gering eingestuft. Darüber hinaus sind weder sensibilisierende, allergene, krebserregende noch erbgutverändernde Eigenschaften bekannt. Eine therapeutische Anwendung ist demnach

generell möglich (ASTUDILLO ET AL. 2002; CICHEWICZ UND KOUZI 2004; DANIELS UND LASZCZYK 2008; JÄGER ET AL. 2008; LIU 1995; SINGH ET AL. 1992; UDEANI ET AL. 1999).

Die wundheilende Wirkung von Triterpenen konnte mit Lupeol aus den Blättern von Celastrus paniculatus in einem Versuch mit Swiss albino Ratten gezeigt werden. Sowohl Epithelisation, als auch Granulation und Kollagenbildung konnten beschleunigt werden (HARISH ET AL. 2008).

Oleanolsäure, Ursolsäure, Lupane und ihre Derivate zeigen Anti-Ulzera-Aktivität (ALAKURTTI ET AL. 2006; FLEKHTER ET AL. 2002a; FLEKHTER ET AL. 2002b; KARACHURINA ET AL. 2002; SNYCKERS UND FOURIE 1984; WRZECIONO ET AL. 1985). Nach einer Behandlung mit Oleanolsäre verkleinerten sich sowohl medikament- als auch stressinduzierte Ulzera in Ratten (ASTUDILLO ET AL. 2002; SNYCKERS UND FOURIE 1984).

Lupane, Oleanole und Ursane oral oder topisch appliziert zeigen eine signifikant anitinflammatorische Aktivität in vivo. Dies konnte im 12-O-tetradecanoylphorbol-13-Acetat (TPA)-, Carrageen-, Serotonin- oder Kroton-Öl induzierten Pfoten/ Ohr-Ödem-Tests wie auch im Arthritis-Tiermodell demonstriert werden (AHMAD ET AL. 2006; ALTINIER ET AL. 2007; BANNO ET AL. 2004; DE LA PUERTA ET AL. 2000; FERNANDEZ ET AL. 2001; LASZCZYK 2009, online; MICELI ET AL. 2005; RECIO ET AL. 1995; SINGH ET AL. 1992).

Multizentrische Untersuchungen gelten derzeit der Frage, worauf die antiinflammatorische und wundheilende Wirkung der Triterpene zurückzuführen ist (ALAKURTTI ET AL. 2006; CICHEWICZ UND KOUZI 2004; EIZNHAMER UND XU 2004). Bisher ist es jedoch aufgrund der Verwendung verschiedener Zellsysteme mit diversen metabolischen Ausgangslagen und die Verwendung von unterschiedlichen Triterpenen in verschiedenen Konzentrationen noch nicht möglich, eine genaue Aussage über die exakte Wirkungsweise der Entzündungshemmung durch pentazyklische Triterpene zu treffen (LASZCZYK 2009, online). Neben direkten Effekten auf die Morphologie oder die Aktivität von Immunzellen, wie Makrophagen, dendritischen Zellen, T-Zellen oder andere Leukozyten, die die Immunantwort unterdrücken können, ist ein Einfluss auf pro-inflammatotische Zytokine, wie zum Beispiel TNF-α, INFγ, IL-1β, IL-6, IL-2, IL-4, IL-5, IL-8 oder IL-13 oder auch COX-2 beschrieben worden (AHMAD ET AL. 2006; BANI ET AL. 2006; IKEDA ET AL. 2007; MANU UND KUTTAN 2008; MARQUEZ-MARTIN ET AL. 2006; VASCONCELOS ET AL. 2006; YUN ET AL. 2003). Die Expression dieser Proteine wird durch den Transkriptionsfaktor NF-κB reguliert, der deshalb ein zentrales Zielobjekt darstellt (VAN WAES 2007). Speziell bei Betulin und Betulinsäure ist ein hemmender Effekt auf die Phospholipase A2 beschrieben worden. Diese spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle im Entzündungsprozess (BERNARD ET AL. 2001). In den vergangenen Jahren wurden von verschiedenen Forschergruppen kontroverse Daten bezüglich der hemmenden und

aktivierenden Wirkung durch gleiche Triterpene veröffentlicht (CHOI ET AL. 2001; KASPERCZYK ET AL. 2005; MANU UND KUTTAN 2008; SHISHODIA ET AL. 2003; TAKADA UND AGGARWAL 2003; YOU ET AL. 2001). Diese Unterschiede könnten durch konzentrationsabhängige Effekte, den Einfluss des Zellmilieus oder durch den Zellstatus zustande gekommen sein (CHOI ET AL. 2001; MARQUEZ-MARTIN ET AL. 2006; SUH ET AL. 1998; YUN ET AL. 2003). Ob und welche dieser in vitro Resultate sich auf in vivo Modelle übertragen lassen, ist noch nicht eindeutig geklärt (LASZCZYK 2009, online).

Positiv für eine komplikationslose Abheilung einer Wunde ist die in der Literatur dokumentierte antimikrobielle und antivirale Wirkung der Betuline (ALAKURTTI ET AL. 2006; KUIATE ET AL. 2007; PARLOVA ET AL. 2003; SCHEFFLER, Birken GmbH, persönliche Mitteilung 2009; SHAI ET AL. 2008; WEIGENAND ET AL. 2004; WHEELER 1899; YOGEESWARI UND SIRIAM 2005).

Besonders von Interesse ist die antibakterielle Wirkung von Betulin gegenüber dem Tuberkulosebakterium Mycobacterium tuberculosis (BETULIN-INSTITUTE E.V. 2008f, online): Bei Versuchen zeigte Betulinsäure eine MIC Wert von 32µM gegenüber Mycobacterium tubercolosis (WACHTER ET AL. 1999).

Aus Dillenia Papuana isolierten oleanane-Typ Triterpene zeigen NICK und Mitarbeiter 1995 antibakterielle Aktivität gegenüber der getesteten Bakterien Bacillus subtilis, Escherichia coli und Micrococcus luteus.

Betulinsäure ist dagegen als unwirksam gegenüber Escherichia coli, Bacillus subtilis und Shigella sonnei beschrieben (DJOUKENG ET AL. 2005; HESS ET AL. 1995). Des Weiteren ist sie inaktiv gegenüber Staphylococcus aureus (FULDA ET AL. 1999; HESS ET AL. 1995), Staphylococcus epidermidis (SCHULY ET AL. 1999) und Micrococcus luteus (NICK ET AL. 1995). Verschiedene Phenylesterderivate von Betulinsäure zeigten dagegen gegenüber Staphylococcus epidermidis eine MIC zwischen 8 und 16µg/mL (SCHULY ET AL. 1999). Die antibakterielle Aktivität von Betulinsäure und Betulinderivaten scheint jedoch insgesamt eher gering zu sein (ALAKURTTI ET AL. 2006).

Die antimykotische Wirkung dagegen ist in zahlreichen Publikationen als effektiv beschrieben worden. Die Forschungsgruppe um MACHADO 2009 dokumentiert in vitro bei Betulin und Betulinsäure aus Eugenia umbelliflora eine selektive Aktivität gegenüber verschiedenen humanpathogenen Pilzen (Dermatophyten). Des Weiteren beschreiben KUIATE und Mitarbeiter 2007 bei Versuchen mit den Rohextrakten der Pilze Microsporum audouinii, Trichophyton mentagrophytes und Trichophyton soudanense mit Betulinsäure eine dosisabhängige und Pilzspezies-abhängige Aktivität gegenüber diesen Pilzen. Trichophyton

soudanenes und Trichophyton mentagrophytes waren dabei gegenüber Betulinsäure am empfindlichsten.

Aus Curtisana dentata-Blättern gewonnener Extrakt aus Lupeol, Betulinsäure, Urolsäure und 2α-Hydroxyurolsäure zeigte unterschiedlich ausgeprägte und in Abhängigkeit von der jeweiligen Spezies antimykotische Aktivität. Getestet wurden unter anderen Pilzen Candida albicans, Sporothrix schenckii und Microsporum canis (SHAI ET AL. 2008).

Der Einfluss einer Betulin-Emulsion auf geschädigte oder erkrankte Haut ist Gegenstand derzeitiger Forschung: In einer Studie zeigte sich bei einem „Ex vivo Schweineohrenmodell zur Wundheilung“ ein positiver Einfluss einer Birken-Emulsion auf die Wundheilung im Vergleich zur Therapie mit Vaseline und im Vergleich zum unbehandelten Modell: Unter Behandlung mit einer Betulin-Emulsion ergab sich eine verbesserte Epithelialisierung um 21% gegenüber einer unbehandelten Kontrolle unter Brutschrankbedingungen, während unter Vaseline die Epithelbildung nur 60% der Kontrolle erreichte, also die Wundheilung verzögert war (Arbeitsgruppe BRANDNER, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, persönliche Mitteilung 2009). Brutschrankbedingungen sollen im Allgemeinen, ähnlich einer Folienabdeckung, die besten Wundheilungsergebnisse bewirken (METELMANN, Universitätsklinik Greifswald, persönliche Mitteilung 2009). An der Universitätshautklinik Freiburg, in der Arbeitsgruppe von SCHEMPP, konnte die wundheilungsfördernde und entzündungshemmende Wirkung der Betuline bei der Therapie von besonders therapieresistenten Patienten mit einer „Betulin basierten Zubereitung“ gezeigt werden (BETULIN-INSTITUTE E.V. 2008e, online). Eine aktuelle Studie zeigt, dass die Anwendung einer triterpenhaltigen halbfesten Zubereitung an Spalthautentnahmestellen zu besseren ästhetischen Ergebnissen führt als ein moderner feuchter Wundverband (Mepilex®) (METELMANN ET AL. 2011a).

Bei verschiedenen klinischen Studien mit Imlan® Creme Pur an gesunden Probanden, in einem okklusiven Patchtest an der Universitätshautklinik Freiburg (PRODERM 2005, online), bei Atopikern und Psoriatikern (PRODERM 2001, online) sowie bei Patienten mit Juckreiz und Kratzläsionen an der Universität Münster (METELMANN, Universitätsklinik Greifswald, persönliche Mitteilung 2009), bei Aktinischer Keratose (HUYKE ET AL. 2006; HUYKE ET AL. 2009) und bei Allergikern (ERNST UND ERNST 2003, online) konnte eine hohe Verträglichkeit der Creme gezeigt werden. Gleichwohl ist in einer Studie mit einer Betulin-Emulsion zur Therapie einer aktinischen Keratose bei einem der 42 Patienten, der mit Betulin-basierter Emulsion behandelt wurde, als unerwünschtes Ereignis eine Follikulitis mit leichtem Brennen dokumentiert worden (HUYKE ET AL. 2009). In einer weiteren Untersuchung von Imlan® Creme Pur an der Hautklinik Karlsruhe (2008, online) zeigte die Betulin-Emulsion regenerative und antientzündliche Effekte auf eine gestörte epidermale Barrierefunktion.

Es sind weder Allergien gegen Imlan® Creme Pur noch gegen Betuline oder andere Triterpene dokumentiert (METELMANN, Universitätsklinik Greifswald, persönliche Mitteilung 2009). Auch Birkenpollenallergiker sollen auf Betulin keine allergische Reaktion zeigen, da sich die Allergene nur in der Birkenblüte befinden (BIRKEN GMBH 2010a, online). DANIELS UND LASZCZYK 2008 publizierten, dass durch die Emulgatorfunktion des Wirkstoffs Betulin in Imlan® Creme Pur ein Zusatz von Tensiden nicht erforderlich ist und durch die antimikrobielle Wirkung auch keine Konservierungsmittel notwendig sind. Aufgrund dieser Eigenschaften kann die Anzahl der Inhaltsstoffe gering gehalten werden, was auch die hohe Verträglichkeit der Creme begünstigt (DANIELS UND LASZCZYK 2008). Die Betulin-Emulsion gilt aufgrund dieser hohen Verträglichkeit als gut geeignete Pflege für trockene und allergische Haut und darüber hinaus auch als Basispflege bei Psoriasis, atopischen Exzem und auch Diabetes (BIRKEN GMBH 2010b, online).

Für die Wundheilung und damit für diese Studie sind insbesondere die antiphlogistischen (YOGEESWARI UND SIRIAM 2005), die wundheilungsfördernden (DANIELS und LASZCZYK 2008) sowie die differenzierungsfördernden Eigenschaften für Keratinozyten interessant (GALGON ET AL. 2005; WOELFLE ET AL. 2010).

3.5.2 Vergleichspräparat: Hydrokolloidverband

Hydrokolloidverbände gehören zu den interaktiven Wundauflagen, die durch Okklusion bzw. Semiokklusion ein feuchtes Wundmilieu schaffen. Sie werden generell sowohl bei akuten oberflächlichen Wunden als auch bei bereits epithelialisierenden Wunden verwendet.

Hydrokolloidverbände sind prinzipiell aus zwei Schichten aufgebaut: der Trägerschicht und der Absorptionsschicht. Die semipermeable Trägerfolie aus Polyurethan sorgt einerseits für einen adäquaten Gasaustausch und ist andererseits keim- und wasserdicht; das feuchte Wundmilieu wird aufrechterhalten. Sie schützt vor Kontamination und dient dem mechanischen Schutz. Auf der Trägerschicht befindet sich die Absorptionsschicht. Diese besteht aus der hydrophoben Polymermatrix und aus den in diese eingelagerten hydrophilen Partikeln. Die Polymermatrix, die aus Elastomeren und Klebstoffen zusammengesetzt ist, sorgt für Elastizität, Flexibilität, Kohäsion und Haftung der Wundauflage. Die hydrophilen Partikel bilden Gelatine, Pektin oder Carboximethylcellulose. Diese haben die Aufgabe, einen osmotischen Gradienten aufzubauen, wodurch kontinuierlich Wundsekret, Bakterien und nekrotisches Material durch die Absorptionsschicht aufgenommen werden. Dabei quellen die hydrophilen Partikel auf und gehen in ein Gel über, was als Phasenumkehr bezeichnet wird. Das Gel expandiert und hält die Wunde feucht. Mit zunehmender Sättigung der Hydrokolloide formt sich der Verband blasenähnlich aus. Die Sekretaufnahmefähigkeit kann durch eine Alginat noch erhöht werden. Die zunächst bestehenden adhäsiven

Eigenschaften gehen mit zunehmender Sekretabsorption verloren. Dies ermöglicht einen atraumatischen und schmerzlosen Verbandswechsel (DENIG ET AL. 1999; LIPPERT ET AL. 2001).

Bei der Größenauswahl eines Hydrokolloidverbandes wird im Allgemeinen ein Überstand von 2 cm über die Wundränder hinaus empfohlen (LIPPERT ET AL. 2001).

Die Häufigkeit des Verbandswechsel erfolgt in Abhängigkeit von der anfallenden Menge an Sekret: Wenn die Sättigungsblase den Rand der Folie erreicht oder sich die Folie am Wundrand gelöst hat, ist ein Wechsel angezeigt (LIPPERT ET AL. 2001). Bei Beginn der Therapie besteht im Allgemeinen eine starke Exsudation der Wunde. Die Häufigkeit des Verbandswechsels ist nicht standardmäßig festgelegt. Nach DENIG und Mitarbeitern 1999 und LIPPERT und Mitarbeitern 2001 sollte der Hydrokolloidverband zunächst etwa alle 1 bis 2 Tage, spätestens nach 7 Tagen erneuert werden (LIPPERT ET AL. 2001). Nach Angaben der Hersteller jedoch sollte der Verband bei sauberen epithelialisierenden Wunden so lang wie möglich auf der Wunde belassen werden.

Unter dem Verband kann sich eine übelriechende, gelbbraune Flüssigkeit ansammeln, die Eiter ähnlich sieht. Darüber hinaus kann die Wunde durch die autolytischen Prozesse zunächst größer und tiefer erscheinen. Patienten sollten darüber aufgeklärt werden (LIPPERT ET AL. 2001; NEMETH UND EAGLSTEIN 1993).

In verschieden Studien zeigte sich, dass Hydrokolloidverbände am Wundrand eine starke inflammatorische Reaktion provozieren (MOHR ET AL. 1999). Diese wird als Schrittmacher gedeutet für die beschleunigte Wundheilung bei problematischen Wunden (CHVAPIL ET AL. 1991).

4 Material und Methodik

Der Versuchsplan der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald geprüft und mit Schreiben vom 02.04.2009 unter der Reg.-Nr. BB 24/09 und dem Titel „Intraindividuell vergleichende Nachbehandlung oberflächlicher Hautabtragungen mit Imlan® -Creme pur und Folienverbänden in der Ästhetischen Lasermedizin“ genehmigt.

4.1 Gegenstand der Untersuchung

4.1.1 Hauptgegenstand

Hauptgegenstand dieser Studie ist ein optischer Vergleich der intraindividuellen Wundheilung einer Laserläsion der Haut unter Therapie (a) mit dem Prüfpräparat, (b) mit einem Hydrokolloidverband und (c) ohne Therapie, jeweils betrachtet unter dem Aspekt, in wie weit die Reepithelialisierung in Farbe und Textur der normalen Haut nahekommt.

4.1.2 Nebenkriterien

Als weitere Kriterien werden beobachtet eventuelle interindividuelle Unterschiede, Verträglichkeit, lokale Wundinfektionen, Schmerzen, Korrelationen mit dem Geschlecht oder dem Hauttyp.

4.2 Versuchsanordnung

Die chirurgisch experimentelle, intraindividuelle, prospektive, kontrollierte, randomisiert verblindet evaluierte Studie untersucht unter ästhetischen Gesichtspunkten die Effektivität von Imlan® Creme Pur auf die Reepithelialisierung der Haut.

Gesunde Probanden erhalten mit einem Laser drei Epithelläsionen am Unterarm. Wie diese Läsionen abheilen unter Therapie mit Imlan® Creme Pur oder unter einer Behandlung mit einem Hydrokolloidverband (Comfeel® Plus) oder ohne Therapie wird in Fotografien dokumentiert und durch externe neutrale Begutachter „verblindet“ verglichen.

Die Beobachtungs- und Behandlungszeit beträgt 28 Tage. Eine Befundung erfolgt unmittelbar nach dem Lasereingriff am Tag 0, am Tag 1, am Tag 7, am Tag 14 und am Tag 28. In der Woche 10 wird zusätzlich eine Langzeituntersuchung bei einer Stichprobe von 23 Probanden vorgenommen.

4.3 Probandenkollektiv

4.3.1 Demographische Angaben

In die Studie wurden 50 Probanden einbezogen, 32 männliche und 18 weibliche. Der Altersdurchschnitt liegt bei 30,08 Jahren.

Die Altersverteilung sieht folgendermaßen aus:

20 bis 29 Jahre:	78% (39 Probanden); davon 35,90% weiblich, 64,10% männlich
30 bis 39 Jahre:	8% (4 Probanden); davon 100% männlich
40 bis 49 Jahre:	4% (2 Probanden); davon 100% männlich
50 bis 59 Jahre:	8% (4 Probanden); davon 100% weiblich
60 bis 69 Jahre:	2% (1 Proband); davon 100% männlich

Die Verteilung der Hauttypen nach FITZPATRICK 1988[3] sieht folgendermaßen aus:

Hauttyp 1:	12% (6 Probanden)
Hauttyp 2:	52% (26 Probanden)
Hauttyp 3	36% (18 Probanden)

Die erhobenen Befunde wurden bis zum Beobachtungstermin Tag 14 bei 50 Probanden und bis zum Beobachtungstermin Tag 28 bei 49 Probanden dokumentiert. (Ein Proband wurde vor Ende der Studie aus der Bewertung herausgenommen, da der Lasereingriff keine adäquate Reaktion hervorrief und eine vollständige Abheilung schon nach 2 Wochen erreicht war. Dieser Proband wurde nach dem Tag 14 nicht mehr befunddokumentiert.)

Das Studienprotokoll konnte bei 44 Teilnehmern komplett bis zum Ende durchgeführt werden. Hier fand weder eine inadäquate Reaktion statt, also zu geringe Reaktion auf die Laserabrasion des Epithels, noch eine übermäßige Reaktion auf die Folie oder die Salbe. (Bei 5 Probanden wurde die Folie aufgrund von Überempfindlichkeitsreaktionen vorzeitig abgenommen. Die Therapie mit Imlan® Creme Pur wurde dennoch bei vier von ihnen fortgesetzt und sie wurden auch weiterhin als Teilnehmer gehandhabt.)

Bei einem Studienteilnehmer musste sowohl die Behandlung mit Imlan® Creme Pur als auch mit der Folie abgebrochen werden, da es in beiden Fällen zu einer Überempfindlichkeitsreaktion kam. (Dennoch wurde auch in diesem Falle die Dokumentation nicht abgebrochen.)

---

[3] Nach FITZPATRICK (1988) hat der Hauttyp 1 eine sehr helle und sehr sonnenbrandanfällige Haut mit Sommersprossen, die nicht bräunt. Hauttyp 2 hat eine helle, sonnenbrandanfällige Haut, die geringfügig bräunt. Hauttyp 3 hat eine hellbraune Haut, die gut und fortschreitend bräunt und bei der es nur manchmal zu Sonnenbrand kommt.

4.3.2 Einschlusskriterien

Voraussetzung war neben einer erwarteten guten Compliance der Probanden ein guter Gesundheitszustand und Volljährigkeit. Die Studienteilnehmer wurden umfassend aufgeklärt. Die Teilnahme setzte eine schriftliche Einverständniserklärung voraus.

4.3.3 Ausschlusskriterien

Personen mit Hauterkrankungen wie zum Beispiel Pyodermien, Parakeratosen oder einem ausgeprägten atopischen Exzem, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, konsumierenden Erkrankungen und Infektionen wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Personen mit Medikament- oder Alkoholabusus wurden ebenso abgelehnt. Auch die therapeutische Einnahme von Medikamenten war, mit Ausnahme von Kontrazeptiva, Ausschlusskriterium. Des Weiteren wurden Personen von der Studie ausgeschlossen, bei denen eine bekannte Allergie auf eines der verwendeten Materialien bzw. deren Inhaltsstoffe bestand. Eine parallele Teilnahme an einer anderen Studie war nicht möglich.

4.4 Risiko-Nutzen-Abschätzung

4.4.1 Risiken

Die Laserabrasion des Epithels ist unter medizinischen Gesichtspunkten als unbedenklich einzustufen. Ein hohes Risiko wäre mit einer Studie, bei der es ausschließlich um kosmetische Zielsetzungen geht, nicht zu vereinbaren. Unter Umständen kann es jedoch zu geringfügigen Nebenwirkungen kommen, wie zum Beispiel zu Rötung, Schwellung, Juckreiz, Spannungsgefühl oder Nässen. Des Weiteren ist nach Lasereingriffen unter Umständen eine transiente Hyperpigmentierung der Haut möglich.

Das Risiko, das mit dem Auftragen der Imlan® Creme Pur verbunden ist, ist als sehr gering einzustufen. Unter Umständen könnte es zur Entwicklung einer Allergie kommen. In diesem Fall kann die Behandlung sofort abgebrochen werden. Bisher sind jedoch keine Allergien gegen Betuline oder Imlan® Creme Pur bekannt (METELMANN, Universitätsklink Greifswald, persönliche Mitteilung 2009).

4.4.2 Nutzen

Der Ertrag dieser Studie liegt gegebenenfalls darin, die Verfügbarkeit einer effektiven und gut verträglichen halbfesten Zubereitung für die Nachbehandlung eines ästhetischen Lasereingriffs nachzuweisen.

4.5 Beeinflussung der Ergebnisse durch Geschlecht und Hauttyp der Probanden

Während dieser Studie wurden keine geschlechtsspezifischen bzw. hauttypspezifischen Unterschiede bezüglich Effektivität und Sicherheit bei den verwendeten Therapiemethoden erwartet. Aus diesem Grund wurde bei der Rekrutierung weder das Geschlecht noch der Hauttyp im Sinne einer Randomisierung berücksichtigt.

Bei der Auswertung wurden die Ergebnisse dennoch auf Unterschiede bei den Geschlechtern und Hauttypen überprüft, um nachzuvollziehen, ob tatsächlich keine nennenswerten geschlechts- und hauttypabhängigen Korrelationen bestehen.

4.6 Material und Instrumente

4.6.1 Prüfpräparat: Imlan® Creme Pur

Bei dem Prüfpräparat handelt es sich um das Produkt Imlan® Creme Pur (Birken GmbH, Die Betulin Pioniere, D-75223 Niefern-Öschelbronn) aus der medizinischen Hautpflegeserie Imlan®. Die Emulsion befindet sich auf dem Markt.

Imlan® Creme Pur, eine Wasser-in-Öl-Emulsion, enthält neben dem Wirkstoff Betulin (Triterpen; Betula alba bark extract), nur raffiniertes Jojobaöl und gereinigtes Wasser.

4.6.2 Vergleichspräparat: Comfeel® Plus, Transparenter Wundverband

Als Vergleichsprodukt wurde Comfeel® Plus, Transparenter Wundverband (Coloplast GmbH, D-11045 Hamburg) verwendet, der den Hydrokolloidverbänden zuzuordnen ist. Er besteht aus folgenden Bestandteilen: Carboxymethylcellulose-Natrium, synthetischem Blockpolymer, Haftmittel, Plastifizierer und Polyurethanfolie.

4.6.3 Verbandsmaterial

Um das unabsichtliches Entfernen von Imlan® Creme Pur zu verhindern, musste bei den Versuchen auf der Unterarminnenseite ein Verband angelegt werden. Da dies bei der Behandlung im Gesicht nicht üblich ist, sollte ein möglichst luftdurchlässiger Verband verwendet werden: In Vorversuchen wurde ein Leukomed® Wundverband verwendet. Dieser stellte sich jedoch als nicht ausreichend luftdurchlässig heraus, was sich in einem Aufquellen der Haut zeigte. In den Hauptversuchen wurde deshalb eine Lage einer 2-fachen Mullkompresse aus 100% Baumwolle verwendet (Gazin®, Lohmann & Rauscher International GmbH & Co. KG, D- 56579 Rengsdorf). Diese wurde auf zwei Teile in angemessener Größe zugeschnitten. Die zugeschnittenen Kompressen wurden mit

Leukosilk® S (BSN Medical GmbH, D-22771 Hamburg) angeheftet. Dabei handelt es sich um ein weißes, latexfreies Fixierpflaster mit Polyacrylat-Klebemasse auf einem Celluloseacetatträger. Es ist nach Angaben des Herstellers für empfindliche Haut geeignet.

4.6.4 CO_2-Laser

Die Hautabtragungen wurden mit einem ultragepulsten CO_2-Laser (Coherent Ultrapulse® Deutschland GmbH, D-64807 Dieburg, Ultrapulse Modellnummer 5000C, Frequenz 50Hz, Spannung 230VAC, Strom 20A) durchgeführt.

Die Lasereinstellung des CO_2-Laser war in den Hauptversuchen wie folgt: 100mJoul, 20Watt/ cm², 200 Pulse/sec, Muster 3, Größe 5, Dichte 5.

Der identische Abstand zwischen Haut und Laser-Handstück wurde bei allen Probanden durch Verwendung eines Abstandshalters gewährleistet.

4.6.5 Beleuchtung

Die Aufnahmen der Fotos erfolgten unter standardisierten Bedingungen.

In den Vorversuchen kam lediglich das zur Verfügung stehende Halogen-/ Deckenlicht zum Einsatz. Für die Hauptversuche wurde neben dem Halogen-/ Deckenlicht das diffuse Licht eines Röntgenbildbetrachters auf der Stufe II verwendet (Euroskop®, Haeberle GmbH + Co., D-7000 Stuttgart; 220 V, 50 Hz).

4.6.6 Kamera und Maßstab

In den Vorversuchen wurde eine Spiegelreflexkamera mit Ringblitz verwendet.

Bei der in den Hauptversuchen verwendeten Kamera handelte es sich um eine Panasonic Digitalkamera, Modell Lumix DMC-TZ5 (Panasonic Deutschland, Division der Panasonic Marketing Europe GmbH, D-22525 Hamburg) mit einer Linse der Marke Leica Camera AG, D-35606 Solms. Die Fotos wurden ohne Blitzlicht in der Makro-Funktion aufgenommen.

Um die Größenverhältnisse zu dokumentieren wurde ein selbstklebender Papier-Maßstab (Einteilung in Millimetern und Zentimetern) mitfotografiert.

4.6.7 Fotobearbeitung

Mit Adobe® Photoshop® CS3 (Adobe Systems GmbH, D-80992 München) erfolgte eine nachträgliche Bearbeitung der Fotos, um eine bessere Vergleichbarkeit der Hautabtragungen zu ermöglichen: Die Fotos wurden anhand des mitfotografierten Maßstabes skaliert. Die sich durch das wechselnde Tageslicht verändernden Lichtverhältnisse auf den Fotos wurden durch Beeinflussung der Helligkeit und der

Farbstiche je Proband angeglichen. Kontrastveränderungen oder selektive Farbveränderungen wurden nicht vorgenommen.

Die endgültigen Seiten wurden mit Adobe® Illustrator CS3 (Adobe Systems GmbH, D-80992 München) formatiert.

4.6.8 Erythem-Skala

Mit Hilfe einer selbst gefertigten Erythem-Skala aus festem Papier, die verschiedene Rot-, Gelb- und Brauntöne enthält, wurde jeder Hautabtragungsfläche an jedem Beurteilungstermin ein Erythem-Farbton zugeordnet und dokumentiert.

4.7 Methodik

4.7.1 Vorversuch

In einem Selbstversuch an der Innenseite des rechten Unterarms wurde zunächst nach der geeigneten Lokalisation gesucht und die passende Laserleistung ermittelt.

4.7.1.1 Lokalanästhesie

Vor Durchführung der Hautabtragung wurde mit dem Emla® Pflaster (Wirkstoff Lidocain und Prilocain, AstraZeneca GmbH, D-22876 Wedel*)* eine Lokalanästhesie der Haut durchgeführt. Dafür wurde das Pflaster etwa 90 Minuten vor dem Lasereingriff auf die betreffende Stelle aufgeklebt.

Nach Entfernung des Pflasters und Anlegen des Maßstabes wurde ein Foto der noch unbehandelten Haut aufgenommen (Foto 0 prä).

4.7.1.2 Laserabrasion des Epithels

In diesem Vorversuch wurden vier unterschiedliche Hautabtragungen mit dem CO_2-Laser auf der Unterarminnenseite vorgenommen, um die geeignete Intensität der Laserabrasion zu ermitteln. Die Lasereinstellung des CO_2-Lasers war folgendermaßen: Muster 3, Größe 5, Dichte 5, 200 Pulse/sec. Es wurde je Hautabtragungsfläche ein Schuss gesetzt.

Die Wattstärke betrug einmal 15Watt/cm² mit 75mJoule, einmal 20Watt/cm² bei 100mJoule und zweimal 25Watt/ cm² mit 125mJoule. Nach Durchführung der Laserabrasion des Epithels wurde erneut ein Foto der betroffenen Hautstelle zusammen mit dem Maßstab aufgenommen (Foto 0 post).

4.7.1.3 Nachbehandlung

Die 15Watt/cm² und die 20Watt/cm² Laserwunde wurden unbehandelt beobachtet. Bei den 25Watt/cm² Laserwunden wurde eine Wunde mit Comfeel® Plus Transparentem Wundverband bedeckt und auf eine andere Wunde Imlan® Creme Pur appliziert. Da sich ein unabsichtliches Entfernen der Prüfsubstanz nicht vermeiden ließ, wurde die Hautabtragungsfläche mit Imlan® Creme Pur mit einem Wundverband (Leukomed®) (BSN medical GmbH, D-22771 Hamburg) abgedeckt. Die Erneuerung der beschriebenen Wundverbände und das Auftragen der Prüfsubstanz wurden einmal am Tag durchgeführt.

Durch die unterbundene Luftzufuhr musste jedoch durch Feuchtigkeitsansammlung ein Aufquellen der Haut unter dem Leukomed® Wundverband festgestellt werden.

Damit der Wundheilungsverlauf möglichst unbeeinflusst blieb, wurde entschieden, für die Hauptversuche anstatt Leukomed® Wundverband lediglich wenige Lagen einer Gazin® Mullkompresse zu verwenden. Mit diesem sehr luftdurchlässigen Wundverband konnte man die Ansammlung von Feuchtigkeit stark reduzieren. Die Wundkompresse wurde mit Leukosilk® Fixierpflaster an der Haut festgeklebt.

Da jedoch auch dieser Wundverband keine völlige Luftzirkulation ermöglichen kann, war es sinnvoll, für die Hauptversuche eine dritte Hautabtragung durchzuführen, die ebenfalls mit wenigen Lagen einer Wundkompresse abgedeckt werden sollte, als unbehandelte Kontrolle.

4.7.2 Hauptversuche

4.7.2.1 Vorbereitung

Vor Beginn der Versuche wurde eine Anamnese über die Vorerkrankungen und den aktuellen Gesundheitsstatus erhoben. Nur Probanden, die über die in Abschnitt 4.3.2. genannten Einschlusskriterien verfügten und bei denen keine der in Abschnitt 4.3.3. genannten Ausschlusskriterien bestanden, durften an der Studie teilnehmen.

Die Probanden wurden über mögliche Nebenwirkungen, Komplikationen und notwendige Verhaltensweisen, wie zum Beispiel Schutz der Hautabtragung vor Sonnenlicht bei Lasereingriffen, aufgeklärt.

Während der Studie durften Medikamente nur in Absprache mit dem Prüfarzt eingenommen werden. Dies galt nicht für eine Notfallsituation. In diesem Fall war die nachträgliche Mitteilung ausreichend.

Bei einer Konsultation eines Arztes aufgrund einer Erkrankung im Verlauf der Studie musste diesem die Teilnahme an der Studie mitgeteilt werden. Im Falle einer Behandlung musste wiederum der Prüfarzt darüber informiert werden.

Bei Auftreten von Beschwerden war der Prüfarzt umgehend darüber zu informieren, bei schwerwiegenden Beschwerden auch kurzfristig telefonisch.

Die Teilnahme an der Studie konnte jederzeit beendet werden. Es erfolgte dann eine abschließende Kontrolluntersuchung.

4.7.2.2 Lokalanästhesie

Etwa 90 Minuten vor Durchführung des Lasereingriffs wurde ein Emla® Pflaster auf der Innenseite des Unterarms aufgeklebt.

Nach Ablauf dieser 90 Minuten wurde das Emla® Pflaster abgezogen und der selbstklebende Maßstab angelegt, um die Größenverhältnisse auf dem Foto erkennbar zu machen. Die geplanten Laserstellen wurden mit einem Pfeil auf dem Maßstab bei 1, 2 und 3cm markiert. Es folgte die erste Fotodokumentation zum Zeitpunkt 0 präoperativ.

4.7.2.3 Laserabrasion des Epithels

Der CO_2-Laser wurde auf 20Watt, 100mJoule, 200 Pulse/sec, Dichte 5, Muster 3, Größe 5 eingestellt. Mit je einem Schuss wurden drei identische Hautabtragungen im Abstand von etwa einem Zentimeter nebeneinander gesetzt. Unmittelbar nach dem Lasereingriff folgte erneut eine Fotodokumentation 0 postoperativ.

4.7.2.4 Nachbehandlung

Die distale Hautläsion wurde mit Imlan® Creme Pur bestrichen und diese anschließend, um ein unabsichtliches Entfernen zu vermeiden, mit wenigen Lagen einer zugeschnittenen Mullkompresse Gazin® bedeckt. Die Kompresse wurde mit Leukosilk® Fixierpflaster befestigt.

Die gleiche Abdeckung wurde bei der proximalen unbehandelten Kontrollfläche verwendet.

Die mittlere Hautläsion wurde mit einem streifenförmig zugeschnittenem Comfeel® Plus Wundverband beklebt.

Es wurde beachtet, dass das Leukosilk® Fixierpflaster außen an der Wunde vorbei und nicht über die Hautabtragung führte, damit die Luftdurchlässigkeit nicht beeinträchtigt wurde. Des Weiteren sollten die 2 zugeschnittenen Kompressen nicht über die Folie geführt werden, damit die Situation weitgehend der klinischen Behandlungssituation entspricht (Abbildung 2).

Abbildung 2: Auf der Abbildung befindet sich ganz links die mit Imlan® Creme Pur behandelte Laserläsion (mit hochgeklappter Wundkompresse), in der Mitte die mit Comfeel® Plus behandelte Laserläsion und rechts die unbehandelte Kontrolle (abgedeckt mit einer Wundkompresse).

Die Nachsorge des Probanden bestand darin, die Laserwunden wie beschrieben zu pflegen. Der Comfeel® Plus Wundverband auf der mittleren Hautabtragungsfläche sollte nur bei Lösung bzw. bei Bedarf erneuert werden, spätestens jedoch nach 7 Tagen (LIPPERT ET AL. 2001).

Die distale Hautabtragungsfläche sollte mindestens einmal pro Tag mit Imlan® Creme Pur bestrichen werden und zusätzlich bei Bedarf. Ziel sollte hierbei sein, dass die Wunde permanent mit Imlan® Creme Pur gepflegt ist. Bei Erneuerung der Prüfsubstanz sollte auch der Wundverband ausgewechselt werden.

Dies war durch den Probanden fortzusetzen bis zur Restitutio ad integrum, die nach etwa 4 Wochen zu erwarten war.

4.7.3 Klinische Verlaufsdokumentation

Die Hautabtragungsflächen wurden bei allen Probanden am Tag 0, 1, 7, 14 und 28 klinisch begutachtet. Bei 23 zufällig aus dem Probandengut gewählten Studienteilnehmern wurde in der Woche 10 zusätzlich eine Langzeitkontrolle durchgeführt.

An jedem Termin wurden folgende Punkte befundet und dokumentiert:

- Gesamteindruck (Text)
- Beurteilung der Rötung nach der Erythemskala
- Epithelialisierung (Fläche in cm²)
- Granulation (Text)
- Stand der Entzündung (Text zu Erythem, Druckschmerz, Schwellung)
- Aufkommen von Schmerz (Skala; kein= 1 bis 10= sehr stark),

- Aufkommen von Juckreiz (Schlafstörungen, Skala kein=1 bis 10=sehr stark)
- Aufkommen von Exsudation (Fläche in cm²)
- Größe der Wundfläche (Fläche in cm²)
- Infektionszeichen

Während des Beobachtungszeitraums stellten sich die genannten Kriterien als klinisch nicht eindeutig erhebbar heraus. Daher wurden diese Kriterien zwar bis zum Ende der Beobachtungsstudie untersucht, wurden jedoch nicht für die Auswertung der Studie herangezogen.

4.7.4 Fotografischer Ergebnisvergleich (Box-Test)

Neben der klinischen Begutachtung der Hautabragungsflächen fand an jedem Beobachtungstermin auch eine fotografische Dokumentation statt (Beispiel Abbildung 3).

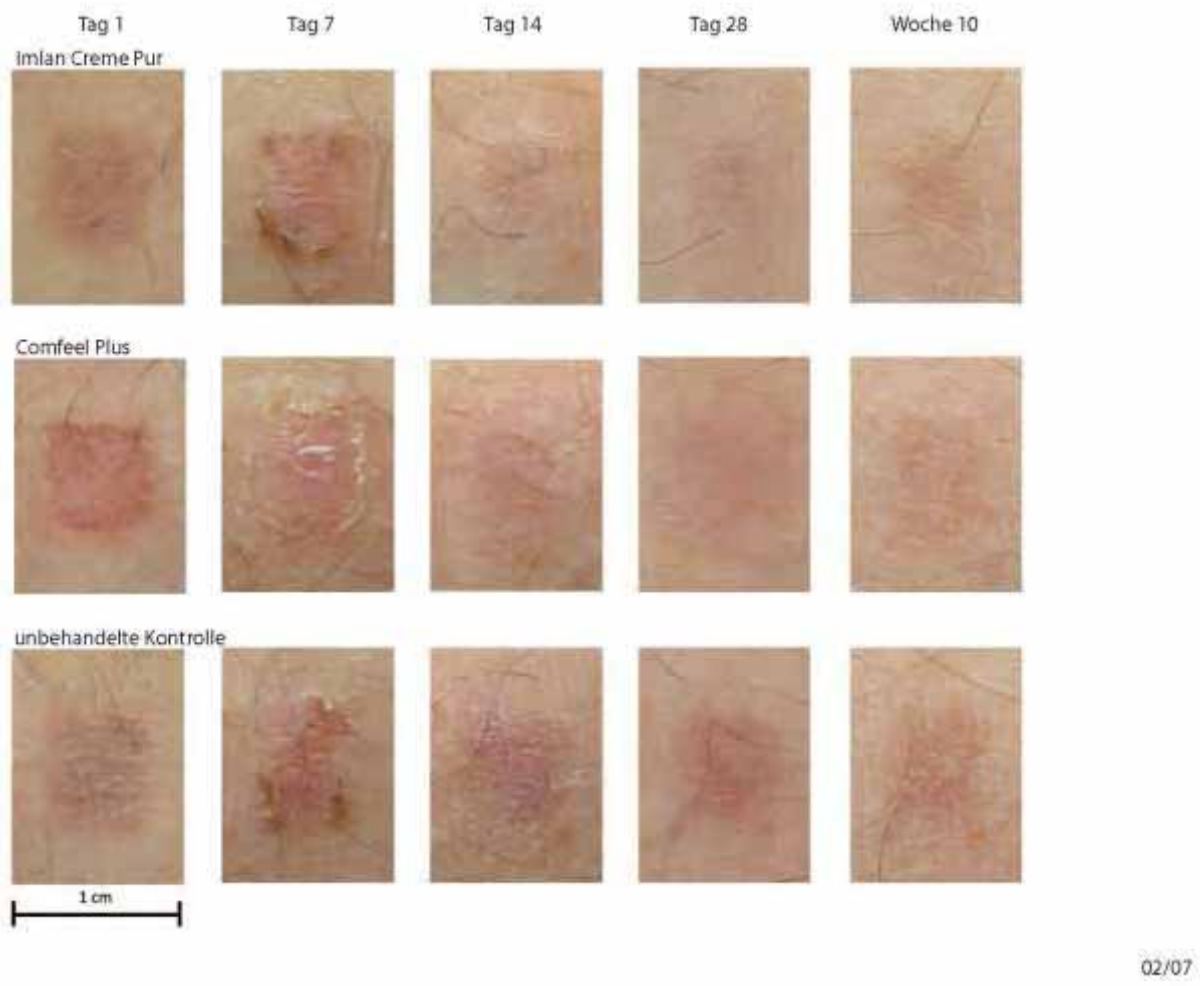


Abbildung 3: Heilungsverläufe der unterschiedlich behandelten Hautläsionen am Beispiel des Probanden 02/ 07.

Die Beurteilung, welche Behandlungsmethode jeweils die besten Wundheilungsergebnisse erzielt hat, wurde 6 externen neutralen Gutachtern überlassen. Ihnen wurde auf je 182 Auswertungsblättern je 3 anonymisierte Fotografien mit den unterschiedlich behandelten Hautläsionen eines Probanden (Zustand unter Prüfsubstanz, Hydrokolloidverband oder ohne Therapie) an einem bestimmten Verlaufstag vorgelegt[4]. Auf jeder Seite war zum Vergleich auch das normale Hautbild des Probanden dargestellt. Dabei war den Gutachtern nicht bekannt, von welchem Probanden und Behandlungstag das Bildmaterial stammte und welche Behandlungsart zu welchem Bild gehörte (Beispiel Abbildung 4).

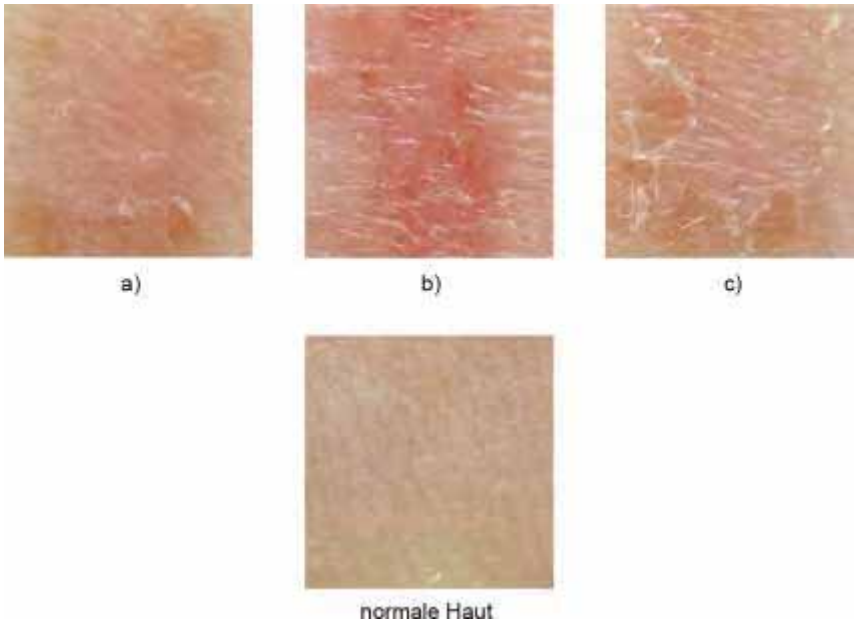


Abbildung 4: Verblindung im Box-Test. „Welche der Abbildungen der Hautläsionen ist der unbehandelten Haut in Farbe und Textur am ähnlichsten?“ (Proband 03/ 03, Tag 7).

Die Reihenfolge der Fotos der Hautabtragungsflächen wurde je Seite verändert, so dass von der Ordnungsnummer a), b) oder c) unter den Behandlungsbildern nicht auf die jeweilige Behandlungsart geschlossen werden konnte. Auch die Abfolge der Seiten war zufällig, sowohl die Probanden als auch die Dokumentationstage wurden durchmischt.

Die neutralen Betrachter sollten auf jeder Seite unabhängig beurteilen, welche Hautabtragungsfläche a), b) oder c) optisch in Textur, also der Hautstruktur und Farbe der normalen Haut am nächsten kommt und ihre Meinung auf einem Beurteilungsbogen eintragen. Die Formulierungen lauteten: „optisch bestes Ergebnis in Bezug auf Farbe/ Textur“ oder „neutraler Haut in Bezug auf Farbe/ Textur am ähnlichsten“.

[4] Die Zahl 182 setzt sich aus der Zahl der Fotografien der Probanden von den Beobachtungstagen 1, 7, 14, 28 und der Woche 10 zusammen, unter Abzug der Ausfälle am Tag 1.

Seiten, bei denen a), b) und c) als gleich gut bewertet wurden (in den Tabellen im Anhang I bis III kursiv geschrieben und unterstrichen) und Behandlungsbilder ohne Wertung wurden bei der Auszählung nicht berücksichtigt. Zweifach-Nennungen (in den Tabellen im Anhang I bis III kursiv geschrieben) wurde jeweils eine halbe Wertung zugerechnet. Daraus ergibt sich als Gesamtsumme aller berücksichtigten Beurteilungen bei dem Kriterium „Farbe“ die Anzahl 1072 Bewertungen und bei dem Kriterium „Textur“ die Anzahl 1069 (zu den Details siehe Anhang I).

5 Ergebnisse

5.1 Farbähnlichkeit der Reepithelialisierung

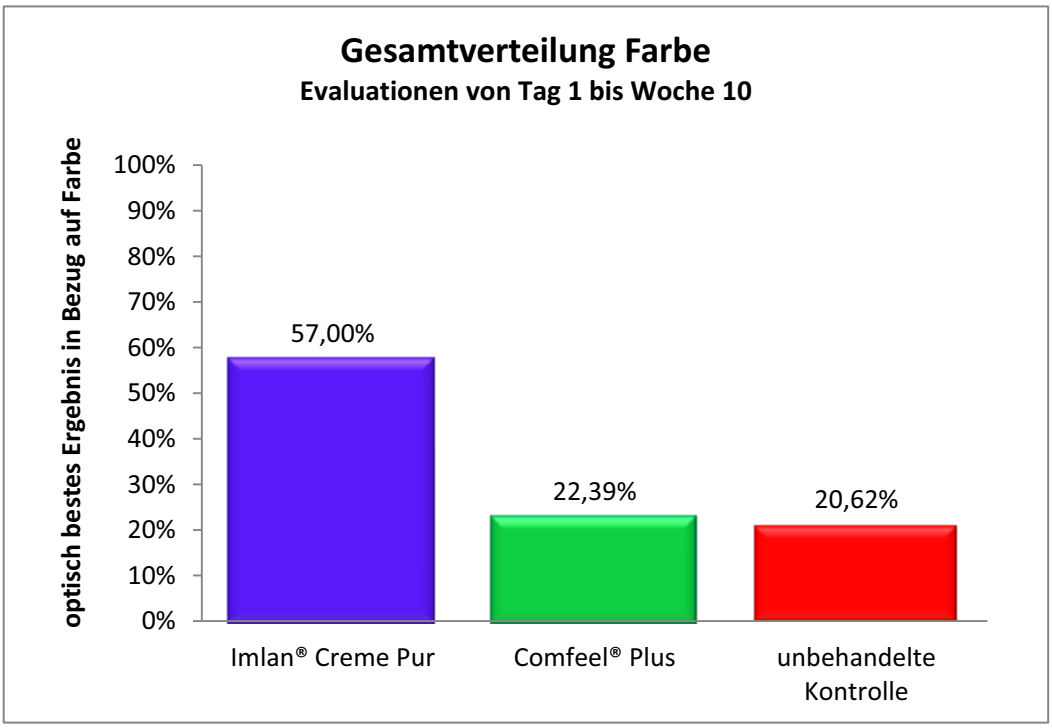
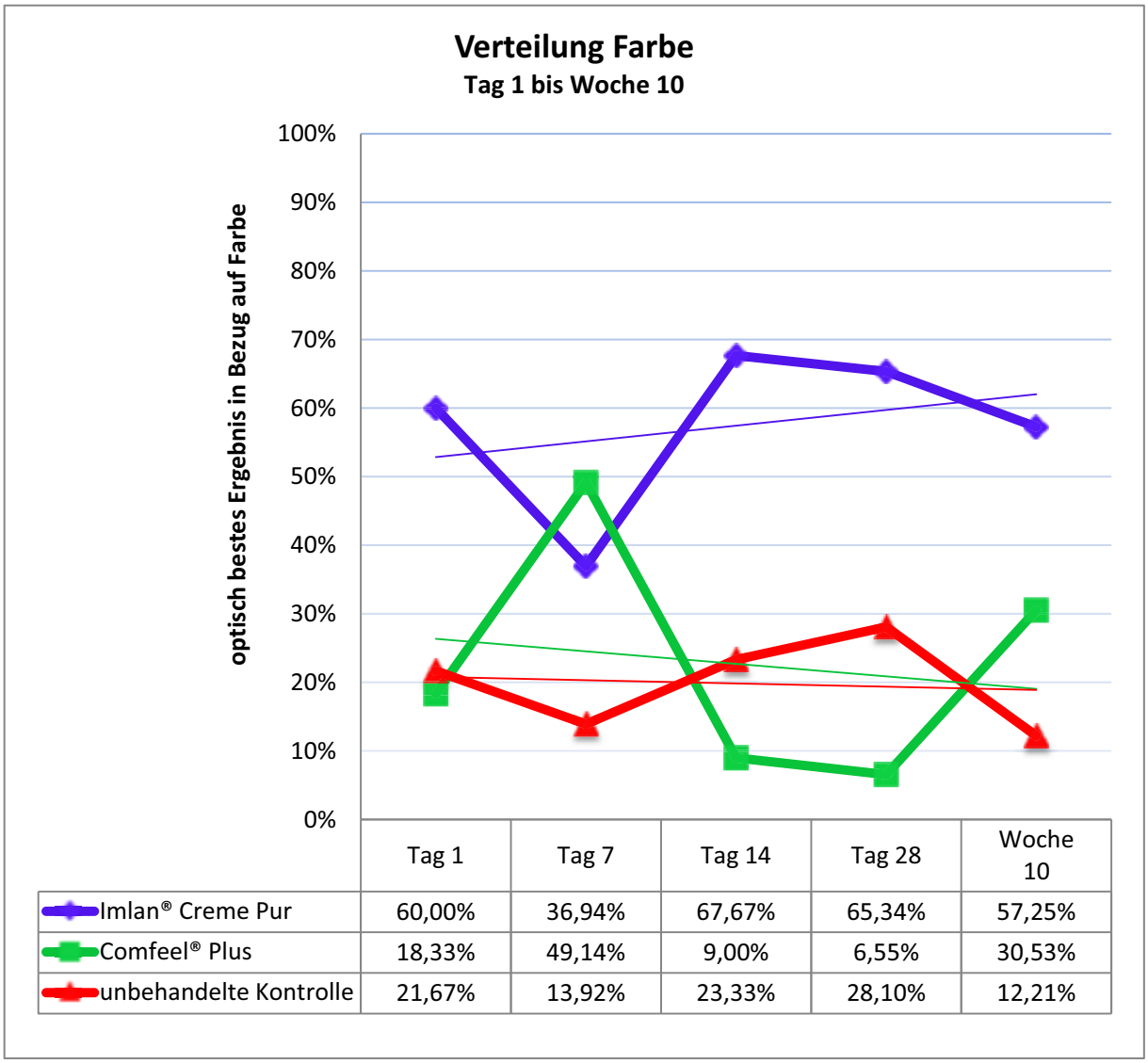


Abbildung 5: Bewertungen der Fotos von 50 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden 1072 Beurteilungen berücksichtigt.

Die Abbildung 5 zeigt die Gesamtverteilung der Bewertungen durch die 6 neutralen Gutachter in Bezug auf Farbe. Hierbei wurden alle Beurteilungen für die Fotos der 50 Probanden von Tag 1 bis einschließlich der Woche 10 berücksichtigt. Das heißt, jedes Foto, das die Bewertung „neutraler Haut in Bezug auf Farbe am ähnlichsten“ bzw. „optisch bestes Ergebnis“ bekommen hat, findet sich in der Grafik wieder. Insgesamt wurden für die Fotos der 50 Probanden 1072 Einschätzungen durch 6 neutrale Betrachter abgegeben.

Von den 1072 Bewertungen wurden 611 (57%) für Imlan® Creme Pur abgegeben. Dies zeigt, dass Imlan® Creme Pur in Bezug auf Farbe das beste Ergebnis über den Zeitraum Tag 1 bis Woche 10 erreicht hat. An zweiter Stelle befindet sich mit einem knappen Vorsprung vor der unbehandelten Kontrolle die Comfeel® Plus-Folie. Die Wundfarbe bekam unter der Therapie mit Comfeel® Plus in 240 Fällen die Bewertung „neutraler Haut in Farbe am ähnlichsten“. Dies entspricht 22,39%. An dritter Stelle befindet sich die unbehandelte Kontrolle. Sie bekam 221 positive Beurteilungen, was einem Anteil von 20,62% entspricht.



	Tag 1	Tag 7	Tag 14	Tag 28	Woche 10
Imlan® Creme Pur	60,00%	36,94%	67,67%	65,34%	57,25%
Comfeel® Plus	18,33%	49,14%	9,00%	6,55%	30,53%
unbehandelte Kontrolle	21,67%	13,92%	23,33%	28,10%	12,21%

Abbildung 6: Bewertungen der Fotos von 50 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 1072 Bewertungen berücksichtigt.

Die Abbildung 6 zeigt die zeitabhängige Verteilung aller 1072 Beurteilungen der neutralen Betrachter, die für die Fotos der Beobachtungstermine Tag 1, 7, 14, 28 und Woche 10 aller 50 Probanden für das Bewertungskriterium „Farbe“ abgegeben wurden. An der y-Achse ist der prozentuale Anteil der Fotos der Hautabtragungsflächen aufgetragen, die die Bewertung „neutraler Haut in Farbe am ähnlichsten“ bekommen haben. An der x-Achse sind die jeweiligen Beobachtungstermine aufgetragen. Die Farben der Kurven machen die Behandlungsmethode kenntlich.

Unter der Therapie mit Imlan® Creme Pur zeigt sich eine ansteigende Trendlinie, die oberhalb von 50% angesiedelt ist. Auch der Kurvenverlauf findet weitestgehend oberhalb von 50% statt. Die Kurve beginnt bei 60% und zeigt dann einen Abfall am Tag 7. Hier bekamen die Fotos der mit Imlan® Creme Pur behandelten Laserabrasion lediglich 36,94%

der für diesen Tag abgegebenen positiven Beurteilungen. Anschließend steigt die Kurve am Tag 14 auf ihren Höchstwert von 67,67% stark an. Dieser Wert ist gleichzeitig der höchste Wert bei den Bewertungen der Farbe in dieser Studie überhaupt. Im weiteren Verlauf ist die Kurve durch einen Abfall bis 57,25% am Beobachtungstermin in der Woche 10 gekennzeichnet.

Die lineare Trendlinie der Comfeel® Plus-Kurve liegt unterhalb der 30%-Marke und ist durch einen Abfall von Tag 1 bis zur Woche 10 gekennzeichnet. Bei der Betrachtung der Einzelwerte ist zu erkennen, dass nur der Wert des Tages 7 deutlich und der Wert der Woche 10 knapp über 30% liegen. Die Kurve beginnt bei 18,33%, steigt dann am Tag 7 stark an, so dass die Comfeel® Plus-Kurve die Imlan® Creme Pur Kurve schneidet. Hier hat Comfeel® Plus 49,14% der Zustimmungen bekommen. Danach fällt die Kurve stark ab und erreicht ihren Tiefpunkt von 6,55% am 28. Tag. Die Fotos des Langzeit-Beobachtungstermins Woche 10 führen zu einem erneuten Anstieg der Kurve. Hier bekam die mit Comfeel® Plus-Folie behandelte Laserabrasion 30,53% der positiven Beurteilungen dieses Beobachtungstermins.

Bei der unbehandelten Kontrolle zeigt sich eine leicht abfallende, fast waagerechte lineare Trendlinie, die sich unterhalb von 30% befindet. Auch die Einzelwerte der Kurve überschreiten die 30%-Marke nicht. Die Kurve beginnt am Tag 1 mit 21,67% fällt dann am Tag 7 leicht ab. Anschließend ist die Kurve durch einen Anstieg bis zum Tag 28 gekennzeichnet. Hier hat die Kurve mit 28,10% ihren Höchstwert erreicht. Danach sinkt die Kurve in der Woche 10 auf ihren niedrigsten Wert, der bei 12,21% liegt.

Die Grafik zeigt eine Überlegenheit von Imlan® Creme Pur sowohl gegenüber Comfeel® Plus als auch gegenüber der unbehandelten Kontrolle. Lediglich am Tag 7 verfügt die mit Imlan® Creme Pur behandelte Laserabrasion nicht über die Mehrheit der positiven Beurteilungen unter dem Kriterium „der neutralen Haut in Farbe am ähnlichsten“. Mit Ausnahme des Tages 7 befinden sich alle Einzelwerte oberhalb von 50%. Die Comfeel®-Plus Folie zeigt in der Gesamtheit der Beobachtungstermine keine eindeutige Überlegenheit gegenüber der unbehandelten Kontrolle. Der Kurvenverlauf ist durch starke Schwankungen gekennzeichnet. Der Höchstwert liegt bei 49,14% und der Tiefstwert bei 6,55%. Die Kurve der unbehandelten Kontrolle zeigt dagegen weder starke Anstiege noch starke Abfälle im Verlauf. Alle Werte dieser Kurve liegen unter 30%.

Auf den Abbildungen 7 bis 11 sind die Zustimmungen der jeweiligen Beobachtungstermine einzeln aufgeführt. An der y-Achse sind die gesamten positiven Bewertungen der mit den verschiedenen Methoden behandelten Laserabrasionen für den jeweiligen Termin aufgetragen. Bewertungskriterium war das „optisch beste Ergebnis in Bezug auf Farbe“, das

heißt welche Laserabrasionen der „neutralen Haut in Bezug auf Farbe am ähnlichsten“ waren. An der x-Achse sind die verschiedenen Behandlungsmethoden der Laserabrasionen aufgeführt.

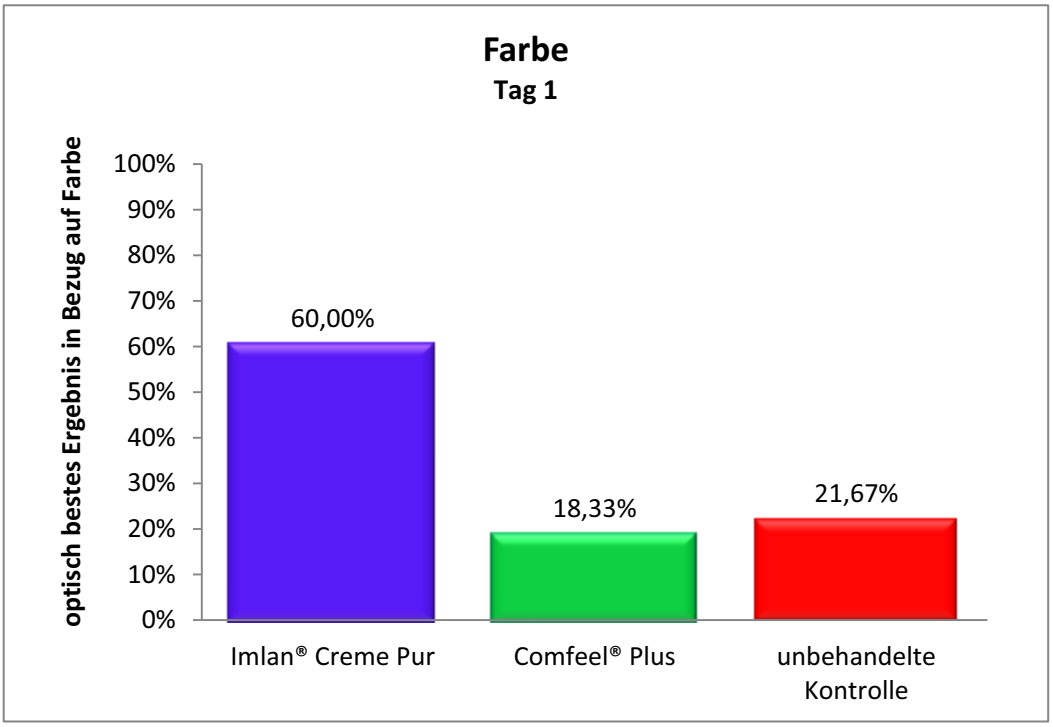


Abbildung 7: Bewertung der Fotos von 10 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 60 Bewertungen berücksichtigt.

Am Tag 1 (Abbildung 7) erhielt die mit Imlan® Creme Pur behandelte Laserabrasion mit 36 von 60 Bewertungen 60% der für diesen Tag abgegebenen positiven Beurteilungen. Damit lag die eindeutige Mehrheit der Zustimmungen bei der mit Imlan® Creme Pur behandelten Laserabrasionen.

Mit großem Abstand folgt die unbehandelte Kontrolle. Sie erhielt mit 13 positiven Beurteilungen 21,67% der für diesen Tag abgegebenen Zustimmungen. Schlusslicht bildeten die mit der Comfeel® Plus-Folie behandelten Laserabrasionen mit 18,33%. Dies entspricht 11 positiven Bewertungen.

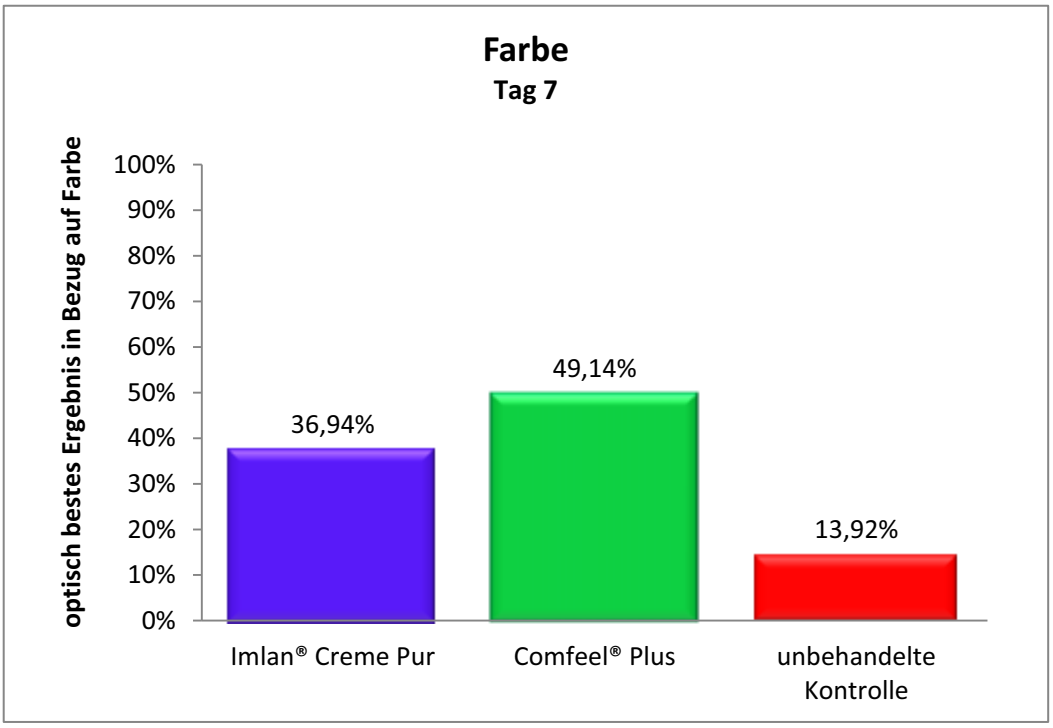


Abbildung 8: Bewertungen der Fotos von 50 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 291 Bewertungen berücksichtigt.

Am Tag 7 (Abbildung 8) erhielt Comfeel® Plus mit 143 von 291 Bewertungen die meisten positiven Beurteilungen. Dies entspricht einer Prozentzahl von 49,14%, also knapp der Hälfte der für diesen Tag abgegeben Bewertungen.

Die mit Imlan® Creme Pur behandelten Laserabrasionen verzeichneten gegenüber dem 1. Tag einen deutlichen Verlust an positiven Evaluationen. Am Tag 7 bekam die Creme lediglich 36,94% der für diesen Tag abgegebenen Beurteilungen, was einer absoluten Zahl von 107,5 positiven Beurteilungen entspricht.

Auch die unbehandelte Kontrolle verschlechterte sich gegenüber Tag 1. Sie bekam nur 13,92%, also 40,5 positive Einschätzungen.

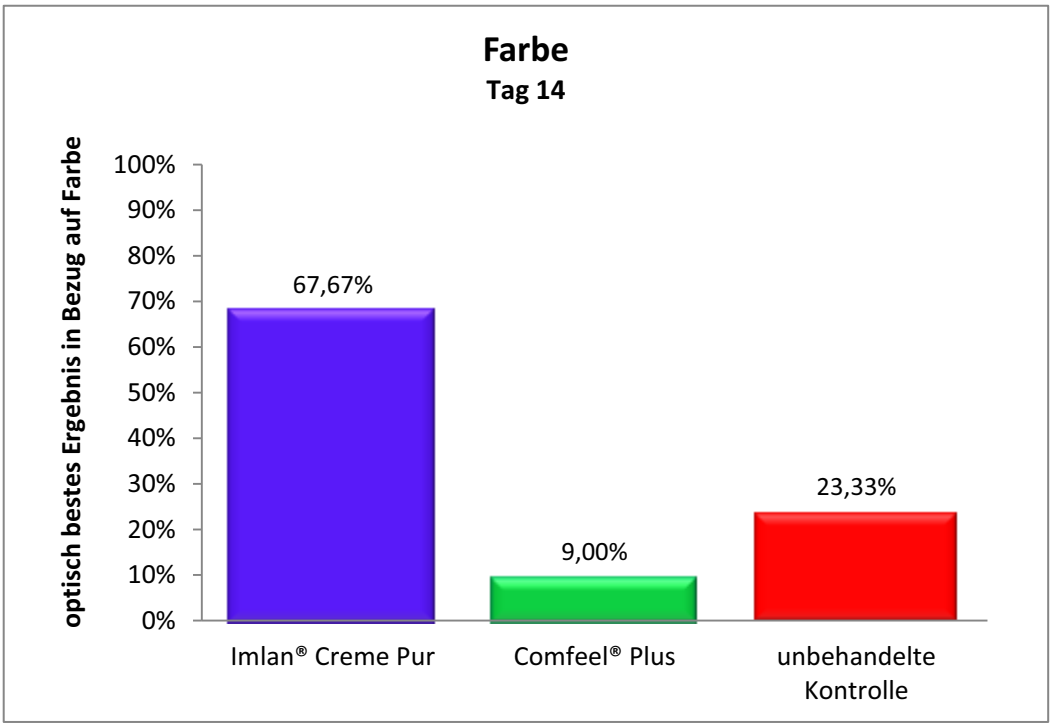


Abbildung 9: Bewertungen der Fotos von 50 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 300 Beurteilungen berücksichtigt.

Am Tag 14 (Abbildung 9) hat sich die Verteilung der Bewertungen gegenüber Tag 7 deutlich verändert. Die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabtragungen haben mit nun 67,67%, also mehr als 2/3 aller Zustimmungen dieses Tages, eindeutig die „optisch besten Ergebnisse in Bezug auf Farbe“ erzielt. Dies entspricht einer absoluten Zahl von 203 Beurteilungen von insgesamt 300 abgegebenen Bewertungen und ist der höchste Wert, der in dieser Studie bei der Einschätzung der Farbe überhaupt erreicht wurde.

An 2. Stelle liegt mit großem Abstand die unbehandelte Kontrolle: In 70 Fällen, also 23,33%, war die unbehandelte Kontrolle der „neutralen Haut in Bezug auf Farbe am ähnlichsten“.

Nachdem Comfeel® Plus am Tag 7 das beste Ergebnis erzielt hat, bildet die Folientherapie am Tag 14 mit 9% das Schlusslicht. Nur 27-mal erzielten mit Comfeel® Plus behandelte Laserabrasionen die Beurteilung „optisch beste Ergebnis in Bezug auf Farbe“.

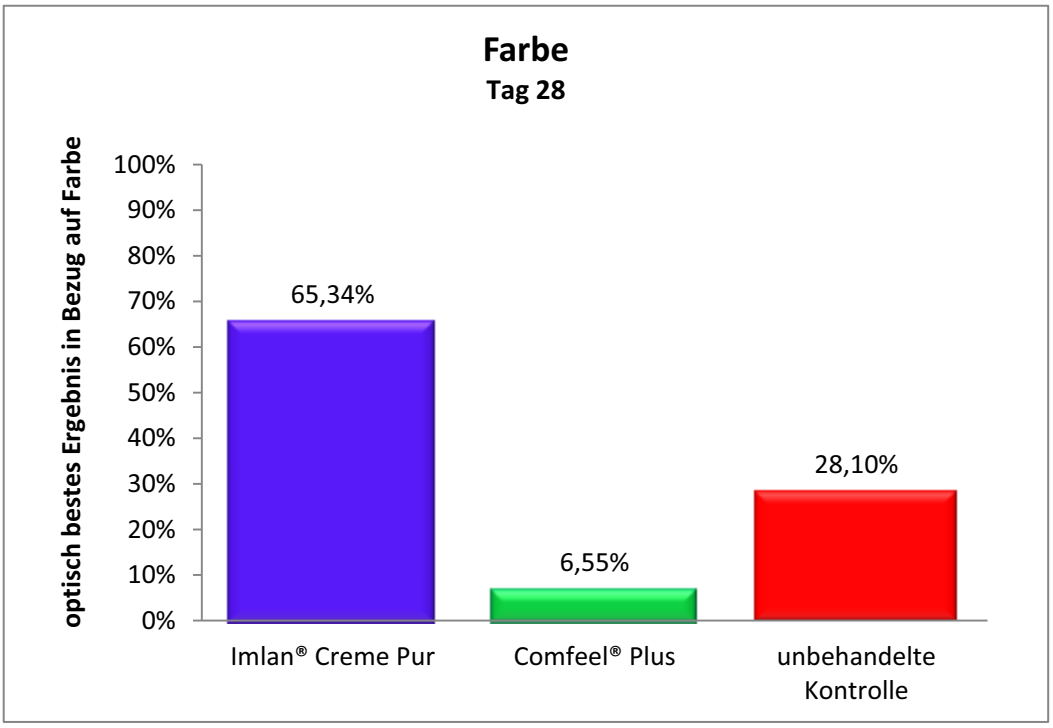


Abbildung 10: Bewertungen der Fotos von 49 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 290 Beurteilungen berücksichtigt.

Die Verteilung der Bewertungen am Tag 28 (Abbildung 10) hat sich gegenüber der Verteilung am Tag 14 nur geringfügig verändert. Sowohl Imlan® Creme Pur als auch Comfeel® Plus haben einige Zustimmungen an die unbehandelte Kontrolle verloren. Von den 290 abgegeben Einschätzungen wurden die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabtragungsflächen 189,5-mal als „der neutralen Haut in Bezug auf Farbe am ähnlichsten“ bezeichnet. Imlan® Creme Pur erzielte mit 65,34% demnach, trotz des geringfügigen Verlusts an positiven Beurteilungen, noch immer das beste Ergebnis am Tag 28. An zweiter Stelle folgt die unbehandelte Kontrolle mit 28,10%. Dies entspricht einer absoluten Zahl von 81,5 positiven Bewertungen.

Wie am Tag 14 erzielten die mit Comfeel® Plus behandelten Hautabtragungsflächen mit 6,55%, absolut 19, das schlechteste Ergebnis. Dies ist von allen bei dieser Untersuchung abgegeben Bewertungen unter dem Gesichtspunkt der Farbe das schlechteste Ergebnis überhaupt.

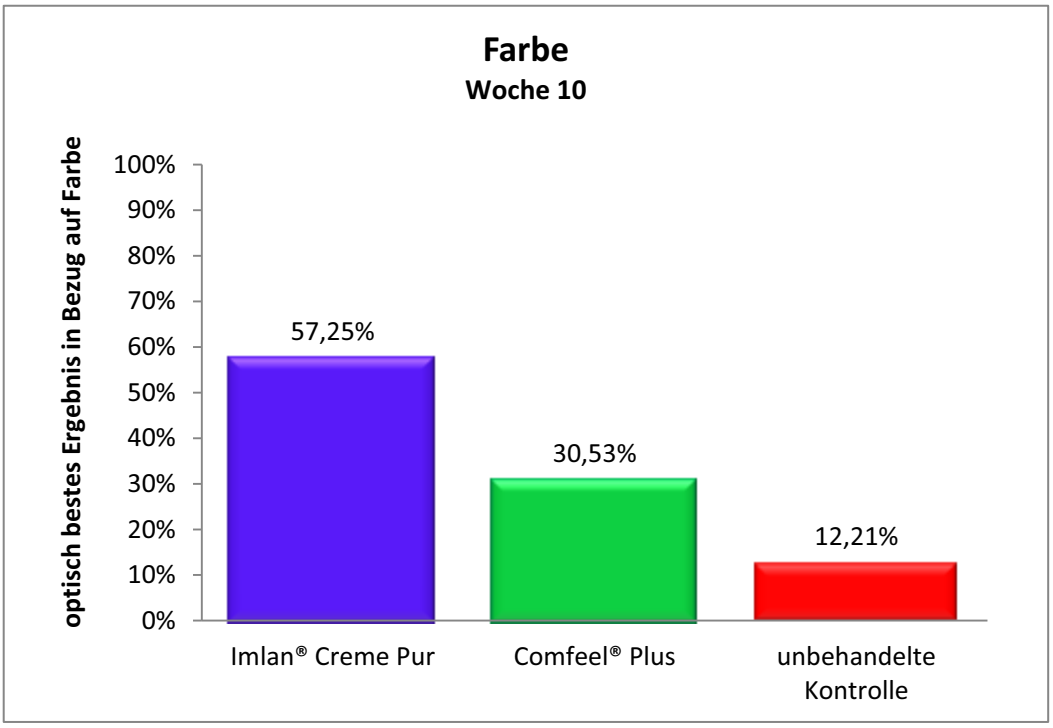


Abbildung 11: Bewertungen der Fotos von 23 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 131 Beurteilungen berücksichtigt.

Bei der Langzeituntersuchung in der Woche 10 (Abbildung 11) von 23 zufällig ausgewählten Probanden zeigt sich gegenüber dem Tag 28 eine Veränderung in der Grafik. Die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabtragungen erhielten erneut in der Mehrheit der Fälle die Bewertung „neutraler Haut in Bezug auf Farbe am ähnlichsten“. Die Creme erhält 57,25%; dies entspricht 75 von insgesamt 131 Bewertungen. Gegenüber Tag 28 hat Imlan® Creme Pur 8,09%-Punkte positive Bewertungen an Comfeel® Plus verloren.

Bei diesem Beobachtungstermin finden sich an zweiter Stelle die mit Comfeel® Plus behandelten Hautabtragungen. Diese haben sowohl positive Beurteilungen von Imlan® Creme Pur als auch von der unbehandelten Kontrolle gegenüber Tag 28 gewonnen. 40-mal, was 30,53% entspricht, erhielt eine folienbehandelte Laserabrasion die Bewertung „neutraler Haut in Bezug auf Farbe am ähnlichsten“. Die Differenz zwischen dem Imlan® Creme Pur-Block in der Grafik und dem Comfeel® Plus-Block ist somit bei der Langzeituntersuchung gegenüber dem Tag 28 deutlich kleiner geworden.

Das Schlusslicht an diesem Beobachtungstermin bildet die unbehandelte Kontrolle. Sie erhielt nur 12,21% positive Bewertungen. Dies entspricht einer absoluten Zahl von 16.

5.2 Texturähnlichkeit der Reepithelialisierung

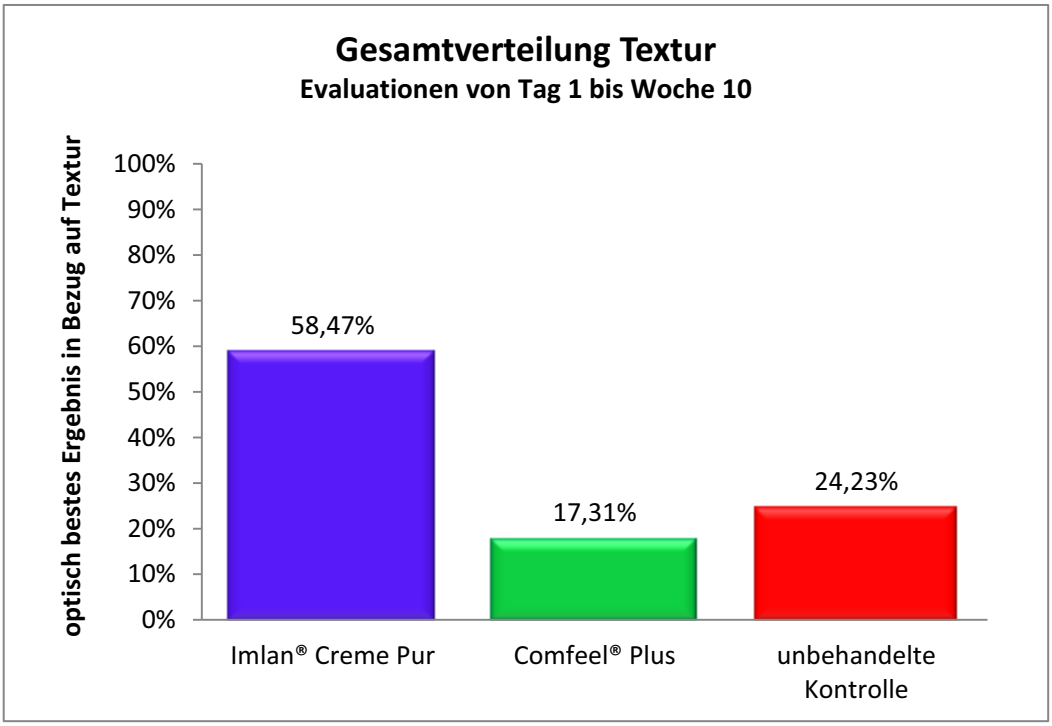
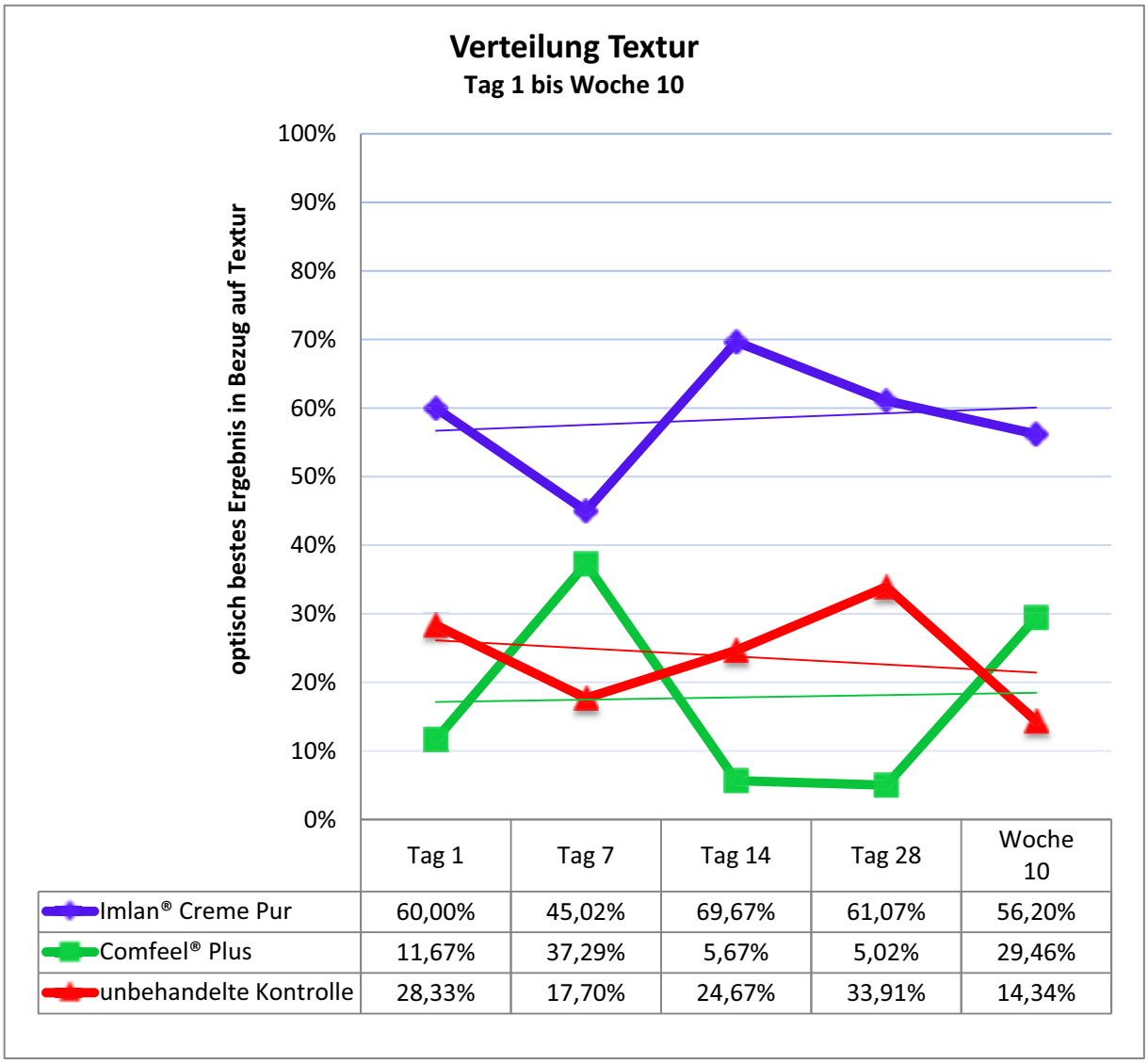


Abbildung 12: Bewertungen der Fotos von 50 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden 1069 Beurteilungen berücksichtigt.

Die Abbildung 12 zeigt die Gesamtverteilung der Bewertungen durch 6 neutrale Betrachter in Bezug auf Textur. Analog zur Bewertung der Farbe wurden auch hier alle Einschätzungen für die Fotos von 50 Probanden von Tag 1 bis einschließlich der Woche 10 berücksichtigt. Dies ergibt eine Gesamtzahl von 1069 Bewertungen.

Die y-Achse zeigt den prozentualen Anteil der Bewertungen der Fotos der Hautabtragungen an, auf die die Bewertung „optisch bestes Ergebnis in Bezug auf Textur“ bzw. „neutraler Haut in Bezug auf Textur am ähnlichsten“ zutrifft. Auf der x-Achse sind die Behandlungsmethoden aufgeführt.

Bei dieser Zusammenfassung aller Werte für die Textur zeigt sich in der Grafik eine deutliche prozentuale Überlegenheit von Imlan® Creme Pur gegenüber Comfeel® Plus und der unbehandelten Kontrolle. Die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabtragungen haben mit 58,47% mehr als die Hälfte aller positiven Bewertungen erhalten. Dies entspricht einer absoluten Zahl von 625. An zweiter Stelle befinden sich mit 24,23%, also 259 Einschätzungen, die unbehandelten Kontrollen. Das schlechteste Gesamtergebnis erzielte die Behandlung mit Comfeel® Plus. Die Folientherapie Comfeel® Plus erhielt nur 185 (17,31%) positive Bewertungen.



	Tag 1	Tag 7	Tag 14	Tag 28	Woche 10
Imlan® Creme Pur	60,00%	45,02%	69,67%	61,07%	56,20%
Comfeel® Plus	11,67%	37,29%	5,67%	5,02%	29,46%
unbehandelte Kontrolle	28,33%	17,70%	24,67%	33,91%	14,34%

Abbildung 13: Bewertungen der Fotos von 50 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden 1069 Beurteilungen berücksichtigt.

Die Abbildung 13 zeigt die Verteilung aller 1069 Bewertungen durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden alle Bewertungen der Fotos der Hautabtragungen berücksichtigt, die an den Beobachtungsterminen Tag 1, 7, 14 und 28 sowie Woche 10 für die 50 Probanden abgegeben wurden.

An der y-Achse ist der prozentuale Anteil der Fotos aufgetragen, die die Bewertung „neutraler Haut in Bezug auf Textur am ähnlichsten“ bekommen haben. An der x-Achse sind die jeweiligen Beobachtungstermine aufgetragen. Die Farben der Kurven zeigen die Behandlungsmethoden an.

Unter der Behandlung mit Imlan® Creme Pur ergibt sich ein schwach ansteigende lineare Trendlinie, die sich oberhalb von 50% befindet. Abgesehen von Tag 7 befinden sich alle Einzelwerte oberhalb von 50%. Die Kurve beginnt am Tag 1 mit 60% und erreicht dann am Tag

7 ihren Tiefstwert, der bei 45,02% liegt. Es folgt am Tag 14 der Höchstwert der Kurve mit 69,67%. Dies ist gleichzeitig der höchste Wert bei der Beurteilung der Textur überhaupt. Anschließend ist die Kurve bis zum Ende der Studie in der Woche 10 durch einen Abfall gekennzeichnet. Hier erreicht die Imlan® Creme Pur-Kurve einen Wert von 56,20%.

Die lineare Trendlinie der Comfeel® Plus-Kurve liegt unterhalb von 20% und zeigt einen sehr schwachen Anstieg. Sie beginnt am Tag 1 mit 11,67%, steigt dann am Tag 7 auf ihren Höchstwert von 37,29% an. Dann fällt die Kurve stark ab und erreicht am Tag 28 ihren Tiefstwert von 5,02%. Dieser Wert ist der geringste Wert bei der Einschätzung der Textur in dieser Studie überhaupt. Anschließend steigt die Kurve bei der Langzeitkontrolle in der Woche 10 wieder an. Hier erreicht sie 29,46%

Bei der unbehandelten Kontrolle ergibt sich eine absteigende Trendlinie, die unterhalb von 30% liegt. Mit Ausnahme des Tags 28 finden sich alle Werte unterhalb von 30%. Die Kontrollkurve beginnt am Tag 1 mit 28,33%. Am Tag 7 fällt sie auf 17,70% ab. Anschließend steigt die Kurve an und erreicht am Tag 28 ihren Höchstwert von 33,91%. Es folgt ein Abfall der Kurve in der Woche 10 auf den schlechtesten Wert der unbehandelten Kontrolle von 14,34%.

Die Grafik zeigt, dass die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabtragungen an allen Beobachtungsterminen die Mehrheit der Bewertungen unter dem Kriterium der „neutralen Haut in Bezug auf Textur am ähnlichsten“ bzw. „optisch bestes Ergebnis in Bezug auf Textur“ erreicht. Mit Ausnahme des Tages 7 überschreiten alle Werte 50%. An zweiter Stelle befindet sich die unbehandelte Kontrolle, deren Kurve keine großen Ausschläge nach oben oder unten aufweist - der Höchstwert liegt bei 33,91% und der Tiefstwert bei 14,34%. Am schlechtesten wurde die Textur unter der Behandlung mit Comfeel® Plus beurteilt. Die Kurve, die sich mit Ausnahme des Tages 7 unterhalb von 30% befindet, zeigt ausgeprägte Schwankungen. Besonders auffällig ist die sehr geringe Anzahl an positiven Bewertungen am Tag 14 und 28.

Die Abbildungen 14 bis 18 zeigen die Bewertungen der einzelnen Beobachtungstermine. An der y-Achse sind die Gesamtbewertungen der mit den verschiedenen Methoden therapierten Hautabtragungen für den jeweiligen Termin aufgetragen. Bewertungskriterium war das „optisch beste Ergebnis in Bezug auf Textur“, das heißt, welche Laserabrasionen der „neutralen Haut in Bezug auf Textur am ähnlichsten“ waren. An der x-Achse sind die in der Studie angewendeten Methoden der Behandlung der Laserabrasionen aufgeführt.

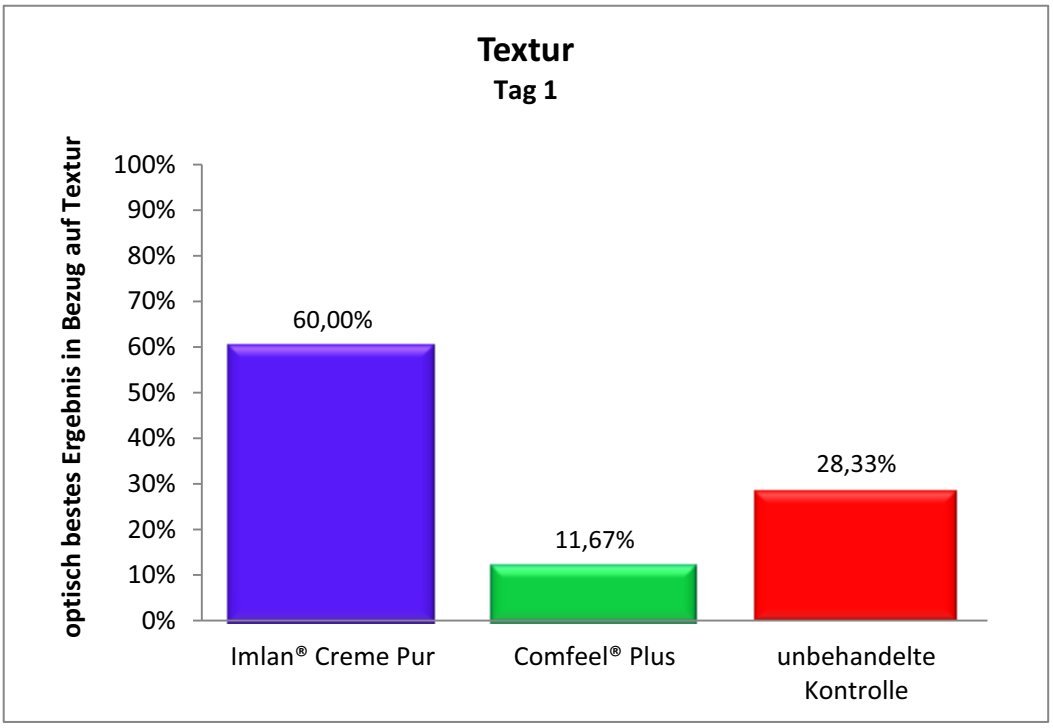


Abbildung 14: Bewertungen der Fotos von 10 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 60 Beurteilungen berücksichtigt.

Am Tag 1 (Abbildung 14) erhielt die mit Imlan® Creme Pur behandelte Laserabrasion mit 36 von 60 Beurteilungen 60% der Bewertungen des Tages 1. Damit lag die eindeutige Mehrheit der positiven Bewertungen bei der mit Imlan® Creme Pur behandelten Laserabrasionen.

An zweiter Stelle befindet sich die unbehandelte Kontrolle. Mit einem Anteil von 28,33% wurde die unbehandelte Kontrolle als der „neutralen Haut in Textur am ähnlichsten“ bewertet. Dies entspricht einer absoluten Zahl von 17.

Die wenigsten positiven Einschätzungen erhielt die mit Comfeel® Plus behandelten Hautabtragungen. Sie bekam 11,67% positive Beurteilungen; dies entspricht einer absoluten Zahl von 7 Bewertungen.

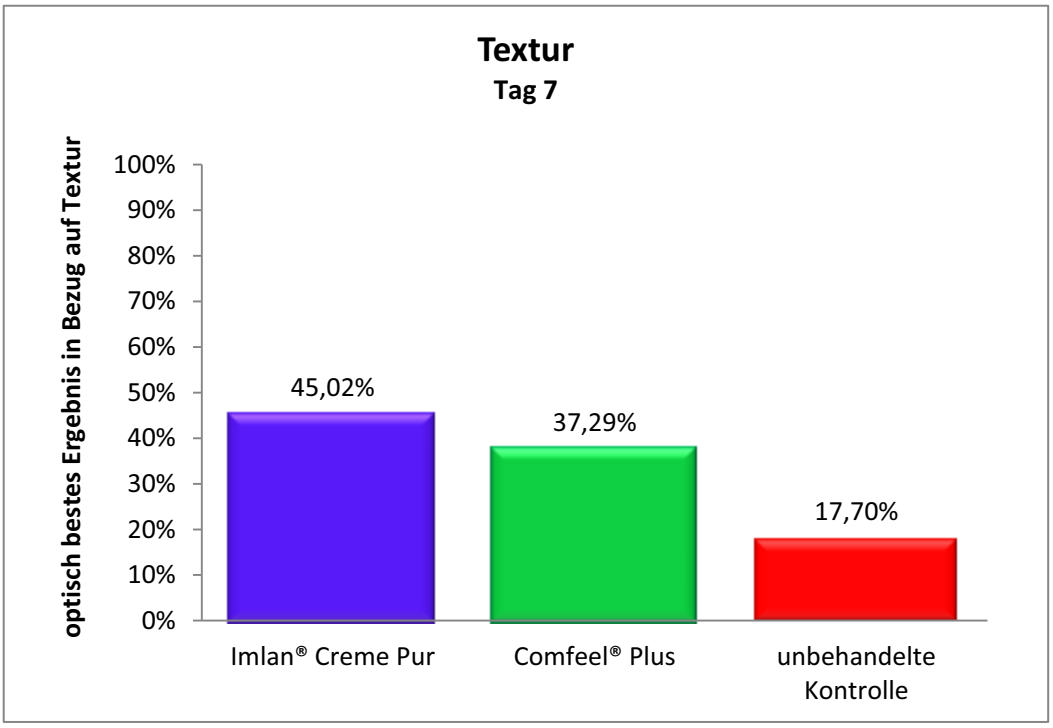


Abbildung 15: Bewertungen der Fotos von 50 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 291 Beurteilungen berücksichtigt.

Am Tag 7 (Abbildung 15) verliert Imlan® Creme Pur positive Bewertungen an Comfeel® Plus. Dennoch erhält sie mit 45,02% aller Einschätzungen dieses Tages die meisten positiven Beurteilungen. Diese entsprechen 131 Beurteilungen von 291 insgesamt.

An zweiter Stelle befindet sich am Tag 7 Comfeel® Plus. Die Comfeel® Plus-Säule gewinnt an diesem Tag als einzige positive Bewertungen. Mit 37,29% hat sie einen Zuwachs von 25,62%-Punkten. Absolut wurden 108,5-mal eine mit Comfeel® Plus-Folie behandelte Laserabrasion als „optisch bestes Ergebnis in Bezug auf Textur“ gewählt.

Die wenigsten positiven Bewertungen erhält die unbehandelte Kontrolle, nämlich 51,5 Beurteilungen. Dies entspricht 17,70%.

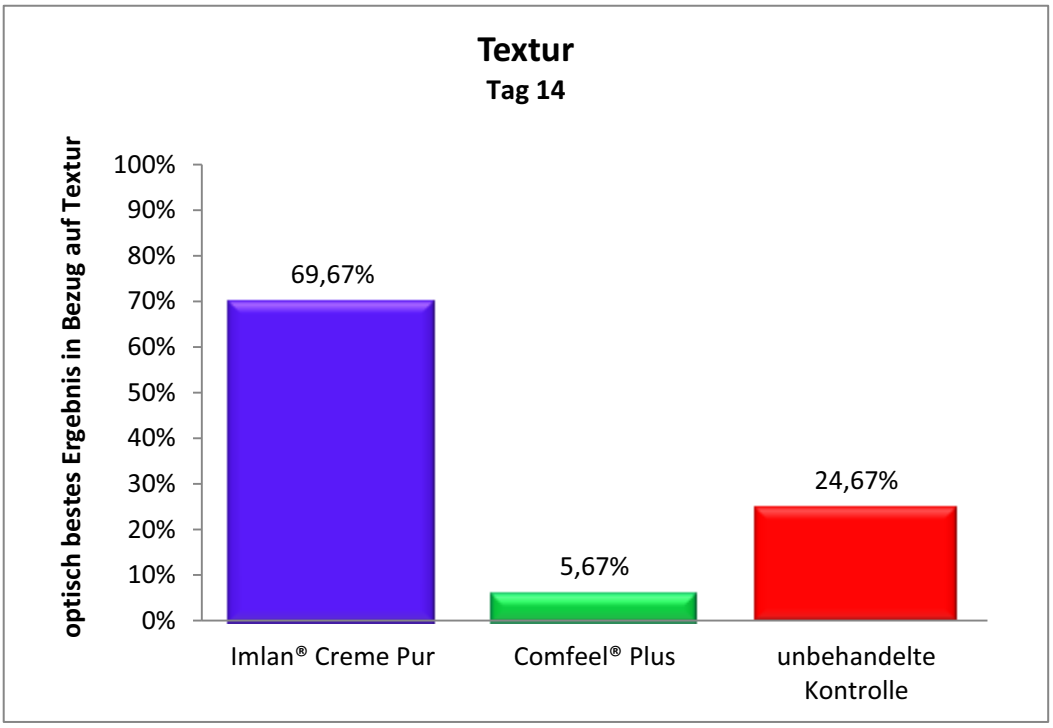


Abbildung 16: Bewertungen der Fotos von 50 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 300 Beurteilungen berücksichtigt.

Die Abbildung 16 zeigt die Verteilung der Bewertungen am Tag 14. Gegenüber dem Tag 7 haben die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabtragungen wieder deutlich häufiger das „optisch beste Ergebnis in Bezug auf Textur“ erzielt. Der Prozentsatz liegt bei 69,67%, entsprechend 209 von 300 positiven Bewertungen. Dies ist der unter dem Kriterium „Textur“ höchste erreichte Wert überhaupt.

Mit Abstand folgt wie schon am Tag 1 die unbehandelte Kontrolle mit 24,67%. Dies entspricht einer absoluten Zahl von 74 positiven Beurteilungen.

Das Schlusslicht bildet am Tag 14 Comfeel® Plus mit absolut 17 positiven Bewertungen, also 5,67%. Die Folientherapie hat sowohl positive Beurteilungen an Imlan® Creme Pur als auch an die unbehandelte Kontrolle verloren.

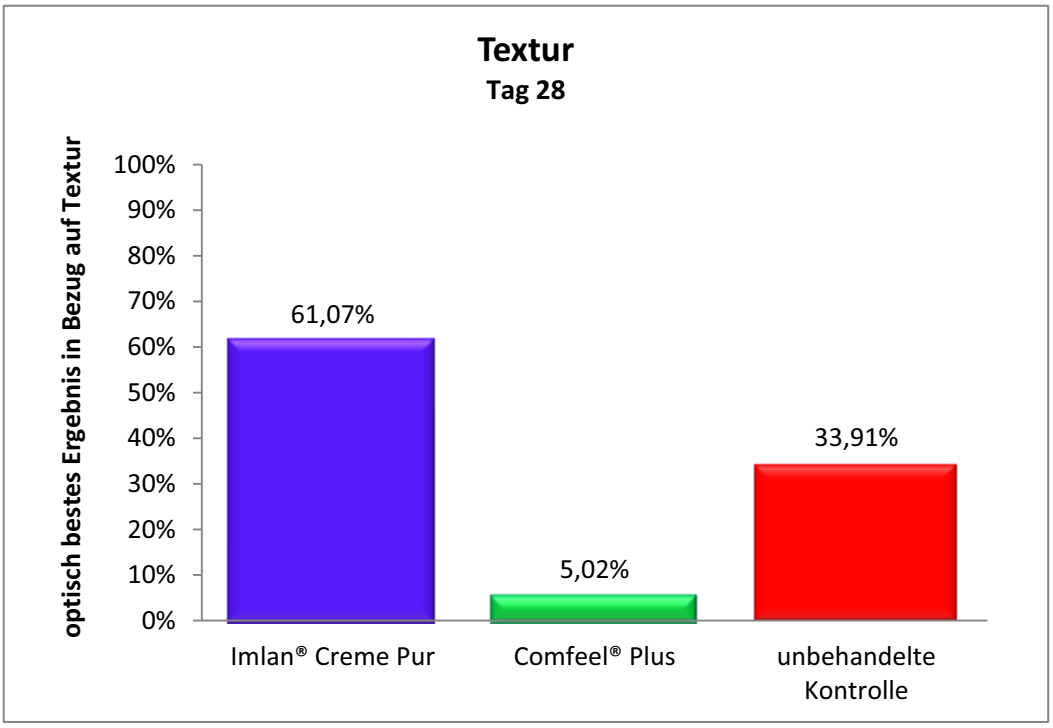


Abbildung 17: Bewertungen der Fotos von 49 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 289 Beurteilungen berücksichtigt.

Wie am Tag 14 (Abbildung 16) haben die mit Imlan® Creme Pur behandelten Laserabrasionen auch am Tag 28 am häufigsten das Kriterium der „neutralen Haut in Bezug auf Textur am ähnlichsten“ erreicht, die unbehandelte Kontrolle befindet sich erneut an zweiter und Comfeel® Plus an dritter Stelle (Abbildung 17).

Die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabtragungen haben einen leichten Verlust an positiven Beurteilungen an die unbehandelte Kontrolle zu vermerken. Von 289 Bewertungen erfüllten die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabtragungen 176,5-mal das Kriterium „optisch bestes Ergebnis in Bezug auf Textur“. Dies entspricht einem Anteil von 61,07%.

Die unbehandelten Kontrolllaserabrasionen haben wie am Tag 14 erneut positive Beurteilungen gewonnen. Es erfüllten 33,91%, also absolut 98 Einschätzungen, dieses Kriterium.

Die mit Comfeel® Plus behandelte Hautabtragungen war am seltensten „der neutralen Haut in Bezug auf Textur am ähnlichsten“. Sie erhielten den niedrigsten Wert überhaupt, nämlich lediglich 5,02% der positiven Bewertungen, was einer absoluten Zahl von 14,5 entspricht.

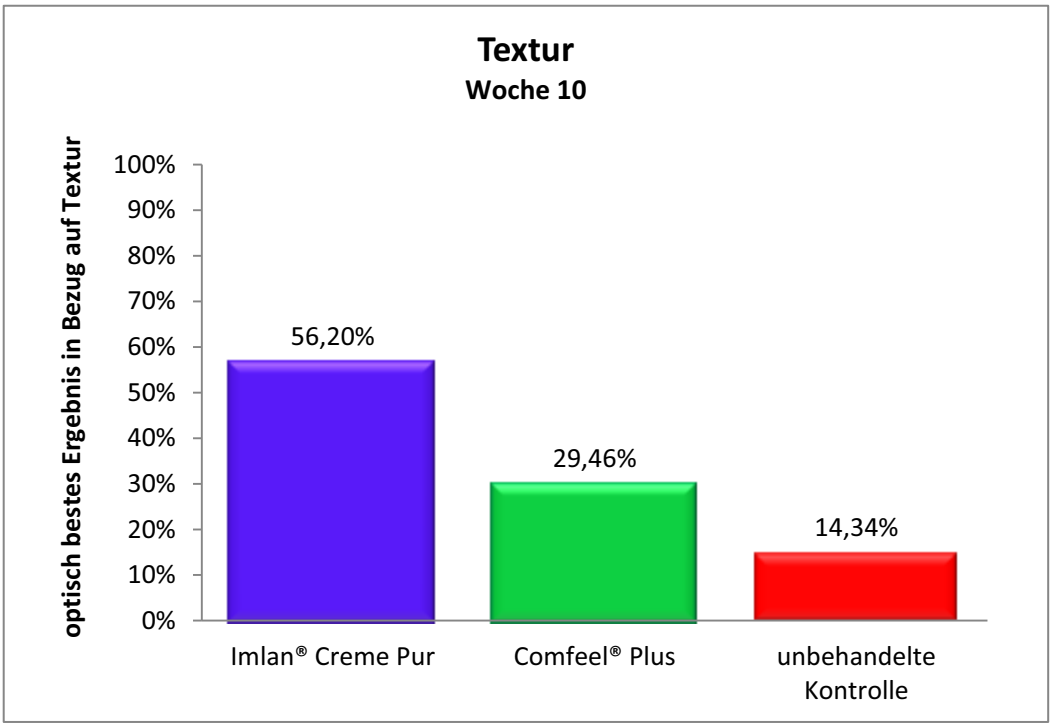


Abbildung 18: Bewertungen der Fotos von 23 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 129 Beurteilungen berücksichtigt.

Bei der Langzeitkontrolle bei 23 zufällig ausgewählten Probanden in der Woche 10 (Abbildung 18) ändern sich die Verhältnisse noch einmal.

Die mit Imlan® Creme Pur versorgten Hautabtragungen haben nach wie vor mit 72,5 von insgesamt 129 Beurteilungen (56,20%) die meisten Zustimmungen erhalten. Gegenüber dem Tag 28 haben sie jedoch positive Bewertungen an die mit Comfeel® Plus behandelten Hautabtragungen verloren. Diese haben bei diesem Beobachtungstermin einen deutlichen Zuwachs der positiven Bewertungen auf nun 29,46% zu vermerken. Dies entspricht absolut 38 Zustimmungen.

Die wenigsten positiven Beurteilungen, nämlich 18,5, also 14,34%, erhielt hier die unbehandelte Kontrolle. Auch sie haben an die mit Comfeel®-Folie behandelten Hautabrasionen verloren.

5.3 Einfluss des Geschlechts auf die Reepithelialisierung

Die Abbildung 19 differenziert die Gesamtverteilung der Bewertungen in Bezug auf Farbe nach Geschlecht in Prozent. Als Bezugsgröße wurde die Gesamtzahl der Beurteilungen der Farbe des jeweiligen Geschlechts gewählt, so dass jedes Geschlecht isoliert betrachtet werden kann.

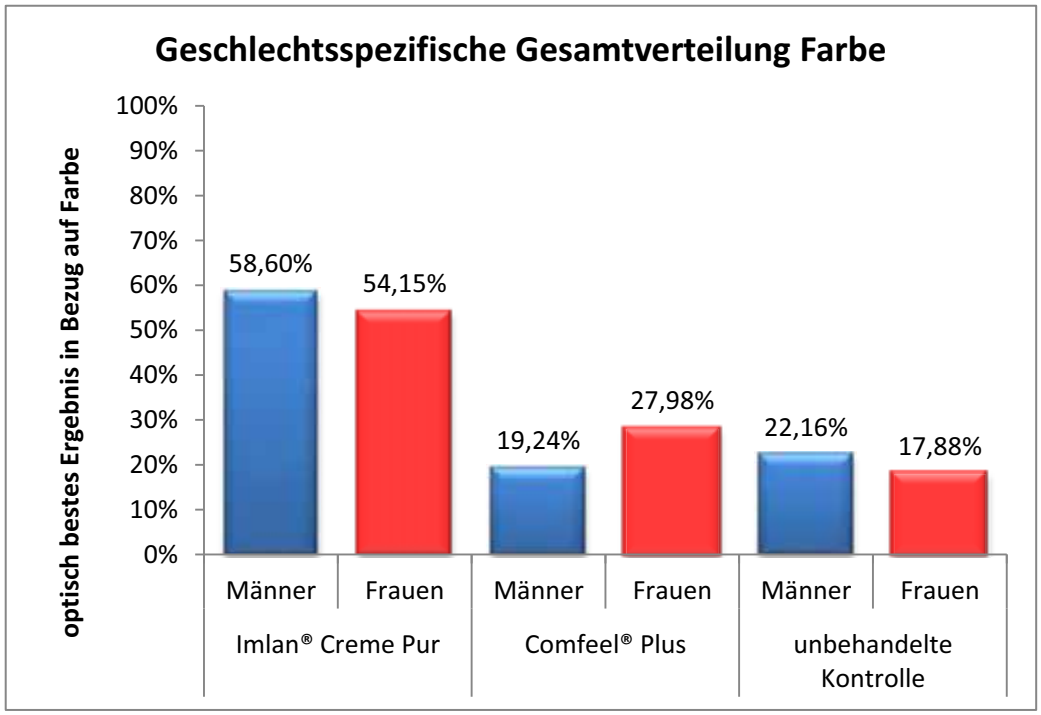


Abbildung 19: Prozentualer Anteil der Gesamtsummen der positiven Bewertungen (Männer: 100% → 686, Frauen: 100% → 386) für das Kriterium „Farbe“ für das jeweilige Geschlecht.

Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen wurden die Hautabrasionen, die mit Imlan® Creme Pur behandelt wurden, am häufigsten als „der normalen Haut in Bezug auf Farbe am ähnlichsten“ bewertet. Beim männlichen Geschlecht fiel das Ergebnis mit 58,60%, (absolut 402 Zustimmungen) geringfügig besser aus als beim weiblichen Geschlecht mit 54,15% (absolut 209 positive Beurteilungen).

Bei den Frauen erzielte Comfeel® Plus mit 27,98% (absolut 108 positiven Beurteilungen) das zweitbeste Ergebnis, während bei den Männern die unbehandelte Kontrolle mit 22,16% (absolut 152 Zustimmungen) an zweiter Stelle lag.

Die wenigsten positiven Einschätzungen erhielt bei den untersuchten Frauen die unbehandelte Kontrolle mit 17,88% (absolut 69 Zustimmungen). Bei den Männern war mit lediglich 19,24% (absolut 132 positiven Bewertungen) Comfeel® Plus in Bezug auf Farbe der normalen Haut am ähnlichsten.

Die Abbildung 20 differenziert die Gesamtverteilung der Bewertungen in Bezug auf Textur nach Geschlecht in Prozent. Als Bezugsgröße wurde die Gesamtzahl der Bewertungen der Textur des jeweiligen Geschlechts gewählt, so dass jedes Geschlecht isoliert betrachtet werden kann.

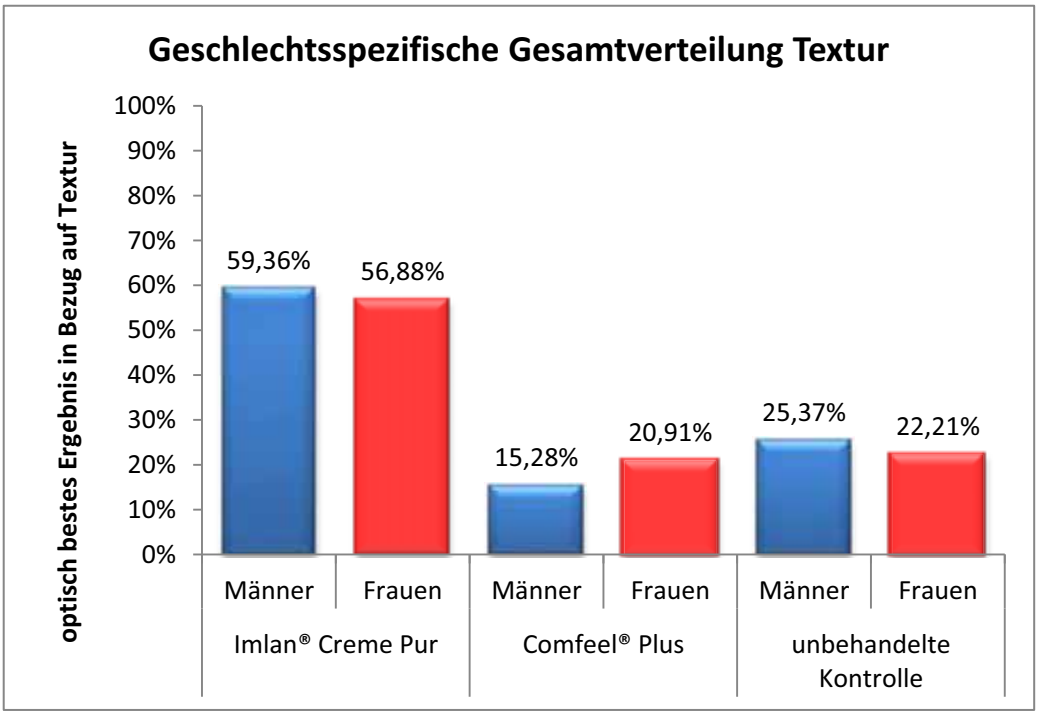


Abbildung 20: Prozentualer Anteil der Gesamtsummen (Männer: 100% → 684, Frauen: 100% → 385) der positiven Bewertungen für das Kriterium „Textur“ für das jeweilige Geschlecht.

Wie beim Kriterium „Farbe“ haben auch bei der Bewertung der Textur der Hautabrasionen sowohl für Frauen als auch für Männer die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabrasionen die Mehrheit der positiven Bewertungen bekommen. Der Anteil der positiven Bewertungen der mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabrasionen der Männer fiel mit 59,36% (absolut 406 Zustimmungen) marginal größer aus als der der Frauen mit 56,88% (absolut 219 Zustimmungen).

An zweiter Stelle folgt für beide Geschlechter die unbehandelte Kontrolle. Auch hier haben die unbehandelten Abrasionen der männlichen Probanden mit 25,37% (absolut 173,5 positive Beurteilungen) geringfügig mehr positive Einschätzungen als die der weiblichen mit 22,21%, (absolut 85,5 Zustimmungen).

Sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Probanden waren insgesamt die mit Comfeel® Plus behandelten Hautabrasionen der normalen Haut am wenigsten ähnlich. Nur 20,91% der Bewertungen der Frauen (absolut 80,5 Zustimmungen) und 15,28% der Bewertungen der Männer (absolut 104,5 Zustimmungen) waren für Comfeel® Plus positiv.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabrasionen bei den Männern als auch bei den Frauen die besten optischen Ergebnisse erzielt haben in Bezug auf Farbe und Textur. Dieses Ergebnis fiel in beiden Fällen bei den Männern etwas besser aus als bei den Frauen.

5.4 Einfluss des Hauttyps auf die Reepithelialisierung

Die Abbildung 21 differenziert die Gesamtverteilung der Bewertungen in Bezug auf Farbe nach den drei Hauttypen Fitzpatrick 1, 2 und 3 in Prozent. Als Bezugsgröße wurde die Gesamtzahl der Beurteilungen der Farbe des jeweiligen Hauttyps gewählt, so dass jeder Hauttyp isoliert betrachtet werden kann.

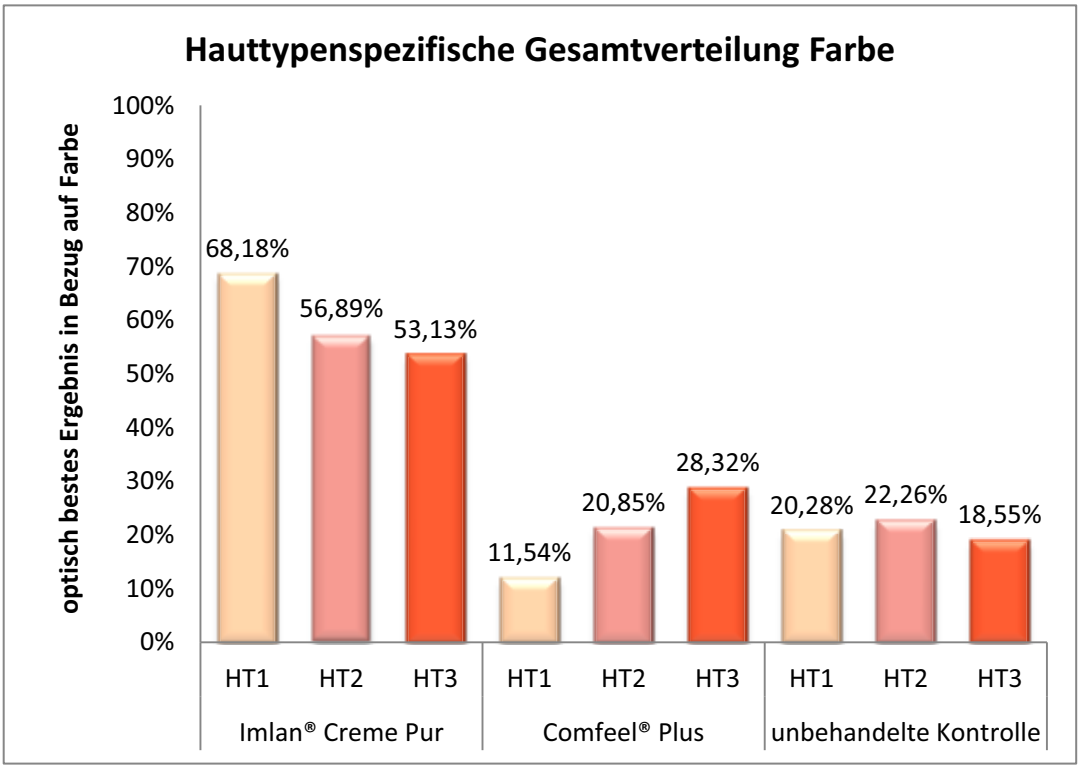


Abbildung 21: Prozentualer Anteil der Gesamtsummen der positiven Bewertungen für das Kriterium „Farbe“ für die jeweiligen Hauttypen (HT)

Bei allen drei Hauttypen erzielte Imlan® Creme Pur bei der Bewertung der Farbe der Reepithelialisierung das beste Ergebnis. Dabei lässt sich aus der Abbildung 21 entnehmen, dass die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabrasionen des Hauttyps 1 (sehr helle und Sonnenbrand-anfällige Haut) mit 68,18% (absolut 97,5 Zustimmungen) den höchsten Wert haben. An zweiter Stelle folgt hier der Hauttyp 2 (helle Haut). Mit 56,89% der positiven Bewertungen (absolut 301,5 Zustimmungen) für diesen Hauttyp liegt er knapp über dem Hauttyp 3 (etwas mehr pigmentierte Haut mit weniger Sonnenbrandgefährdung) mit 53,13% (absolut 212 positive Bewertungen).

Den zweithöchsten prozentualen Anteil der positiven Bewertungen erhielt bei den Hauttypen 1 mit 20,28% (absolut 29 Zustimmungen) und 2 mit 22,26% (absolut 118 positive Bewertungen) die unbehandelte Kontrolle. Für den Hauttyp 3 lag der zweitgrößte Anteil der positiven Bewertungen bei Comfeel® Plus mit 28,32% (absolut 113 Zustimmungen).

Die wenigsten positiven Beurteilungen bekam bei den Hauttypen 1 und 2 Comfeel® Plus. Hauttyp 1 hatte hier nur 11,54% der positiven Beurteilungen (absolut 16,5 Zustimmungen) und Hauttyp 2 20,85% (absolut 110,5 positive Bewertungen). Für den Hauttyp 3 zeigt mit 18,55% (absolut 74 Zustimmungen) die unbehandelte Kontrolle das schlechteste Ergebnis.

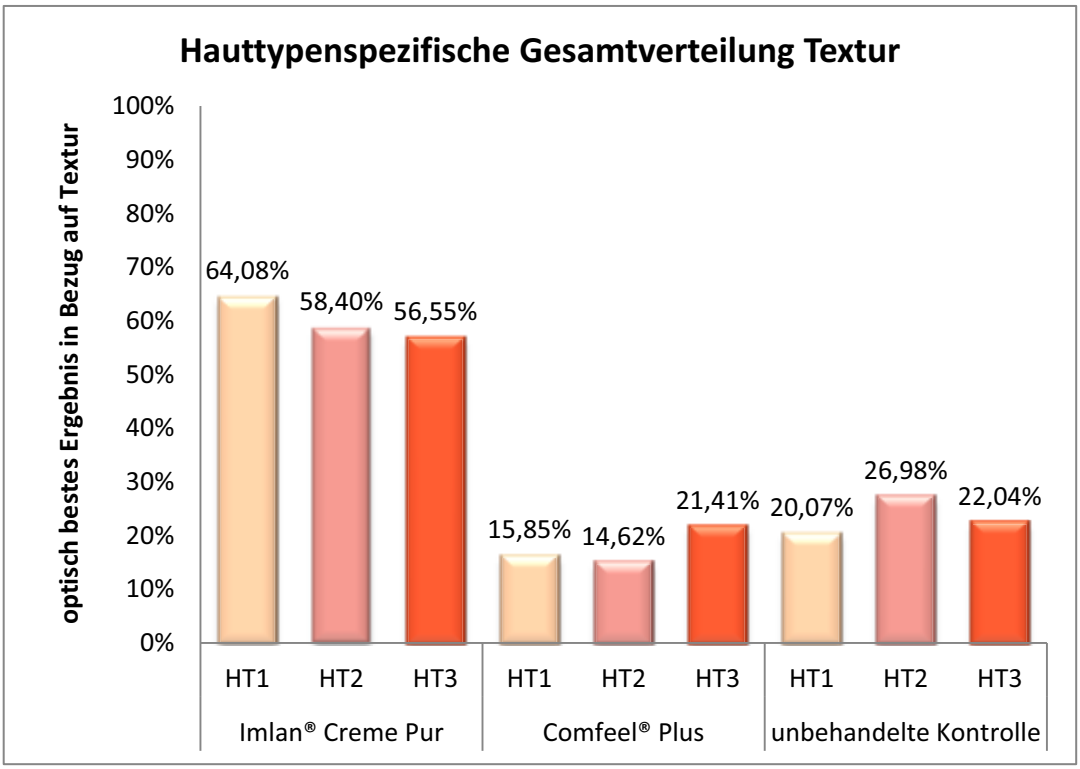


Abbildung 22: Prozentualer Anteil der Gesamtsummen der positiven Bewertungen für das Kriterium „Textur“ für die jeweiligen Hauttypen (HT)

Wie beim Kriterium „Farbe“ ist der prozentuale Anteil der positiven Bewertungen bei den drei Hauttypen für das Kriterium „Textur“ (Abbildung 22) bei Imlan® Creme Pur am größten. Hauttyp 1 hat mit 64,08% (absolut 91 Zustimmungen) die meisten positiven Bewertungen für Imlan® Creme Pur bekommen. Es folgt Hauttyp 2 mit 58,40% (absolut 309,5 Zustimmungen) und Hauttyp 3 mit 56,55% (absolut 224,5 Zustimmungen).

Die zweitmeisten positiven Bewertungen hat bei allen drei Hauttypen die unbehandelte Kontrolle: Hauttyp 2 hat hier von den drei Hauttypen mit 26,98% (absolut 143 Zustimmungen) die meisten positiven Bewertungen. An zweiter Stelle befindet sich mit 22,04% (absolut 87,5 Zustimmungen) Hauttyp 3. Den geringsten prozentualen Anteil bei den unbehandelten Kontrollen hat Hauttyp 1 mit 20,07% (absolut 28,5 positive Beurteilungen).

Bei allen drei Hauttypen hat Comfeel® Plus den geringsten prozentualen Anteil positiver Beurteilungen an den Gesamtstimmen je Hauttyp. Die meisten positiven Bewertungen hat bei dieser Behandlungsmethode Hauttyp 3 mit 21,41% (absolut 85 Zustimmungen). Hauttyp

1 hat mit 15,85% (absolut 22,5 positive Beurteilungen) den zweitgrößten Anteil innerhalb dieser Behandlungsmethode. Einen noch etwas geringeren Anteil positiver Bewertungen hat Hauttyp 2 mit 14,62% (absolut 77,5 Zustimmungen).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle drei Hauttypen durch die Behandlung mit Imlan® Creme Pur die besten Ergebnisse in Bezug auf Farbe und Textur erzielten. Innerhalb der Gruppe der drei Hauttypen zeigte Hauttyp 1 sowohl in Bezug auf Farbe als auch in Bezug auf Textur die optisch beste Reepithelialisierung.

5.5 Unerwünschte Ereignisse im Verlauf der Studie

Im Verlauf der Studie sind keine schwerwiegenden Ereignisse aufgetreten.

In einem Fall kam es bei einer mit Imlan® Creme Pur behandelten Laserabrasion zu einer Follikulitis mit starker Rötung, die zum Abbruch der Behandlung mit Imlan® Creme Pur am Tag 18 führte (Anhang IV zu 5.5, 07/ 05).

Bei fünf Studienteilnehmern kam es zu einer Reaktion der Haut im Bereich der Comfeel®-Folie. Die Haut war sehr glatt und glänzend und durch eine Rötung gekennzeichnet. Einige hatten kleine Bläschen im Bereich der Folie, andere hatten starken Juckreiz oder ein brennendes Gefühl. Bei diesen 5 Teilnehmern (Anhang IV zu 5.5, 02/ 03 (Tag 7), 02/ 05 (Tag 7), 04/ 01 (Tag 14), 04/ 04 (Tag 14), 07/ 05 (Tag 18)) wurde die Behandlung mit Comfeel® Plus beendet, die Behandlung mit Imlan® Creme Pur jedoch fortgesetzt (außer bei Studienteilnehmer 07/ 05).

In einem Fall kam es zu einer Infektion der Laserabrasion unter dem Hydrokolloidverband, die jedoch keine Beendigung der Behandlung erforderte (Anhang IV zu 5.5, 03/ 08 (Tag 7)).

6 Diskussion

6.1 Fehlerquellendiskussion

6.1.1 Probandenauswahl-, Material- und Methodenkritik

6.1.1.1 Probandenzahl und -auswahl

Die Zahl der Probanden dieser Studie (50 Probanden) entspricht der gängigen Zahl von Teilnehmern in vergleichbaren experimentellen Studien. Eine Durchführung der Studie an einer noch größeren Zahl von Probanden erschien nicht sinnvoll in Anbetracht der sich deutlich abzeichnenden Tendenz nach den Eingriffen an und Behandlung von 50 Probanden.

Bei der Bewertung des Probandenguts könnte kritisiert werden, dass es sich um keine homogene Gruppe handelt. Die Anzahl von Männern und Frauen war in dieser Studie nicht gleich hoch und es bestand auch keine Homogenität im Hinblick auf das Alter und die Hauttypen der Probanden. Vergleichbare Studien zeigen jedoch, dass ein Gleichgewicht bei der Anzahl der Geschlechter, ein einheitliches Alter sowie die ausschließliche Untersuchung eines bestimmten Hauttyps bei der Rekrutierung von Probanden nicht generell üblich ist (BARNA ET AL. 2007; HAUSER ET AL. 2007; JÜNGER 2006, online; LØKKEVIK ET AL. 1996 ; MONSTREY ET AL. 2002; NISSEN UND PRIEUR 2006, online)

In der vorliegenden Studie ist darüber hinaus eine Homogenität der Gruppe in Bezug auf Geschlecht, Alter und Haut nachrangig, da der intraindividuelle Vergleich der Wundheilung im Vordergrund steht. Interindividuelle Unterschiede, die unter anderem durch Hauttyp und Geschlecht zustande kommen, wurden in dieser Studie nur als Nebenkriterien betrachtet.

Problempunkt einer experimentellen Studie mit Probandeneinsatz stellt deren Compliance dar. Es ist unmöglich zu kontrollieren, ob alle Studienteilnehmer ihre Hautabtragungen vorschriftsmäßig behandeln. Um die Wahrscheinlichkeit einer guten Compliance zu erhöhen, wurden ausschließlich Probanden mit persönlichem Interesse an der Studie rekrutiert. Die in einigen Studien angewandte Methode des Abwiegens der Präparate-Tuben (HUYKE ET AL. 2009) kam hier nicht zum Einsatz, da sie leicht manipuliert werden kann und deshalb nicht als sinnvoll erachtet wurde.

6.1.1.2 Material

6.1.1.2.1 Prüfpräparat

In der durchgeführten Studie wurde die Wundheilung der Haut nach einer Laserabrasion unter der Behandlung mit Imlan® Creme Pur (Inhaltsstoffe: Betulin, Jojobaöl, Wasser) untersucht. Welcher Bestandteil dieser Betulin-Emulsion für die dargestellten Ergebnisse verantwortlich war, war nicht Gegenstand dieser Untersuchung.

6.1.1.2.2 Vergleichspräparat

Bei dieser Untersuchung wurde die halbfeste Zubereitung Imlan® Creme Pur mit dem Hydrokolloidverband Comfeel® Plus Transparentem Wundverband und mit einer unbehandelten Kontrolle verglichen. Ob Comfeel® Plus auch als Repräsentant für andere Hydrokolloidverbände gesehen werden kann, wurde in dieser Studie nicht getestet.

6.1.1.2.3 CO_2-Laser

In der vorliegenden Studie wurde wie bei einer Durchführung eines Laser Skin Resurfacings ein CO_2-Laser verwendet. Die Einstellung des ultragepulsten CO_2-Lasers entsprach der Einstellung, die bei einem Laser Skin Resurfacing im Gesicht (<500mJoule) verwendet wird (HO ET AL. 1995; HORCH UND DEPPE 2007; LANDTHALER UND HOHENLEUTNER 2005; RUIZ-ESPARAZA 1998; TANZI UND ALSTER 2003). Die Anwendung des Lasers führte interindividuell zu unterschiedlich starken Reaktionen der Haut. Möglicherweise lag die Ursache darin, dass die Haut der Probanden unterschiedlich empfindlich oder dick war. Da die Wundheilung jedoch vor allem intraindividuell beurteilt wurde, sollte diese Tatsache für die Ergebnisse dieser Studie keine Problematik darstellen. Die Wahrscheinlichkeit, dass der CO_2-Laser verantwortlich war, dass es zu interindividuellen starken Reaktionen kam -etwa aufgrund unterschiedlicher Energieabgaben- wird als sehr gering eingestuft, da dieser vor Beginn der Studie gewartet wurde (durch Lumenis Germany GmbH, D- 63303 Dreieich).

6.1.1.2.4 Verbandsmaterial

Ein weiterer Kritikpunkt könnte sein, dass die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabrasionen mit Kompressen abgedeckt werden mussten, um ein versehentliches Abtragen der halbfesten Zubereitung zu vermeiden. Um die Ausgangslage und damit das Ergebnis vergleichbar zu gestalten, wurde auch die unbehandelte Kontrolle mit einer Kompresse bedeckt. Dieses Vorgehen entspricht jedoch nicht der zukünftig geplanten Anwendung von Imlan® Creme Pur in der Klinik: Nach einer Laserabrasion im Gesicht würde lediglich die Betulin-Emulsion aufgetragen werden. Um die Ausgangsbasis dennoch so realitätsnah wie möglich zu halten, wurde ein sehr luftdurchlässiger Verband gewählt aus wenigen Schichten einer Baumwollkompresse. Die Luftdurchlässigkeit ist insofern wichtig,

als Sauerstoff und seine Derivate einen positiven Einfluss auf die Wundheilung haben können: Es besteht einerseits ein bakterizider Effekt, andererseits wird in einer Wunde hierdurch die Angiogenese angeregt und die Genexpression für Wachstumsfaktoren reguliert (SEN ET AL. 2002). Die Epithelialisierung wird gefördert (SCHIRK UND WALTER 1994).

Störend und unangenehm war für die Probanden, dass bei einigen von ihnen unerwünschte Hautreaktionen auf das Pflasterband Leukosilk® auftraten, die bei 8 Probanden (16%) über eine leichte Rötung hinaus gingen und sich neben Rötung auch in Juckreiz, Brennen und leichten Parakeratosen äußerten. Das Pflaster und somit auch die Hautreaktionen befanden sich außerhalb der Hautabtragungen. Eine Beeinflussung der Wundheilung kann dennoch nicht ausgeschlossen werden. Diese hätte aber auf alle drei Hautabrasionen ein ähnliches Ausmaß, da der Pflaster-Hautläsion-Abstand bei allen drei Hautabtragungen in etwa gleich war.

6.1.1.2.5 Beleuchtung

Die Aufnahme der Fotos sollte unter standardisierten Bedingungen stattfinden, um die Hautabtragungen auf den Fotografien optimal vergleichen zu können. Die Standardisierung der Lichtverhältnisse gestaltete sich jedoch als schwierig: In Vorversuchen stellte sich heraus, dass die Verwendung von Blitzlicht bei der zur Verfügung stehenden Kamera zu einer Reflexion des Blitzlichts und Überbelichtung führte. Die Fotografien bei der ausschließlichen Verwendung des im Untersuchungsraum verfügbaren Halogen-Deckenlichts wurden zu dunkel. Bei weiteren Testfotos wurde eine Zahnarztlampe benutzt. Problematisch waren dabei die Schattenwürfe. Das beste Ergebnis, dass dann auch in den Hauptversuchen seine Anwendung fand, war die Kombination des diffusen Lichts eines Röntgenbildbetrachters auf der Stufe II mit dem Halogen-Deckenlicht. Dennoch erschienen die Lichtverhältnisse durch das sich ändernde einfallende Tageslicht auf den Fotos nicht exakt identisch. Durch ein nachträgliches Angleichen der Helligkeit und der Farbstiche konnte eine Vergleichbarkeit der Aufnahmen der Wunden jedoch ermöglicht werden.

6.1.1.3 Methodik

6.1.1.3.1 Beurteilungsmethoden

Im Verlauf des Vorversuchs kam die Frage nach der Notwendigkeit von objektiven Bewertungsmethoden auf, wie sie auch in anderen Studien verwendet wurden (HAUSER ET AL. 2007). Zur Diskussion standen die Anwendung eines Laserscans zur Bestimmung der Wundtiefe, ein fotooptischer Flächenscan (Planemetrie), mikrobiologische Hautabstriche und das Messen des transepithelialen Wasserverlusts. In dieser Studie entschied man sich letztendlich bewusst gegen diese Beurteilungsverfahren, da der Untersuchungsschwerpunkt

der vorliegenden Studie im Bereich der Ästhetik lag und die oben genannten Messmethoden eine andere Zielsetzung verfolgen.

In der vorliegenden Studie beschränkte man sich deshalb, neben der Befragung der Probanden, auf eine Beurteilung der Laserabrasionen anhand von üblicherweise angewandten klassischen Kriterien zur Wundbeurteilung (BARNA ET AL. 2007; HAUSER ET AL. 2007), wie zum Beispiel Ausmaß von Granulation, Epithelialisierung und Größe der Wunde etc. (LANG UND RÖTHEL 2009; LIPPERT UND PIATEK 1999), um von diesen Kriterien indirekt auf die Ästhetik schließen zu können. Im Verlauf der Studie stellten sie sich jedoch als wenig aussagekräftig heraus, da die Laserabrasionen für die Verwendung zu klein und zu oberflächlich waren. Diese Kriterien sind anscheinend nur zur Beurteilung schwerer Wunden geeignet. Problematisch erwies sich auch der Vergleich der Wundfarbe mit der Erythemskala. Die Farben der Skala waren den Farben der Hautabrasionen nicht eindeutig zuzuordnen, so dass sich kein klares Ergebnis abzeichnete.

Darüber hinaus zeigte sich, dass die Anwendung ausschließlich messbarer Bewertungskriterien in der ästhetischen Medizin eine unzureichende Aussagekraft hat, da die Bewertung des Ergebnisses immer vom Blickwinkel des Betrachters abhängig ist (FRIEDMAN ET AL. 2002; FUJIMURA ET AL. 2007; LAGARDE ET AL. 2001).

Als weitaus sinnvoller erwies sich deshalb die direkte Befragung neutraler Betrachter nach der Ästhetik der Hautabrasionen. Der subjektive Faktor, der Ausdruck findet in der Frage „Was ist schön?“, lässt sich jedoch nicht in Einklang bringen mit den Anforderungen einer wissenschaftlichen Studie, bei der die Vergleichsuntersuchungen der ästhetischen Resultate eine zentrale Rollen spielen. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie die Frage „Was ist schön?“ ersetzt durch die Frage „Was ist der normalen Haut am ähnlichsten?“. Damit wurde versucht, die Studienergebnisse zu objektivieren und Vergleichbarkeit herzustellen, ohne das Auge des Betrachters zu vernachlässigen.[5]

6.1.1.3.2 Durchführung der Studie

In dieser Studie ging es darum, Imlan® Creme Pur auf die Wirksamkeit nach einem ästhetisch-lasermedizinischen Eingriff zu testen. Auf einen in einigen anderen Studien durchgeführten Epikutantest, zur Abklärung von Allergien auf das Prüfpräparat, wurde hier

[5] In einer aktuellen Veröffentlichung wird die Anwendung der ANA-scale (aesthetic numeric analogue scale) als sinnvolles Instrument für die Beurteilung ästhetischer Resultate in der Ästhetischen Chirurgie beschrieben. Die ANA-scale soll durch Transformation der verbalen und subjektiven Beurteilung der Ästhetik in Zahlen vor und nach einem ästhetischen Eingriff eine objektive, reproduzierbare, standardisierte und international einheitliche Beurteilung von Resultaten ästhetischer Eingriffe ermöglichen (FUNK ET AL. 2011). Eine Anwendung dieser Methode in der vorliegenden experimentellen Studie wäre allerdings nicht möglich gewesen, weil die Probanden beschwerdefrei waren.

verzichtet, da das Produkt bereits nach internationalen Kriterien toxikologisch, sicherheitspharmakologisch und klinisch geprüft wurde und auch bereits auf dem Markt zu erwerben ist (Birken GmbH). Die Vorgehensweise bei der vorliegenden Studie orientierte sich weitgehend an dem Prüfplan für Imlan® Creme Pur (METELMANN, Universitätsklink Greifswald, persönliche Mitteilung 2009).

Für die Durchführung der Studie wurde nicht, wie üblich (BARNA ET AL. 2007; LØKKEVIK ET AL. 1996; MONSTREY ET AL. 2002; ZIENICKE ET AL. 1993), ein einfach- oder doppelblindes Studiendesign angewandt. Dies war nicht möglich, da Imlan® Creme Pur von dem Vergleichspräparat Comfeel® Plus optisch einfach zu unterscheiden ist. Die Bewertung der Wundheilungsverhältnisse dagegen wurde jedoch in einem Blindversuch, in einem sogenannten Box-Test, durch 6 neutrale Betrachter durchgeführt.

Bei dieser Studie wurden drei Hautläsionen je Studienteilnehmer gesetzt. Davon wurde nur eine mit Imlan® Creme Pur behandelt. Von den übrigen zwei Hautläsionen wurde je eine mit dem Vergleichsprodukt therapiert und eine unbehandelt beobachtet. Diese Vorgehensweise, bei der das Testprodukt mit einem anderen Produkt, bzw. einer „Nicht-Behandlung“, verglichen wird, um eine Wirksamkeit festzustellen, ist üblich und wird auch in anderen Studien analog angewandt (BARNA ET AL. 2007; CERBURKOVAS ET AL. 2001; HAUSER ET AL. 2007; KORTING ET AL. 2004; MONSTREY ET AL. 2002; WOLLINA ET AL. 2004;).

Da es sich bei dieser Studie um ein intraindividuelles Design handelte, konnten Unterschiede bei der Heilung dem Präparat zugeschrieben werden und somit individuelle Faktoren beinahe unberücksichtigt bleiben.

Die Durchführung der Laserabrasionen am Unterarm wirft die Frage auf, ob die Situation am Unterarm mit der Situation im Gesicht vergleichbar ist. Die Literatur dokumentiert, dass der Test von Imlan® Creme Pur am Unterarm einer üblichen Vorgehensweise entspricht. Auch andere Hautcremes, die für das Gesicht vorgesehen sind, insbesondere, wenn dafür wie in dieser Studie eine Traumatisierung der Haut notwendig ist, werden auf der Unterarminnenseite getestet (CERBURKOVAS ET AL. 2001; LEISEN ET AL. 1996; PROKSCH ET AL. 2005, online; WOLLINA ET AL. 2004). Neben der Gesichtshaut befindet sich hier die dünnste und empfindlichste und damit die am besten mit der Gesichtshaut vergleichbare Hautregion (KERSCHNER 2009).

Die Laserabrasionen wurden in einem für derartige Studien häufig gewählten Zeitraum von vier Wochen beobachtet (CERBURKOVAS ET AL. 2001; MAAß 2007; MÜLLER-STEINMANN ET AL. 2008; SCHEMPP ET AL. 2003; ZIENICKE ET AL. 1993*).*

6.1.1.3.3 Auswertung

Die neutrale Beurteilung der optischen Wundheilungsverhältnisse wurde in einem Box-Test ermöglicht. Diese Methode scheint nicht gängig zu sein. In den meisten Studien wird eine neutrale Beurteilung ermöglicht, indem die Studie einfach- oder doppelblind durchgeführt wird (siehe hierzu auch Abschnitt 6.1.1.3.2).

Viele Autoren weisen beim Vergleich von Fotografien auf Schwierigkeiten, Begrenzungen und Trugschlüsse hin (NIAMTU 2004). Ob ein Foto die exakten Wundverhältnisse wiedergibt, kann hinterfragt werden. Unter Umständen sind durch unterschiedliche Schärfe und Lichtverhältnisse in den unterschiedlichen Bereichen der drei Hautläsionen durch die Armwölbung bereits Informationen verloren gegangen.

Der Fachliteratur kann entnommen werden, dass die fotografische Dokumentation in dermatologischen Studien gleichwohl eine große Rolle spielt und eine geeignete Methode ist, um Behandlungserfolge etc. objektiv festzuhalten (BINDSCHEDLER 2007; EMINOVIC ET AL. 2006; FINCH ET AL. 2007; HAUSER ET AL. 2007). In der Lasermedizin stellt der Vergleich von Fotografien vor und nach der Therapie sogar das Standardverfahren der Evaluation dar (NIAMTU 2004).

Ein möglicher Kritikpunkt bei der Durchführung der Tests durch die neutralen Betrachter ist, dass keine Plausibilitätskontrolle durchgeführt wurde. Die Auswahl der Fotos könnte Zufall gewesen sein. Durch die Eindeutigkeit der Ergebnisse jedoch wurde eine Plausibilitätskontrolle in Form einer zweiten Bewertung der Fotos durch jeden Betrachter, als nicht notwendig erachtet.

Bei der Auswertung wurde die Wundheilung unter Imlan® Creme Pur verglichen mit der Wirkung von Comfeel® Plus. Es wurde dabei nicht bestimmt, welche Reepithelialisierung „schön“ aussieht, sondern welche Hautläsion in Relation zu den anderen das beste Ergebnis erzielt das heißt „der normalen Haut am ähnlichsten“ ist. Gerechtfertigt wird diese Art der Bewertung dadurch, dass sie realitätsnah ist. Es ist generell eher ungewöhnlich, eine Hautabtragung, insbesondere wenn sie sehr frisch ist, als ästhetisch ansprechend zu bezeichnen. Entscheidet man sich in der Klinik für einen ästhetischen Lasereingriff, ergibt sich sogleich die Aufgabe, auch die entsprechende Nachbehandlung festzulegen. Voraussichtlich wird die Wahl auf das Verfahren fallen, dass das beste Ergebnis -relativ gesehen- erzielt. Es gibt nicht die Option, sich eine „schöne“ Wundheilung auszusuchen, sondern man nimmt „das kleinste Übel“ in Kauf. Bei der bloßen Betrachtung der Zahlenergebnisse wird deshalb auch nicht deutlich, ob Imlan® Creme Pur wirklich eine „gute“ Reepithelialisierung erzielte oder ob evtl. Comfeel® Plus nur ein besonders schlechtes

Ergebnis erreichte. Die Fotodokumentation ist deshalb erforderlich für eine fundierte Qualitätsbeurteilung der Behandlungsmethoden.

6.2 Ergebniskritik

6.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Wie bereits im Kapitel 5. „Ergebnisse“ beschrieben, fiel das Gesamtergebnis bei beiden Kriterien „Farbe“ und „Textur“ ähnlich aus: Bei dem Kriterium „Farbe“ erhielten die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabtragungen mit 57% die Mehrheit der abgegebenen Stimmen. Die mit Comfeel® Plus behandelten Hautabtragungen folgten an zweiter Stelle mit 22,39%. Die unbehandelte Kontrolle bekam mit 20,62% die geringste Zahl positiver Einschätzungen. Bei dem Kriterium „Textur“ bekam die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabtragungen erneut mit 58,47% die meisten positiven Beurteilungen. Die zweitbeste Bewertung bekam hier die unbehandelte Kontrolle mit 24,23%. Den dritten Platz belegten die mit Comfeel® Plus behandelten Hautabtragungen mit 17,31%.

Wenn man sich die aggregierten Werte beim Kriterium „Farbe“ im Überblick anschaut, wird deutlich, dass bei diesem Kriterium die Trendlinie von Imlan® Creme Pur oberhalb der Trendlinie der unbehandelten Kontrolle und oberhalb der Trendlinie von Comfeel® Plus angesiedelt ist. Betrachtet man jedoch die einzelnen Beobachtungstermine, zeigt sich eine einzige Abweichung, nämlich am Tag 7. Hier haben die mit Comfeel® Plus behandelten Hautabtragungen mehr positive Bewertungen bekommen als die mit Imlan® Creme Pur behandelten.

Wenn man sich die aggregierten Werte beim Kriterium „Textur“ im Überblick anschaut, wird deutlich, dass auch beim Kriterium „Textur“ die Trendlinie von Imlan® Creme Pur oberhalb der Trendlinie der unbehandelten Kontrolle und oberhalb der Trendlinie von Comfeel® Plus angesiedelt ist. Bei der Betrachtung der einzelnen Beobachtungstage zeigt sich, dass Imlan® Creme Pur auch an allen Beobachtungsterminen die meisten positiven Einschätzungen erhalten hat. Dies gilt hier auch für den 7. Tag.

6.2.2 Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Beobachtungstermine

6.2.2.1 Tag 1

Am Tag 1 wurden nur 10 statt 50 Probandenfotos beurteilt. Der Grund dafür war, dass durch die Entfernung des Comfeel-Hydrokolloidverbands am Tag 1 bei 7 von 10 Probanden (Anhang IV zu 6.2.2.1, 01/ 01, 01/ 02, 01/ 03, 02/ 03, 02/07, 04/ 08, 07/ 03) ein zusätzliches Trauma entstand und deshalb, nachdem dies erkannt wurde, Comfeel® Plus bei weiteren

Probanden nicht entfernt wurde. Diese Traumatisierung könnte eine Erklärung dafür sein, dass am Tag 1 die mit Imlan® Creme Pur behandelten Laserabrasionen deutlich positiver als die mit Comfeel® Plus behandelten Laserabrasionen beurteilt wurden. Dies gilt insbesondere für das Kriterium „Textur“. In der Literatur findet sich keine eindeutige Richtlinie für den optimalen Zeitpunkt des ersten Verbandwechsels. In der ersten Phase der Wundbehandlung gibt es, bei vergleichsweise starker Exsudation, Empfehlungen für einen täglichen Verbandswechsel (NEMETH UND EAGLSTEIN 1993). In dieser Studie stellte sich jedoch die Entfernung des Hydrokolloidverbands am 1. Tag als zu früh heraus. Es kam zu einer Traumatisierung des Wundbetts, die das Ergebnis an diesem Tag verzerrte. Ein Vergleich von Comfeel® Plus mit den anderen Behandlungsmethoden war dadurch an diesem Beobachtungstermin nur eingeschränkt möglich. Das Problem der möglichen Traumatisierung des Wundbettes bei nur geringer Wundsekretion ist in der Literatur beschrieben (WEIDENHAGEN UND HATZ 2002). Aussagekräftig bleibt dagegen der Vergleich von Imlan® Creme Pur mit der unbehandelten Kontrolle: Die unbehandelte Kontrolle war Imlan® Creme Pur am Tag 1 unterlegen. Die unbehandelten Kontrollläsionen erschienen am Tag 1 bei der Mehrheit der Probanden stärker gerötet, als die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabtragungen (Anhang IV zu 6.2.2.1, zum Beispiel 02/ 06, 04/ 08, 07/ 03, 07/ 09).

6.2.2.2 Tag 7

Am Tag 7 sinkt die Zahl der positiven Bewertungen für Imlan® Creme Pur deutlich ab und die für Comfeel® Plus an. Bei der Kurve „Farbe“ übersteigt der Comfeel® Plus-Wert sogar den Imlan® Creme Pur-Wert. Bei der Kurve „Textur“ nähern sich die Prozentsätze zwar an, der Imlan® Creme Pur-Wert bleibt aber größer als der von Comfeel® Plus. Unter beiden Kriterien sind die Werte von Imlan® Creme Pur und Comfeel® Plus größer als die der unbehandelten Kontrolle. Diese Ergebnisse kommen vermutlich folgendermaßen zu Stande: Am Beobachtungstermin 7 hat sich der unschöne, braune Fibrinbelag der mit Comfeel® Plus behandelten Hautabrasion mit der Entfernung der Folie in 27 von 50, d.h. in 54% der Fälle, bereits fast vollständig gelöst. Bei 20 von 50 Hautabrasionen (40%) war der Fibrinbelag zum Teil abgelöst. In nur 3 Fällen (6%) war die Fibrinschicht noch fast vollständig erhalten.

Bei Laserabrasionen, die mit Imlan® Creme Pur behandelt wurden, war am Tag 7 nur in 14%, also bei 7 von 50 Fällen, keine Fibrinschicht zu erkennen. Bei 22 von 50 Probanden (44%) war zum Teil Fibrin vorhanden und bei 21 von 50 Probanden (42%) war die Wunde praktisch komplett mit Fibrin belegt.

Bei der unbehandelten Kontrolle war die Fibrinschicht in 34 von 50 Fällen (68%) noch komplett erhalten. Bei 10 Probanden (20%) hat sich bei der unbehandelten Kontrolle der Fibrinbelag bereits zum Teil gelöst und bei 6 von 50 Probanden (12%) praktisch vollständig.

Neben dem Grad der Ablösung des Fibrins war sicherlich auch seine Beschaffenheit für die Beurteilung der Optik entscheidend. Bei der unbehandelten Kontrolle war das Fibrin oftmals grob, trocken und dick (Anhang IV zu 6.2.2.2, zum Beispiel 01/ 01, 04/ 05, 07/ 05). Bei Hautabrasionen, die mit Imlan® Creme Pur behandelt wurden, war der Fribrinbelag häufig vor allem durch die Farbe zu erkennen und weniger durch die Struktur: Das Fibrin erschien oftmals glatt und ebenmäßig (Anhang IV zu 6.2.2.2, zum Beispiel 01/ 02, 04/ 09, 07/ 04).

Bei den Laserabrasionen, bei denen sich der braune Fibrinbelag bereits ganz oder teilweise gelöst hat, kam bei jeder Behandlungsmethode zart rosafarbene Haut zum Vorschein (Anhang IV zu 6.2.2.2, zum Beispiel 01/ 01, 02/ 07). Eine zügige Ablösung des Fibrinbelags, wie sie in dieser Phase besonders bei Comfeel® Plus beobachtet werden konnte, ist nicht nur unter ästhetischen Gesichtspunkten als auch unter dem Gesichtspunkt der Wundheilung positiv zu beurteilen: Grundsätzlich gilt, dass bei einer feuchten Wundbehandlung mit einem Hydrokolloidverband das autolytische Debridement durch Enzyme, die in der Wundflüssigkeit enthalten sind, induziert wird. Dies hat zur Folge, dass wundheilungshinderliche Fibrinbeläge und Nekrosen abgeräumt werden (HERMANS UND HUTCHINSON 1991; NEMETH UND EAGLSTEIN 1993). Dass trotzdem Imlan® Creme Pur besser in Bezug auf das Kriterium Textur im Vergleich zu Comfeel® Plus abgeschnitten hat (7,64%-Punkte) und dass der positive Abstand, den Comfeel® Plus im Vergleich mit Imlan® Creme Pur in Bezug auf das Kriterium Farbe aufweist (11,77%-Punkte), nicht noch eindrucksvoller ausgefallen ist, liegt vermutlich daran, dass an diesem Beobachtungstermin sich bei einigen Probanden bereits Hautreaktionen im Bereich des Hydrokolloidverbandes zeigten. Bei 6 Teilnehmern (Anhang IV zu 6.2.2.2, 01/ 03, 02/ 03, 02/ 05, 02/ 08, 03/ 02, 03/ 03) waren die unerwünschten Reaktionen sehr deutlich zu sehen. Diese Hautreaktionen, die unterschiedlich stark ausfielen und im Wundbereich nicht immer eindeutig zu identifizieren waren, wirkten sich sowohl auf die Beurteilung der Farbe als auch der Textur der Wunde negativ aus. Bei einem Probanden (Anhang IV zu 6.2.2.2, 02/ 03) war die Reaktion am Beobachtungstermin 7 bereits so stark, dass die Behandlung mit Comfeel® Plus abgebrochen wurde. Darüber hinaus wirkten sich vermutlich immer noch geringfügig die Traumata, die durch die Abnahme von Comfeel® Plus am 1. Kontrolltag verursacht wurden, negativ auf die Farbe, auf die Textur und somit auch eventuell auf die Bewertung aus.

6.2.2.3 Tag 14

Am Tag 14 war die mit Imlan® Creme Pur behandelte Hautabrasion in vielen Fällen der normalen Haut sehr ähnlich: die Rötung hatte nachgelassen, die Haut wirkte samtig und gepflegt (Anhang IV zu 6.2.2.3, 01/ 02, 02/ 07, 06/ 07, 07/ 09). Die unbehandelte Kontrolle dagegen war oftmals etwas dunkler als die mit Imlan® Creme Pur behandelte Hautläsion und häufig etwas schuppig und trocken (Anhang IV zu 6.2.2.3, 01/ 03, 02/ 02, 02/ 07, 07/ 06). Dies könnte die Ursache für die negativen Bewertungen durch die neutralen Betrachter sein.

Die mit Comfeel® Plus behandelten Hautabrasionen verlieren nun deutlich an positiven Beurteilungen vor allem zu Gunsten von Imlan® Creme Pur, aber auch zu Gunsten der unbehandelten Kontrolle. Ursache für diese Umverteilung waren wohl in erster Linie eine zu diesem Zeitpunkt bei zahlreichen, besonders ausgeprägt bei 18 Probanden, auftretende sichtbare Hautreaktionen unterschiedlichen Ausmaßes im Bereich des Hydrokolloidverbands: Die Haut wirkte sowohl im Bereich der Hautabtragung als auch im Bereich der umliegenden normalen Haut oftmals textur- und farbverändert. In einigen Fällen war die Haut sehr dünn, zum Teil pergamentartig gefältelt, trocken und parakeratotisch (Anhang IV zu 6.2.2.3, zum Beispiel 01/ 01, 01/ 03), bei anderen war die Haut spiegelglatt und glänzend (Anhang IV zu 6.2.2.3, zum Beispiel 06/ 09, 07/ 04). Bei einigen Probanden wies die Haut Bläschen auf oder war gerötet oder dunkler als die normale Haut (Anhang IV zu 6.2.2.3, zum Beispiel 03/ 01, 03/ 02). Bei 3 Probanden (Anhang IV zu 6.2.2.3, 02/ 05, 04/ 01, 04/ 04) war nun, wie bei Proband 02/ 03 bereits am Tag 7, die Hautveränderung so stark, dass die Behandlung mit Comfeel nicht mehr zugemutet werden konnte und deshalb abgebrochen wurde.

6.2.2.4 Tag 28

Am Tag 28 waren die mit Imlan® Creme Pur behandelten Laserabrasionen in vielen Fällen in Farbe und Textur der normalen Haut sehr ähnlich (Anhang IV zu 6.2.2.4, zum Beispiel 01/ 03, 02/ 01, 03/ 02). Die mit Comfeel® Plus behandelten Laserabrasionen haben erneut einige positive Bewertungen verloren, was wiederum in erster Linie den bereits beschriebenen Hautreaktionen zugeschrieben wird (Anhang IV zu 6.2.2.4, zum Beispiel 02/ 04, 02/ 06, 02/ 08, 07/ 09). Die unbehandelten Kontrollen waren nun ebenfalls der normalen Haut in der Textur sehr ähnlich, waren aber oftmals dunkler als die mit Imlan® Creme Pur behandelten Laserabrasionen (Anhang IV zu 6.2.2.4, zum Beispiel 01/ 03, 02/ 04, 02/ 06, 02/ 07).

6.2.2.5 Langzeituntersuchungen in der Woche 10

Bei der Langzeituntersuchung in der Woche 10 -die letzte Behandlung liegt also 6 Wochen zurück- verlieren sowohl die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabrasionen als auch die unbehandelten Kontrollen gegenüber den Ergebnissen am Tag 28 zu Gunsten von Comfeel® Plus. Trotz des Verlusts bleibt Imlan® Creme Pur bei der Beurteilung sowohl bei der Textur als auch bei der Farbe an erster Stelle. Die mit Comfeel® Plus behandelten Hautabrasionen gewinnen an positiven Einschätzungen und haben damit das zweitbeste Ergebnis an diesem Termin erzielt. Die Ursache dieses Ergebnisses liegt vermutlich an dem Ausmaß der Hyperpigmentation. Diese war von der Tendenz her bei Imlan® Creme Pur am geringsten, Comfeel® Plus folgte an zweiter Stelle. Das Schlusslicht bildete die unbehandelte Kontrolle. Diese war in vielen Fällen im Farbton am dunkelsten (Anhang IV zu 6.2.2.5, zum Beispiel 01/ 03, 02/ 04, 02/ 05, 02/ 06, 02/ 07).

6.2.3 Diskussion der Ergebnisse in Abhängigkeit vom Geschlecht

Bei der Untersuchung der Ergebnisse der verschiedenen Behandlungsmethoden auf Unterschiede bei der Ästhetik der Hautabtragungen in Korrelation mit dem Geschlecht zeigen sich für die Kriterien „Farbe“ und „Textur“ keine größeren geschlechtsabhängigen Differenzen. Diese Studie zeigt, dass die Behandlung mit Imlan® Creme Pur sowohl bei Frauen als auch bei Männern die besten Ergebnisse erzielte (siehe Kapitel 5.3., Abbildungen 19 und 20).

6.2.3.1 Farbe

Die Gesamtergebnisse dieser Studie zeigen bei dem Kriterium „Farbe“ (siehe Kapitel 5.3., Abbildung 19 und Anhang II, Tabelle 30), wie bereits beschrieben, dass die Hautabtragung der männlichen Probanden bei Imlan® Creme Pur den höchsten Wert (58,60%) bei der Beurteilung erreichten. Die zweitbeste Bewertung hatte beim männlichen Geschlecht die unbehandelte Kontrolle (22,16%). Die schlechteste Beurteilung bekam Comfeel® Plus (19,24%). Die Gesamtergebnisse dieser Studie der Laserabrasionen bei den Frauen zeigen bei dem Kriterium „Farbe“ den höchsten Wert bei Imlan® Creme Pur (54,15%). Dieser ist jedoch etwas geringer als der Vergleichswert der Männer. Die zweitbeste Behandlungsmethode ist bei den weiblichen Probanden Comfeel® Plus (27,98%). Das Schlusslicht bildet hier die unbehandelte Kontrolle (17,88%).

Die prozentualen Gesamtanteile für die jeweilige Behandlungsmethode bei der Bewertung der Farbe der Hautabtragung der weiblichen und männlichen Probanden sind demnach bei allen drei Behandlungsmethoden ähnlich, bzw. differieren um weniger als 10%-Punkte (siehe Anhang II, Tabelle 30): Bei den mit Imlan® Creme Pur behandelten Laserabrasionen zeigen sich geschlechtsabhängige Unterschiede von 4,45%-Punkten. Bei Comfeel® Plus beträgt

der Unterschied 8,74%-Punkte, bei der unbehandelten Kontrolle 4,28%-Punkte. Diese Unterschiede sind zwar relativ gering, führen jedoch zu der bereits erwähnten unterschiedlichen Reihenfolge bei der geschlechtsspezifischen Bewertung von Comfeel® Plus und der unbehandelten Kontrolle. Bei der Betrachtung der einzelnen Beobachtungstermine, zeigen sich zum Teil größere Abweichungen von über 10%-Punkten (siehe Anhang II, Tabelle 30): Bei dem Kriterium „Farbe“ bestehen am Beobachtungstermin 14 bei Comfeel® Plus ein Unterschied von 17,77%-Punkten und bei Imlan® Creme Pur von 15,31%-Punkten. Bei der unbehandelten Kontrolle differieren die Werte am Beobachtungstermin Woche 10 um 10,69%-Punkte.

6.2.3.2 Textur

Für die Bewertung der Textur in Korrelation mit dem Geschlecht (siehe Kapitel 5.3, Abbildung 20 und Anhang II, Tabelle 32) gilt Ähnliches wie bei der Bewertung der „Farbe“. Bei dem Kriterium „Textur“ stimmt auch die Reihenfolge der Gesamtergebnisse bei Männern und Frauen überein. Wie bei dem Kriterium „Farbe“ hat Imlan® Creme Pur bei beiden Geschlechtern den höchsten prozentualen Anteil bei der Bestimmung der Ähnlichkeit mit der normalen Haut erreicht. Bei den männlichen Probanden ist der Wert (59,36%) wieder etwas größer als bei den weiblichen (56,88%). Die zweitgrößte Ähnlichkeit mit der normalen Haut erzielte bei beiden Geschlechtern die unbehandelte Kontrolle. Die männlichen Probanden erreichten hier mit 25,37% erneut etwas mehr als die weiblichen mit 22,21%. Das Schlusslicht bildet sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern Comfeel® Plus: Dabei haben hier die Frauen mit 20,91% etwas mehr positive Beurteilungen als die Männer mit 15,28% erhalten.

Die Differenz der prozentualen Anteile je Behandlungsmethode war bei den Geschlechtern nicht sehr groß (siehe Anhang II, Tabelle 32): Bei Imlan® Creme Pur besteht eine Differenz von nur 2,48%-Punkten und bei der unbehandelten Kontrolle von 3,16%-Punkten. Bei den mit Comfeel® Plus behandelten Laserabrasionen besteht ein Unterschied von 5,63%-Punkten. Es zeigt sich also, dass bei der Betrachtung der aggregierten Werte des Kriteriums „Textur“ insgesamt keine großen Unterschiede zwischen den Geschlechtern in Abhängigkeit von der Behandlungsmethode bestehen.

Bei Blick auf die einzelnen Beobachtungstermine (siehe Anhang II, Tabelle 32) sind jedoch einige Differenzen größer als 10%-Punkte feststellbar: Bei Imlan® Creme Pur besteht am Tag 1 eine Differenz von 22,23%-Punkten und am Tag 14 eine Differenz von 10,48%-Punkten. Bei der unbehandelten Kontrolle bestehen Abweichungen größer 10%-Punkte am Tag 1 (23,01%-Punkte) und in der Woche 10 (11,99%-Punkte).

6.2.4 Diskussion der Ergebnisse in Abhängigkeit vom Hauttyp

Bei der Untersuchung der Ergebnisse des Box-Tests im Hinblick auf den Hauttyp zeigt sich, dass sich bei den Gesamtergebnissen für die verschiedenen Behandlungsmethoden zum Teil Unterschiede von mehr als 10%-Punkten ergeben (siehe Kapitel 5.4, Abbildungen 21 und 22).

6.2.4.1 Farbe

Trotz der prozentualen Unterschiede zwischen den Hauttypen innerhalb einer Behandlungsmethode zeigt Imlan® Creme Pur bei den Gesamtergebnissen für das Kriterium „Farbe“ für alle drei getesteten Hauttypen das beste ästhetische Ergebnis (siehe Kapitel 5.4, Abbildung 21 und Anhang III, Tabelle 46). Dabei war insbesondere für den Hauttyp 1 Imlan® Creme Pur mit 68,18% der für den Hauttyp 1 abgegebenen Bewertungen den anderen Behandlungsmethoden deutlich überlegen. Auch für den Hauttyp 2 waren die mit Imlan® Creme Pur behandelten Laserabrasionen mit 56,89% der normalen Haut in der Farbe optisch am ähnlichsten. Den geringsten prozentualen Wert bei Imlan® Creme Pur erzielte Hauttyp 3 mit 53,13% der Bewertungen. Damit liegt die Differenz zwischen Hauttyp 1 und 2 bei 11,29%-Punkten, zwischen Hauttyp 2 und 3 bei 3,76%-Punkten und 1 und 3 bei 15,05%-Punkten.

Mit großem prozentualen Abstand erzielte die unbehandelte Kontrolle bei dem Kriterium „Farbe“ für den Hauttyp 1 (20,28%) und 2 (22,26%) das zweitbeste Ergebnis und für den Hauttyp 3 das schlechteste Ergebnis (18,55%). Hier sind die Differenzen zwischen den verschiedenen Hauttypen nicht so deutlich (zwischen Hauttyp 1 und 2 1,98%-Punkte, zwischen 2 und 3 3,71%, zwischen 1 und 3 1,73%-Punkte).

Comfeel® Plus erzielte für den Hauttyp 1 (11,54%) und 2 (20,85%) den geringsten prozentualen Anteil positiver Beurteilungen. Für Hauttyp 3 erreichte Comfeel® Plus das zweitbeste Ergebnis (28,32%). Zwischen Hauttyp 1 und 2 ergibt sich damit eine Differenz von 9,31%-Punkten, zwischen 1 und 3 eine Differenz von 16,78%-Punkten. Die Differenz zwischen Hauttyp 2 und 3 beträgt 7,47%-Punkte.

Bei der Betrachtung der prozentualen Werte für die einzelnen Beobachtungstermine (siehe Anhang III, Tabelle 46) zeigt sich, dass auch hier in vielen Fällen größere Differenzen zwischen den Hauttypen bestehen.

6.2.4.2 Textur

Bei der Untersuchung der Ergebnisse der Bewertung der Textur auf Korrelationen mit dem Hauttyp sind die Differenzen zwischen den Hauttypen bei der jeweiligen Behandlungsmethode nicht ganz so groß wie beim Kriterium „Farbe“, nämlich alle geringer

als 10%-Punkte (siehe Kapitel 5.4, Abbildung 22 und Anhang III, Tabelle 48). Auch unter dem Bewertungskriterium „Textur“ haben alle drei Hauttypen wie bei der Bewertung der Farbe bei Imlan® Creme Pur die höchsten prozentualen Werte erreicht. Erneut hat Hauttyp 1 bei Imlan® Creme Pur-Behandlung das beste Ergebnis (64,08%) erreicht, Hauttyp 2 folgt mit 58,40%. Hauttyp 3 hat wie auch schon bei dem Kriterium „Farbe“ das für Imlan® Creme Pur am wenigsten positive Ergebnis (56,55%). Die Differenz zwischen Hauttyp 1 und 2 beträgt 5,68%-Punkte, zwischen 1 und 3 7,53%-Punkte sowie zwischen 2 und 3 1,85%-Punkte.

Alle drei Hauttypen haben bei der unbehandelten Kontrolle das zweitbeste Ergebnis. Hauttyp 1 erhielt mit 20,07% innerhalb der Kontrollgruppe das schlechteste Ergebnis, Hauttyp 3 mit 22,04% das mittlere und Hauttyp 2 mit 26,98% das beste Ergebnis. Die Werte zeigen bei den Hauttypen keine Differenzen größer als 10%-Punkte: Zwischen Hauttyp 1 und 2 besteht ein Unterschied von 6,91%-Punkten. Die Differenz zwischen Hauttyp 1 und 3 beträgt 1,97%-Punkte und zwischen Hauttyp 2 und 3 4,94%-Punkte.

Bei allen Hauttypen ist der jeweilige prozentuale Anteil positiver Bewertungen bei Comfeel® Plus am geringsten: Hauttyp 1 hat für Comfeel® Plus 15,85% positive Einschätzungen bekommen. Hauttyp 2 hat hier mit 14,62% den geringsten Wert innerhalb dieser Behandlungsmethode-Gruppe und Hauttyp 3 mit 21,41% den höchsten. Auch hier sind wieder die Differenzen zwischen den Hauttypen marginal: Zwischen Hauttyp 1 und 2 besteht eine Differenz von 1,23%-Punkten. Zwischen 1 und 3 beträgt sie 5,56%-Punkte und zwischen 2 und 3 liegt der Unterschied bei 6,79%-Punkten.

Insgesamt kann man also sagen, dass bei allen drei Hauttypen die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabrasionen am häufigsten das Kriterium „der normalen Haut in Farbe und Textur am ähnlichsten“ erfüllt haben.

6.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisdiskussion

Die Betrachtung der Fotografien lassen folgende Tendenzen erkennen: Die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabtragungsflächen verloren ihren Fibrinbelag schneller als die unbehandelten Kontrollen, jedoch nicht so schnell wie die mit Comfeel® Plus behandelten Hautabrasionen. Diese Tatsache führte dazu, dass Comfeel® Plus am Tag 7, trotz bereits einsetzender unerwünschter Hautreaktionen, die sich im Verlauf bei immer mehr Probanden zeigte, insgesamt relativ gut abgeschnitten hat. Vorhandenes Fibrin war sowohl bei mit Comfeel® Plus als auch bei mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabrasionen oftmals weniger grob und dick, also weniger „borkig“ als bei den unbehandelten Kontrollen und damit optisch schöner bzw. der „normalen Haut am ähnlichsten“. Die Wundheilung war im Verlauf in allen drei Fällen vorrangig durch ein Nachlassen der Rötung gekennzeichnet, weniger durch eine Verkleinerung der Hautabtragungsflächen. Dies galt für alle drei Laserabrasionen.

Dieses Nachlassen der Rötung fand bei der Therapie mit Imlan® Creme Pur schneller statt als mit Comfeel® Plus und ohne Behandlung. Bei der Comfeel® Plus-Behandlung war in dieser Studie das Auftreten von unerwünschten Hautreaktionen auffällig. Bei der Langzeitkontrolle in der Woche 10 hatten sich die Laserabrasionen optisch angeglichen. Bei allen drei Hautabtragungen zeigte sich bei der Mehrheit der Probanden eine Hyperpigmentation, die bei Behandlung mit Imlan® Creme Pur am geringsten und bei der unbehandelten Kontrolle am stärksten ausgeprägt war.

Bei der Untersuchung der Beurteilungen auf Korrelationen mit dem Geschlecht und dem Hauttyp, kann folgendes festgestellt werden:

Sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Probanden erreichte Imlan® Creme Pur sowohl bei der Farbe als auch bei der Textur mit Abstand die meisten positiven Bewertungen. Auch die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hauttypen 1 bis 3 erzielten im Vergleich mit den anderen Behandlungsmethoden die besten optischen Ergebnisse. Es ergibt sich somit kein von der Hauptstudie abweichendes Gesamtergebnis.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen Hauttypen und Geschlechter zeigen sich zum Teil Unterschiede bezüglich der Bewertung und damit der Korrelationen zwischen Geschlecht und insbesondere der Hauttypen mit den verschiedenen Behandlungsmethoden.

Die Aussagekraft der Studie muss zwar aufgrund der relativ geringen Anzahl der Probanden nach Einteilung in die Gruppen „Geschlecht“, bzw. „Hauttyp“ relativiert werden, es zeigen sich dennoch Tendenzen, die evtl. auf eine Differenz bezüglich der Sensibilität der Männer und Frauen sowie vor allem der drei Hauttypen hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungsmethode hinweisen.

6.3 Ergebnisse anderer Studien zur Nachbehandlung eines Laser Skin Resurfacing

Studien, die die Suche nach einer optimalen Behandlungsmethode einer Laserabrasion nach einem ästhetischen Lasereingriff zum Inhalt haben, sind bisher in nicht ausreichendem Maße dokumentiert. Nach wie vor ist die postoperative Behandlung nicht standardisiert- bzw. sind die verschiedenen Behandlungsmethoden umstritten (DUKE UND GREVELINK 1998; ROENIGK ET AL. 1997). Im Wesentlichen finden zwei Methoden Anwendung, die offene Behandlung mit halbfesten Zubereitungen sowie die geschlossene Wundbehandlung.

6.3.1 Offene Behandlung mit halbfesten Zubereitungen (Cremes, Salben etc.)

Die offene Form der Wundbehandlung gilt als einfach und praxistauglich. Als vorteilhaft wird beschrieben, dass sie besonders für Patienten geeignet ist, die nach einem Laser Skin

Resurfacing zu keinem regelmäßigen Verbandswechsel zum Arzt kommen können. Die offene Wundbehandlung ermöglicht dem Patienten außerdem aktiv am Heilungsprozess teilzunehmen und gibt ihm dadurch das Gefühl der Kontrolle über seine Wundpflege. Als vorteilhaft gilt zudem, dass die offene Wundbehandlung im Allgemeinen kostengünstig ist (RATNER ET AL. 1999).

Es werden jedoch auch einige Nachteile bei der offenen Wundbehandlung mit halbfesten Zubereitungen beschrieben. So wird das täglich erforderliche Auftragen einer halbfesten Zubereitung von einigen Patienten als nachteilig empfunden. Es wird auch kritisiert, dass Patienten gelegentlich zu wenig Creme/ Salbe etc. auftragen, was zu Austrocknung, Krustenbildung, Blutungen und Schmerzen führen kann. Eine übermäßige Verwendung einer halbfesten Zubereitung kann dagegen zu Akne oder Milienbildung führen und das Risiko für eine bakterielle- oder eine Candida-Infektion erhöhen (WEINSTEIN ET AL. 1998). Zudem wurde bei der Verwendung zahlreicher halbfester Zubereitungen eine Sensibilisierung bei Patienten festgestellt (GOLDMAN 1997).

Neben Studien, die die offene Behandlungsmethode grundsätzlich diskutieren, gibt es wissenschaftliche Untersuchungen zu den Auswirkungen von verschiedenen halbfesten Zubereitungen nach einem Lasereingriff.

Einige Wundsalben, wie Crisco, Catrix-10 Salbe, Donell, Dermedex, Las Vegas, Nev und Aquaphor Wundsalbe, Beiersdorf-Jobst, Inc, Norwalk, Conn, sollen die Wunde geschmeidig machen und werden deshalb für die postoperativen Phase nach einem Lasereingriff empfohlen (GERONEMUS ET AL. 1999; LOWE 1995).

Bei einem Vergleich der Creme Locobase Repair® creme mit Vaseline bei der Nachbehandlung eines Laser Skin Resurfacing zeigte sich eine signifikante Verminderung der Exsudation bei der Testcreme in den ersten 2 Tagen postoperativ. Dies weist auf einen schnellen Erholungsprozess der Hautbarriere hin und damit auf eine Reduktion der Inzidenz von Wundinfektionen, sowie eine Erhöhung der Compliance der Patienten, aufgrund der geringeren Flüssigkeitsexsudation. Im weiteren Verlauf zeigte die halbfeste Zubereitung jedoch keine objektive Überlegenheit im Prozess und Endergebnis der Wundheilung. Dennoch lag die Präferenz der Probanden deutlich bei Locobase Repair® creme (62%) und nur zu einem geringen Anteil bei der Vaseline (11%) (MORTENSEN ET AL. 2001).

Eine Studie von ATIYEH und Mitarbeitern 2004, bei der eine Brandsalbe zur Nachbehandlung einer CO_2-Laserbehandlung getestet wurde, zeigte gute Ergebnisse in Bezug auf die Wundheilung: Eine zeitgerechte, komplikationslose Abheilung mit minimalen Schmerzen und Beschwerden und schneller Rückbildung des Erythems. Die Behandlung mit einer

Brandsalbe wird hier als gute und zulässig Alternative zu okklusiven Wundverbänden beschrieben.

Mit einer inerten Lotion, die Propylenglycol enthält, kann eine verbesserte Wundheilung erreicht werden (DUKE UND GREVELINK 1998).

In der Literatur finden sich kontroverse Ergebnisse zu Heilungseffekten von Vaselinen: Während DUKE UND GREVELINK 1998 mit einer Vaseline (weiße Vaseline) eine verbesserte Wundheilung dokumentieren, beschreiben EAGLSTEIN und Mitarbeiter 1988 einen negativen Effekt einer Vaseline (U.S.P. Vaseline) auf die Wundheilung.

In der Literatur ist ferner dokumentiert, dass bei einer offenen Behandlung einer Laserabrasion, trotz Versorgung mit Vaseline oder Zubereitungen, die Panthenol enthalten, öfter Krustenbildungen entstehen (HOHENLEUTNER UND HOHENLEUTNER 2006).

6.3.2 Geschlossene Behandlung (okklusiv/ semiokklusiv)

Eindeutige Beweise dafür, dass sich die feuchte Therapie mit okklusiven oder semiokklusiven Verbänden auch für die Nachbehandlung von Laserabrasionen eignet, finden sich in der Literatur nicht. Es findet sich zwar Literatur, in der dokumentiert wird, dass geschlossene Wundverbände die Heilung einer Laserabrasion nach einem Skin Resurfacing begünstigen, insgesamt besteht jedoch eine Mangel an Daten.

Auch ganz allgemein wird die Evidenz, dass moderne Wundverbände gegenüber der offenen Wundbehandlung tatsächlich Vorteile erbringen, insgesamt als eher schwach bezeichnet. Einige Autoren sind sogar der Meinung, dass Okklusionsverbände den Heilungsprozess nicht beschleunigen (FELDMAN ET AL. 1991; PRASAD ET AL. 1987; ZUKOWSKI ET AL. 1993). Eine Ausnahme bildet die nachweisliche Verbesserung der Wundheilung bei chronischen Wunden bei der Verwendung von Hydrokolloidverbänden gegenüber einer offenen Behandlung (ARNOLD ET AL. 1994; CHABY ET AL. 2007; CORDTS ET AL. 1992; GORSE UND MESSNER 1987; HANDFIELD-JONES ET AL. 1988; VERMEULEN ET AL. 2005).

In einigen Studien, in der die Abheilung von Laserabrasionen bei einem Skin Resurfacing unter semiokklusiven (Silikon-Okklusivverbände) oder okklusiven Verbänden versus offene Bedingung (einfacher Verband und halbfeste Zubereitung) untersucht wurde, zeigte sich die geschlossene Methode im Heilungsverlauf in Bezug auf Rötung, Schwellung und Krustenbildung überlegen, die Langzeitergebnisse und Komplikationsraten waren allerdings bei der offenen und der geschlossenen Methode vergleichbar (BATRA ET AL. 2001; GOLDMAN 1997).

Andere Veröffentlichungen dokumentieren eine beschleunigte Reepithelisierung, ebenfalls eine Reduktion des Erythems sowie eine Verminderung von Schmerzen und Juckreiz bei der

Verwendung von geschlossenen Wundverbänden nach einem Laser Skin Resurfacing. Darüber hinaus wird das Wundmanagement als vereinfacht angegeben (NEWMAN ET AL. 1998; NEWMAN ET AL. 2000). Nach GOODHEAD 2002 zeigt der in dieser Studie eingesetzte Hydrokolloidverband Comfeel® Plus gute Ergebnisse in Bezug auf Wundheilung, Compliance, Adhärenz und Flexibilität.

In weiteren Studien wurden ebenfalls Schmerzreduktionen sowie zusätzlich ein erhöhter Komfort bei der Verwendung von okklusiven Verbänden gegenüber einer offenen Behandlung festgestellt (BATRA ET AL. 2001; MADDEN ET AL. 1989; MOSHAKIS ET AL. 1984; VICIANO ET AL. 2000).

Es gibt jedoch auch andere Meinungen: So wird dokumentiert, dass Studienteilnehmer bei der Anwendung von geschlossenen Verbänden ein eingeengtes und klaustrophobisches Gefühl entwickeln (CHRISTIAN ET AL. 2000; WEINSTEIN ET AL. 1998) oder steife Folienverbände als unangenehm empfinden können (NEWMAN ET AL. 1998). Durch die unvermeidbare Bewegung der mimischen Gesichtsmuskulatur ist eine vorzeitige Ablösung der Folienverbände möglich und der Wechsel der Folienverbände ist relativ aufwendig und kompliziert (ATIYEH ET AL. 2004; FITZPATRICK ET AL. 1996; GOLDMAN 1997; NEWMAN ET AL. 1998). Darüber hinaus ist nicht zu vernachlässigen, dass nach einem rein elektiven Eingriff, der der Ästhetik dienen soll, ein optisch auffälliger Folienverband schwer zu akzeptieren ist (FITZPATRICK ET AL. 1996; GOLDMAN 1997; NEWMAN ET AL. 1998).

Beim Wechsel adhärenter Okklusivverbände können Traumatisierungen der Laserabrasionen auftreten, insbesondere bei nur geringer Wundsekretion (WEIDENHAGEN UND HATZ 2002). Dies konnte auch in dieser Studie am Tag 1 beobachtet werden (siehe Abschnitt 6.2.2.1). Diese Feststellung steht im Konflikt mit wissenschaftlichen Beiträgen, in denen ein Wechsel nach 1 bis 2 Tagen empfohlen wird, um Infektionen vorzubeugen (GOLDMAN 1997; NEMETH UND EAGLSTEIN 1993)- die optimale Tragdauer eines geschlossenen Verbands ist nicht eindeutig geklärt (DUKE UND GREVELINK 1998).

In der Literatur wird ein Anstieg an ernsten Wundinfektionen mit Pseudomonas und anderen Bakterien sowie Candida-Arten unter Okklusivverbänden nach einem Laser Skin Resurfacing dokumentiert (ATIYEH ET AL. 2004; GOLDMAN 1997). Dieses Risiko kann durch eine zu lange Verwendung eines okklusiven/ semi-okklusiven Verbands nach einem Laser Skin Resurfacing weiter erhöht werden: Ist die Sättigung der geschlossenen Wundauflage erreicht, kann es zu einem Leck von Exsudat kommen, wodurch die metabolische Umgebung verändert werden kann und das Risiko einer postoperativen Infektion ansteigt (DUKE UND GREVELINK 1998; SRIPRACHYA-ANUNT ET AL. 1997).

Nach einer Zusammenfassung von HUTCHINSON und MCGUCKIN 1990 von mehr als 100 Publikationen zeigt sich allerdings, dass die Infektionsrate bei der Verwendung von okklusiven Wundverbänden bei 2,6% (3047 Wunden) liegt, bei der Behandlung mit einem nicht-okklusiven Verband bei 7,1% (1085 Wunden). Durch das Abkleben der Wunde ist die vollständige Inspektion jedoch erschwert, so dass eine Infektion oder eine irritative Dermatitis leicht übersehen werden können (HOHENLEUTNER UND HOHENLEUTNER 2006)

Hydrokolloidverbände gelten in der allgemeinen Wundbehandlung als sehr gut verträglich. In einer Studie durch GALLENKEMPER und Mitarbeiter 1998 konnte keine Sensibilisierung gegenüber Hydrokolloiden festgestellt werden. Es gibt jedoch auch Veröffentlichungen, die unerwünschte Reaktionen auf Hydrokolloidverbände beschreiben, wie zum Beispiel allergische Kontakt-Dermatitiden gegenüber Comfeel® Hydrokolloidverbänden (BAHMER 1987; FREISE ET AL. 2008; GRANGE-PRUNIER ET AL. 2002; LEHNEN ET AL. 2006; MACHET ET AL. 2004; PASCHE KOO ET AL. 2008; SEHEIZ ET AL. 1996). In einigen Fällen konnte eine Allergie auf eine Sensibilisierung gegenüber der Flüssigkeit absorbierenden Carboxymethylcellulose zurückgeführt werden (PASCHE KOO ET AL. 2008). JOHNSSON UND FISKERSTRAND 1999 beschreiben generalisierte Urtikaria und Übelkeit, ebenfalls ausgelöst durch Carboxymethylcellulose in Hydrokolloidverbänden.

6.4 Schlussbetrachtung

Naturkosmetik ist eine beliebte Alternative zu chemisch hergestellten Substanzen. Die Aktualität des Interesses an den Triterpenen spiegelt sich in der großen Anzahl der Publikationen wieder. In der Datenbank „Pubmed“ liegen derzeit unter dem Stichwort „triterpene“ mehr als 13000 Publikationen vor und auch unter den Stichwörtern „betulin“, „lupeol“ und „betulinic acid“ werden mehr als 1000 Veröffentlichungen angezeigt.

Die positive Wirkung auf die Haut und die gute Verträglichkeit von Betulin-Zubereitungen, wurde mehrfach belegt (vergleiche Abschnitt 3.5.1). Auch Öko-Test hat Imlan® Creme Pur bereits mit „sehr gut“ bewertet (Öko-Test Kompakt Babypflege September 2007).

Die Ergebnisse der vorliegenden experimentellen Studie zeigen nun, dass sich Imlan® Creme Pur auch für die Behandlung nach einem ästhetischen Lasereingriff eignet: Auf der Grundlage einer experimentellen, intraindividuellen, prospektiven, kontrollierten, randomisierten, verblindet evaluierten Studie mit der Betulin-Emulsion Imlan® Creme Pur konnten im Hinblick auf Farbe und Textur im Vergleich mit einem Hydrokolloidverband und einer unbehandelten Kontrolle sehr gute ästhetische Ergebnisse erzielt werden.

Man könnte hinterfragen, ob die gute Wundheilung nach einem Laser Skin Resurfacing tatsächlich durch den Wirkstoff Betulin hervorgerufen wurde. Imlan® Creme Pur enthält

lediglich Wasser, Jojobaöl und Betulin. Die Verbesserung der Wundheilung durch den Bestandteil Wasser ist auszuschließen. Zwar könnte auch das Jojobaöl verantwortlich sein, es ist jedoch auf Grund der differenzierungsfördernden und antientzündlichen Wirkungen der Betuline viel wahrscheinlicher, dass tatsächlich Betulin für die gute Wundheilung ursächlich ist.

Dass Imlan Creme Pur nicht nur am Unterarm, wie in dieser Studie getestet, sondern auch im Gesicht zu positiven Wundheilungsergebnissen führt, kann inzwischen an Patienten in der Klinik gezeigt werden. Die Abbildung 23 zeigt ein Fullface-Skinresurfacing mit einem CO_2-Laser und den anschließenden Wundheilungsverlauf. Bei der Patientin waren zuvor in einer sechsstündigen Operation ein Endostirn- und Brauenlift, beidseitige Lidplastiken, ein Facelift, ein Halslift und Fettinjektionen erfolgt. Das Fullface-Skinresurfacing wurde durchgeführt mit einem Durchgang in 100mJ, 20Watt und 200 Impulsen pro Sekunde. Nach Abschluss der Behandlung mit dem Laser wurde vollflächig die Betulin-Emulsion aufgetragen. Die Verlaufsbilder bis zum 6. Tag zeigen, dass es unter täglich mehrfachem Auftragen der Betulin-Emulsion zur zügigen Abheilung der Laserabrasionen kommt.

Abbildung 23:
präoperativ | 3. Tag postoperativ (Lifting und CO_2-Lasereingriff) | 3. Tag postoperativ, mit Imlan® Creme Pur behandelt | vier Wochen postoperativ mit mehrmals täglicher Behandlung mit Imlan® Creme Pur

Die Abbildung zeigt ein Fullface-Skinresurfacing mit einem CO_2-Laser nach einem Lifting und dem anschließenden Wundheilungsverlauf unter Behandlung mit Imlan® Creme Pur (Zustimmung der Patientin zur Nutzung der Abbildungen in wissenschaftlichen Publikationen liegt vor) (PODMELLE, Universitätsklinik Greifswald, Klinik für MKG-Chirurgie/ Plastische Operationen, persönliche Mitteilung 2010)

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen auch, dass alternativ zu der ausschließlichen Behandlung einer Laserabrasion mit Imlan® Creme Pur eine kombinierte Behandlung von Imlan® Creme Pur und einem Hydrokolloidverband in Erwägung gezogen werden kann. Grund für diese Überlegung ist das gute Abschneiden von Comfeel® Plus am Beobachtungstag 7 dieser Studie.

In den ersten Tagen nach dem Lasereingriff könnte eine Behandlung mit einem okklusiven Verband begonnen werden, die dann anschließend mit Imlan® Creme Pur fortgesetzt wird. Die gute Wundheilung bei Behandlung mit Comfeel® Plus in den ersten Tagen nach dem Lasereingriff ist jedoch mit einigen Nachteilen verbunden:

Die Tatsache, dass bereits am Tag 7, wie in der vorliegenden Studie gezeigt, bei mindestens 12% der Probanden Unverträglichkeitsreaktionen auf den Hydrokolloidverband aufgetreten sind, ist nicht irrelevant. Es sollte deshalb eine Studie durchgeführt werden, bei der der Wundheilungsfortschritt und auch unerwünschte Hautreaktionen unter Therapie mit Comfeel® Plus engmaschig beobachtet und dokumentiert werden. Damit ließe sich der zeitliche Wendepunkt ausfindig machen, an dem die positive Wirkung des Hydrokolloidverbands in Bezug auf die Wundheilung in eine negative Wirkung in Form unerwünschter Hautreaktionen wechselt.

Der Vorteil der guten Wundheilung zu Beginn der Behandlung steht aber auch dem Nachteil gegenüber, dass das Tragen und Wechseln einer Folie unangenehm, unpraktisch und unschön ist (HOHENLEUTNER UND HOHENLEUTNER 2006).

In dieser Studie zeigten sich bei der Untersuchung der Ergebnisse auf Korrelation mit dem Geschlecht und vor allem dem Hauttyp Differenzen, die auf mögliche Unterschiede bezüglich der Sensibilität auf die unterschiedlichen Behandlungsmethoden hinweisen. Es sollten weitere Studien durchgeführt werden, die diese Tendenzen in größeren Probandenzahlen in den jeweiligen Untergruppen untersuchen.

Durch Schaffung identischer Voraussetzungen bei der fotografischen Dokumentation, durch die Bewertung der Ästhetik der Resultate durch „neutrale Betrachter“ im Rahmen eines Boxtests, durch die veränderte Fragestellung „Was ist der normalen Haut am ähnlichsten?“ anstatt „Was ist schön?“, um auch damit dem Anspruch an eine wissenschaftliche Studie gerecht zu werden, ohne jedoch das Auge des Betrachters zu vernachlässigen sowie durch den intraindividuellen Vergleich der Laserabtragungen mit der unbeschadeten Haut ist die Basis geschaffen für eine große Aussagekraft und damit für einen hohen Objektivitätsgrad der vorliegenden Vergleichsstudie. Diese Vorgehensweise könnte als Anregung dienen für weitere Studien zur bislang schwierigen objektiven Beurteilung eines Laser Skin Resurfacing und auch anderer ästhetischer Eingriffe (TIERNEY UND HANKE 2009).

7 Zusammenfassung

Mit dieser experimentellen, intraindividuellen, prospektiven, kontrollierten, randomisierten, verblindet evaluierten Studie wurde gemäß dem zugrundeliegenden Prüfplan der Universität Greifswald die Wundheilung unter ästhetischen Gesichtspunkten bei der Nachbehandlung mit der Betulin-Emulsion Imlan® Creme Pur untersucht im Vergleich mit einer Standardtherapie, der Behandlung mit dem Hydrokolloidverband Comfeel® Plus und einer unbehandelten Kontrolle.

Bei dieser Studie wurden 50 volljährigen, gesunden Probanden unterschiedlichen Alters, Geschlechts und Hauttyps mit einem CO_2-Laser je drei Hautläsionen auf der Innenseite eines Unterarms zugefügt. Dabei entsprach die Einstellung des Lasers den bei ästhetischen Eingriffen im Gesicht verwendeten Einstellungen. Anschließend wurde jeweils eine Laserabrasion mit dem Prüfprodukt Imlan® Creme Pur und jeweils eine mit Comfeel® Plus behandelt. Die dritte blieb als Kontrolle unbehandelt. Die Abheilung wurde über vier Wochen in der Reepithelialisierung beobachtet und dokumentiert.

Die Bewertung der Wundheilung unter ästhetischen Gesichtspunkten wurde anhand von Fotografien in einem Box-Test durch sechs neutrale Betrachter vorgenommen. Als Maßstab für die Bewertung der Ästhetik dienten die Textur und die Farbe der unbeschadeten Haut.

Die Auswertung zeigt, dass Imlan® Creme Pur im Vergleich mit dem Hydrokolloidverband und der unbehandelten Kontrolle die besten ästhetischen Ergebnisse erzielte: Bei dem Kriterium „Farbe“ erhielten die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabtragungen mit 57% die Mehrheit der Zustimmungen. Bei dem Kriterium „Textur“ bekam die mit Imlan® Creme Pur behandelten Hautabtragungen erneut mit 58,47% die meisten positiven Beurteilungen. Die Anwendung von Imlan® Creme Pur kann nach dieser Studie in der Nachbehandlung eines ästhetischen Lasereingriffs empfohlen werden.

8 Anhang

Anhang I: Box-Test Tabellen und Berechnungen

Auszählung

Die Anzahl der positiven Beurteilungen wurde nach Decodierung der Bewertungsbögen für jeden der 6 neutralen Betrachter für die jeweilige Behandlungsmethode für jeden Beobachtungstermin isoliert ausgezählt.

Die Anzahl der positiven Bewertungen, die eine Behandlungsmethode an dem jeweiligen Beobachtungstermin als Einzelnennung erzielt hat, ist die erste Zahl in der Spalte. Eine Einzelnennung bedeutet, dass der Betrachter eindeutig eine Hautabtragung als „der normalen Haut am ähnlichsten“ bewertet hat. Wurden zwei Hautabtragungen als gleichermaßen „der normalen Haut am ähnlichsten“ bewertet, liegt eine Doppeltnennung vor. Die Anzahl der Doppeltnennungen wird für die einzelne Behandlungsmethode als erste Zahl in der Klammer, fett und kursiv aufgeführt. Diesen Doppeltnennungen wurde dann bei der Addition der positiven Beurteilungen für die einzelne Behandlungsmethode nur eine halbe Stimme zugerechnet. Wurden alle drei Hautabtragungen als gleich gut beurteilt, sind diese Stimmen als absoluter Wert an zweiter Stelle in der Klammer fett, kursiv und unterstrichen aufgeführt. Diese Dreifachnennungen wurden bei der Summe der Bewertungen nicht mitgezählt- wie nicht bewertete Fotografien und werden deshalb in der Spalte „Summe der Bewertungen“ subtrahiert. Nicht bewertete Fotos sind in Klammern als ohne Bewertung „o.B.“ aufgeführt. Die Werte, die nach dieser beschriebenen Gewichtung zum Berechnen der Summe der Bewertungen für die einzelne Behandlungsmethode verwendet worden sind, sind die Werte hinter den Pfeilen in der Tabelle.

Beispiel: Imlan® Creme Pur am Tag 28, Kriterium „Farbe“ (Auszug aus Tabelle 1)

Beobachtungstag	Imlan® Creme Pur	Comfeel® Plus	unbehandelte Kontrolle	Summe der Bewertungen
Tag 28	27 (+***6***+***2***)→ 30	4 (+***4***+***2***)→ 6	9 (+***4***+***2***)→ 11	49-2= 47

Imlan® Creme Pur hat in diesem Beispiel 27x eine Einzelnennung erhalten. 6x wurde Imlan® Creme Pur mit einer anderen Behandlungsmethode gemeinsam als „der normalen Haut am ähnlichsten“ beurteilt *(+**6**)*. Es liegen also 6 Doppeltnennungen vor. In zwei Fällen wurden alle drei Methoden als gleich gut bewertet (+***2***). Wie oben beschrieben, wurden

Doppeltnennungen zur Hälfte gezählt und Dreifachnennungen nicht mitgezählt. Aus 27 (+***6***+***2***) absoluten Bewertungen, wurden somit 27+3+0 gewichtete Beurteilungen. Daraus ergibt sich der gewichtete Wert hinter dem Pfeil, also → 30. Durch Addition der Werte hinter den Pfeilen jeder Reihe ergibt sich dann die „Summe der Bewertungen“ für den entsprechenden Tag. Hier in diesem Beispiel also 30+6+11= 47. Von 49 vorgelegten Fotokombinationen bleibt also in diesem Beispiel nach Abzug von 2 Dreifachnennungen als „Summe der Bewertungen“ der Wert 47.

Farbe

In den Tabellen 1-6 sind die Anzahl der positiven Bewertungen der neutralen Betrachter 1-6 für jede Behandlungsmethode bei der Beurteilung der Farbe der Laserabrasionen aufgeführt. Bei der Auszählung wurden die verschiedenen Beobachtungstermine differenziert. Die gewichteten Zahlen hinter den Pfeilen wurden für die weiteren Berechnungen verwendet.

Tabelle 1: Betrachter 1, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 177 Bewertungen berücksichtigt.

Beobachtungstag	Imlan® Creme Pur	Comfeel® Plus	unbehandelte Kontrolle	Summe der Bewertungen
Tag 1	5	3	2	10
Tag 7	18 (+***1***)→ 18,5	25 (+***1***)→ 25,5	6	50
Tag 14	29 (+***2***)→ 30	7	12 (+***2***)→ 13	50
Tag 28	27 (+***6***+***2***)→ 30	4 (+***4***+***2***)→ 6	9 (+***4***+***2***)→ 11	49-2= 47
Woche 10	11 (+***2***+***3***)→ 12	6 (+***2***+***3***)→ 7	1 (+***3***)	23-3= 20

Tabelle 2: Betrachter 2, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 182 Bewertungen berücksichtigt.

Beobachtungstag	Imlan® Creme Pur	Comfeel® Plus	unbehandelte Kontrolle	Summe der Bewertungen
Tag 1	8	1	1	10
Tag 7	18	28	4	50
Tag 14	34	7	9	50
Tag 28	37	2	10	49
Woche 10	17	6	0	23

Tabelle 3: Betrachter 3, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 171 Bewertungen berücksichtigt.

Beobachtungstag	Imlan® Creme Pur	Comfeel® Plus	unbehandelte Kontrolle	Summe der Bewertungen
Tag 1	9	0	1	10
Tag 7	19	18	5	42 (+8 o.B.)
Tag 14	34	2	14	50
Tag 28	25	3	20	48 (+1 o.B.)
Woche 10	12	7	2	21 (+2 o.B.)

Tabelle 4: Betrachter 4, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen berücksichtigt.

Beobachtungstag	Imlan® Creme Pur	Comfeel® Plus	unbehandelte Kontrolle	Summe der Bewertungen
Tag 1	3	3	4	10
Tag 7	16	24	10	50
Tag 14	36	3	11	50
Tag 28	33	3	12	48 (+1 o.B.)
Woche 10	13	8	2	23

Tabelle 5: Betrachter 5, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 180 Bewertungen berücksichtigt.

Beobachtungstag	Imlan® Creme Pur	Comfeel® Plus	unbehandelte Kontrolle	Summe der Bewertungen
Tag 1	5	2	3	10
Tag 7	16	26 (+***1***)→ 26,5	7 (+***1***)→ 7,5	50
Tag 14	35	4	11	50
Tag 28	32 (+***1***)→ 32,5	3	13 (+***1***)→ 13,5	49
Woche 10	10 (+***2***)	4 (+***2***)	7 (+***2***)	23-2=21

Tabelle 6: Betrachter 6, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen berücksichtigt.

Beobachtungstag	Imlan® Creme Pur	Comfeel® Plus	unbehandelte Kontrolle	Summe der Bewertungen
Tag 1	6	2	2	10
Tag 7	20	21	8	49 (+1 o.B.)
Tag 14	34	4	12	50
Tag 28	32	2	15	49
Woche 10	11	8	4	23

Textur

In den Tabellen 7-12 sind entsprechend den Tabellen 1-6 die Anzahl der positiven Bewertungen der neutralen Betrachter 1-6 für jede Behandlungsmethode bei der Beurteilung der Textur der Laserabrasionen aufgeführt. Bei der Auszählung wurden die verschiedenen Beobachtungstermine differenziert. Die gewichteten Zahlen hinter den Pfeilen wurden für die weiteren Berechnungen verwendet.

Tabelle 7: Betrachter 1, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 175 Bewertungen berücksichtigt.

Beobachtungstag	Imlan® Creme Pur	Comfeel® Plus	unbehandelte Kontrolle	Summe der Bewertungen
Tag 1	5	2	3	10
Tag 7	19	24	7	50
Tag 14	28 (+***4***)→ 30	4	14 (+***4***)→ 16	50
Tag 28	19 (+***8***+***3***)→ 23	3 (+***4***+***3***)→ 5	14 (+***8***+***3***)→ 18	49-3= 46
Woche 10	6 (+***5***+***4***)→ 8,5	5 (+***6***+***4***)→ 8	2 (+***1***+***4***)→ 2,5	23-4= 19

Tabelle 8: Betrachter 2, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 182 Bewertungen berücksichtigt.

Beobachtungstag	Imlan® Creme Pur	Comfeel® Plus	unbehandelte Kontrolle	Summer der Bewertungen
Tag 1	8	1	1	10
Tag 7	25	17	8	50
Tag 14	36	5	9	50
Tag 28	37	2	10	49
Woche 10	18	5	0	23

Tabelle 9: Betrachter 3, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 171 Bewertungen berücksichtigt.

Beobachtungstag	Imlan® Creme Pur	Comfeel® Plus	unbehandelte Kontrolle	Summer der Bewertungen
Tag 1	6	0	4	10
Tag 7	19	18	5	42 (+8 o.B.)
Tag 14	33	2	15	50
Tag 28	22	2	24	48 (+1 o.B.)
Woche 10	11	7	3	21 (+2 o.B.)

Tabelle 10: Betrachter 4, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen berücksichtigt.

Beobachtungstag	Imlan® Creme Pur	Comfeel® Plus	unbehandelte Kontrolle	Summe der Bewertungen
Tag 1	5	3	2	10
Tag 7	21	15	14	50
Tag 14	40	2	8	50
Tag 28	34	2	12	48 (+1 o.B.)
Woche 10	12	9	2	23

Tabelle 11: Betrachter 5, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 179 Bewertungen berücksichtigt.

Beobachtungstag	Imlan® Creme Pur	Comfeel® Plus	unbehandelte Kontrolle	Summe der Bewertungen
Tag 1	5	1	4	10
Tag 7	21	20 (+***1***)→ 20,5	8 (+***1***)→ 8,5	50
Tag 14	36	1	13	50
Tag 28	26 (+***1***)→ 26,5	2 (+***1***)→ 2,5	19 (+***2***)→ 20	49
Woche 10	11 (+***3***)→ 11	4 (+***3***)→ 4	5 (+***3***)→ 5	23-3=20

Tabelle 12: Betrachter 6, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen berücksichtigt.

Beobachtungstag	Imlan® Creme Pur	Comfeel® Plus	unbehandelte Kontrolle	Summe der Bewertungen
Tag 1	7	0	3	10
Tag 7	26	14	9	49 (+1 o.B.)
Tag 14	34	3	13	50
Tag 28	34	1	14	49
Woche 10	12	5	6	23

Berechnungen

Im nächsten Schritt werden die Anzahl der positiven Beurteilungen addiert und in den Tabellen 13 und 15 aufgeführt. In den Tabellen 14 und 16 sind die Werte in Prozent angegeben um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Die Zwischen- und Endergebnisse wurden jeweils auf die 2. Dezimalstelle gerundet. Dies erklärt mögliches geringfügiges Fehlen oder Überschuss bei der Addition von Ergebnissen auf 100%.

Farbe

Summe der Bewertungen

Tabelle 13: Addierte positive Beurteilungen der 6 neutralen Betrachter, Kriterium „Farbe“ aus den Tabellen 1-6.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus	Imlan® Creme Pur	unbehandelte Kontrolle	Summe der Bewertungen
Tag 1	11	36	13	60
Tag 7	143	107,5	40,5	291
Tag 14	27	203	70	300
Tag 28	19	189,5	81,5	290
Woche 10	40	75	16	131
Summe	240	611	221	1072

Prozentuale Anteile der Bewertungen

Tabelle 14: Bei der Berechnung der prozentualen Anteile wurde die Summe der positiven Bewertungen aus Tabelle 13 für den jeweiligen Beobachtungszeitpunkt als 100% gesetzt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus	Imlan® Creme Pur	unbehandelte Kontrolle
Prozent Tag 1	18,33%	60,00%	21,67%
Prozent Tag 7	49,14%	36,94%	13,92%
Prozent Tag 14	9,00%	67,67%	23,33%
Prozent Tag 28	6,55%	65,34%	28,10%
Prozent Woche 10	30,53%	57,25%	12,21%
Prozent Summe	22,39%	57,00%	20,62%

Textur

Summe der Bewertungen

Tabelle 15: Addierte positive Beurteilungen der 6 neutralen Betrachter, Kriterium „Textur“ aus den Tabellen 7-12.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus	Imlan® Creme Pur	unbehandelte Kontrolle	Summe der Bewertungen
Tag 1	7	36	17	60
Tag 7	108,5	131	51,5	291
Tag 14	17	209	74	300
Tag 28	14,5	176,5	98	289
Woche 10	38	72,5	18,5	129
Summe	185	625	259	1069

Prozentuale Anteile der Bewertungen

Tabelle 16: Bei der Berechnung der prozentualen Anteile wurde die Summe der positiven Bewertungen aus Tabelle 15 für den jeweiligen Beobachtungszeitpunkt als 100% gesetzt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus	Imlan® Creme Pur	unbehandelte Kontrolle
Prozent Tag 1	11,67%	60,00%	28,33%
Prozent Tag 7	37,29%	45,02%	17,70%
Prozent Tag 14	5,67%	69,67%	24,67%
Prozent Tag 28	5,02%	61,07%	33,91%
Prozent Woche 10	29,46%	56,20%	14,34%
Prozent	17,31%	58,47%	24,23%

Anhang II: Auswertung der Ergebnisse mit Differenzierung der Geschlechter

Auszählung

Im folgenden Abschnitt sind die Bewertungen des Box-Tests durch die sechs neutralen Betrachter aufgeführt. Dabei wurden die Geschlechter isoliert ausgezählt. Insgesamt haben 32 Männer und 18 Frauen an der Studie teilgenommen. Bei der Auszählung und Dokumentation wurde nach dem in Anhang I beschriebenen Prinzip vorgegangen.

Farbe

Tabelle 17: Betrachter 1, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 177 Bewertungen (65 Frauen und 112 Männer berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus		Imlan® Creme Pur		unbehandelte Kontrolle		Summe der Bewertungen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Tag 1	1	2	5	0	1	1	7	3
Tag 7	16	9 ***(+1)*** →9,5	11	7 ***(+1)*** →7,5	5	1	32	18
Tag 14	3	4	19 ***(+1)*** →19,5	10 ***(+1)*** →10,5	9 ***(+1)*** →9,5	3 ***(+1)*** →3,5	32	18
Tag 28	1 ***(+3+2)*** →2,5	3 ***(+1)*** →3,5	19***(+3+2)***→20,5	8 ***(+3)*** →9,5	6 ***(+2)*** →6	3 ***(+4)*** →5	31-2=29	18
Woche 10	3***(+2+2)*** →4	3 ***(+1)*** →3	6***(+2+2)*** →7	5 ***(+1)*** →5	1 ***(+2)*** →1	0 ***(+1)*** →0	14-2=12	9-1=8

Tabelle 18: Betrachter 2, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 182 Bewertungen (66 Frauen und 116 Männer) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus		Imlan® Creme Pur		unbehandelte Kontrolle		Summe der Bewertungen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Tag 1	1	0	5	3	1	0	7	3
Tag 7	18	10	11	7	3	1	32	18
Tag 14	1	6	26	8	5	4	32	18
Tag 28	1	1	23	14	7	3	31	18
Woche 10	4	2	10	7	0	0	14	9

Tabelle 19: Betrachter 3, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 171 Bewertungen (59 Frauen und 112 Männer berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus		Imlan® Creme Pur		unbehandelte Kontrolle		Summe der Bewertungen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Tag 1	0	0	5	4	1	0	7	3
Tag 7	10	8	14	5	5	0	32-3=29	18-5=13
Tag 14	0	2	24	10	8	6	32	18
Tag 28	2	1	16	9	13	7	31	18-1=17
Woche 10	5	2	7	5	1	1	14-1=13	9-1=8

Tabelle 20: Betrachter 4, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen (65 Frauen und 116 Männer) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus		Imlan® Creme Pur		unbehandelte Kontrolle		Summe der Bewertungen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Tag 1	2	1	2	1	3	1	7	3
Tag 7	15	9	10	6	7	3	32	18
Tag 14	0	3	23	13	9	2	32	18
Tag 28	1	2	22	11	8	4	31	18-1=17
Woche 10	4	4	8	5	2	0	14	9

Tabelle 21: Betrachter 5, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 180 Bewertungen (66 Frauen und 114 Männer) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus		Imlan® Creme Pur		unbehandelte Kontrolle		Summe der Bewertungen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Tag 1	1	1	4	1	3	0	7	3
Tag 7	16 **(+*1*)** →16,5	10	10	6	5 **(+*1*)** →5,5	2	32	18
Tag 14	1	3	23	12	8	3	32	18
Tag 28	1	2	21	11***(+1)*** →11,5	9	4***(+1)*** →4,5	31	18
Woche 10	2 **(+*2*)** →2	2	4 **(+*2*)** →4	6	6 **(+*2*)** →6	1	14-2=12	9
Tag 18	0	0	0	0	0	1	0	1

Tabelle 22: Betrachter 6, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen (65 Frauen und 116 Männer) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus		Imlan® Creme Pur		unbehandelte Kontrolle		Summe der Bewertungen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Tag 1	2	0	5	1	0	2	7	3
Tag 7	13	8	14	6	5	3	32	18-1=17
Tag 14	0	4	25	9	7	5	32	18
Tag 28	1	1	20	12	10	5	31	18
Woche 10	4	4	7	4	3	1	14	9
Tag 18	0	1	0	0	0	0	0	1

Textur

Tabelle 23: Betrachter 1, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 175 Bewertungen (64 Frauen und 111 Männer) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus		Imlan® Creme Pur		unbehandelte Kontrolle		Summe der Bewertungen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Tag 1	1	1	5	0	1	2	7	3
Tag 7	15	9	12	7	5	2	32	18
Tag 14	2	2	18 ***(+2)*** →19	10***(+2)*** →11	10***(+2)*** →11	4***(+2)***→ 5	32	18
Tag 28	0***(+2+3)*** →1	3***(+2)*** →4	14 ***(+5+3)*** →16,5	5 **(+*3*)** →6,5	9 ***(+3+3)*** →10,5	5**(+5)**→ 7,5	31-3=28	18
Woche 10	4 ***(+3+2)*** →5,5	1 ***(+3+2)*** →2,5	3 ***(+3+2)*** → 4,5	3***(+2+2)*** →4	0***(+4+2)*** →2	0***(+1+2)*** →0,5	14-2=12	9-2=7

Tabelle 24: Betrachter 2, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 182 Bewertungen (66 Frauen und 116 Männer) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus		Imlan® Creme Pur		unbehandelte Kontrolle		Summe der Bewertungen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Tag 1	1	0	5	3	1	0	7	3
Tag 7	11	6	16	9	5	3	32	18
Tag 14	1	4	26	10	5	4	32	18
Tag 28	1	1	23	14	7	3	31	18
Woche 10	3	2	11	7	0	0	14	9

Tabelle 25: Betrachter 3, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 171 Bewertungen (60 Frauen und 111 Männer) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus		Imlan® Creme Pur		unbehandelte Kontrolle		Summe der Bewertungen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Tag 1	0	0	4	2	3	1	7	3
Tag 7	10	8	14	5	4	1	32-4=28	18-4=14
Tag 14	0	2	23	10	9	6	32	18
Tag 28	1	1	13	9	17	7	31	18-1=17
Woche 10	5	2	6	5	2	1	14-1=13	9-1=8

Tabelle 26: Betrachter 4, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen (65 Frauen und 116 Männer) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus		Imlan® Creme Pur		unbehandelte Kontrolle		Summe der Bewertungen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Tag 1	2	1	4	1	1	1	7	3
Tag 7	9	6	13	8	10	4	32	18
Tag 14	0	2	26	14	6	2	32	18
Tag 28	1	1	23	11	7	5	31	18-1=17
Woche 10	4	5	8	4	2	0	14	9

Tabelle 27: Betrachter 5, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 179 Bewertungen (65 Frauen und 114 Männer) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus		Imlan® Creme Pur		unbehandelte Kontrolle		Summe der Bewertungen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Tag 1	1	0	4	1	2	2	7	3
Tag 7	12 ***(+1)*** →12,5	8	12	9	7 ***(+1)*** →7,5	1	32	18
Tag 14	0	1	23	13	9	4	32	18
Tag 28	2 ***(+1)*** →2,5	0	14	13***(+1)*** →12,5	14 ***(+1)*** →14,5	5 ***(+1)*** →*5,5*	31	18
Woche 10	1 ***(+2)*** →1	3 ***(+1)*** →3	7 ***(+2)*** →7	4 ***(+1)*** →4	4 ***(+2)*** →4	1 ***(+1)*** →1	14-2=12	9-1=8

Tabelle 28: Betrachter 6, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen (65 Frauen und 116 Männer) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus		Imlan® Creme Pur		unbehandelte Kontrolle		Summe der Bewertungen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Tag 1	0	0	6	1	1	2	7	3
Tag 7	11	3	16	10	5	4	32	18-1=17
Tag 14	1	2	24	10	7	6	32	18
Tag 28	1	0	20	14	10	4	31	18
Woche 10	1	4	8	4	5	1	14	9

Berechnungen

Im folgenden Abschnitt werden die Einzel-Beurteilungen der Betrachter zunächst addiert und in einer Tabelle zusammengefasst. Es folgt dann eine Umrechnung der Summen in Prozent. Die Geschlechter werden unabhängig voneinander berechnet. Als 100% gilt die Summe der Bewertungen für das jeweilige Geschlecht zum beobachten Zeitpunkt. Die Werte wurden auf die zweite Dezimalstelle gerundet.

Farbe

Summe der Bewertungen mit Differenzierung der Geschlechter

Tabelle 29: Addierte positive Beurteilungen der 6 neutralen Betrachter, Kriterium „Farbe“ aus den Tabellen 17-22.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus		Imlan® Creme Pur		unbehandelte Kontrolle		Summe der Bewertungen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Tag 1	7	4	26	10	9	4	42	18
Tag 7	88,5	54,5	70	37,5	30,5	10	189	102
Tag 14	5	22	140,5	62,5	46,5	23,5	192	108
Tag 28	8,5	10,5	122,5	67	53	28,5	184	106
Woche 10	23	17	43	32	13	3	79	52
Gesamt	132	108	402	209	152	69	686	386

Prozentuale Anteile der Bewertungen mit Differenzierung der Geschlechter

Tabelle 30: Bei der Berechnung der prozentualen Anteile wurde die Summe der positiven Bewertungen aus Tabelle 29 für den jeweiligen Beobachtungszeitpunkt als 100% gesetzt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus		Imlan® Creme Pur		unbehandelte Kontrolle	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Prozent Tag1	16,67%	22,22%	61,90%	55,56%	21,43%	22,22%
Prozent Tag7	46,83%	53,43%	37,04%	36,76%	16,14%	9,80%
Prozent Tag14	2,60%	20,37%	73,18%	57,87%	24,22%	21,76%
Prozent Tag 28	4,62%	9,91%	66,58%	63,21%	28,80%	26,89%
Prozent Woche 10	29,11%	21,52%	54,43%	61,54%	16,46%	5,77%
Prozent der Gesamtsumme	19,24%	27,98%	58,60%	54,15%	22,16%	17,88%

Textur

Summe der Bewertungen mit Differenzierung der Geschlechter

Tabelle 31: Addierte positive Beurteilungen der 6 neutralen Betrachter, Kriterium „Textur“ aus den Tabellen 23-28.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus		Imlan® Creme Pur		unbehandelte Kontrolle		Summe der Bewertungen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Tag 1	5	2	28	8	9	8	42	18
Tag 7	68,5	40	83	48	36,5	15	188	103
Tag 14	4	13	141	68	47	27	192	108
Tag 28	7,5	7	109,5	67	66	32	183	106
Woche 10	19,5	18,5	44,5	28	15	3,5	79	50
Gesamt	104,5	80,5	406	219	173,5	85,5	684	385

Prozentuale Anteile der Bewertungen mit Differenzierung der Geschlechter

Tabelle 32: Bei der Berechnung der prozentualen Anteile wurde die Summe der positiven Bewertungen aus Tabelle 30 für den jeweiligen Beobachtungszeitpunkt als 100% gesetzt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus		Imlan® Creme Pur		unbehandelte Kontrolle	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Prozent Tag1	11,90%	11,11%	66,67%	44,44%	21,43%	44,44%
Prozent Tag7	36,44%	38,83%	44,15%	46,60%	19,41%	14,56%
Prozent Tag14	2,08%	12,04%	73,44%	62,96%	24,48%	25,00%
Prozent Tag28	4,10%	6,60%	59,84%	63,21%	36,07%	30,19%
Prozent Woche 10	24,68%	23,42%	56,33%	56,00%	18,99%	7,00%
Prozent Gesamtsumme	15,28%	20,91%	59,36%	56,88%	25,37%	22,21%

Anhang III: Auswertung der Ergebnisse mit Differenzierung der Hauttypen (Fitzpatrick 1-3)

Auszählung

Im folgenden Abschnitt sind die Bewertungen des Box-Tests durch die sechs neutralen Betrachter aufgeführt. Dabei wurden die Hauttypen isoliert ausgezählt. Insgesamt haben vom Hauttyp 1 6 Probanden, vom Hauttyp 2 26 und vom Hauttyp 3 18 Probanden an der Studie teilgenommen. Bei der Auszählung und Dokumentation wurde nach dem in Anhang I beschriebenen Prinzip vorgegangen.

Farbe

Tabelle 33: Betrachter 1, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 177 Bewertungen (HT1: 23, HT2: 88, HT3: 66) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus			Imlan® Creme Pur			unbehandelte Kontrolle			Summe der Bewertungen		
	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3
Tag 1	1	1	1	1	1	3	0	1	1	2	3	5
Tag 7	0	11	14 ***(+1)*** → 14,5	4	12	2 **(+1)** → 2,5	2	3	1	6	26	18
Tag 14	1	2	4	4	17 ***(+1)*** → 17,5	8 **(+1)** → 8,5	1	6 ***(+1)*** → 6,5	5 ***(+1)*** → 5,5	6	26	18
Tag 28	0 ***(+1)*** → 0,5	2***(+2 +2)*** →3	2 ***(+1)*** → 2,5	3 ***(+1)*** → 3,5	13***(+ 4+2)*** →15	11 ***(+1)*** → 11,5	2	3***(+4 +2)*** →5	4	6	25-2 =23	18
Woche 10	1 ***(+1)*** →1	3***(+1 +1)*** → 3,5	2***(+1 +1)*** → 2,5	2 ***(+1)*** →2	6***(+1 +1)*** → 6,5	3***(+1 +1)*** → 3,5	0 ***(+1)*** →0	0 ***(+1)*** →0	1 ***(+1)*** →1	4-1 =3	11-1 =10	8-1 =7

Tabelle 34: Betrachter 2, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 182 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 91, HT3: 67) berücksichtigt

Beobachtungstag	**Comfeel® Plus**			**Imlan® Creme Pur**			**unbehandelte Kontrolle**			**Summe der Bewertungen**		
	HT1	**HT2**	**HT3**	**HT1**	**HT2**	**HT3**	**HT1**	**HT2**	**HT3**	**HT1**	**HT2**	**HT3**
Tag 1	0	0	1	2	3	3	0	0	1	2	3	5
Tag 7	0	13	15	5	10	3	1	3	0	6	26	18
Tag 14	1	5	1	3	18	13	2	3	4	6	26	18
Tag 28	0	0	2	6	16	*15*	0	9	1	6	25	18
Woche 10	1	2	3	3	9	5	0	0	0	4	11	8

Tabelle 35: Betrachter 3, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 171 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 81, HT3: 66) berücksichtigt.

Beobachtungstag	**Comfeel® Plus**			**Imlan® Creme Pur**			**unbehandelte Kontrolle**			**Summe der Bewertungen**		
	HT1	**HT2**	**HT3**	**HT1**	**HT2**	**HT3**	**HT1**	**HT2**	**HT3**	**HT1**	**HT2**	**HT3**
Tag 1	0	0	0	2	3	4	0	0	1	2	3	5
Tag 7	0	7	11	5	10	4	1	2	2	6	26-7 =19	18-1 =17
Tag 14	0	2	0	5	16	13	1	8	5	6	26	18
Tag 28	0	1	2	4	10	11	2	13	5	6	25-1 =24	18
Woche 10	2	3	2	2	6	4	0	0	2	4	11-2 =9	8

Tabelle 36: Betrachter 4, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 90, HT3: 67) berücksichtigt.

Beobachtungstag	**Comfeel® Plus**			**Imlan® Creme Pur**			**unbehandelte Kontrolle**			**Summe der Bewertungen**		
	HT1	**HT2**	**HT3**	**HT1**	**HT2**	**HT3**	**HT1**	**HT2**	**HT3**	**HT1**	**HT2**	**HT3**
Tag 1	1	0	2	0	2	1	1	1	2	2	3	5
Tag 7	0	12	12	5	8	3	1	6	3	6	26	18
Tag 14	1	1	1	4	19	13	1	6	4	6	26	18
Tag 28	0	2	1	6	15	12	0	7	5	6	25-1 =24	18
Woche 10	2	3	3	2	7	4	0	1	1	4	11	8

Tabelle 37: Betrachter 5, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 180 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 90, HT3: 66) berücksichtigt.

Beobachtungstag	**Comfeel® Plus**			**Imlan® Creme Pur**			**unbehandelte Kontrolle**			**Summe der Bewertungen**		
	HT1	**HT2**	**HT3**	**HT1**	**HT2**	**HT3**	**HT1**	**HT2**	**HT3**	**HT1**	**HT2**	**HT3**
Tag 1	1	0	1	0	3	2	1	0	2	2	3	5
Tag 7	1	13	12 ***(+1)*** → 12,5	3	8	5	2	5	0 ***(+1)*** → 0,5	6	26	18
Tag 14	0	3	1	4	18	13	2	5	4	6	26	18
Tag 28	0	1	2	3	17 ***(+1)*** → 17,5	12	3	6 (***+1***) → 6,5	4	6	25	18
Woche 10	1	1 **(+1)** →1	2 **(+1)** →2	2	6 **(+1)** →6	2 **(+1)** →2	1	3 ***(+1)*** →3	3 ***(+1)*** →3	4	11-1 =10	8-1 =7

Tabelle 38: Betrachter 6, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 90, HT3: 67) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus			Imlan® Creme Pur			unbehandelte Kontrolle			Summe der Bewertungen		
	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3
Tag 1	0	1	1	2	0	4	0	2	0	2	3	5
Tag 7	0	12	9	4	9	7	2	4	2	6	26-1 =25	18
Tag 14	0	3	1	5	19	10	1	4	7	6	26	18
Tag 28	0	1	1	4	13	15	2	11	2	6	25	18
Woche 10	2	4	2	2	4	5	0	3	1	4	11	8

Textur

Tabelle 39: Betrachter 1, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 175 Bewertungen (HT1: 23, HT2: 87, HT3: 65) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus			Imlan® Creme Pur			unbehandelte Kontrolle			Summe der Bewertungen		
	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3
Tag 1	0	1	1	1	1	3	1	1	1	2	3	5
Tag 7	1	11	12	3	12	4	2	3	2	6	26	18
Tag 14	0	1	3	4	17 ***(+1)*** → 17,5	7 ***(+3)*** → 8,5	2	7 ***(+1)*** → 7,5	5 ***(+3)*** → 6,5	6	26	18
Tag 28	0	2***(+2 +3)*** →3	1 ***(+2)*** →2	2 ***(+1)*** → 2,5	9 ***(+4+ 3)*** →11	8 ***(+3)*** → 9,5	3 ***(+1)*** → 3,5	6***(+4 +3)*** →8	5 ***(+3)*** → 6,5	6	25-3 =22	18
Woche 10	0***(+1 +1)*** → 0,5	3***(+4 +1)*** →5	2***(+1 +2)*** → 2,5	2***(+1 +1)*** → 2,5	2***(+3 +1)*** → 3,5	2***(+1 +2)*** → 2,5	0 ***(+1)*** →0	1***(+1 +1)*** → 1,5	1 ***(+2)*** →1	4-1 =3	11-1 =10	8-2 =6

Tabelle 40: Betrachter 2, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 182 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 91, HT3: 67) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus			Imlan® Creme Pur			unbehandelte Kontrolle			Summe der Bewertungen		
	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3
Tag 1	0	0	1	2	3	3	0	0	1	2	3	5
Tag 7	1	6	10	4	13	8	1	7	0	6	26	18
Tag 14	1	3	1	3	20	13	2	3	4	6	26	18
Tag 28	0	0	2	6	16	15	0	9	1	6	25	18
Woche 10	1	2	2	3	9	6	0	0	0	4	11	8

Tabelle 41: Betrachter 3, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 171 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 82, HT3: 65) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus			Imlan® Creme Pur			unbehandelte Kontrolle			Summe der Bewertungen		
	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3
Tag 1	0	0	0	2	1	3	0	2	2	2	3	5
Tag 7	2	6	10	3	12	4	1	2	2	6	26-6 =20	18-2 =16
Tag 14	0	2	0	5	16	12	1	8	6	6	26	18
Tag 28	0	1	1	3	10	9	3	13	8	6	25-1 =24	18
Woche 10	2	3	2	2	5	4	0	1	2	4	11-2 =9	8

Tabelle 42: Betrachter 4, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 90, HT3: 67) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus			Imlan® Creme Pur			unbehandelte Kontrolle			Summe der Bewertungen		
	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3
Tag 1	1	0	2	1	2	2	0	1	1	2	3	5
Tag 7	2	7	6	4	10	7	0	9	5	6	26	18
Tag 14	1	0	1	4	22	14	1	4	3	6	26	18
Tag 28	0	1	1	5	16	13	1	7	4	6	25-1 =24	18
Woche 10	3	3	3	1	7	4	0	1	1	4	11	8

Tabelle 43: Betrachter 5, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 179 Bewertungen (HT1: 23, HT2: 90, HT3: 66) berücksichtigt.

	Comfeel® Plus			Imlan® Creme Pur			unbehandelte Kontrolle			Summe der Bewertungen		
	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3
Tag 1	0	0	1	1	2	2	1	1	2	2	3	5
Tag 7	2	8	10 ***(+1)*** → 10,5	4	12	5	0	6	2 ***(+1)*** → 2,5	6	26	18
Tag 14	0	1	0	4	18	14	2	7	4	6	26	18
Tag 28	0	0 ***(+1)*** → 0,5	2	3	13 ***(+1)*** → 13,5	10	3	10 ***(+2)*** →11	6	6	25	18
Woche 10	1 ***(+1)*** →1	2 ***(+1)*** →2	1 ***(+1)*** →1	1 ***(+1)*** →1	5 ***(+1)*** →5	5 ***(+1)*** →5	1 ***(+1)*** →1	3 ***(+1)*** →3	1 ***(+1)*** →1	4-1 =3	11-1 =10	8-1 =7

Tabelle 44: Betrachter 6, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 90, HT3: 67) berücksichtigt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus			Imlan® Creme Pur			unbehandelte Kontrolle			Summe der Bewertungen		
	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3
Tag 1	0	0	0	2	1	4	0	2	1	2	3	5
Tag 7	1	7	6	4	12	10	1	6	2	6	26-1 =25	18
Tag 14	1	1	1	4	20	10	1	5	7	6	26	18
Tag 28	0	0	1	5	15	14	1	10	3	6	25	18
Woche 10	2	3	0	2	4	6	0	4	2	4	11	8

Berechnungen

Im folgenden Abschnitt werden die Einzel-Beurteilungen der Betrachter zunächst addiert und in einer Tabelle zusammengefasst. Es folgt dann eine Umrechnung der Summen in Prozent. Die Hauttypen werden unabhängig voneinander berechnet. Als 100% gilt die Summe der Bewertungen für den jeweiligen Hauttyp zum beobachten Zeitpunkt.

Farbe

Summe der Bewertungen mit Differenzierung der Hauttypen 1-3

Tabelle 45: Addierte positive Beurteilungen der 6 neutralen Betrachter, Kriterium „Farbe“ aus den Tabellen 33-38.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus			Imlan® Creme Pur			unbehandelte Kontrolle			Summe der Bewertungen		
	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3
Tag 1	3	2	6	7	12	17	2	4	7	12	18	30
Tag 7	1	68	74	26	57	24,5	9	23	8,5	36	148	107
Tag 14	3	16	8	25	107,5	70,5	8	32,5	29,5	36	156	108
Tag 28	0,5	8	10,5	26,5	86,5	76,5	9	51,5	21	36	146	108
Woche 10	9	16,5	14,5	13	38,5	23,5	1	7	8	23	62	46
Gesamt	16,5	110,5	113	97,5	301,5	212	29	118	74	143	530	399

Prozentuale Anteile der Bewertungen mit Differenzierung der Hauttypen 1-3

Tabelle 46: Bei der Berechnung der prozentualen Anteile wurde die Summe der positiven Bewertungen aus Tabelle 45 für den jeweiligen Beobachtungszeitpunkt als 100% gesetzt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus			Imlan® Creme Pur			unbehandelte Kontrolle		
	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3
ProzentTag1	25,00%	11,11%	20,00%	58,33%	66,67%	56,67%	16,67%	22,22%	23,33%
Prozent Tag7	2,78%	45,95%	69,16%	72,22%	38,51%	22,90%	25,00%	15,54%	7,94%
Prozent Tag14	8,33%	10,26%	7,41%	69,44%	68,91%	65,28%	22,22%	20,83%	27,31%
Prozent Tag28	1,39%	5,48%	9,72%	73,61%	59,25%	70,83%	25,00%	35,27%	19,44%
Prozent Woche10	39,13%	26,61%	31,52%	56,52%	62,10%	51,09%	4,35%	11,29%	17,39%
Prozent Gesamt	11,54%	20,85%	28,32%	68,18%	56,89%	53,13%	20,28%	22,26%	18,55%

Textur

Summen der Bewertungen mit Differenzierung der Hauttypen 1-3

Tabelle 47: Addierte positive Beurteilungen der 6 neutralen Betrachter, Kriterium „Textur“ aus den Tabellen 39-44.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus			Imlan® Creme Pur			unbehandelte Kontrolle			Summe der Bewertungen		
	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3
Tag 1	1	1	5	9	10	17	2	7	8	12	18	30
Tag 7	9	45	54,5	22	71	38	5	33	13,5	36	149	106
Tag 14	3	8	6	24	113,5	71,5	9	34,5	30,5	36	156	108
Tag 28	0	5,5	9	24,5	81,5	70,5	11,5	58	28,5	36	145	108
Woche 10	9,5	18	10,5	11,5	33,5	27,5	1	10,5	7	22	62	45
Gesamt	22,5	77,5	85	91	309,5	224,5	28,5	143	87,5	142	530	397

Prozentuale Anteile der Bewertungen mit Differenzierung der Hauttypen 1-3

Tabelle 48: Bei der Berechnung der prozentualen Anteile wurde die Summe der positiven Bewertungen aus Tabelle 47 für den jeweiligen Beobachtungszeitpunkt als 100% gesetzt.

Beobachtungstag	Comfeel® Plus			Imlan® Creme Pur			unbehandelte Kontrolle		
	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3	HT1	HT2	HT3
Prozent Tag1	8,33%	5,56%	16,67%	75,00%	55,56%	56,67%	16,67%	38,89%	26,67%
Prozent Tag7	25,00%	30,20%	51,42%	61,11%	47,65%	35,85%	13,89%	22,15%	12,74%
Prozent Tag14	8,33%	5,13%	5,56%	66,67%	72,76%	66,20%	25,00%	22,12%	28,24%
Prozent Tag28	0,00%	3,79%	8,33%	68,06%	56,21%	65,28%	31,94%	40,00%	26,39%
Prozent Woche10	43,18%	29,03%	23,33%	52,27%	54,03%	61,11%	4,55%	16,94%	15,56%
Prozent Gesamt	15,85%	14,62%	21,41%	64,08%	58,40%	56,55%	20,07%	26,98%	22,04

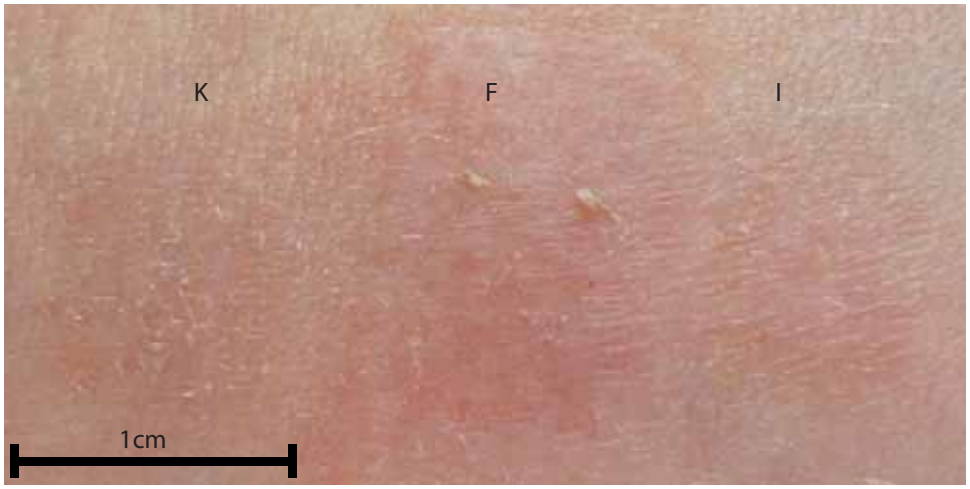
Anhang IV: Fotodokumentation

zu 5.5

02/ 03, Tag 7

02/ 05, Tag 7

03/ 08, Tag 7

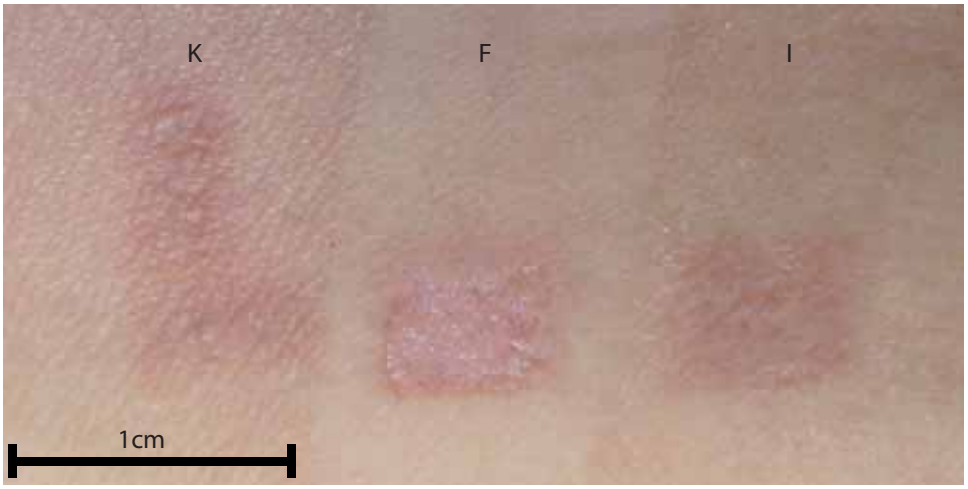


04/ 01, Tag 14

04/ 04, Tag 14

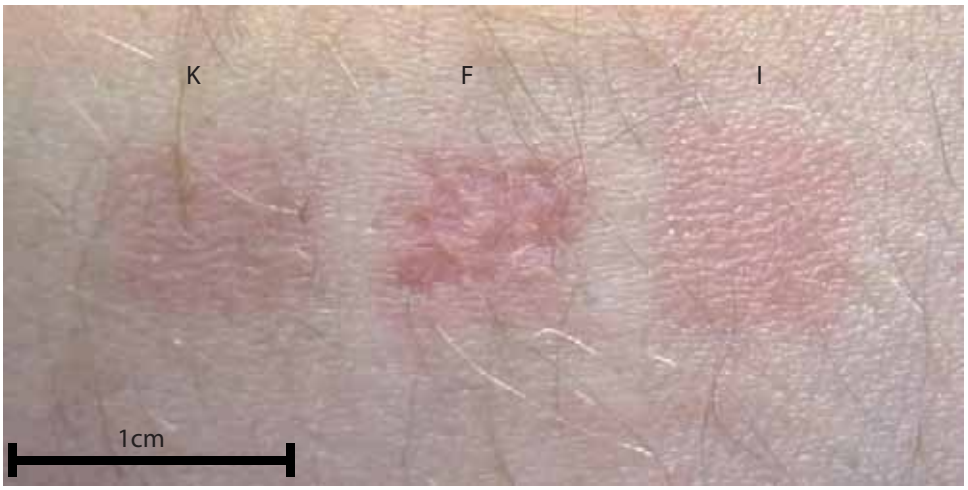
07/ 05, Tag 18, Behandlungsabbruch

zu 6.2.2.1

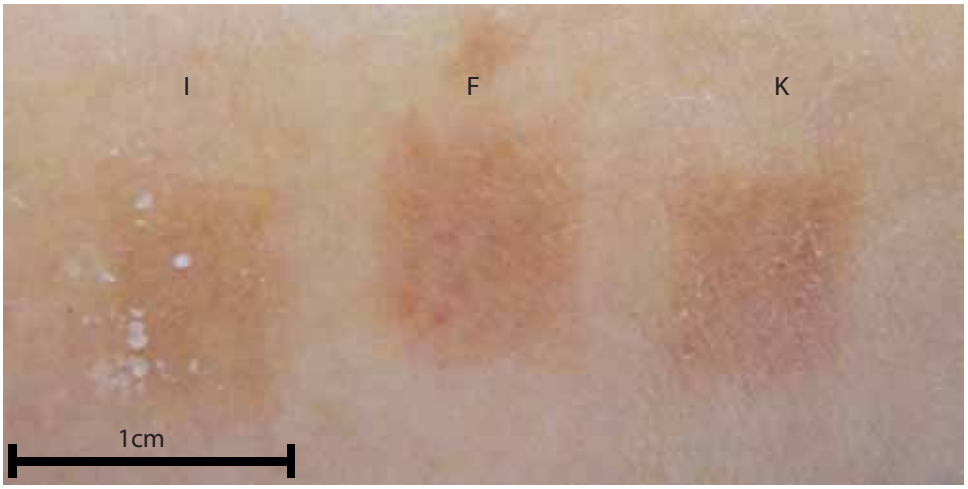


01/ 01, Tag 1

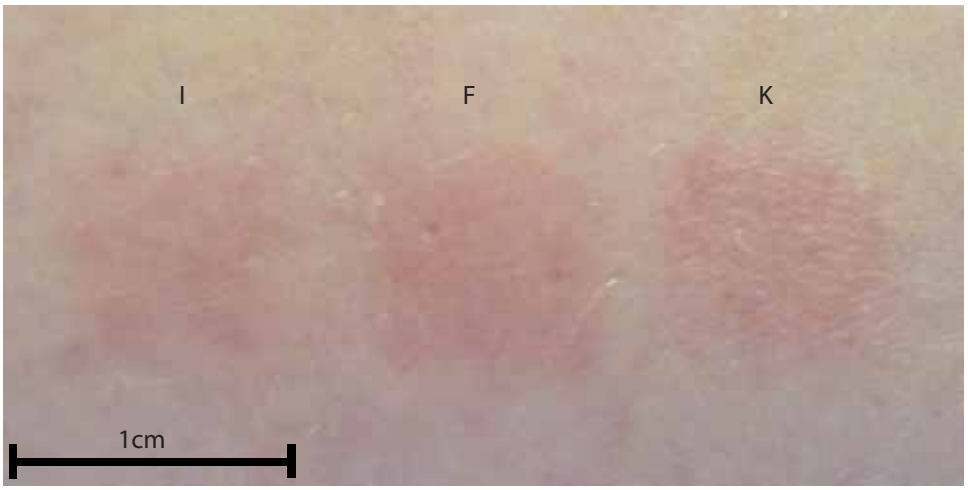
01/ 02, Tag 1



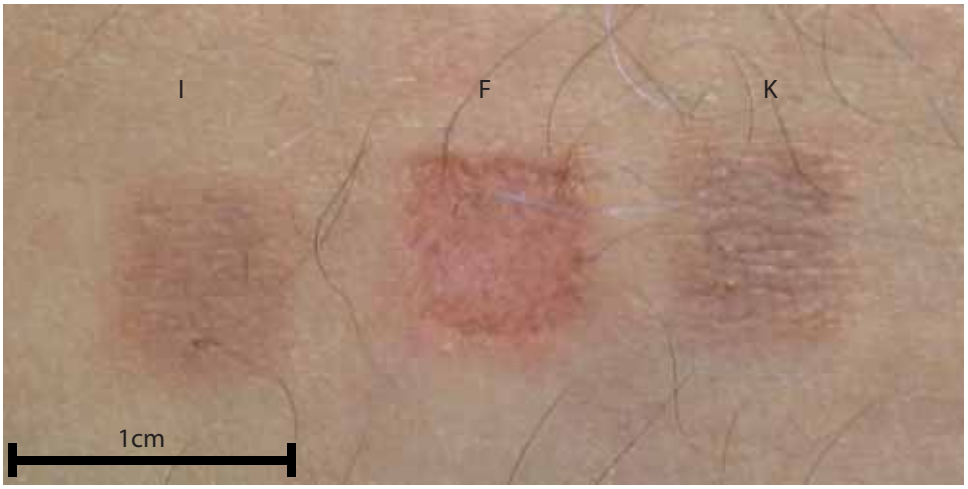
01/ 03, Tag 1



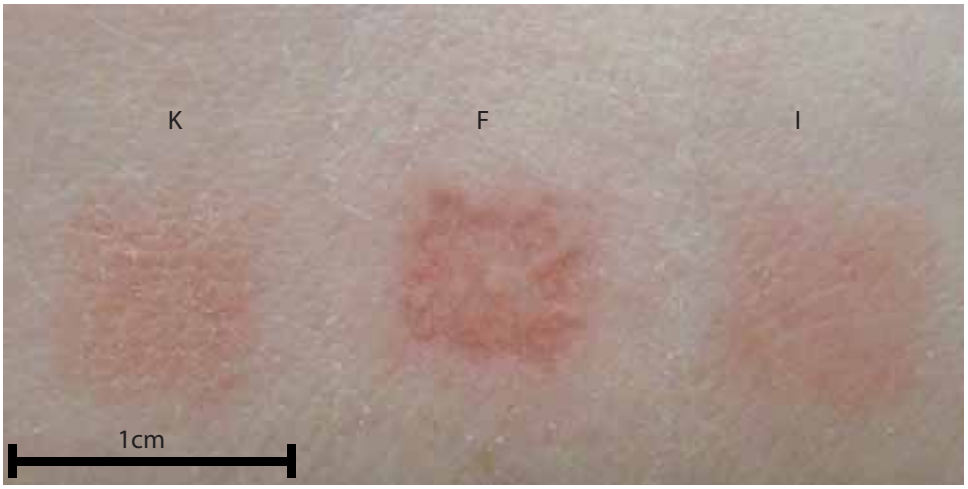
02/ 03, Tag 1



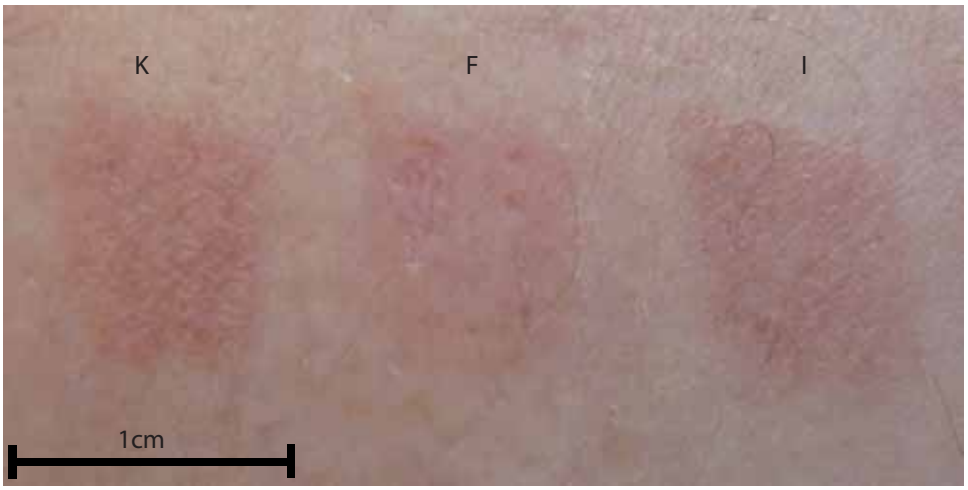
02/ 06, Tag 1



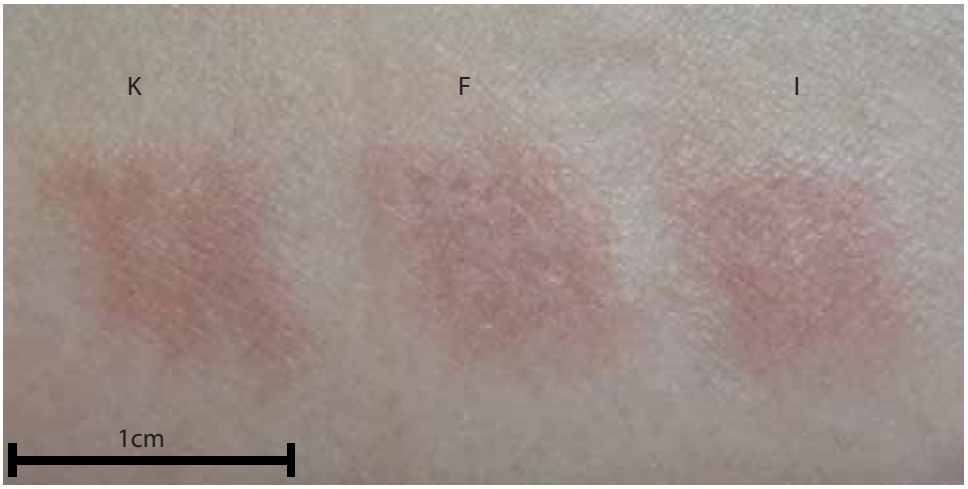
02/07, Tag 1



04/ 08, Tag 1

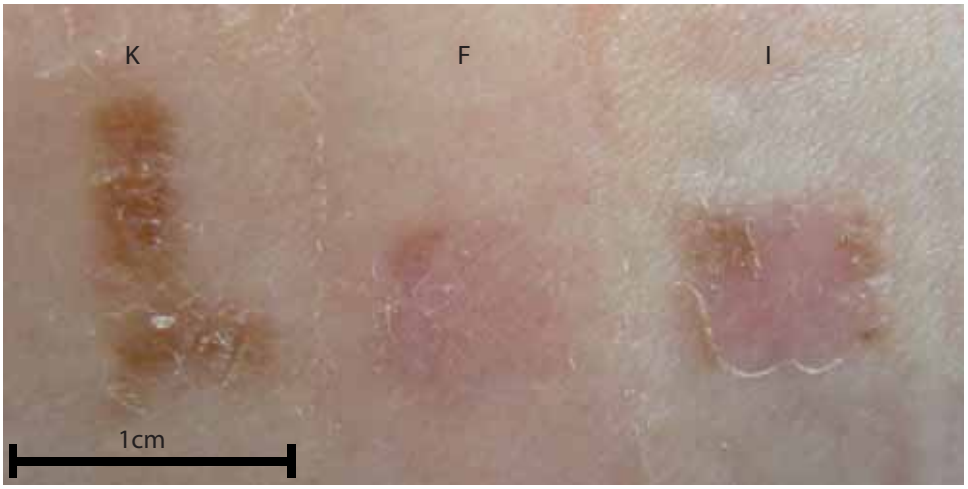


07/ 03, Tag 1



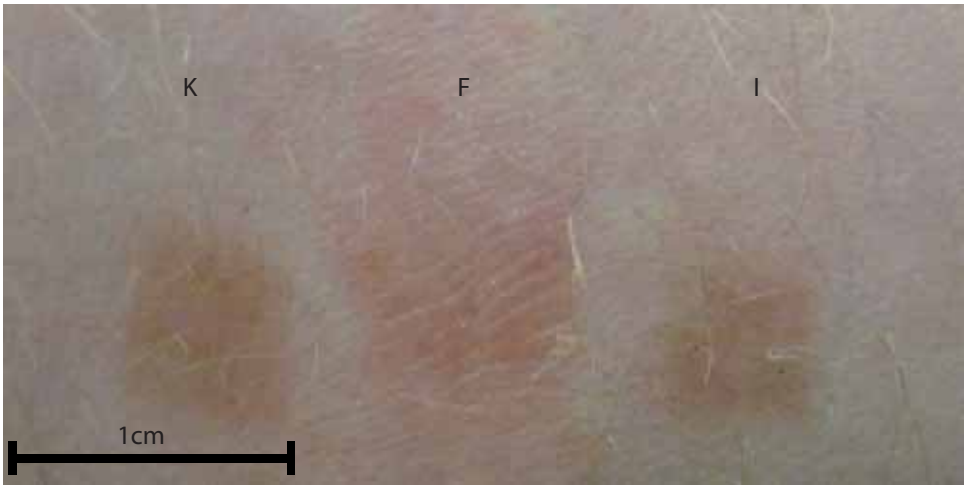
07/ 09, Tag 1

zu 6.2.2.2



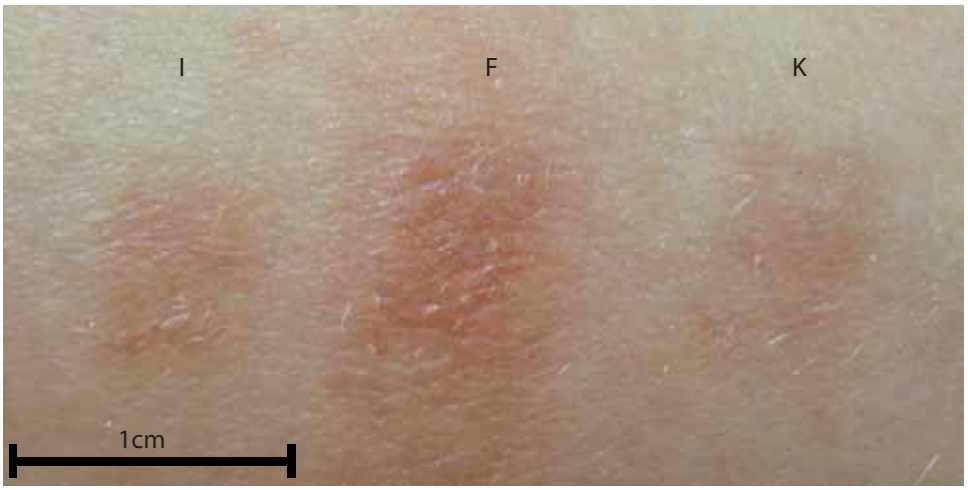
01/ 01, Tag 7

01/ 02, Tag 7

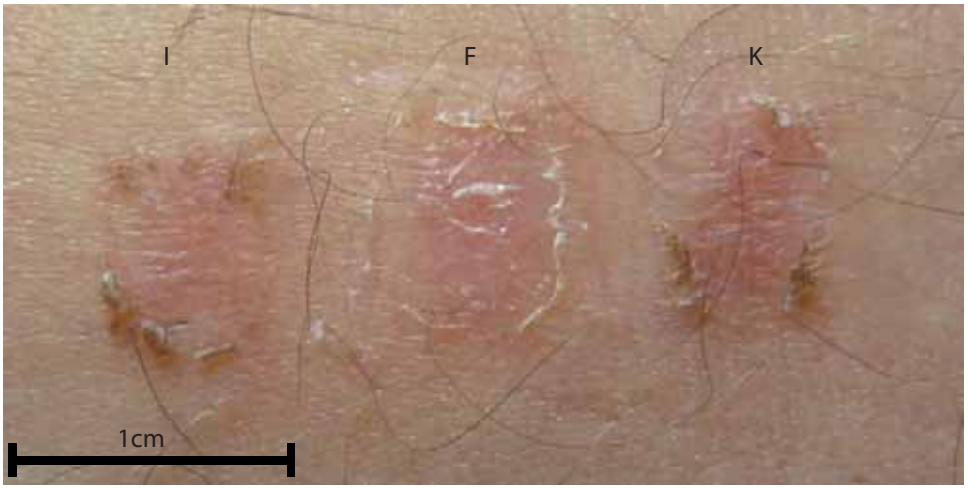


01/ 03, Tag 7

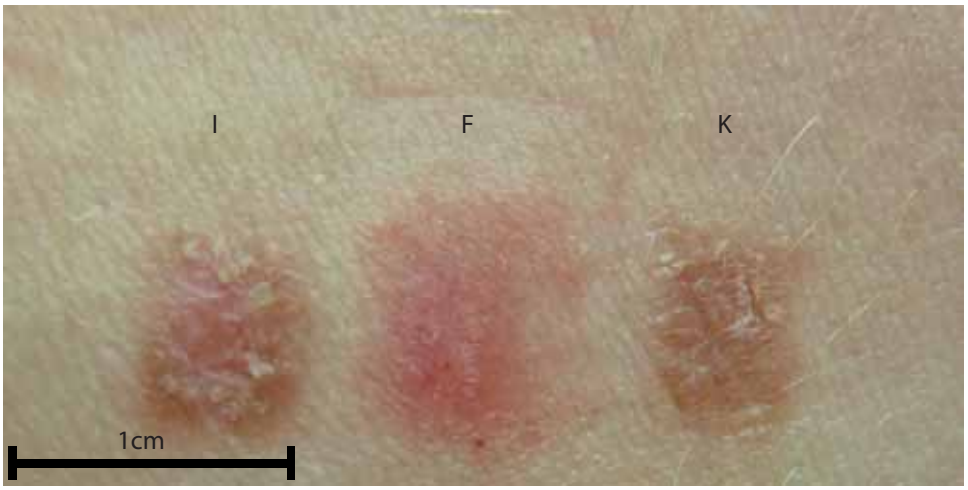
02/ 03, Tag 7



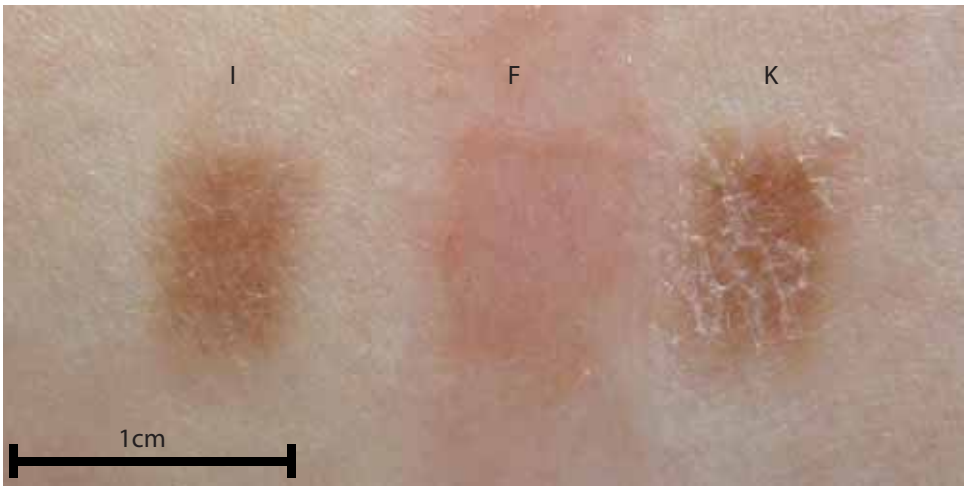
02/ 05, Tag 7



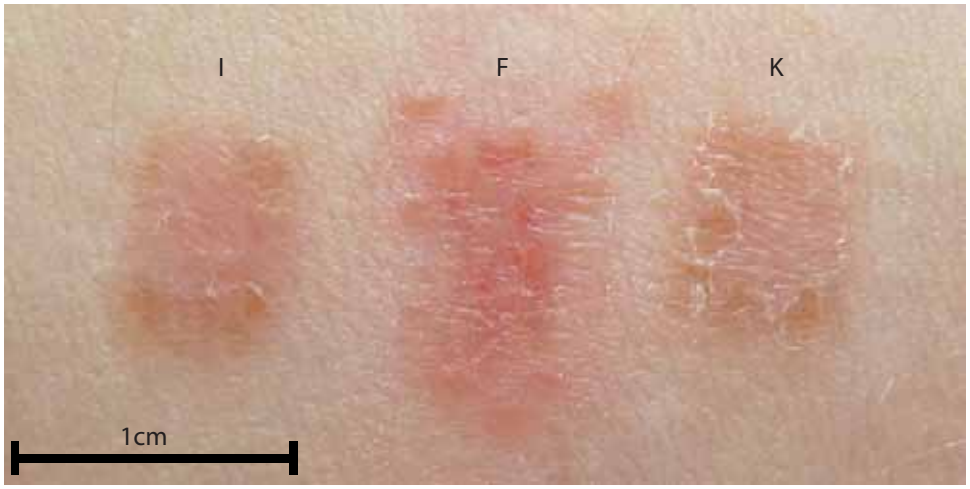
02/ 07, Tag 7



02/ 08, Tag 7



03/ 02, Tag 7

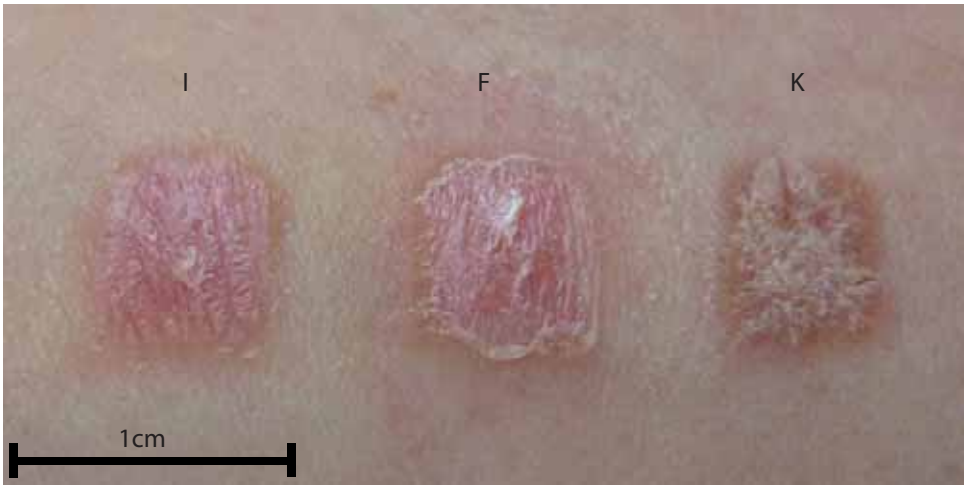


03/ 03, Tag 7

04/ 05, Tag 7

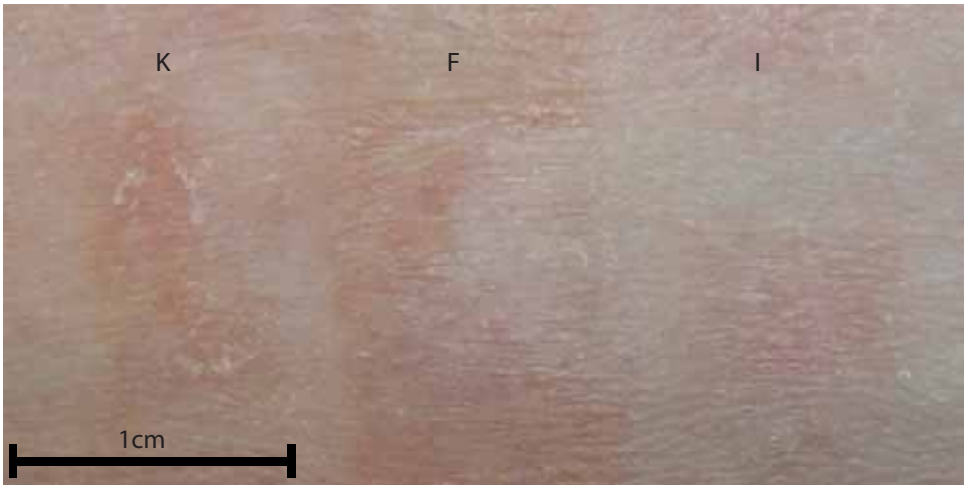
04/ 09, Tag 7

07/ 04, Tag 7

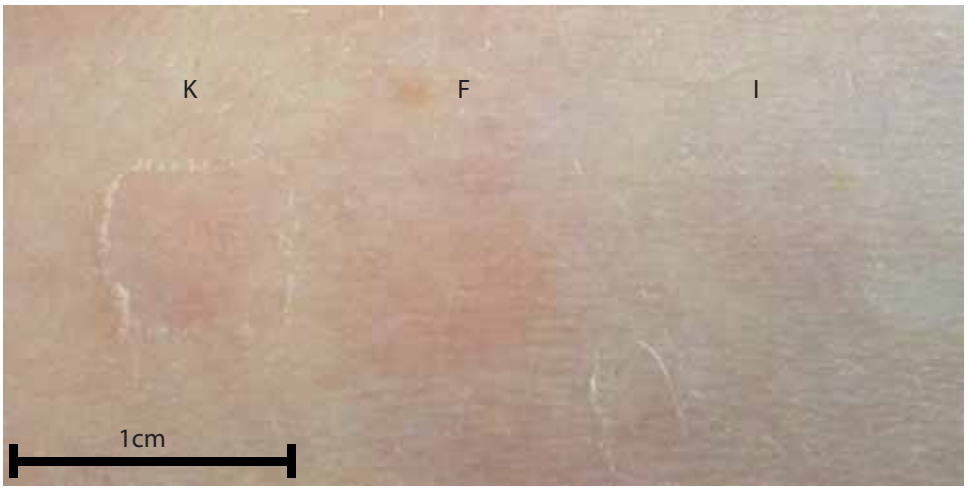


07/ 05, Tag 7

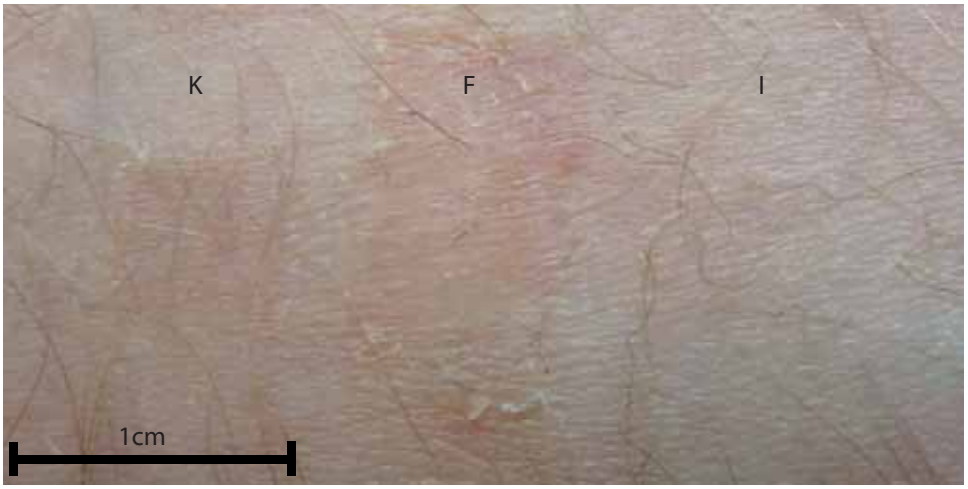
zu 6.2.2.3



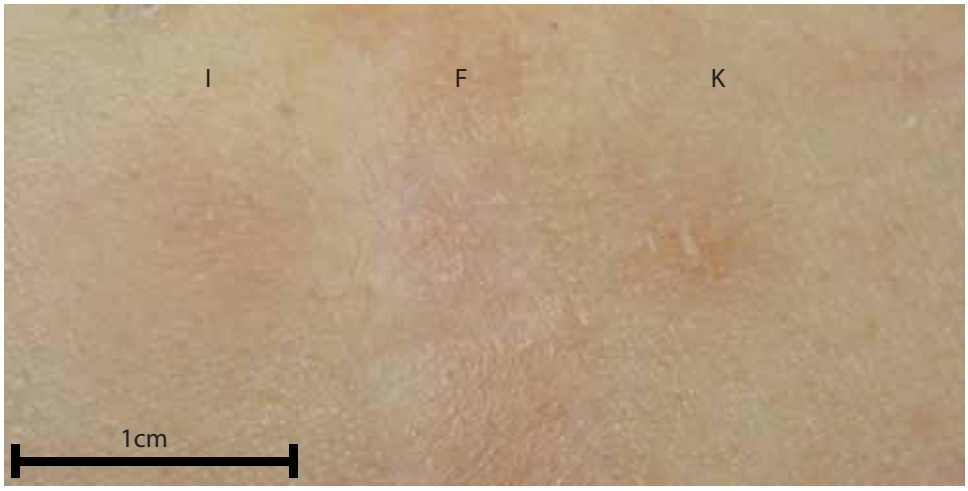
01/ 01, Tag 14



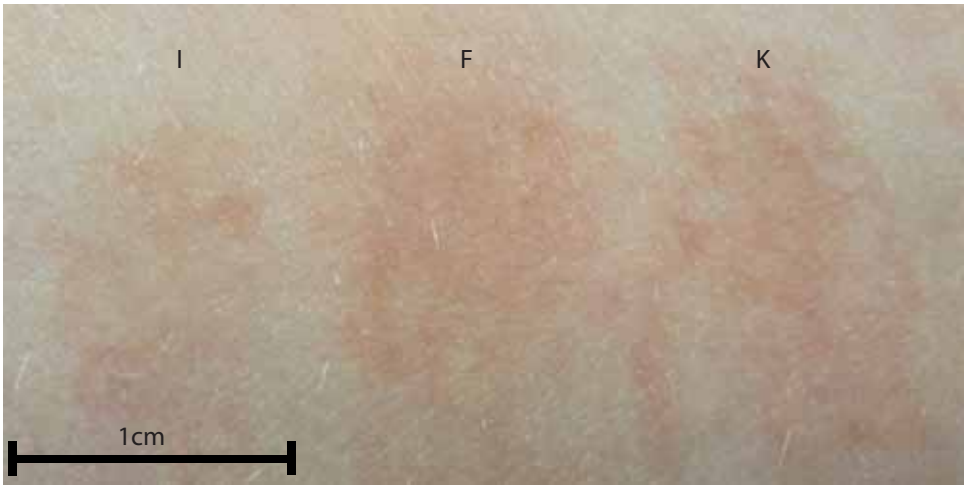
01/ 02, Tag 14



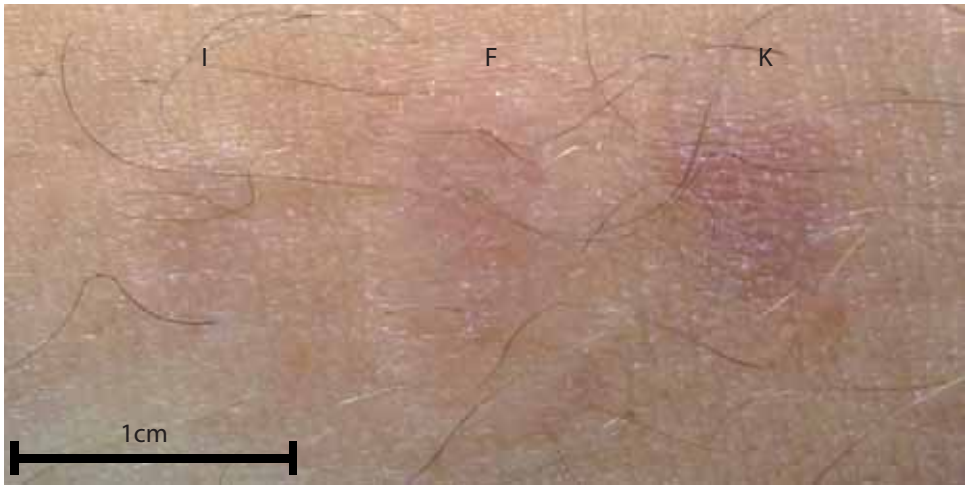
01/ 03, Tag 14



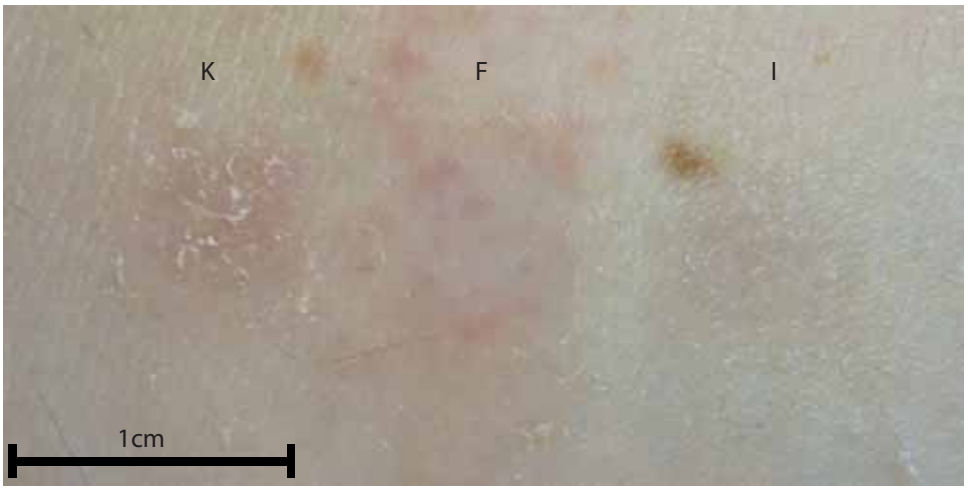
02/ 02, Tag 14



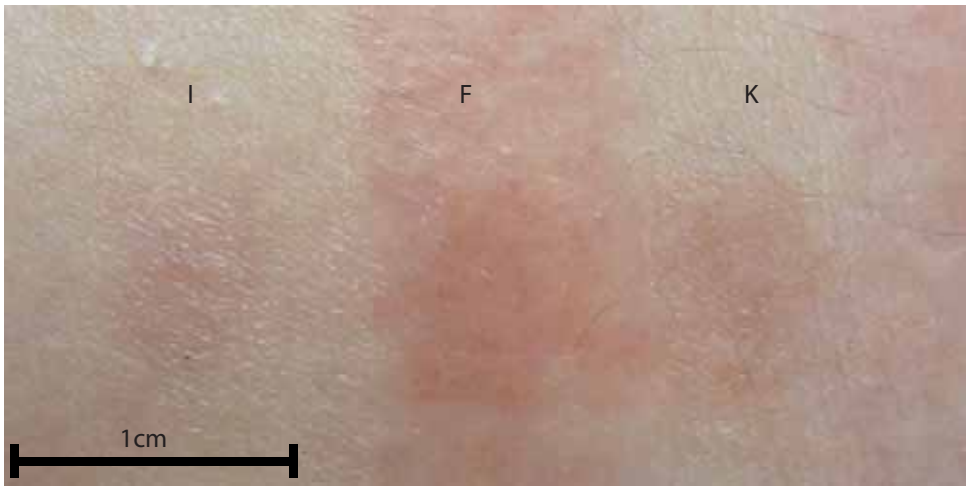
02/ 05, Tag 14



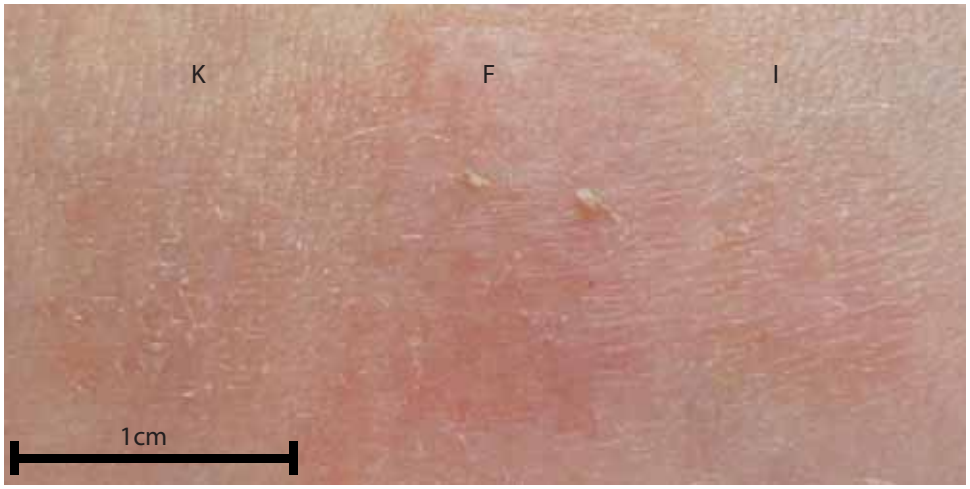
02/ 07, Tag 14



03/ 01, Tag 14



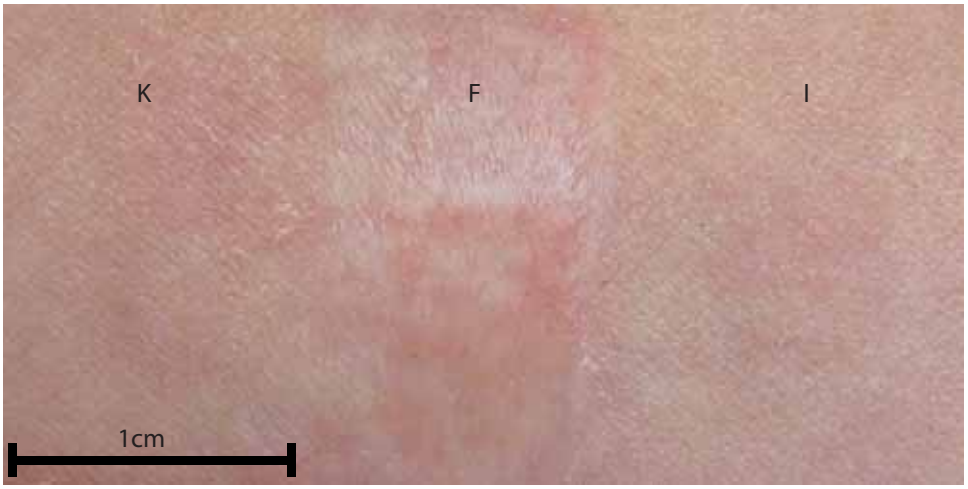
03/ 02, Tag 14



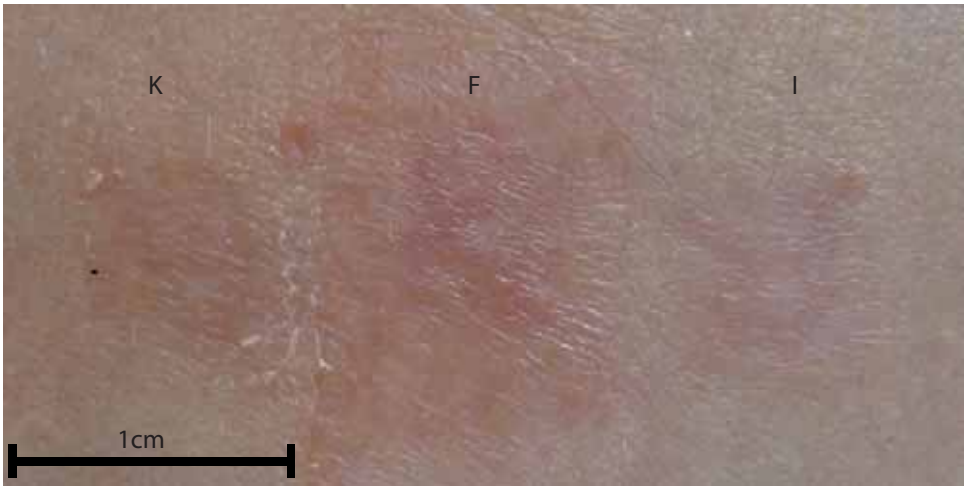
04/ 01, Tag 14

04/ 04, Tag 14

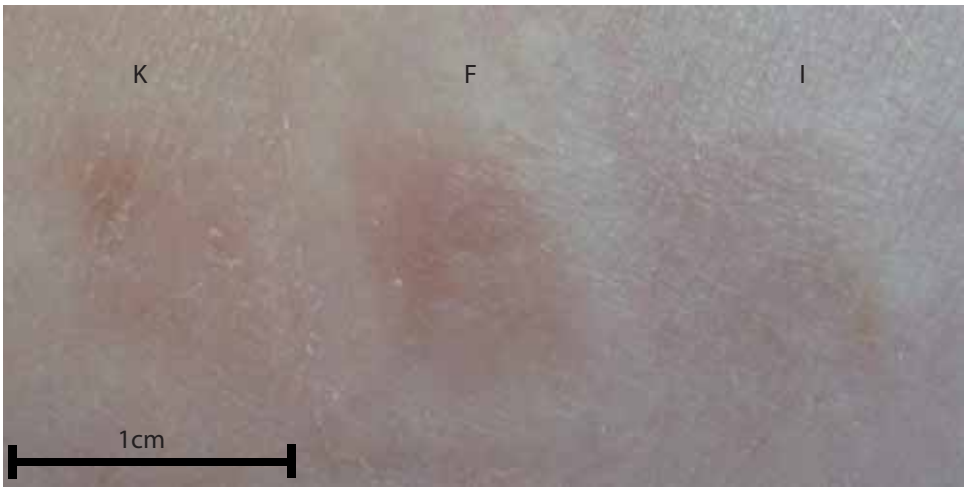
06/ 07, Tag 14



06/ 09, Tag 14



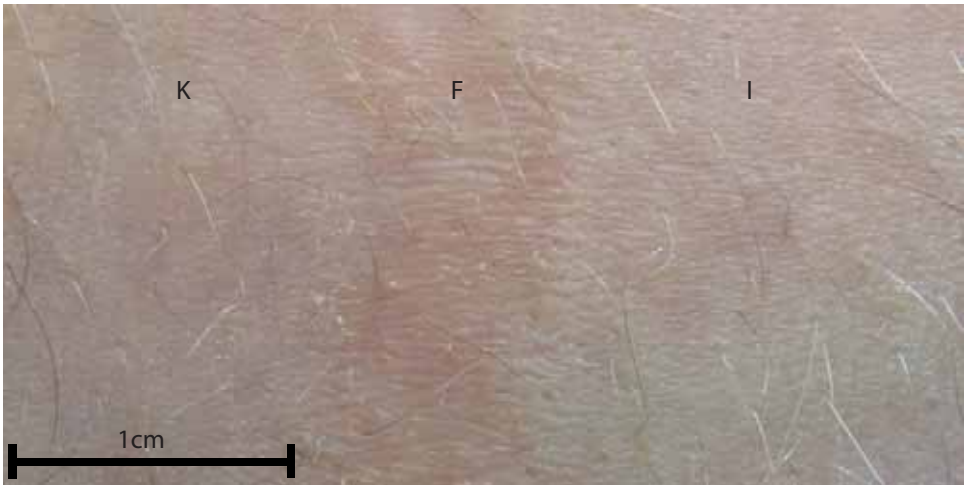
07/ 04, Tag 14



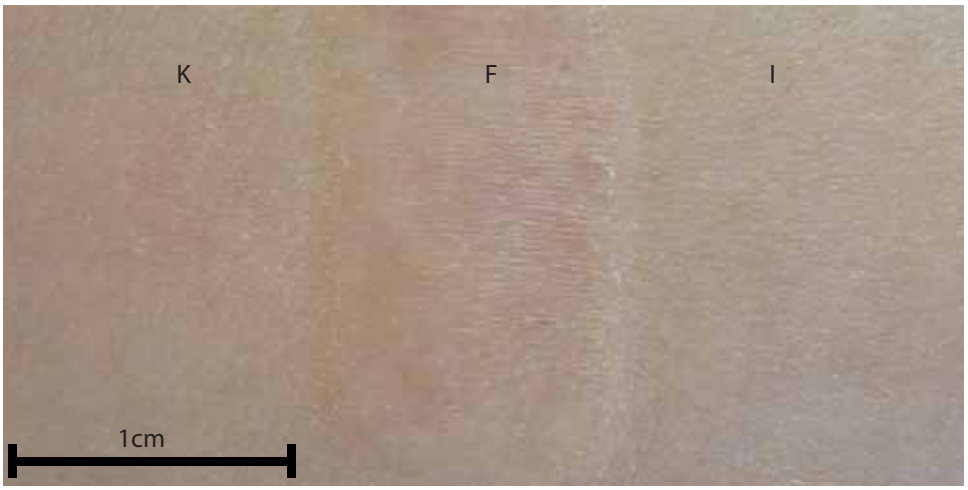
07/ 06, Tag 14

07/ 09, Tag 14

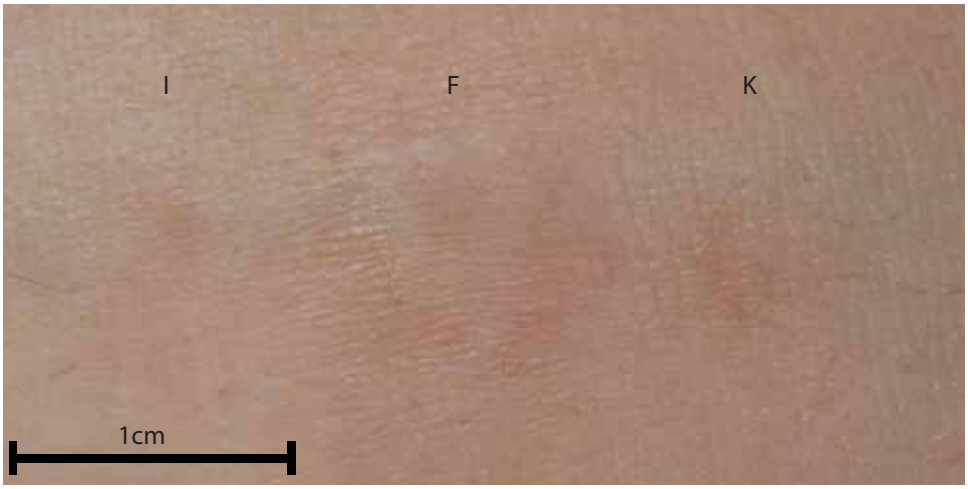
zu 6.2.2.4



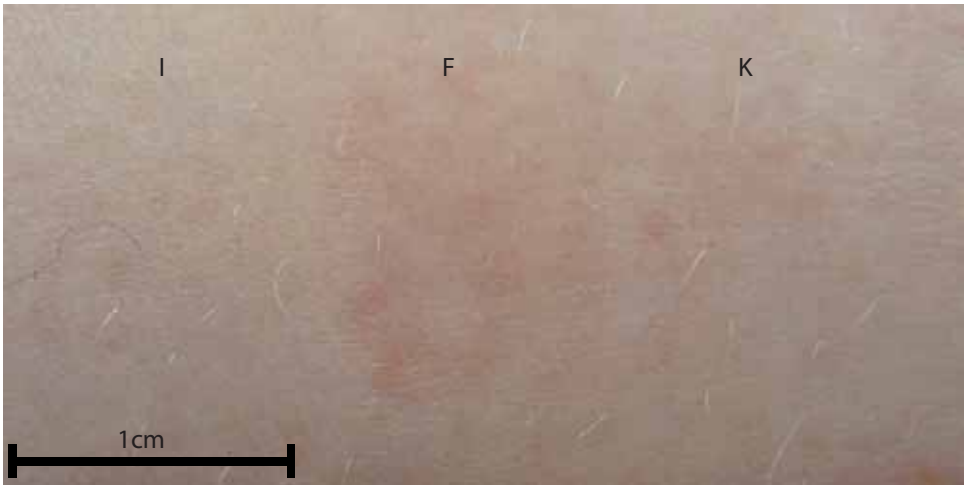
01/ 03, Tag 28



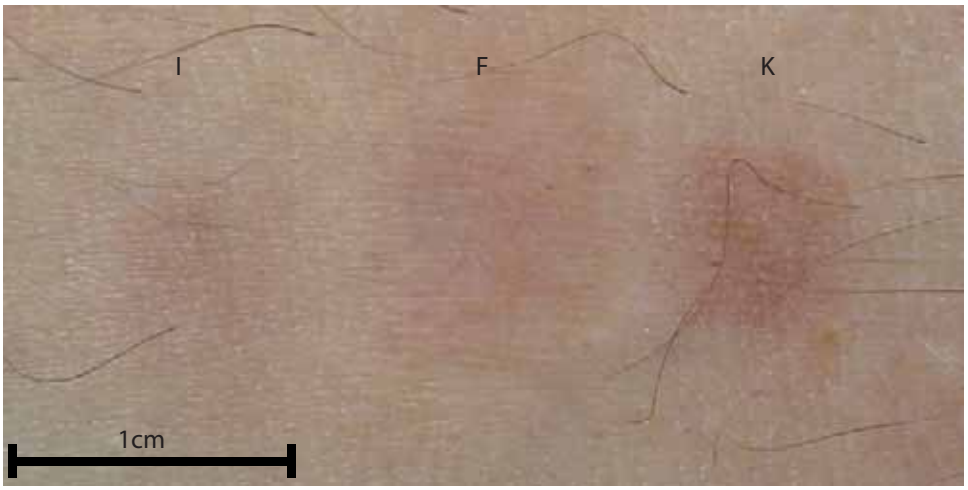
02/ 01, Tag 28



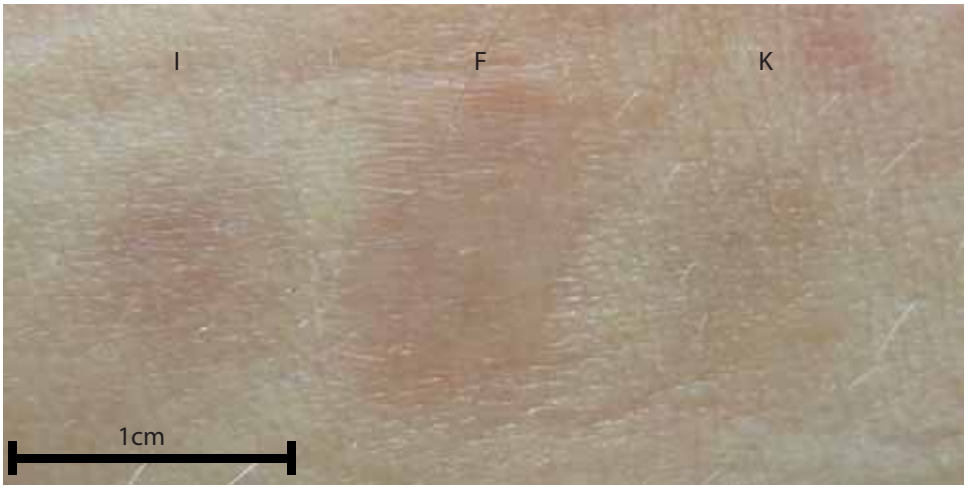
02/ 04, Tag 28



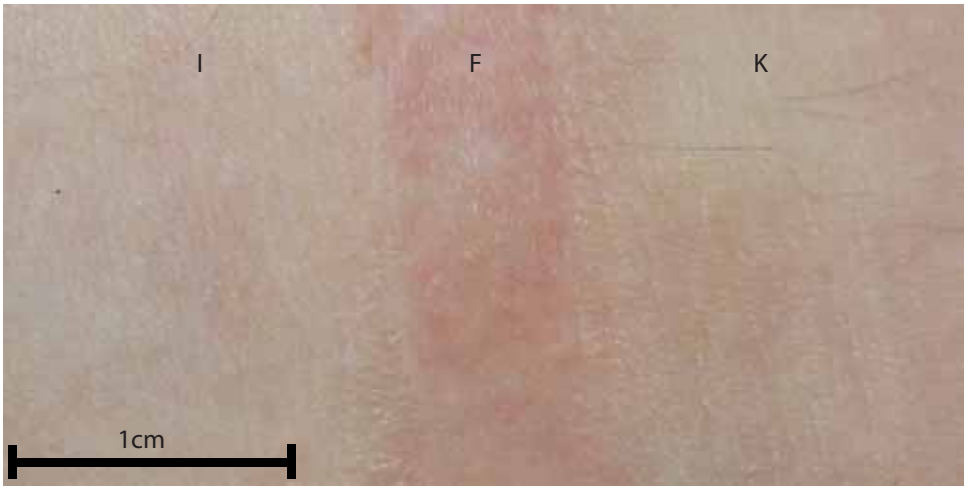
02/ 06, Tag 28



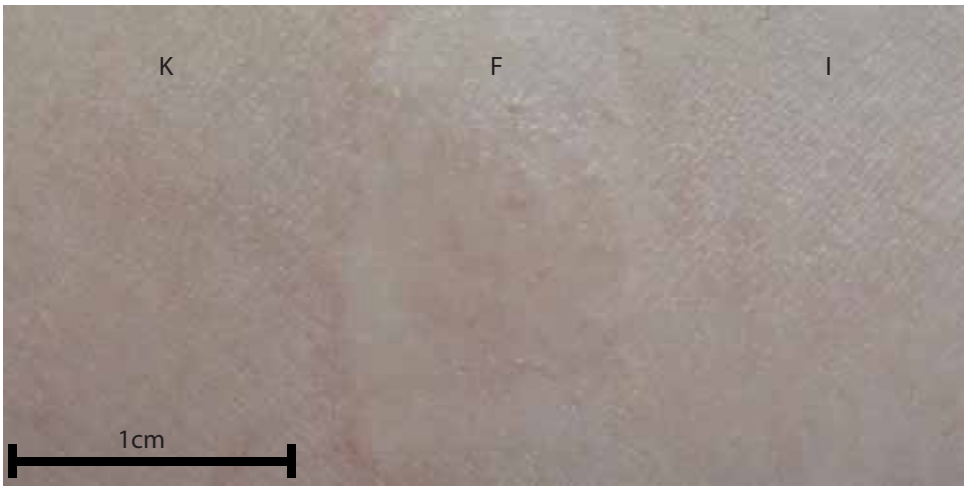
02/ 07, Tag 28



02/ 08, Tag 28

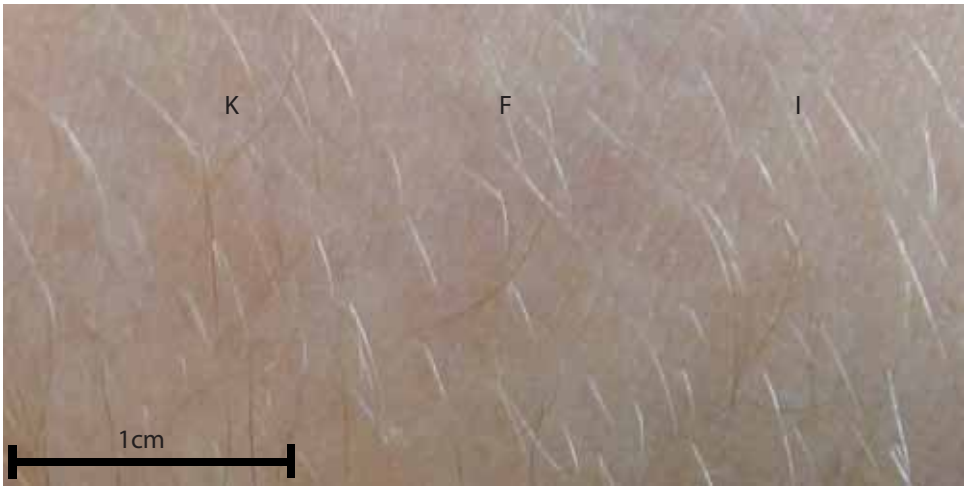


03/ 02, Tag 28

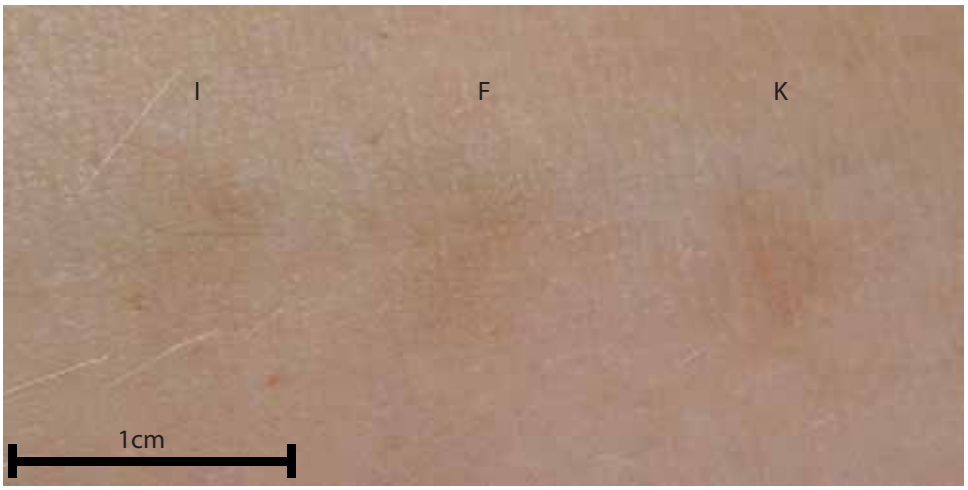


07/ 09, Tag 28

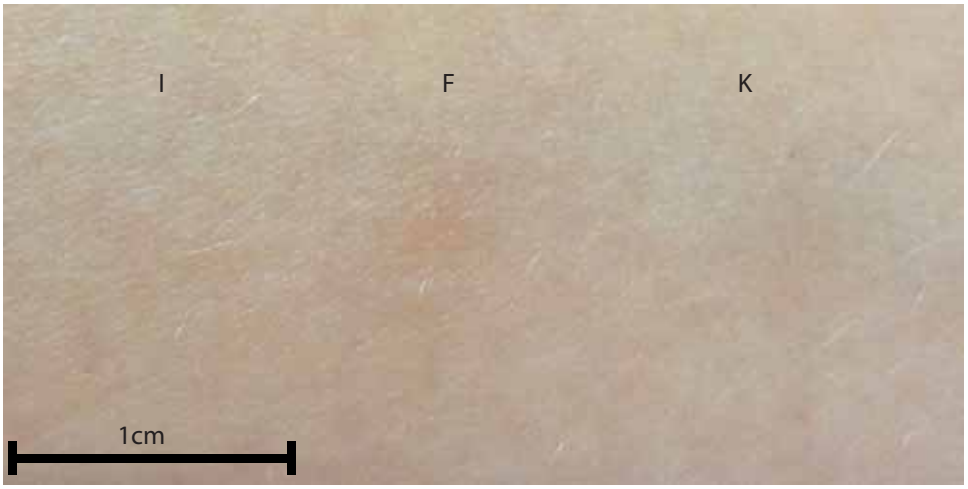
zu 6.2.2.5



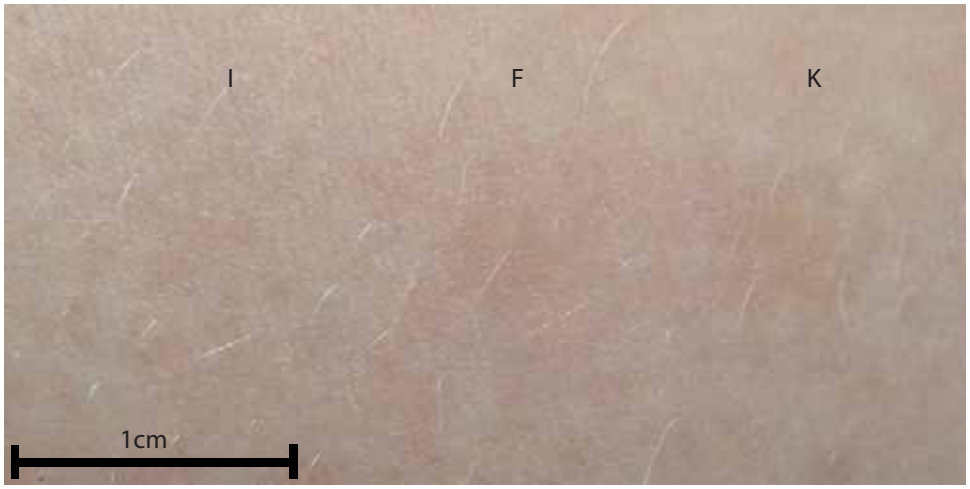
01/ 03, Woche 10



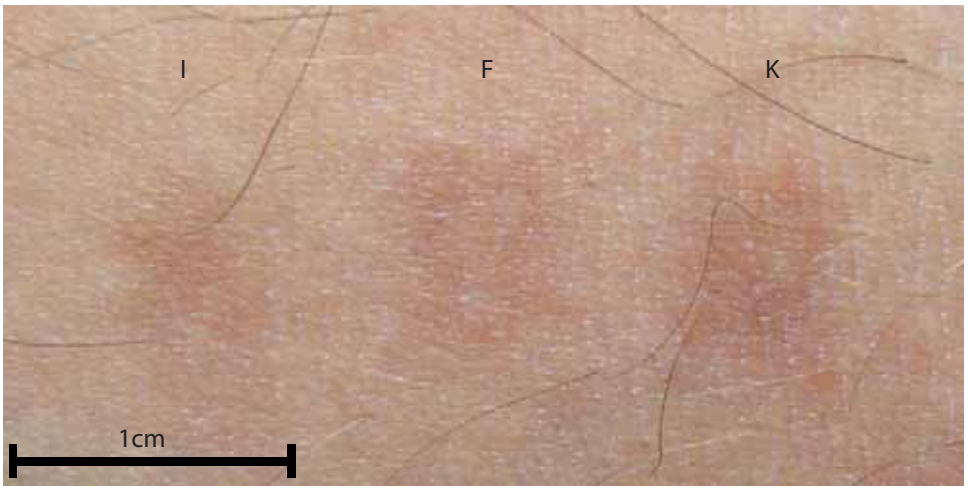
02/ 04, Woche 10



02/ 05, Woche 10



02/ 06, Woche 10



02/ 07, Woche 10

Abkürzungsverzeichnis

ANA-scale	aesthetic numeric analogue scale
CO_2-Laser	Kohlendioxid-Laser
COX-2	Cyclooxygenase-2
D.A.L.M.	„Diploma in Aesthetic Laser Medicine“
EGF	Epidermal Growth Factor
HT (1-3)	Hauttyp (1-3)
IL (-1β, -6, -2, -4, -5, -8, -13)	Interleukin (-1β, -6, -2, -4, -5, -8, -13)
INFγ	Interferon-γ
KGF	Keratinocyte Growth Factor
MIC	Minimal Inhibitory Concentration
MKG-Chirurgie	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
MMP	Matrix Metalloproteinase
NF-κB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
nm	Nanometer
o.B.	ohne Bewertung
OA	Oberarzt
post	postoperativ
prä	präoperativ
Reg.-Nr. BB 24/09	Registernummer BB 24/09
TE	Triterpentrockenextrakt
TGF (-α, -β)	Transforming Growth Factor (-α, -β)
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
TPA	12-O-tetradecanoylphorbol-13-Acetat
U.S.P.	United States Pharmacopeia

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Betulin-Struktur (BETULIN-INSTITUTE E.V. 2008d, online)	10
Abbildung 2:	Auf der Abbildung befindet sich ganz links die mit Imlan® Creme Pur behandelte Laserläsion (mit hochgeklappter Wundkompresse), in der Mitte die mit Comfeel® Plus behandelte Laserläsion und rechts die unbehandelte Kontrolle (abgedeckt mit einer Wundkompresse).	24
Abbildung 3:	Heilungsverläufe der unterschiedlich behandelten Hautläsionen am Beispiel des Probanden 02/07.	25
Abbildung 4:	Verblindung im Box-Test. „Welche der Abbildungen der Hautläsionen ist der unbehandelten Haut in Farbe und Textur am ähnlichsten?“ (Proband 03/03, Tag 7).	26
Abbildung 5:	Gesamtverteilung Farbe. Evaluationen von Tag 1 bis Woche 10. Bewertungen der Fotos von 50 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden 1072 Beurteilungen berücksichtigt.	28
Abbildung 6:	Verteilung Farbe. Tag 1 bis Woche 10. Bewertungen der Fotos von 50 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 1072 Bewertungen berücksichtigt.	29
Abbildung 7:	Farbe Tag 1. Bewertung der Fotos von 10 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 60 Bewertungen berücksichtigt.	31
Abbildung 8:	Farbe Tag 7. Bewertungen der Fotos von 50 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 291 Bewertungen berücksichtigt.	32
Abbildung 9:	Farbe Tag 14. Bewertungen der Fotos von 50 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 300 Beurteilungen berücksichtigt.	33
Abbildung 10:	Farbe Tag 28. Bewertungen der Fotos von 49 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 290 Beurteilungen berücksichtigt.	34
Abbildung 11:	Farbe Woche 10. Bewertungen der Fotos von 23 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 131 Beurteilungen berücksichtigt.	35
Abbildung 12:	Gesamtverteilung Textur. Evaluationen von Tag 1 bis Woche 10. Bewertungen der Fotos von 50 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden 1069 Beurteilungen berücksichtigt.	36
Abbildung 13:	Verteilung Textur. Tag 1 bis Woche 10. Bewertungen der Fotos von 50 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden 1069 Beurteilungen berücksichtigt.	37

Abbildung 14:	Textur Tag 1. Bewertungen der Fotos von 10 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 60 Beurteilungen berücksichtigt.	39
Abbildung 15:	Textur Tag 7. Bewertungen der Fotos von 50 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 291 Beurteilungen berücksichtigt.	40
Abbildung 16:	Textur Tag 14. Bewertungen der Fotos von 50 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 300 Beurteilungen berücksichtigt.	41
Abbildung 17:	Textur Tag 28. Bewertungen der Fotos von 49 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 289 Beurteilungen berücksichtigt.	42
Abbildung 18:	Textur Woche 10. Bewertungen der Fotos von 23 Probanden durch 6 neutrale Betrachter. Es wurden insgesamt 129 Beurteilungen berücksichtigt.	43
Abbildung 19:	Geschlechtsspezifische Gesamtverteilung Farbe. Prozentualer Anteil der Gesamtsummen der positiven Bewertungen (Männer: 100% → 686, Frauen: 100% → 386) für das Kriterium „Farbe“ für das jeweilige Geschlecht.	44
Abbildung 20:	Geschlechtsspezifische Gesamtverteilung Textur. Prozentualer Anteil der Gesamtsummen (Männer: 100% → 684, Frauen: 100% → 385) der positiven Bewertungen für das Kriterium „Textur“ für das jeweilige Geschlecht.	45
Abbildung 21:	Hauttypenspezifische Gesamtverteilung Farbe. Prozentualer Anteil der Gesamtsummen der positiven Bewertungen für das Kriterium „Farbe“ für die jeweiligen Hauttypen (HT)	46
Abbildung 22:	Hauttypenspezifische Gesamtverteilung Textur. Prozentualer Anteil der Gesamtsummen der positiven Bewertungen für das Kriterium „Textur“ für die jeweiligen Hauttypen (HT)	47
Abbildung 23:	Die Abbildung zeigt ein Fullface-Skinresurfacing mit einem CO_2-Laser nach einem Lifting und dem anschließenden Wundheilungsverlauf unter Behandlung mit Imlan® Creme Pur (Zustimmung der Patientin zur Nutzung der Abbildungen in wissenschaftlichen Publikationen liegt vor) (PODMELLE, Universitätsklinik Greifswald, Klinik für MKG-Chirurgie/ Plastische Operationen, persönliche Mitteilung 2010)	68
Anhang IV:	Fotodokumentation	85-105

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Betrachter 1, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 177 Bewertungen berücksichtigt.	72
Tabelle 2:	Betrachter 2, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 182 Bewertungen berücksichtigt.	72
Tabelle 3:	Betrachter 3, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 171 Bewertungen berücksichtigt.	72
Tabelle 4:	Betrachter 4, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen berücksichtigt.	72
Tabelle 5:	Betrachter 5, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 180 Bewertungen berücksichtigt.	73
Tabelle 6:	Betrachter 6, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen berücksichtigt.	73
Tabelle 7:	Betrachter 1, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 175 Bewertungen berücksichtigt.	73
Tabelle 8:	Betrachter 2, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 182 Bewertungen berücksichtigt.	73
Tabelle 9:	Betrachter 3, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 171 Bewertungen berücksichtigt.	73
Tabelle 10:	Betrachter 4, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen berücksichtigt.	74
Tabelle 11:	Betrachter 5, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 179 Bewertungen berücksichtigt.	74
Tabelle 12:	Betrachter 6, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen berücksichtigt.	74
Tabelle 13:	Addierte positive Beurteilungen der 6 neutralen Betrachter, Kriterium „Farbe“ aus den Tabellen 1-6.	74
Tabelle 14:	Bei der Berechnung der prozentualen Anteile wurde die Summe der positiven Bewertungen aus Tabelle 13 für den jeweiligen Beobachtungszeitpunkt als 100% gesetzt.	75
Tabelle 15:	Addierte positive Beurteilungen der 6 neutralen Betrachter, Kriterium „Textur“ aus den Tabellen 7-12.	75
Tabelle 16:	Bei der Berechnung der prozentualen Anteile wurde die Summe der positiven Bewertungen aus Tabelle 15 für den jeweiligen Beobachtungszeitpunkt als 100% gesetzt.	75

Tabelle 17:	Betrachter 1, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 177 Bewertungen (65 Frauen und 112 Männer) berücksichtigt.	76
Tabelle 18:	Betrachter 2, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 182 Bewertungen (66 Frauen und 116 Männer) berücksichtigt.	76
Tabelle 19:	Betrachter 3, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 171 Bewertungen (59 Frauen und 112 Männer berücksichtigt.	76
Tabelle 20:	Betrachter 4, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen (65 Frauen und 116 Männer) berücksichtigt.	76
Tabelle 21:	Betrachter 5, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 180 Bewertungen (66 Frauen und 114 Männer) berücksichtigt.	77
Tabelle 22:	Betrachter 6, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen (65 Frauen und 116 Männer) berücksichtigt.	77
Tabelle 23:	Betrachter 1, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 175 Bewertungen (64 Frauen und 111 Männer) berücksichtigt.	77
Tabelle 24:	Betrachter 2, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 182 Bewertungen (66 Frauen und 116 Männer) berücksichtigt.	77
Tabelle 25:	Betrachter 3, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 171 Bewertungen (60 Frauen und 111 Männer) berücksichtigt.	78
Tabelle 26:	Betrachter 4, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen (65 Frauen und 116 Männer) berücksichtigt.	78
Tabelle 27:	Betrachter 5, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 179 Bewertungen (65 Frauen und 114 Männer) berücksichtigt.	78
Tabelle 28:	Betrachter 6, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen (65 Frauen und 116 Männer) berücksichtigt.	78
Tabelle 29:	Addierte positive Beurteilungen der 6 neutralen Betrachter, Kriterium „Farbe“ aus den Tabellen 17-22.	79
Tabelle 30:	Bei der Berechnung der prozentualen Anteile wurde die Summe der positiven Bewertungen aus Tabelle 29 für den jeweiligen Beobachtungszeitpunkt als 100% gesetzt.	79
Tabelle 31:	Addierte positive Beurteilungen der 6 neutralen Betrachter, Kriterium „Textur“ aus den Tabellen 23-28.	79
Tabelle 32:	Bei der Berechnung der prozentualen Anteile wurde die Summe der positiven Bewertungen aus Tabelle 30 für den jeweiligen Beobachtungszeitpunkt als 100% gesetzt.	80
Tabelle 33:	Betrachter 1, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 177 Bewertungen (HT1: 23, HT2: 88, HT3: 66) berücksichtigt.	80

Tabelle 34:	Betrachter 2, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 182 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 91, HT3: 67) berücksichtigt.	81
Tabelle 35:	Betrachter 3, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 171 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 81, HT3: 66) berücksichtigt.	81
Tabelle 36:	Betrachter 4, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 90, HT3: 67) berücksichtigt.	81
Tabelle 37:	Betrachter 5, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 180 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 90, HT3: 66) berücksichtigt.	81
Tabelle 38:	Betrachter 6, Kriterium „Farbe“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 90, HT3: 67) berücksichtigt.	82
Tabelle 39:	Betrachter 1, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 175 Bewertungen (HT1: 23, HT2: 87, HT3: 65) berücksichtigt.	82
Tabelle 40:	Betrachter 2, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 182 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 91, HT3: 67) berücksichtigt.	82
Tabelle 41:	Betrachter 3, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 171 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 82, HT3: 65) berücksichtigt.	82
Tabelle 42:	Betrachter 4, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 90, HT3: 67) berücksichtigt.	83
Tabelle 43:	Betrachter 5, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 179 Bewertungen (HT1: 23, HT2: 90, HT3: 66) berücksichtigt.	83
Tabelle 44:	Betrachter 6, Kriterium „Textur“. Es wurden insgesamt 181 Bewertungen (HT1: 24, HT2: 90, HT3: 67) berücksichtigt.	83
Tabelle 45:	Addierte positive Beurteilungen der 6 neutralen Betrachter, Kriterium „Farbe“ aus den Tabellen 33-38.	84
Tabelle 46:	Bei der Berechnung der prozentualen Anteile wurde die Summe der positiven Bewertungen aus Tabelle 45 für den jeweiligen Beobachtungszeitpunkt als 100% gesetzt.	84
Tabelle 47:	Addierte positive Beurteilungen der 6 neutralen Betrachter, Kriterium „Textur“ aus den Tabellen 39-44.	84
Tabelle 48:	Bei der Berechnung der prozentualen Anteile wurde die Summe der positiven Bewertungen aus Tabelle 47 für den jeweiligen Beobachtungszeitpunkt als 100% gesetzt.	84

Literaturverzeichnis

Abdulghani AA, Sher A, Shirin S, Solodkina G, Tapia EM, Wolf B, Gottlieb AB (1998) Effects of topical creams containing vitamin C, a copper- binding peptide cream and melatonin compared with tretinoin on the ultrastructure of normal skin. DMCO 1:136-141

Ahmad SF, Khan B, Bani S, Suri KA, Satti NK, Oazi GN (2006) Amelioration of adjuvant-induced arthritis by ursolic acid through altered Th1/ Th2 cytokine production. Pharmacol Res 53:233-240

Alakurtti S, Mäkelä T, Koskimies S, Yli-Kauhaluoma J (2006) Pharmacological properties of the ubiquitos natural product betulin. Eur J Pharm Sci 29:1-13

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

Altinier G, Sosa S, Aquino RP, Mencherini T, Della Loggia R, Tubaro, A (2007) Characterization of topical anti-inflammatory compounds in Rosmarinus officinalis L.. J Agric Food Chem 55:1718-1723

Arnold TE, Stanley JC, Fellows EP, Moncada GA, Allen R, Hutchinson JJ, Swartz WM, Bolton LL , Vickers CFH, Kerstein MD (1994) Prospective, multicenter study of managing lower extremity venous ulcers. Ann Vasc Surg 8:356-362

Astudillo L, Rodriguez JA, Schmeda-Hirschmann G (2002) Gastroprotective activity of oleanolic acid derivatives on experimentally induced gastric lesions in rats and mice. J Pharm Pharmacol 54:583-588

Atiyeh BS, Dham R, Costagliola M, Al-Amm CA, Belhaouari L (2004) Moist exposed therapy: an effective and valid alternative to occlusive dressings for postlaser resurfacing wound care. Dermatol Surg 30:18-25

Auböck J (2007) Biologie der Wundheilung. In: Wild T, Auböck J (Hrsg) Manual der Wundheilung. Chirurgisch-dermatologischer Leitfaden der modernen Wundbehandlung. Springer Verlag, Wien New York S 1-10

Bäumler W (2006) Lasergeräte und ihre Anwendung in der Dermatologie. In: Landthaler M, Hohenleutner U (Hrsg) Lasertherapie in der Dermatologie. Springer Verlag, Heidelberg S 29-36

Bahmer FA (1987) Bedeutung lokaler Faktoren für die Entstehung kontaktallergischer Reaktionen bei Patienten mit chronisch-venöser Insuffizient. Z Hautkr 62:1662-1664

Bani S, Kaul A, Khan B, Ahmad SF, Suri KA, Gupta BD, et al. (2006) Suppression of T lymphocyte activity by lupeol isolated from Crataeva religiosa. Phytother Res 20:279-87

Banno N, Akihisa T, Tokuda H, Yasukawa K, Higashihara H, Ukiya M, Watanabe K, Kimura Y, Hasegawa J, Nishino H (2004) Triterpene acids from the leaves of Perilla frutescens and their anti-inflammatory and antitumor-promoting effects. Biosci, Biotechnol, Biochem 68:85-90

Barna M, Kucera A, Hladícova M, Kucera M (2007) Der wundheilende Effekt einer Symphytum-Herba-Extrakt-Creme (Symphytum x uplandicum Nyman): Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie. Wien Med Wochenschr 157:21-22

Batra SR, Ort RJ, Jacob C, Hobbs L, Arndt KA, Dover JS (2001) Evaluation of a silicone occlusive dressing after laser skin resurfacing. Arch Dermatol 137:1317-1321

Baum CL, Arpey C (2005) Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. Dermatol Surg 31:674-686

Bernard P, Scior T, Didier B, Hibert M, Berthon J (2001) Ethnopharmacology and bioinformatic combination for leads discovery: application to phospholipase A2-Inhibitors. Phytochemestry 58:865-874

Betulin-Institute e.V. (2008a) Betuline, Vorkommen, Birke. http://www.betulin.de/betulin/vorkommen/birke (Download vom 7.10.2009)

Betulin-Institute e.V. (2008b) Betuline, Vorkommen. http://www.betulin.de/betulin/vorkommen (Download vom 7.10.2009)

Betulin-Institute e.V. (2008c) Betuline, Betuline: Eine Definition. http://www.betulin.de/betulin (Download vom 7.10.2009)

Betulin-Institute e.V. (2008d) Betuline, Strukturformeln. http://www.betulin.de/betulin/struktur (Download vom 7.10.2009)

Betulin-Institute e.V. (2008e) Betuline, Pharmakologisches Wirkspektrum, Antientzündliche und wundheilungsfördernde Wirkung. http://www.betulin.de/betulin/pharmakologischeswirkspektrum/antientzwundheilwirkung (Download vom 7.10.2009)

Betulin-Institute e.V. (2008f) Betuline, Pharmakologisches Wirkspektrum, Antibakterielle Wirkung. http://www.betulin.de/betulin/pharmakologischeswirkspektrum/antibakteriell (Download vom 07.10.2009)

Betulin-Institute e.V. (2008g) Betuline, Historie, Die Heilkraft der Birke. http://www.betulin.de/betulin/historie (Download vom 8.10.2009)

Beyeler M, Dummer R (2006) Hautpflege und spezifische Lokaltherapie bei physikalischen Maßnahmen. In: Dummer R (Hrsg) Physikalische Therapiemaßnahmen in der Dermatologie, 2. Aufl. Steinkopff Verlag, Darmstadt, S 169-174

Bindschedler P (2007) Wundmanagement und Wundfotografie. In: Wild T, Auböck J (Hrsg) Manual der Wundheilung. Chirurgisch-dermatologischer Leitfaden der modernen Wundbehandlung. Springer Verlag, Wien New York S 69-78

Birken GmbH (2010a) Was ist Betulin? Die Eigenschaften von Betulin. http://www.Imlan® .de/was-ist-betulin.html (Download vom 02.01.2010)

Birken GmbH (2010b) Imlan® Creme Pur. http://www.Imlan® .de/produkte/Imlan® -creme-pur.html (Download vom 06.06.2010)

Brandner JM, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (2009) Ex vivo Schweineohrenmodell zur Wundheilung. Persönliche Mitteilung

Cerburkovas O, Krause M, Ulrich J, Bonnekoh B, Gollnick H (2001) Vergleich einer topischen photodynamischen Therapie mit 5-Aminolävulinsäure und topischer Imiquimod 5%-Creme bei ausgedehnten aktinischen Keratosen: Ein therapeutischer Fallbericht. Hautarzt 52:942- 946

Chaby G, Senet P, Vaneau M, Martel P, Guillaume JC, Meaume S, Téot L, Debure C, Dompmartin A, Bachelet H, Carsin H, Matz V, Richard JL, Rochet JM, Sales-Aussias N, Zagnoli A, Denis C, Guillot B, Chosidow O (2007) Dressings for acute and chronic wounds. A systematic review. Arch Dermatol 143:1297-1304

Choi CY, You HJ, Jeong HGL (2001) Nitric oxide and tumor necrosis factor- alpha production by oleanolic acid via nuclear factor-kappaB activation in macrophages. Biochem Biophys Res Commun 288:49-55

Christian MM, Behroozan DS, Moy RL (2000) Delayed infections following full-face. CO_2 laser resurfacing and occlusive dressing use. Dermatol Surg 26:32-36

Chvapil M, Holubec H, Chvapil T (1991) Inert wound dressing is not desirable. J surg Res 51:245-252

Cichewicz RH, Kouzi SA (2004) Chemistry, biological activity, and chemotherapeutic potential of betulinic acid for the prevention and treatment of cancer and HIV infections. Med Res Rev 24:90-114

Clark RAF (1985) Cutaneous tissue repair. Basic biologic considerations. J Am Acad Dermatol 13:701-725

Cordts PR, Hanrahan IM, Rodriguez AA, Woodson J, LaMorte WW, Menzoian JO (1992) A prospective, randomized trial of Unna`s boot versus Duoderm CGF hydroactive dressing plus compression in the management of venous leg ulcers. J Vasc Surg 15:480-486

Daniels R, Laszczyk MN (2008) Betulin für tensidfreie Emulsionen. Pharma Ztg 11:34-36

De la Puerta R, Martinez-Dominguez E, Ruiz-Gutierrez V (2000) Effect of minor components of virgin olive oil on topical antiinflammatory assays. Z Naturforsch 55:814-819

Denig N, König M, Vanscheidt W (1999) Wundauflagen in der Praxis. Phlebologie 28:100-104

Djoukeng JD, Abou-Mansour E, Tabacchi R, Tappondjou AL, Bouda H, Lontsi D (2005) Antibacterial triterpenes from Syzygium guineense (Myrtaceae). J Ethnopharmacol 101:283-286

Duke D, Grevelink, JM (1998) Care before and after laser skin resurfacing: a survey and review of the literature. Dermatol Surg 24:201-206

Eaglstein WH, Davis SC, Mehle AL, Mertz PM (1988) Optimal use of an occlusive dressing to enhance healing: Effect of delayed application and early removal on wound healing. Arch Dermatol 124:392-395

Eiznhamer DA, Xu ZQ (2004) Betulinic acid: a promising anticancer canidate. IDrugs 7:359-373

Ekman R (1983) The submarine monomers and triterpenoids from outer bark of Betula verrucosa EHRH. Holzforschung 37:205-211

Eminovic N, Keizer NF de, Bindels PJE, Hasman A (2006) Maturity of teledermatology evaluation research: a systematic literature review. Br J Dermatol 156:412-419

Ernst G, Ernst R (2003) Imlan® Studie, Epikutantest mit Betulincreme Pur bei 101 Testpersonen. http://www.Imlan® .de/fileadmin/user_upload/Studien/Imlan® _Studie_Epikutantest.pdf (Download vom 06.06.2010)

Feldman DL, Rogers A, Karpinski RHS (1991) A prospective trial comparing Biobrane, Duoderm, and Xeroform for skin graft donor sites. Surg Gynecol Obstet 173:1-5

Fernandez MA, De las Heras B, Garcia MD, Saenz MT, Villar A (2001) New insight into the mechanism of action of the anti-inflammatory triterpene lupeol. J Pharm Pharmacol 53:1533-1539

Finch TL, Mair FS, May CR (2007) Teledermatology in the U.K.: Lessons in service innovation. Br J Dermatol 156:521-527

Fitzpatrick RE, Williams B, Goldman MP (1996) Preoperative anesthesia and postoperative considerations in laser resurfacing. Semin Cutan Med Surg 15:170-176

Fitzpatrick TB (1988) The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol 124:869-871

Flekhter OB, Karachurina LT, Nigmatullina LR, Sapozhnikova TA, Baltina LA, Zarudii FS, Galin FZ, Spirikhin LV, Tolstikov GA, Plyasunova OA, Pokrovskii AG (2002a) Synthesis and Pharmacological Activity of Betulin Dinicotinate. Russ J of Bioorg Chem 28:494-500

Flekhter OB, Nigmatullina LR, Baltina LA, Karachurina LT, Galin FZ, Zarudii FS, Tolstikov GA, Boreko EI, Pavlova NI, Nikolaeva SN, Savinova OV (2002b) Synthesis of betulinic acid from betulin extract and study of the antiviral and antiulcer activity of some related terpenoids. Pharm Chem J 36:484-487

Freise J, Kohaus S, Korber A, Hillen U, Kroger K, Grabbe S, Dissemond J (2008) Contact sensitization in patients with chronic wounds: results of a prospective investigation. J Eur Acad Dermatol Venereol 22:1203-1207

Friedman PM, Skover GR, Payonk G, Kauvar AN, Geronemus RG (2002) 3D in-vivo optical skin imaging for topographical quantitative assessment of non-ablative laser technology. Dermatol Surg 28:199-204

Fritsch P (2004) Dermatologie und Venerologie. Grundlagen, Klinik, Atlas, 2. Aufl. Springer Verlag, Berlin Heidelberg

Fujimura T, Haketa K, Hotta M, Kitahara T (2007) Global and systematic demonstration for the practical usage of a direct in vivo measurement system to evaluate wrinkles. Int J of Cosmet Sci 29:423-436

Fulda S, Jeremias I, Steiner HH, Pietsch T, Debatin K (1999) Betulinic acid: a new cytotoxic agent against malignant brain-tumor cells. Int J Cancer 82:435-441

Funk W, Podmelle F, Guiol C, Metelmann HR (2011) Aesthetic satisfaction scoring – Introducing an aesthetic numeric analogue scale (ANA-scale) (in press). J Craniomaxillofac Surg 1-4

Galgon T, Wohlrab W, Dräger B (2005) Betulinic acid induces apoptosis in skin cancer cells and differentiation in normal human keratinocytes. Exp Dermatol 14:736-743

Gallenkemper G, Rabe E, Bauer R (1998) Contact sensitization in chronic venous insufficiency: modern wound dressings. Contact Dermatitis 38:274-278

Geronemus RG, Alster TS, Brandt FS, Dover JS, Fitzpatrick RE (1999) Table talk: common questions about laser resurfacing. Dermatol Surg 24:121-30

Goldman MP (1997) Postoperative care of the laser resurfacing patient. Operative Tech Otolaryngol Head Neck Surg 8:35-36

Goodhead A (2002) Clinical efficacy of Comfeel® Plus Transparent Dressing. Br J Nurs 4:284-287

Gorse GJ, Messner RL (1987) Improved pressure sore healing with hydrocolloid dressings. Arch Dermatol 123:766-771

Grange-Prunier A, Couilliet D, Grange F, Guillaume JC (2002) Allergic contact dermatitis to the Comfeel hydrocolloid dressing. Ann Dermatol Venereol 129:725-727

Handfield-Jones SE, Grattan CE, Simpson RA, Kennedy CT (1988) Comparison of a hydrocolloid dressing and paraffin gauze in the treatment of venous ulcers. Br J Dermatol 118:425-427

Harish BG, Krishna V, Santosh Kumar HS, Khadeer Ahamed BM, Sharath R, Kumara Swamy HM (2008) Wound healing activity and docking of glycogen-synthase-kinase-3-protein with isolated triterpenoid lupeol in rats. Phytomed 15:763-767

Hauser J, Rossbach O, Langer S, Vogt P, Germann G, Steinau HU, Reimer K, Hopp M, Langer-Brauburger B, Bosse B, Homann HH (2007) Lokale Behandlung von Grad-IIa-Verbrennungen. Wirksamkeit und Verträglichkeit eines neuartigen hydrosomalen Wundgels im Vergleich zu Silbersulfadiazin-Creme. Unfallchirurg 110:988-994

Hautklinik am Städtisches Klinikum Karlsruhe gGmbH (2008) Imlan® Studie, Regenerative und antientzündliche Wirkungen der Imlan® Creme Pur und Creme Plus bei gestörter epidermaler Barrierefunktion. http://www.Imlan® .de/fileadmin/user_upload/Studien/Imlan® _Studie_Regeneration.pdf (Download vom 06.06.2010)

Hayek EWH, Jordis U, Moche W, Sauter F (1989) A bicentennial of betulin. Phytochemistry 28:2229-2242

Hermans MHE, Hutchinson JJ (1991) Behandlung von Wunden mit Okklusivverbänden: Klinische und bakteriologische Überlegungen. Akt Dermatol 17:91-94

Hess SC, Brum RL, Honda NK, Cruz AB, Moretto E, Cruz RB, Messana I, Ferrari F, Cechinel Filho V, Yunes RA (1995) Antibacterial activity and phytochemical analysis of Vochysia divergens (Vochysiaceae). J Ethnopharmacol 47:97-100

Hinman CD, Maibach H (1963) Effect o fair exposure and occlusion on experimental skin wounds. Nature 200:377-378

Ho C, Nguyen Q, Lowe NJ, Griffin ME, Lask G (1995) Laser Resurfacing in Pigmented Skin. Dermatol Surg 21:1035-1037

Hohenleutner S, Hohenleutner U (2006) Aktinisch geschädigte Haut: Skin resurfacing und Skin rejuvenation. In: Landthaler M, U Hohenleutner (Hrsg) Lasertherapie in der Dermatologie. Atlas und Lehrbuch, 2. Aufl. Springer Verlag, Heidelberg S 161- 178

Horch HH, Deppe H (2007) Narbenbildung und Gesichtsfalten. Laseranwendungen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich. In: Horch HH (Hrsg) Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie, 4. Aufl. Elsevier Urban & Fischer Verlag, München S 798-820

Hutchinson JJ, McGuckin M (1990) Occlusive dressings: a microbiologic and clinical review. Am J of Infect Control 18:257-268

Huyke C, Laszczyk M, Scheffler A, Ernst R, Schempp CM (2006) Treatment of actinic keratoses with birch bark extract: a pilot study. J Dtsch Dermatol Ges 4:132-136

Huyke C, Reuter J, Rödig M, Kersten A, Laszczyk MN, Scheffler A, Nashan D, Schempp C (2009) Treatment of actinic keratoses with a novel betulin-based oleogel. A prospective, randomized, comparative pilot study. J Dtsch Dermatol Ges 7:128-134

Ikeda Y, Murakami A et al. (2007) Aggregated ursolic acid, a natural triterpenoid, induces IL-1beta release from murine peritoneal macrophages: role of CD36. J Immunol 178:4854-4864

Jacinto A, Martinez-Arias A, Martin P (2001) Mechanism of epithelial fusion and repair. Nat cell Biol 3:E117-E123

Jäger S, Laszczyk MN, Scheffler A (2008) A preliminary pharmacokinetic study of betulin, the main pentacyclic triterpene from extract of outer bark of birch (betulae alba cortex). Molecules 13:3224-3235

Johnsson M, Fiskerstrand EJ (1999) Contact urticaria syndrome due to carboxymethylcellulose in a hydrocolloid dressing. Contact Dermatitis 41:344-345

Jünger M (2006) Klinikstudie zur Verträglichkeit der ProBalance Präparate, DADO SENS, Dermatocontrol, Dermatologische Dokumentation. http://www.dadosens.com/rs/d/doku_probalance.pdf (Download vom 3.12.2009)

Karachurina LT, Sapozhnikova TA, Zarudii FS, Flekhter OB, Galin FZ (2002) Antiinflammatory and antiulcer properties of betulin bis-hemiphthalate. Pharm Chem J 36:432-433

Kasperczyk H, La Ferla-Bruhl K, Westhoff MA, Behrend I, Zwacka RM, Debatin KM, Fulda S (2005) Betulinic acid as new activator of NF-kappaB: molecular mechanisms and implications for cancer therapy. Oncogene 24:6945-6956

Kerschner M, Trüeb RM, Williams S (2009) Funktionen und Aufbau der Haut. In: Kerschner M (Hrsg) Dermatokosmetik, 2. Aufl. Steinkopff Verlag, Würzburg, S 1-26

Korting HC, Kresimon J, Rychlik R (2004) Vergleichende Bewertung der Wirkung und klinische Wirksamkeit von terbinafinhaltigen und bifonazolhaltigen Topika bei der Behandlung der Fußmykose. Akt Dermatol 30:210-217

Kuiate JR, Mouokeu S, Wabo HK, Tane P (2007) Antidermatophytic triterpenoids from Syzygium jambos (L.) Alston (Myrtaceae). Phytother Res 21:149-152

Lagarde JM, Rouvrais C, Black D, Diridollou S, Gall Y (2001) Skin topography measurement by interference fringe projection: a technical validation. Skin Res Technol 7:112-121

Landthaler M, Hohenleutner U (2005) Laseranwendungen im Gesicht und an der Ohrmuschel. In: Kastenbauer ER, Tardy ME (Hrsg) Ästhetische und Plastische Chirurgie an Nase, Gesicht und Ohrmuschel, 3. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart, S 285-293

Lang F, Röthel H (2009) Praxiswissen: Praktische Aspekte der lokalen Wundtherapie: die Wunddokumentation (V). Hartmann WundForum 2:25-31

Laszczyk MN (2009) Pentacyclic Triterpenes of the Lupane, Oleanane and Ursane Group as Tools in Cancer Therapy. Planta Med 75:1549-1560

Lehnen M, Kohaus S, Körber A, Hillen U, Grabbe S, Dissemond J (2006) Kontaktsensibilisierungen von Patienten mit chronischen Wunden. Resultate einer Untersuchung im Zeitraum von 1999-2004. Hautarzt 57:303-308

Leisen J, Blau C, Till M (1996) Hautfeuchte: eine neue Messmethode mit NMR-Technik. Pharmazeutische Zeitung 48:54-59

Lippert H (2001) Wundatlas, Wunde, Wundbehandlung und Wundheilung. J. A. Barth Verlag, Heidelberg-Leipzig

Lippert H, Piatek S (1999) Wunde, Wundbehandlung, Wundforschung. In: Fleischer GM (Hrsg) Aktuelle Chirurgie der Infektionen. J. A. Barth Verlag, Heidelberg-Leipzig S 15-32

Liu J (1995) Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid. J Ethnopharmacol 49:57-68

LØkkevik E, Skovlund E, Reitan JB, Hannisdal E, Tanum G (1996) Skin treatment with Bepanthen Cream versus no cream during radiotherapy. A randomized controlled trial. Acta Oncologica 35:1021-1026

Lowe NJ, Lask G, Griffin ME (1995) Laser skin resurfacing: pre and post treatment guidelines. Dermatol Surg 21:1017-1019

Lüllmann-Rauch R (2006) Taschenlehrbuch Histologie, 2. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart

Maaß G (2007) Anwendungsstudie der sebamed trockene Haut Produkte bei Kindern mit atopischem Ekzem = Application study with sebamed dry skin products on children with atopic dermatitis. Kosmet Med 28:288-290

Machado KE, Cechinel Filho V, Cruz RC, Meyre-Silva C, Cruz AB (2009) Antifungal activity of Eugenia umbelliflora agains dermatophytes. Nat Pro Commun 4:1181-1184

Machet L, Couhe C, Perrinaud A et al. (2004) A high prevalenece of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975-2003 data. Br J Dermatol 150:929-935

Madden MR, Nolan E, Finkelstein JL, Yurt RW, Smeland J, Goodwin CW, Hefton J, Staiano-Coico L (1989) Comparison of an occlusive and a semi-occlusive dressing and the effect of the wound exsudate upon keratinocyte proliferation. J Trauma 29:924-930

Máñez S, Recio CM, Giner RM, Ríos JL (1997) Effect of selected triterpenoids on chronic dermal inflammation. Eur J Pharmacol 334:103-105

Manu KA, Kuttan G (2008) Ursolic acid induces apoptosis by activating p 53 and caspase- 3 gene expressions and suppressing NF-κB mediated activation of bcl-2 in B16F-10 melanoma cells. Int Immunopharmacol 8:974-981

Marquez-Martin A, De La Puerta R, Fernandez-Arche A, Ruiz-Gutierrez V, Yaqoob P (2006) Modulation of cytokine secretion by pentacyclic triterpenes from olive pomace oil in human mononuclear cells. Cytokine 36:211-217

Mehendale F, Martin P (2001) The cellular and molecular events of wound healing. In: Falanga V (Hrsg) Cutaneous wound healing. Martin Dunitz Verlag, London, S 15-37

Metelmann HR, Universitätsklinik Greifswald (2009) Prüfplan zu Imlan® Creme Pur: Intraindividuell vergleichende Nachbehandlung oberflächlicher Hautabtragungen mit Imlan® Creme Pur und Folienverbänden in der Ästhetischen Lasermedizin. Persönliche Mitteilung

Metelmann HR, Brandner J, Schumann H, Bross F, Hoffmann M, Podmelle F (2011a) Accelerating the aesthetic benefit of wound healing by triterpene (in press). J Craniomaxillofac Surg 1-5

Metelmann HR, Müller-Debus C (2010) Imlan® Creme Pur in der Hautgeneration nach Laserskin Resurfacing. Kosmet Med 31:306-312

Metelmann HR, Müller-Debus C, Podmelle F (2011b) Zur Wirksamkeit von Betulin bei der Wundbehandlung nach CO_2-Laserablation. Posterpräsentation beim 61. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie 15.-18. Juni 2011, Bamberg

Metelmann HR, Podmelle F, Müller-Debus C, Funk W, Westermann U, Hammes S (2011c) Ästhetische Lasermedizin (CME). Der MKG-Chirurg 4:47-58

Miceli N, Taviano MF, Giuffrida D, Trovato A, Tzakou O, Galati EM (2005) Antiinflammatory activity of extract and fractions from Nepeta sibthorpii Bentham. J Ethnopharmacol 97:261-266

Mitchison TJ, Cramer LP (1996) Actin-based cell motility and cell locomotion. Cell 84:371-379

Mohr VD, Spelter H, Schmidt J, Zirngibl H (1999) Wound dressings in chronic wounds. Zentrabl Chir 124:56-64

Monstrey S, Hoeksema H, Saelens H, Depuydt K, Hamdi M, Van Landuyt K, Blondeel P (2002) A conservative approach for deep dermal burn wounds using polarized-light therapy. Br J Plast Surg 55:420-426

Mortensen JT, Bjerring P, Cramers M (2001) Locobase repair cream following CO_2 laser skin resurfacing reduces interstitial fluid oozing. J Cosmet Laser Ther 3:155-158

Moshakis V, Fordyce MJ, Griffiths JD, McKinna JA (1984) Tegaderm versus gauze dressing in breast surgery. Br J Clin Pract 38:149-152

Müller-Steinmann J, Golbach U, Höhn S, Petukhova A, Langenauer M (2008) Prospektive dermatologisch kontrollierte Untersuchung der Wirksamkeit einer pflegenden silberhaltigen Creme (MicroSilver BG™ 0,1%) bei atopischer Dermatitis. Kosmet Med 29:208-211

Münker R (2005) Laser-Skin-Resurfacing. In: Kastenbauer ER, Tardy ME (Hrsg) Ästhetische und Plastische Chirurgie an Nase, Gesicht und Ohrmuschel, 3. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart, S 257-264

Mulder G, Jones R, Cederhom-Williams S, Cherry G, Ryan T (1993) Fibrin cuff lysis in chronic venous ulcers treated with a hydrocolloid dressing. Int J Dermatol 32:304-306

Nemeth AJ, Eaglstein WH (1993) Wound dressings and local treatment. In: Westerhof W (Hrsg) Leg Ulcers: Diagnosis and Treatment. Elsevier Urban & Fischer Verlag, Amsterdam 325-333

Newman JP, Fitzgerald P, Koch RJ (2000) Review of closed dressings after laser resurfacing. Dermatol Surg 26:562-571

Newman JP, Koch RJ, Goode RL (1998) Closed dressings after laser skin resurfacing. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 124:751-757

Niamtu J (2004) Image is everything: pearls and pitfalls of digital photography and Power Point presentations for the cosmetic surgeon. Dermatol Surg 30:81-91

Nick A, Wright AD, Rali T, Sticher O (1995) Antibacterial triterpenoids from Dillenia papuana and their structure-activity relationships. Phytochemestry 40:1691-1695

Niebel W, Geisheimer M (2005) Wundfibel, Empfehlungen zur lokalen Wundtherapie für das Universitätsklinikum Essen, Anstalt des öffentlichen Rechts. http://wundnetz-allgaeu.info/typo3conf/ext/naw_securedl/secure.php?u=0&file=uploads/media/WundfibelEssen2006.pdf&t=1256670623&hash=500717482a5d1dba4df5b069f9f8643f (Download vom 16.12.2009)

Nissen HP, Prieur H (2006) Prüfung der Wirksamkeit der ProBalance Produkte nach Hautirritation mit SDS, DADO SENS, Dermatocontrol, Dermatologische Dokumentation. http://www.dadosens.com/rs/d/doku_probalance.pdf (Download vom 3.12.2009)

Öko-Test Kompakt Babypflege September 2007

Parlova NI, Savinova OV, Nikolaeva SN, Boreko EI, Flekhter OB (2003) Antiviral activity of betulin, betulinic and betulonic acid against some enveloped and non-enveloped viruses. Fitoterapia 74:489-492

Pasche Koo F, Piletta-Zanin P, Politta-Sanchez S, Milingou M, Saurat JH (2008) Allergic contact dermatitis to carboxymethylcellulose in Comfeel® hydrocolloid dressing. Contact Dermatitis 58:375-376

Podmelle F, Universitätsklinik Greifswald (2010) Abbildung Fullface-Skinresurfacing mit einem CO_2-Laser und anschließendem Wundheilungsverlauf. Persönliche Mitteilung

Prasad JK, Feller I, Thompson PGS (1987) A prospective controlled trial of Biobrane versus scarlet red on skin graft donor areas. J Bum Care Rehabil 8:384-386

proDerm Institut für Angewandte Dermatologische Forschung GmbH (2001) Imlan® Studie, Die Verträglichkeit der Betulin-Emulsion bei erwachsenen Neurodermikern. http://www.Imlan®.de/fileadmin/user_upload/Studien/Imlan® _Studie_Dermatitis.pdf (Download vom 06.06.2010)

proDerm Institut für Angewandte Dermatologische Forschung GmbH (2005) Imlan® Studie, Die Verträglichkeit der Imlan® Hautpflegeprodukte. http://www.Imlan®.de/fileadmin/user_upload/Studien/Imlan® _Studie_Vertraeglichkeit.pdf (Download vom 06.06.2010)

Proksch HP, Nissen MF, Prieur H (2005) Efficacy test (regeneration) conducted with one product (redness and TEWL), cosmetic study. http//proferm.co.uk/efficacy/Efficiacy%20test%20(Regeneration)pdf (Download vom 05.06.2010)

Ratner D, Tse Y, Marchell N, Goldman MP, Fitzpatrick RE, Fader DJ (1999) Cutaneous laser resurfacing. J Am Acad Dermatol 41:365-389

Raulin C, Greve B (2001a) Falten und Aknenarben. In: Raulin C, Greve B (Hrsg) Laser und IPL-Technologie in der Dermatologie und Ästhetischen Medizin. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 91-96

Raulin C, Greve B (2001b) Lasertypen. In: Raulin C, Greve B (Hrsg) Laser und IPL-Technologie in der Dermatologie und Ästhetischen Medizin. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 15-34

Recio CM, Giner RM, Máñez S, Gueho J, Julien HR, Hostettmann K, Ríos JL (1995) Investigations on the steroidal anti-inflammatory activitiy of triterpenoids from Diospyros leucomelas. Planta Medica 61:9-12

Roenigk RK, Rigel DS, Glogau RG (1997) Table talk: common questions about laser resurfacing. Dermatol Surg 24:121-130

Ruiz-Esparaza J (1998) A Pictorial Diary of Complete Healing in 6 Days after UltraPulse Laser Skin Resurfacing. Dermatol Surg 24:15-17

Santoro MM, Gaudino G (2005): Cellular and molecular facets of keratinocyte reepithelization during wound healing. Exp Cell Res 304: 274-286

Scheffler A, Birken GmbH (2009) Oleogel- S10 -kurze Charakterisierung-. Persönliche Mitteilung

Scheithauer M, Riechelmann H (2003) Übersicht Teil I. Grundlagen der kutanen Wundheilung. Review Part I: basic mechanism of cutaneous woundhealing. Laryngo-Rhino-Otol 82:31-35

Schempp CM, Hezel S, Simon JC (2003) Behandlung der subakuten atopischen Dermatitis mit Johanniskraut-Creme. Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie im Halbseitendesign. Hautarzt 54:248-253

Schirk U, Walter K (1994) Zeitgemäße Behandlung des Ulcus cruris venosum. Vasomed 1-2:16-20

Schmitt JM, Bertram N (2000) BVMed – Bundesfachverband Medizinprodukteindustrie e.V., Befragung durch den Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen, Fehlversorgung im Bereich der Versorgung chronischer Wunden. http://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:uDb42jc8gPgJ:www.svr-gesundheit.de/Gutachten/Gutacht01/befragung/id-nummern/038.pdf+trockene+feuchte+wundbehandlung&hl=de&gl=de&sig=AHIEtbSGhl5cf3j8pptVmBSSHti0ZkYopQ (Download vom 15.12.2009)

Schuly W, Heilmann J, Calis I, Sticher O (1999) New triterpenoids with antibacterial activity from Zizyphus joazeiro. Planta Med 65:740-743

Seheiz M, Rautenberg A, Weiss J (1996) Allergic contact dermatitis from hydrocolloid dressings. Contact Dermatitis 34:146-147

Sen C, Khanna S, Babior BM, Hunt TK, Ellison EC, Roy S (2002) Oxidant-induced vascular endothelial growth factor expression in human keratinocytes and cutaneous wound healing. J Biol Chem 277:33284-33290

Shai LJ, McGaw LJ, Aderogba MA, Mdee LK, Eloff JN (2008) Four pentacyclic triterpenoids with antifungal and antibacterial activity from Curtisana dentate (Burm.f) C. A. Sm. leaves. J Ethnopharmacol 119:238-244

Shishodia S, Majumdar S, Banerjee S, Aggarwal BB (2003) Ursolic acid inhibits nuclear factor-kappaB activation induced by carcinogenic agents through suppression of IkappaBalpha kinase and p65 phosphorylation: correlation with down-regulation of cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 9, and cyclin D1. Cancer Res 63:4375-4383

Singer AJ, Clark RAF (1999) Cutaneous wound healing. NEJM 341:738-746

Singh GB, Singh S, Bani, S, Gupta BD, Banerjee SK (1992) Anti-inflammatory activity of oleanolic acid in rats and mice. J Pharm Pharmacol 44:456-458

Snyckers FO, Fourie TG (1984) Ulcer prevention and treatment with oleanolic acid. Chemical Abstracts 100:3961

Sriprachya-Anunt S, Fitzpatrick RE, Goldman MP, Smith SR (1997) Infections complicating pulsed carbon dioxide laser resurfacing for photoaged facial skin. Dermatol Surg 23:527-536

Suh N, Honda T, Finlay HJ, Barchowsky A, Williams C, Benoit NE, Xie QW, Nathan C, Gribble GW, Sporn MB (1998) Novel triterpenoids suppress inducible nitric oxide synthase (iNOS) and inducible cyclooxygenase (COX-2) in mouse macrophages. Cancer Res 58:717-723

Takada Y, Aggarwal BB (2003) Betulinic acid suppresses carcinogen-induced NF-{kappa}B activation through inhibition of I{kappa}B{alpha} kinase and p65 phosphorylation: abrogation of cyclooxygenase-2 and matrix metalloprotease-9. J Immunol 171:3278-3286

Tanzi EL, Alster TS (2003) Single-pass carbon dioxide versus multiple-pass Er:YAG laser skin resurfacing: a comparison of postoperative wound healing and side-effect rates. Dermatol Surg 29:80-84

Tierney EP, Hanke CW (2009) Recent trends in cosmetic and surgical procedure volumes in dermatologic surgery. Dermatol Surg 35:1324-1333

Udeani GO, Zhao GM, Shin YG, Cooke BP, Graham J, Beecher CWW, Kinghorn AD, Pezzuto JM (1999) Pharmacokinetics and tissue distribution of betulinic acid in CD-1 mice. Biopharm Drug Dispos 20:379-383

Van Waes C (2007) Nuclear factor-kappaB in development, prevention, and therapy of cancer. Clin Cancer Res 13:1076-1082

Vasconcelos MA, Royo VA, Ferreira DS, Miller Crotti AE, Andrade e Silva ML, Carvalho JC, Bastos JK, Cunha WR (2006) In vivo analgesic and anti-inflammatory activities of ursolic acid and oleanoic acid from Miconia albicans (Melastomataceae). Z Naturforsch [C] 61:477-482

Vermeulen H, Ubbink DT, Goossens A, de Vos R, Legemate DA (2005) Systematic review of dressings and topical agents for surgical wounds healing by secondary intention. Br J Surg 92:665-672

Viciano V, Castera JF, Medrano J, Aguilo J, Torro J, Botella MG et al. (2000) Effect of hydrocolloid dressings on healing by second intention after excision of pilonidal sinus. Eur J Surg 166:229-232

Wachter GA, Valic S, Flagg ML, Franzblau SG, Montenegro G, Suarez E, Timmermann BN (1999) Antitubercular activity of pentacyclic triterpenoids from plants of Argentinia and Chile. Phytomedicine 6:341-345

Weidenhagen R, Hatz RA (2002) Okklusive Wundbehandlung bei Wundheilungsstörungen und chronischen Wunden. Gynäkologe 35:1241-1248

Weigenand O, Hussein AA, Lall N, Meyer JJM (2004) Antibacterial Activity of Naphtoquinones and Triterpenoids from Euclea natalensis Root Bark. J Nat Prod 67:1936-1938

Weinstein C, Ramirez O, Pozner J (1998) Postoperative care following carbon dioxide laser resurfacing: avoiding pitfalls. Dermatol Surg 24:51-56

Wheeler J (1899) Die Darstellung des Betulin durch Sublimation. Pharm J 494:353

Winter GD (1962) Formation of the scab and the rate of epithelialization of superfizial wounds in the skin of the young domestics pig. Nature 197:91-92

Woelfle U, Laszczyk MN, Kraus M, Leuner K, Kersten A, Simon-Haarhaus B, Scheffler A, Martin SF, Müller WE, Nashan D, Schempp CM (2010) Triterpenes promote keratinocyte differentiation in vitro, ex vivo and in vivo: a role for the transient receptor potential canonical (subtype) 6. J Invest Dermatol 130:113-123

Wollina U, Nissen HP, Kubick J (2004) Antientzündliche Wirkungen von Dexpanthenol. Akt Dermatol 30:478-482

Wrzeciono U, Malecki I, Budzianowski J, Kierylowicz H, Zaprutko L, Beimvik E, Kostepska H (1985) Nitrogenous triterpene derivatives. Part 10: Hemisuccunates of some derivatives of oleanolic acid and their antiulcer effects. Pharmazie 40:542-544

Yogeeswari P, Siriam D (2005) Betulinic acid and its derivatives: a review on their biological properties. Curr Med Chem 12:657-666

You HJ, Choi CY, Kim JY, Park SJ, Hahm KS, Jeong HG (2001) Ursolic acid enhances nitric oxide and tumor necrosis factor- alpha production via nuclear factor- kappaB activation in the resting macrophages. FEBS Lett 509:156-160

Yun Y, Han S, Park E, Yim D, Lee CK, Cho K, Kim K (2003) Immunomodulatory activity of betulinic acid by producing pro-inflammatory cytokines and activation of macrophages. Arch Pharm Res 26:1087-1095

Zhao M, Song B, Pu J, Forrester JF, McCaig CD (2003) Direct visualization of a stratified epithelium reveals hat wounds heal by unified sliding of cell sheets. FASEB J17:397-406

Zienicke H, Korting HC, Braun-Falco O, Effendy I, Hagedorn M, Küchmeister B, Meisel C (1993) Comparative efficacy and safety of bifonazol 1% cream and the corresponding base preparation in the treatment of seborrhoeic dermatitis. Mycoses 36:325-331

Zukowski ML, Mossie RD, Roth SI, Giese S, McKinney P (1993) Pilot study analysis of the histologic and bacteriologic effects of occlusive dressings in chemosurgical peel using a minipig model. Aesth Plast Surg 1753-1759

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Berlin, den 23.11.2011

…….
Charlotte Friederieke Müller-Debus

Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Dekanat Universitätsmedizin
Fleischmannstr. 8
17475 Greifswald

Datum der Einreichung:
Promotionsgebiet: Chirurgie
Betreuer: Prof. Dr. Dr. H.-R. Metelmann
Einrichtung: Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie/ Plastische Operationen

Curriculum vitae

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Danksagung

Die Danksagung ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.