

Aus der Klinik für Naturheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung der Wirksamkeit der seriellen Anwendung von polarisiertem,
sichtbarem Licht bei leichter bis mittelschwerer Akne vulgaris in
Abhängigkeit von unterschiedlichen Expositionszeiten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Bettina Sträter
aus Hagen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Bühring
2. Prof. Dr. med. H.-Chr. Gunga
3. Prof. Dr. med. K. Kraft

Datum der Promotion: 14.6.2009

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	5
1.1 Zielsetzung /Einführung in das Thema	5
1.2 Akne.....	5
1.2.1 Epidemiologie	5
1.2.2 Pathogenese.....	6
1.2.3 Klassifikation	10
1.2.4 Akne und Psyche	12
1.3 Medikamentöse Behandlung der Akne.....	13
1.3.1 Hautreinigung, Allgemeinmaßnahmen	14
1.3.2 Lokalthérapeutika.....	14
1.3.3 Orale Antibiotika.....	16
1.3.4 Isotretinoin	19
1.3.5 Hormontherapie	20
1.3.6 Naturheilkundliche Behandlungsoptionen und Komplementärmedizin.....	23
1.4 Licht	24
1.4.1 Geschichte der Heliotherapie	24
1.4.2 Physikalische Grundlagen von optischer Strahlung	25
1.4.3 (Low Energy-) Laser.....	26
1.4.4 Polarisiertes Licht.....	29
1.4.5 Bioptron	31
1.5. Lichttherapie bei Akne.....	31
1.5.1 Sonnenlicht und UV-Strahlung.....	31
1.5.2 Licht des sichtbaren Spektrums	32
1.5.3 (High-Energy-) Laserbehandlung und Photodynamische Therapie (PDT) :.....	36
2. STUDIE	38
2.1 Studiencharakteristik.....	38
2.2 Versuchspersonen	38
2.3 Studienablauf	40
2.4 Technische Daten der Lichttherapiegeräte	42
2.5 Zielparameter und Messinstrumente	42
2.5.1 Hauptzielparameter: Effloreszenzen-Zählung.....	42
2.5.2 weitere Parameter:.....	43
Marburger Fragebogen zur Verarbeitung von Hauterkrankungen	43
Globale Beurteilung von Wirksamkeit/Verträglichkeit durch Ärztin und Patient.....	44

2.5.3 Unerwünschte Ereignisse.....	44
2.6 Statistische Auswertung	44
2.7 Fallzahlschätzung	45
2.8 Randomisierung und Gruppenzuteilung	45
3. ERGEBNISSE	46
3.1 Auswertungskollektive: Demographische und anamnestische Daten	46
3.2 Zielparameter: Anzahl der Läsionen.....	47
3.2.1 Differenzberechnungen der nichtentzündlichen Effloreszenzen (Komedonen)	53
3.2.2 Differenzberechnungen der entzündlichen Effloreszenzen.....	55
3.2.3 Gruppenvergleich.....	56
3.3 Marburger Hautfragebogen	57
3.4 Globale Beurteilungen der Therapie.....	65
3.5 Unerwünschte Ereignisse.....	67
4. DISKUSSION	68
4.1 Interpretation	68
4.2 Vergleich mit anderen Studien	76
5. ZUSAMMENFASSUNG	83
6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	85
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	86
8. TABELLARISCHER ANHANG	95
9. DANKSAGUNG	101
10. LEBENSLAUF	102

1. Einleitung

1.1 Zielsetzung /Einführung in das Thema

Akne vulgaris tritt in unterschiedlich starker Ausprägung bei 70 bis 90% der Menschen überwiegend in der Adoleszenz auf und ist damit eine der häufigsten Hauterkrankungen. Es werden verschiedene medikamentöse Therapien bei dieser polymorphen und multifaktoriell bedingten Erkrankung angewendet, welche jedoch nicht immer den gewünschten Erfolg zeigen oder mit Nebenwirkungen belastet sein können.

Studien weisen darauf hin, dass die Phototherapie mit sichtbarem Licht eine nebenwirkungsarme und effektive Alternative oder Ergänzung zur systemischen und topischen medikamentösen Aknebehandlung ist.

Die Behandlung mit Licht steht in einer langen Tradition und hat neben den physischen Auswirkungen auch metaphysische Implikationen. Es handelt sich um eine kostengünstige Behandlung, was besonders im Hinblick auf ökonomische Aspekte bedeutsam ist. Auch bekunden Patienten nicht selten ein Interesse an naturheilkundlichen Therapieverfahren.

In dieser Arbeit soll mittels Anwendungsbeobachtung eine Abschätzung der Wirksamkeit von polarisiertem, sichtbarem Licht getroffen werden. Es wird untersucht mit welcher Bestrahlungsdauer eine maximale Verbesserung von leichter bis mittelschwerer Akne vulgaris erzielt werden kann.

1.2 Akne

1.2.1 Epidemiologie

Akne kommt weltweit und bei allen Hauttypen vor, ist aber bei Kaukasiern in der Regel schwerer als bei stärker pigmentierten Hauttypen.

Die Prävalenz der Akne vulgaris beträgt während der Pubertät 70-87%, wobei aber ein Großteil der Teenager nur eine physiologische Akne ausbildet, die in der Regel mit nichtverschreibungspflichtigen Präparaten behandelt werden kann. 15 bis 30% der Pubertierenden leiden unter dem behandlungsbedürftigen klinischen Typ der Akne (Orfanos C.E. et al., 2002; Zouboulis, 2003a).

Der Beginn der Erkrankung fällt meistens mit der Pubertät zusammen, bei einem kleinen, meist weiblichen, Prozentsatz zeigen sich die typischen Effloreszenzen schon

früher. Der Inzidenzgipfel für Mädchen liegt bei 14 Jahren, für Jungen bei 16 Jahren. Der Schweregrad der Akne steigt nach Beginn der Erkrankung allmählich an, um nach drei bis fünf Jahren die stärkste Ausprägung zu zeigen. Männliche Patienten entwickeln häufiger einen schwereren Verlauf.

Die Rückbildung der Akne erfolgt meistens gegen Ende der zweiten Lebensdekade oder zu Beginn des dritten Lebensjahrzehnts. 15% der Patienten zeigen aber noch bis zum 25. Lebensjahr behandlungsbedürftige Effloreszenzen, ein geringerer Anteil hat sogar Beschwerden bis in das 40. Lebensjahr und darüber hinaus. In diesem Patientenkollektiv findet man häufiger Patientinnen. Weiterhin gibt es den Akne-Spättyp (Akne tarda), wobei die Akne erstmalig im postpubertären Leben auftritt. Hier sind Frauen deutlich häufiger betroffen. Insgesamt zeigen im Alter von 40-49 Jahren noch 5% aller Frauen Akneeffloreszenzen (Cunliffe, 1993).

Die Komedonenakne kommt am häufigsten um das 12. Lebensjahr vor, die papulöse und pustulöse Akne um das 16. Lebensjahr, während die tiefen entzündlichen, zum Teil knotigen Formen, zwischen dem 16. und 20. Lebensjahr, auftreten (Orfanos C.E. et al., 2002).

1.2.2 Pathogenese

Bei der Akne handelt es sich um eine multifaktoriell bedingte Erkrankung. Hyperseborrhoe, Verhornungsstörung, Besiedlung mit dem Bakterium *P. acnes* und Entzündungsreaktion gelten als das „Mantra der Akneätiologie“. Ihre Bedeutung ist unbestritten, jedoch sind exakte Sequenzen und genaues Zusammenspiel noch Gegenstand der Forschung, insbesondere sei der auslösende „zündende Funken“ noch nicht eindeutig identifiziert (Zouboulis et al., 2005)

- Verstärkte Aktivität der Talgdrüsen (Hyperseborrhoe):

Die Talgdrüsen unterliegen einem komplexen hormonellen Kontrollsystem. Hier interagieren hypophysäre, adrenale und gonadale Hormone. Die wichtigsten sebotropen Hormone sind die Androgene (freies Testosteron, DHEA, DHEAS, DHT). Testosteron gelangt über den Blutweg in die basalen Sebozyten. Hier wird es mittels 5- α -Reduktase in das wirksamere 5- α -Dehydrotestosteron konvertiert, bindet an seinen intrazytoplasmatischen Rezeptor, transloziert in den Zellkern und beeinflusst die Ablesefrequenz der Zielgene. Es kommt zur vermehrten Sebumproduktion und zur

Größenzunahme der Talgdrüsen. Je schwerer die Akne desto höher die Sebumproduktion, eine umgekehrte Korrelation fehlt (Borelli et al., 2005b; Orfanos C.E. et al., 2002; Zouboulis et al., 2005).

Die Hyperseborrhoe eines Großteils der Aknepatienten beruht nicht auf erhöhten Werten im Blut zirkulierender Androgene, sondern auf einer Endorganhyperreaktivität der Talgdrüsen (große Rezeptorendichte und hohe Aktivität der 5- α -Reduktase) bei normalen Blutandrogenwerten. Die Akne ist also keine grundsätzlich hormonelle Erkrankung.

Wie die neuere Forschung ergab, wird für die Stimulation der Talgdrüsenproduktion neben Androgenen und Androgenrezeptoren die Anwesenheit von PPAR (peroxisomeproliferator-activated-receptors) -Liganden unabdingbar (Borelli et al., 2005b; Zouboulis, 2004; Zouboulis et al., 2005).

Für die Sebozytendifferenzierung werden Insulin, IGF, α -MSH, Fettsäuren und erst im späteren Verlauf die Androgene verantwortlich gemacht (Rosenfield et al., 1998; Zouboulis et al., 2005). Die explizite Rolle von Insulin, IGF-1 und anderer Wachstumsfaktoren im Bezug auf die Akne ist auch weiterhin Gegenstand der Forschung (Thiboutot, 2004). Erste Studien mit PPAR-Agonisten zeigen eine Reduktion der Lipogenese der Talgdrüsen, was in Zukunft möglicherweise therapeutisch genutzt werden kann (Trivedi et al., 2006).

Bei einer Minderheit der Patientinnen besteht dagegen wirklich eine exzessive Androgenproduktion wie z.B. bei Frauen mit polyzystischem ovariellen Syndrom, die neben anderen Symptomen wie z.B. Hirsutismus auch häufig unter Akne vulgaris leiden. Bei Verdacht auf eine Hyperandrogenämie sollte entsprechende Diagnostik durchgeführt werden um die Patientinnen einer geeigneten Therapie zuzuführen.

- Follikuläre Hyperkeratose, Komedogenese:

Bei aknedisponierten Patienten entwickelt sich in den Ausführungsgängen der Talgdrüsen (Ductus seboglandularis) eine Hyperkeratose mit erhöhtem Zellumsatz. Wichtige pathogenetische Faktoren sind der komedogene Effekt verschiedener Talglipide (freie Fettsäuren, Peroxide) und auch möglicherweise ein genetisch bedingte Mangel an natürlichen Retinoiden. Eine wichtige Rolle spielt das Zytokin Interleukin-1- α , welches in Komedonen nachgewiesen werden kann. Interleukin-1- α kann über biologische und physikalische Faktoren zur Ausschüttung kommen (Substanz P,

mechanisches Trauma, Androgene) und induziert eine Hyperproliferation in den Keratinozyten (Zouboulis et al., 2005).

Weiterhin zeigte sich, dass im Sebum von Akne-Patienten ein relativer Mangel der essentiellen Fettsäure Linolsäure besteht, was zu einer verstärkten Verhornung und Abschuppung der epithelialen Auskleidung der Drüsenausführungsgänge führen könnte. Die Infundibulumkeratinozyten besitzen Androgenrezeptoren und unter Einfluss entsprechender Hormone kommt es nicht nur zu verstärkter Sebumproduktion sondern auch zur Hyperproliferation der Infundibulumkeratinozyten.

Den durch Sebum und Keratinozyten verstopften Follikel bezeichnet man als Komedo, wobei man geschlossene, „weiße“ und offene, „schwarze“ Komedonen differenziert. Bei den schwarzen Komedonen wird die Färbung durch Oxidation von Melanin verursacht. Die ausschließlich mikroskopisch sichtbaren Frühstadien der Komedonen bezeichnet man als Mikrokomedonen.

- Hyperkolonisation mit Mikroben, insbesondere *Propionibacterium acnes*:

Die meisten Komedonen sind durch den gram-positiven Anaerobier *P. acnes* besiedelt. Dieses Bakterium bildet chemoattraktive Substanzen und Lipasen, welche die Talgtriglyzeride und andere Lipidester in freie Fettsäuren umwandeln. Die freien Fettsäuren wirken komedogen und sind Mitverursacher einer perifollikulären Entzündung. Der Befall mit *P. acnes* steht nicht in Korrelation zum Schweregrad der Akne, jedoch zur Sebumproduktion.

Propionibakterien werden an Makrophagen und Monozyten durch einen speziellen Oberflächenrezeptor (TLR-2, „toll-like-receptor 2“) gebunden (Heymann, 2006; Zouboulis et al., 2005), dabei schütten die Makrophagen Interleukin 8 und 12 aus, was wiederum auf Granulozyten chemoattraktiv wirkt und so die Entzündungsreaktion anregt. Propionibakterien können die Komplementkaskade aktivieren und eine Immunantwort im Keratinozyten erzeugen (Borelli et al., 2005b).

Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass *P. acnes* vermutlich nicht primär an der Entstehung der Akneeffloreszenzen beteiligt ist, sondern am Unterhalten einer Entzündungsreaktion.

- Entzündung und immunologische Reaktionen:

Die entzündlichen Akneläsionen sind polymorph und dynamisch, es kommen Maculae, Papeln, Pusteln und Knoten vor, die ineinander übergehen können.

Über die ausgedünnte oder rupturierte Follikelwand der Komedonen dringen chemotaktische Faktoren (Interleukin 1, Interleukin 6, TNF- α) in das perifollikuläre Gewebe vor und bewirken eine Typ-IV-Reaktion. Die Mediatoren stammen aus *Propionibacterium acnes*, den Keratinozyten des Ductus seboglandularis und der aktivierten Komplementkaskade. Der möglicherweise bestehende relative Linolsäuremangel könnte auch zu einer verminderten Unterdrückung der Bildung von ROS aus neutrophilen Granulozyten führen, welche ebenfalls proinflammatorisch wirken (Akamatsu et al., 1998; Gollnick et al., 1998; Leyden et al., 1998).

Nachdem lange Zeit die Entzündung nur als Folge der drei zuerst beschriebenen pathogenetischen Faktoren galt, wird diskutiert, ob die Akne nicht als genuin entzündliche Erkrankung betrachtet werden kann, bei der das Zusammenspiel von Androgenen, PPAR-Liganden, regulatorischen Neuropeptiden (Substanz P, α -Melanozytenstimulierende Hormon, Corticotrophin-Releasing-Hormon u.a.) und Umweltfaktoren gestört ist. Als Folge dieser Beeinträchtigung kommt es zur Bildung von Mikrokomedonen, Komedonen und entzündlichen Läsionen (Zouboulis, 2004). Proinflammatorische Lipide und Zytokine spielen eine Rolle als Mediatoren in der Initiierung der Akneläsionen, *P. acnes* werde dagegen erst im Verlauf im Rahmen der fortgesetzten Entzündungsreaktion als pathogenetischer Faktor relevant (Zouboulis et al., 2005). Es wird somit von einer entzündlichen Disposition der Follikel ausgegangen (Borelli et al., 2005b).

- Genetische Faktoren:

Bezüglich der genetischen Veranlagung zur Akne zeigt sich, dass bei Kindern deren Eltern an Akne erkrankt waren, die Akne früher und stärker ausgeprägt auftritt und mit größeren therapeutischen Schwierigkeiten behaftet ist, als bei Patienten, deren Eltern keine Akne vulgaris aufwiesen (Ballanger et al., 2006).

Über die spezifischen Erbgänge ist noch wenig bekannt, möglicherweise sind Gene für Enzyme, die den Androgenhaushalt steuern (z.B. die 21-Hydroxylase) beteiligt (Borelli et al., 2005b). Auch eine CYP-21 Genmutationen ist möglich. Es wird weiterhin eine Dysregulation der angeborenen Immunabwehr über „Defensine“ genannte Proteine diskutiert (Zouboulis et al., 2005).

- Der Menstruationszyklus

hat nur geringen Einfluss auf den Verlauf der Akne, jedoch führt die verstärkte Ödemneigung in der zweiten Zyklushälfte zu einer Minderung der Follikellumenweite und damit zu einer kurzfristigen Verschlechterung des Hautbildes (Orfanos C.E. et al., 2002).

- Ernährungsfaktoren

sind in der Vergangenheit oft als Auslöser einer Verschlechterung der Akne angeschuldigt worden. In einer Studie, in der Probanden eine Schokoladeangereicherte Diät einnahmen, zeigte sich jedoch keine Beeinflussung des Hautbildes durch diese Ernährung (Orfanos C.E. et al., 2002). Trotzdem werden immer wieder Patienten gesehen, die durch fettreiche Nahrung, Nüsse und Gewürze eine Verschlechterung des Hautbildes entwickeln. Insgesamt kann die Studienlage bezüglich Akne und Ernährung als noch unzureichend beschrieben werden (Magin et al., 2005; Wolf et al., 2004). Nachdem Dermatologen ihren Patienten in den letzten Jahren überwiegend eine Nahrungsunabhängigkeit der Akne bescheinigten, werden jetzt wieder vermehrt die Einflüsse der Ernährung auf die entzündliche Hauterkrankung diskutiert. Auffällig ist, dass Völker, die sich nicht „westlich“ ernähren (z.B. die Inuit) keine Akne zeigen, eine solche jedoch bei Ernährungsumstellung entwickeln. Hier wird auf die günstigen Auswirkungen von Omega-3-Fettsäuren und Antioxidantien hingewiesen (Zouboulis et al., 2005).

- Nikotinabusus:

Dem Rauchen wird ein entzündungsfördernder Effekt zugesprochen (über polyzyklische Hydrocarbone im Tabakrauch), wobei aber nicht eindeutig geklärt ist, ob nicht andere Faktoren in der Lebensweise von Rauchern bedeutender sind (Zouboulis et al., 2005).

1.2.3 Klassifikation

Ein einheitlich verwendetes und allseits anerkanntes Schema zur Einteilung der Schweregrade der Akne vulgaris existiert nicht. Ich stelle deshalb im Folgenden die gebräuchlichsten Klassifikationen kurz vor.

- Nach Plewig und Kligmann unterscheidet man bei der Akne vulgaris drei Typen. Die Acne comedonica, bei der die vorherrschenden Effloreszenzen Komedonen sind. Je nach Anzahl der Komedonen werden verschiedene Gradeinteilungen gewählt (I-IV). Patienten mit Acne papulopustulosa können auch Komedonen zeigen, die maßgeblichen Effloreszenzen sind hier aber Papeln und Pusteln. Auch diese Akneform wird je nach Anzahl in vier Grade eingeteilt. Der dritte Typus, die Acne conglobata, ist definitionsgemäß immer eine schwere Erkrankung. Hier finden sich neben Papeln und Pusteln vor allem Knoten und Fistelkomedonen. Nicht unter diese Einteilung fallen Sonderformen der Akne z.B. die Acne medicamentosa, Acne venenata oder die Akne des Neugeborenen (Plewig et al., 1994).
- Eine weitere Einteilung der entzündlichen Akne wurde 1990 bei der „Consensus Conference on Acne Classification“ (der American Academy of Dermatology) getroffen. Hiernach gilt eine Akne als leicht, wenn nur „keine bis wenige“ Komedonen, Papeln und/oder Pusteln vorhanden sind. Von mäßiger Akne spricht man beim Vorhandensein von „wenigen bis vielen“ Komedonen, Papeln und/oder Pusteln, evtl. können auch einzelne Knoten bestehen. Kommen viele Effloreszenzen (Komedonen, Papeln, Knoten und/oder Pusteln) vor, gilt die Akne als schwer (Pochi et al., 1991).

Schweregrad	Komedonen	Papeln/ Pusteln	Knötchen (<1cm)	Koten, Zysten, Fistelgänge	Entzündung	Vernarbung
mild	wenige <20	keine oder wenige <10	keine	keine	keine	keine
mäßig	viele >20	wenige bis viele >10-20	keine bis wenige	keine	deutlich	keine
schwer	viele >20	viele bis sehr viele >20	viele >10	keine bis wenige <5	stark	vorhanden
sehr schwer	Fistel- komedonen	sehr viele >30	sehr viele >20	wenige bis viele> 5	sehr stark und tiefgehend	vorhanden

Tab.1: Vereinfachte Beurteilung des Akneschweregrades (in Anlehnung an die Consensus Conference) am Beispiel der Gesichtslokalisation der Akne (Cunliffe, 1993)

- Es gibt weitere Einteilungssysteme u.a. die „Leeds Technique“, bei der unterteilt wird in 10 Grade mit Viertelschritten von 0-2 (Burke et al., 1984). Ferner existieren „Cooks photonumeric Method“, Allen and Smith` System, GAGS, die Burton-scale und verschiedene weitere Einteilungsmöglichkeiten (Übersichten bei Doshi et al., 1997 und Witkowski et al., 2004)

Überwiegend werden die Effloreszenzen ausgezählt, ein Photo kann eine Hilfe sein, erlaubt jedoch nicht die Einschätzung tiefer liegender Effloreszenzen. Das Zählen der Läsionen ist genauer und erfasst auch geringe Veränderungen, benötigt aber mehr Zeit bei der Erhebung. Als klinisch praktikabler wird deshalb von einigen Autoren die graduelle Abschätzung betrachtet (Witkowski et al., 2004).

1.2.4 Akne und Psyche

Akne verursacht bei erkrankten Patienten emotionale Schwierigkeiten und psychosoziale Probleme in unterschiedlichem Ausmaß. Sie führt in vielen Fällen zu Rückzugstendenzen und Angst vor visueller Exposition. Die betroffenen Adoleszenten fühlen sich in Lebensqualität und Selbstwert beeinträchtigt, haben ein negativeres Körperbild, sind häufiger arbeitslos und haben weniger soziale Bezüge (Hull et al., 2005; Thomas, 2004). In einer anderen Studie zeigte sich bei Frauen keine Einschränkung der sozialen Kontakte (Mulder et al., 2001).

Aknepatienten haben in 52,8% Beeinträchtigungen durch Ängste und Depressionen, wohingegen in der Kontrollgruppe die Anzahl nur bei 15,5% lag (Klassen et al., 2000; Mallon et al., 1999).

Für das Ausmaß der Beeinträchtigung ist jedoch nicht die objektive Schwere der Hauterkrankung verantwortlich, sondern die Selbsteinschätzung der Patienten (Niemeier et al., 1998). Es zeigte sich, dass Patienten mit leichter und mäßiger Akne ebenso unter psychischen Problemen wie sozialen Ängsten und Depression leiden wie Menschen mit schweren Akneformen (Gupta et al., 1990). Insgesamt lässt sich das Maß der psychischen Beeinträchtigung durch die Akne vulgaris in einem Mittelfeld zwischen der Beeinträchtigung psychiatrischer Populationen und organisch kranker Patienten einordnen (Hull et al., 2005).

In diversen Studien (Koo, 1995; Krowchuk et al., 1991) zeigten sich in den angewendeten psychologischen Tests kaum Hinweise auf eine psychische Belastung

durch die Hauterkrankung, obwohl die Patienten in verbalen Interviews von beeinträchtigtem Selbstbild, Depressionen, Angst vor sozialen Kontakten, Befangenheit und Ärger über ihre Hauterkrankung sprachen. Es wurde vermutet, dass gängige psychometrische Tests wenig geeignet sind um nichtpsychiatrische Populationen zu beurteilen (Koo, 1995). Im Hinblick auf diese Vermutungen ist der Marburger Hautfragebogen entwickelt worden, mit dem speziell die psychischen Belastungen und Copingstile von Patienten mit chronischen Hauterkrankungen erfasst werden können (Niemeier et al., 1998).

Die emotionale Belastung durch die Akne ist nicht für alle Patienten gleich, Frauen fühlen sich stärker beeinträchtigt als Männer (Aktan et al., 2000; Kellett et al., 1999). Die Lokalisation der Akne ist mitbestimmend für die Schwere der psychischen Belastung. Läsionen im Gesicht führen mit größerer Wahrscheinlichkeit zu psychischer Belastung als Effloreszenzen im Rückenbereich (Kellett et al., 1999). Auch nach dermatologischer Behandlung mit Verminderung der Effloreszenzen korreliert die Verbesserung des Hautbildes nicht unbedingt mit einer größeren Selbstachtung der Patienten (Mulder et al., 2001).

Die Beurteilung der Beeinträchtigung und Schwere einer Akne vulgaris sollte nicht nur das Ausmaß der Hautläsionen berücksichtigen sondern ebenfalls die psychische Situation festhalten und berücksichtigen (Thomas, 2004).

Auf den Verdacht eines Zusammenhanges zwischen der Entwicklung einer Depression unter Einnahme von Isotretinoin gehe ich unter Punkt 1.3.4 ein.

1.3 Medikamentöse Behandlung der Akne

Die Behandlung der Akne ist eine Langzeittherapie und setzt Geduld von Behandler und Patienten voraus. Akne nimmt einen Spitzenplatz unter den dermatologischen Erkrankungen ein. In den Jahren 1996 bis 1998 wurden niedergelassene Ärzte in den USA sechs Milliarden Mal pro Jahr wegen einer Akne konsultiert, verschrieben wurden dabei insgesamt Medikamente im Wert von über einer Milliarde Dollar (Zouboulis, 2003b).

1.3.1 Hautreinigung, Allgemeinmaßnahmen

Eine regelmässige Hautreinigung wird empfohlen, jedoch von einer übertriebenen Gesichtshygiene abgeraten, da Hyperhydratation zum Talgaufstau im Follikel führt. Auch eine Detergentienakne ist bekannt, weshalb desinfizierende Substanzen maßvoll zu verwenden sind. Peelingcremes können bei Komedonenakne sinnvoll sein, bei Narben oder Akne papulopustulosa kommen chemische Peelings zum Einsatz. Die Beseitigung von Komedonen sollte von Fachpersonal durchgeführt werden, da das unsachgemäße Exprimieren zu einer Verschlimmerung der Entzündung mit möglicher Hyperpigmentation und Vernarbung führen kann.

Übermäßiger Alkoholgenuss und Nikotinabusus seien ungünstig für den Verlauf der Akne. Es wird zu einer ausgewogenen Ernährung geraten (Orfanos C.E. et al., 2002).

1.3.2 Lokalthérapeutika

Die topische Therapie stellt die Basistherapie der Akne dar und ist indiziert bei leichter bis mäßiger Akne vulgaris. Schwerere Verläufe benötigen eine Ergänzung durch systemische Medikation. Die Effektivität der Lokalthérapeutika basiert auf dem direkten oder indirekten Einfluss auf die pathogenetischen Faktoren der Akne. Die Kombination von Präparaten mit verschiedenen Angriffspunkten der Aknepathogenese erhöht die Effizienz der Therapie.

- Topische Retinoide

Seit ihrer Entdeckung in den sechziger Jahren haben sich die Retinoide zum Standardtherapeutikum der Akne vulgaris entwickelt. Ihre Wirkung entfaltet sich auf der Molekularebene. Über die Bindung an den nukleären Retinoinsäurerezeptor (RAR) wird die Genexpression beeinflusst. Es kommt zu Modifikationen von Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Entzündungsreaktion (Thiboutot, 2000; Zouboulis, 2001).

Tretinoin ist eine all-trans-Retinoinsäure, die besonders für Patienten mit Komedonenakne und leichter Akne papulopustulosa mit vielen Komedonen geeignet ist. Über einen erhöhten Zellumsatz der Keratinozyten und eine verminderte Aggregation der Keratinfilamente kommt es zur Reifung und Lyse von Komedonen. Die antikomedogene Wirkung ist sehr potent, jedoch müssen die Patienten auf die anfängliche Verschlimmerung des Hautzustandes vorbereitet werden um die Compliance nicht zu gefährden. Tretinoin hat einen geringen antientzündlichen Effekt

und wirkt nicht sebosuppressiv. Eine typische Nebenwirkung dieses Präparates ist die Entwicklung einer Irritationsdermatitis mit Erythem und Abschuppung. Auch Photosensibilität kann durch Tretinoin induziert werden (Gollnick et al., 1998).

Tretinoin wird auch über Mikrosphären oder Polyolpolymer-2 in den oberen Hautschichten retiniert, was einen effektiveren Einsatz des Medikaments bewirkt (Thiboutot, 2000).

Isotretinoin, eine 13-cis-Retinoinsäure, hat ähnliche Eigenschaften wie Tretinoin, verursacht aber geringere Hautirritationen. Im Gegensatz zu der systemischen Anwendung wirkt Isotretinoin bei lokaler Verwendung nicht vermindern auf die Sebumexkretionsrate.

Bei Adapalene handelt es sich um ein synthetisches Naphtolsäurederivat mit retinoidähnlicher Wirkung. Es erfolgt eine selektive Aktivierung des Rezeptoren RAR- β und RAR- γ (Orringer et al., 2004; Thiboutot, 2000). Bei mit Tretinoin und Isotretinoin vergleichbarer Effizienz im Bezug auf die Komedolyse zeigt Adapalene zusätzlich einen starken antientzündlichen Effekt und eine geringere Tendenz zu Hautirritationen als Tretinoin (Gold, 2006; Thiboutot et al., 2006). Tazarotene führt ebenfalls neben der komedolytischen Wirkung auch zur signifikanten Reduktion entzündlicher Läsionen.

Ingesamt vermindern alle topischen Retinoide die Anzahl der Komedonen wie der entzündlichen Effloreszenzen in einem Ausmaß von 40-70%. Adapalene wird am besten toleriert, da es die geringsten Hautirritationen verursacht, Tazarotene scheint dagegen etwas wirksamer (Gold, 2006; Haider et al., 2004).

- Azelainsäure

Es handelt sich um eine C9-Dicarboxylsäure mit antikomedogenem und antimikrobiellem Effekt. Dies erklärt sich über eine Normalisierung der duktalem Hyperkornifikation und die Reduktion der Besiedlung der Haut mit *Propionibacterium acnes*. Durch die verminderte Bildung von ROS durch neutrophile Granulozyten wirkt Azelainsäure außerdem antientzündlich. Neben einem höchstens milden Erythem sind keine Nebenwirkungen bekannt (Gollnick et al., 1998).

- Salicylsäure

Salicylsäure kommt als alkoholische Lösung zum Einsatz und ist eher von untergeordneter Bedeutung. Sie hat adstringierende Eigenschaften und wirkt sowohl bei Komedonenakne als auch bei entzündlichen Läsionen (Brown et al., 1998).

- Benzoylperoxid

Benzoylperoxid ist ein bewährtes Medikament, das vor allem bei Akne papulopustulosa aller Schweregrade zum Einsatz kommt. Es wirkt stark bakterizid auf *P. acnes* und *S. aureus* und reduziert so die Kolonisation der Follikel mit Bakterien. Bei Komedonenakne ist es weniger wirksam, eine sebosuppressive Wirkung ist nicht vorhanden. Die bedeutendste Nebenwirkung ist eine Irritation der Haut mit Rötung und Abschuppung, selten kommt es zu einer allergischen Kontaktdermatitis (Gollnick et al., 1998).

- Topische Antibiotika

Es kommen Erythromycin, Clindamycin, Tetracyclin und Minocyclin zum Einsatz.

Nachdem man längere Zeit von einer Wirkung über die verminderte folliculäre Besiedlung mit *P. acnes* ausging, zeigte sich, dass der bedeutsamere Effekt in der Reduktion der proinflammatorischen freien Fettsäuren sowie einer Inhibition der leukozytären Chemotaxis liegt (Toyoda et al., 1998). Auch die Hemmung der Freisetzung von ROS aus neutrophilen Granulozyten durch Antibiotika ist hier zu erwähnen (Akamatsu et al., 1998).

Die topischen Antibiotika sind bei milder bis mäßiger Akne papulopustulosa indiziert. Da die Daueranwendung von topischen Antibiotika zur Resistenzbildung unter den Hautkeimen führt, sollten Kombinationspräparate mit Zink, Benzoylperoxid oder topischen Retinoiden verwendet werden.

1.3.3 Orale Antibiotika

Patienten mit mäßiger bis schwerer entzündlicher Akne sollten orale Antibiotika erhalten, ebenfalls Patienten bei denen eine topische Therapie versagt hat oder nicht toleriert wird. Patienten mit Beteiligung von Schultern, Rücken und Brustbereich sollten systemisch behandelt werden. Es kommen Tetracycline, Makrolide, Clindamycin, Chinolone und Cotrimoxazol zur Anwendung, wobei die Therapiedauer nicht länger als acht bis zwölf Wochen betragen sollte. Antibiotika als Monotherapie gelten als obsolet. Es wird angestrebt an möglichst vielen „Schauplätzen“ der Aknepathogenese zu intervenieren (Zaenglein et al., 2006).

Neben der Reduktion des für die Aknepathogenese bedeutsamen Keims *Propionibacterium acnes* sind besonders die antientzündlichen Eigenschaften der Antibiotika bedeutsam. Über eine Verminderung der chemotaktischen Fähigkeiten der

Leukozyten, Beeinflussung der Komplementkaskade und eine reduzierte Bildung von Lipasen in *P. acnes* soll die Besserung des Hautbildes zustande kommen (Meynadier et al., 1998).

- Tetracycline

Zur Gruppe der Tetracycline zählen neben dem Tetracyclin auch Doxycyclin und Minocyclin. Im Vergleich zwischen Tetracyclin, Doxycyclin und Minocyclin zeigt letzteres die größte Lipidlöslichkeit und wird im Gastrointestinaltrakt schnell und fast vollständig resorbiert, so dass niedrigere Einnahmedosen erforderlich sind und geringere gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe) auftreten. Aufgrund der Lipophilie des Minocyclin nimmt man auch eine höhere Konzentration des Medikaments in den Follikeln an. Bei gleicher Effizienz der drei Antibiotika erreicht Minocyclin die raschesten Erfolge und bewirkt eine längerfristige Reduktion der entzündlichen Läsionen, ist aber teurer als Tetracyclin.

Für Minocyclin und Doxycyclin wird eine Inhibition von Metalloproteinasen (z.B. MMP-9) und proinflammatorischen Zytokinen beschrieben (Haider et al., 2004), (Sapadin et al., 2006). Tetracycline gelten außerdem als potente Sauerstoffradikalfänger (Ochsendorf, 2006; Thielitz et al., 2005).

Unter der Therapie mit Tetracyclinen kann sich eine orale oder vaginale Candidiasis ausbilden, außerdem eine durch gramnegative Keime (z.B. Proteus, Klebsiellen) verursachte Follikulitis. In höheren Dosen erzeugen Tetracycline Photosensibilisierung, weshalb bei Sonnenbädern Vorsicht geboten sein sollte (Haider et al., 2004). Tetracycline lagern sich in Knochen und Zähnen ab, was bei Kindern zu Wachstumsstörungen und Schmelzdefekten/Gelbfärbungen der Zähne führt. Sie sind deshalb für Schwangere und Kinder unter zwölf Jahren kontraindiziert.

Unter der Einnahme von Minocyclin kann es zu abnormen Pigmentationen der Haut kommen (lokalisierte oder diffuse Ablagerungen von Melanin, Hämosiderin und Tetracyclinabbauprodukte) (Wright et al., 1988).

Tetracycline, insbesondere das lipophile Minocyclin, können zu reversibler benigner intrakranieller Hypertension (Pseudotumor cerebri) führen (Friedman, 2005). Die Rate unerwünschter Schwangerschaften bei Einnahme eines oralen Kontrazeptivums und zusätzlicher Tetracyclinmedikation ist nicht erhöht, wie in der Vergangenheit oft vermutet (Thiboutot, 2004).

Bei der Einnahme von Tetracyclin ist zu beachten, dass es Chelate mit Calcium, Eisen, Magnesium und anderen Metallen bildet und so die Absorption im Darm nicht mehr gewährleistet ist. Die Einnahme mit Milch, Antazida und Nahrung überhaupt sollte deshalb vermieden werden.

Betrachtet man die häufigeren Nebenwirkungen (gastrointestinale Probleme, Candidiasis, Hautsymptome) treten bei der Einnahme von Minocyclin in 13,6% der Patienten unerwünschte Wirkungen auf (Goulden et al., 1996).

Es hat sich gezeigt, dass Minocyclin zu abnormen immunologischen Reaktionen/Hypersensitivitätssyndromen führen kann, die sich als Lupus-erythematodes-artige Syndrome, Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen, Autoimmunhepatitis und Vaskulitis darstellen (Haider et al., 2004; Schlienger et al., 2000). Das Risiko ein Lupusartiges-Syndrom zu entwickeln bei Einnahme von Minocyclin 8,5fach erhöht im Vergleich zu Nichtbenutzern dieses Präparates (Sturkenboom et al., 1999). Die Beeinträchtigung der Leber durch Minocyclineinnahme kann von asymptomatischer Leberenzymerrhöhung bis zur manifesten Hepatitis reichen (Chamberlain et al., 2006). Eine regelmäßige Kontrolle der Leberenzyme sollte erfolgen. Aufgrund des ungünstigeren Nebenwirkungsprofils sollte Minocyclin nicht mehr als first-line-Therapie eingesetzt werden (Thielitz et al., 2005).

- Makrolide

Die häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art: Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhöe u.a.. Selten kommt es zum Auftreten von allergischen Reaktionen, Pankreatitis oder Hepatitis. Im Gegensatz zu den Tetracyclinen ist Erythromycin in der Schwangerschaft nicht kontraindiziert.

Der Grund warum Erythromycin in der Praxis seltener angewandt wird liegt in der hohen Anzahl (50%) an erythromycinresistenten Stämme von *P. acnes*, im Vergleich zu 20% beim Tetracyclin (Ochsendorf, 2006). Azithromycin wird als ähnlich wirksam wie Tetracyclin bewertet (Rafiei et al., 2006).

- Das Chinolon Nadifloxacin

wird als vergleichbar effizient wie Erythromycin betrachtet, weist dabei eine wesentlich geringere Anzahl an resistenten Keimen auf (Plewig et al., 2006). Die Anwendung wird aber auch kritisch betrachtet, ein solches Breitspektrumantibiotikum sollte für schwere systemische Infektionen vorbehalten werden sollte (Jacobs et al., 2006).

- Cotrimoxazol

Diese Antibiotikakombination wird nur bei Patienten verwendet, die nicht oder nur unzureichend auf andere Antibiotika reagiert haben („third-line“), da für Cotrimoxazol ernstere Nebenwirkungen (Entwicklung einer Hypersensitivitätsreaktion oder die Suppression von Knochenmarksstammzellen) beschrieben wurden (Goulden, 2003).

Die Problematik der bakteriellen Resistenzentwicklung bei Akne vulgaris soll hier nur kurz umrissen werden: Es gilt, dass bei der Verwendung von Antibiotika resistente Bakterienstämme einen Selektionsvorteil genießen und Gewebe überwuchern können, da die natürliche Flora beseitigt wurde. Der Selektionsdruck auf Keime wird unter Antibiotikagabe größer und Resistenzen können z.B. von Enterobakterien im Darm, Streptokokken in der Mundhöhle und Staphylokokkus aureus in der Nasenhöhle erworben werden. Bei der topischen Anwendung von Antibiotika kommt es mit zunehmender Dauer der Therapie zu einer ansteigenden Zahl von resistenten Hautkeimen wie koagulase-negativen Staphylokokken und Propionibacterium acnes. Koagulase-negative Staphylokokken sind fakultativ pathogen und werden dem Akne-Patienten im Allgemeinen nicht gefährlich, sie können jedoch ihre Resistenz auf Staphylokokkus aureus übertragen, welcher ein Erreger von lebensbedrohlichen Infektionen sein kann. Höchstwahrscheinlich hat auch die prolongierte Verwendung von Antibiotika in der Aknetherapie mit zu der zunehmenden bakteriellen Resistenz gegenüber Antibiotika beigetragen (Eady, 1998). Da die genaue Bedeutung des Keimes Propionibacterium acnes bei der Pathogenese der Akne vulgaris noch nicht abschließend geklärt ist, ist eine Aussage über die Bedeutung von antibiotikaresistenten P. acnes im Zusammenhang mit Therapieversagen nicht eindeutig zu treffen. Es ist aber in den letzten Jahren eine graduelle Abnahme der Wirksamkeit von topischem Erythromycin beobachtet worden, was möglicherweise auf der Zunahme antibiotikaresistenter Keime beruht (Simonart et al., 2005).

1.3.4 Isotretinoin

Isotretinoin bewirkt eine starke dosisabhängige Sebosuppression und wird bei schwerer Akne eingesetzt. Bei genügend hoher Gesamtdosis und angemessener Therapiedauer (sechs Monate bis ein Jahr) sind die Remissionen stabil. Isotretinoin bewirkt eine Größenminderung der Talgdrüsen um bis zu 90% über eine verminderte Proliferation

der basalen Sebozyten, eine verminderte Lipogenese sowie eine Beeinträchtigung der Sebozytendifferenzierung (Orfanos et al., 1998). Die antiproliferative Wirkung auf die Sebozyten erfolge via Apoptoseinduktion (Zouboulis, 2006). Des Weiteren hat Isotretinoin antientzündliche Eigenschaften und wirkt antiproliferativ auf die Keratinozyten. Es wirkt als einziges Aknetherapeutikum auf alle vier pathogenetischen Faktoren.

Wegen zahlreicher möglicher schwerer Nebenwirkungen ist Vorsicht geboten. Das Präparat ist bei jungen Frauen wegen der Teratogenität kontraindiziert, nur in besonderen Ausnahmefällen kann eine Therapie mit Isotretinoin nach ausführlicher Aufklärung und unter sorgfältiger Antikonzeption erfolgen. Es kommt zu Austrocknung von Haut und Schleimhäuten bis hin zum Austrocknungsekzemoid und Cheilitiden. Weiterhin werden Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel (DISH-Syndrom) (Thiboutot, 2000), Rücken- und Kopfschmerzen sowie Anstiege von Serumlipiden und Transaminasen (Orfanos C.E. et al., 2002) beobachtet.

Außerdem gibt es Hinweise auf eine Zunahme von depressiven Verstimmungen bis hin zu suizidalen Handlungen unter Isotretinoin, wobei die Zusammenhänge diesbezüglich weiterer epidemiologischer Untersuchungen bedürfen. Es existieren Fallberichte von Suiziden unter Isotretinoin. In drei großen Studien fand sich keine Bestätigung der Zusammenhänge, wobei aber angeführt werden muss, dass diese Untersuchungen durch Hoffman-La-Roche finanziert wurden. Eine mögliche Beeinträchtigung der Stimmungslage durch Retinoide über zerebrale Retinoidrezeptoren wird diskutiert (Hull et al., 2005).

1.3.5 Hormontherapie

Die antiandrogene Therapie wirkt auf die androgenmetabolisierenden folliculären Keratinozyten und die Talgdrüsen primär sebostatisch, dabei kann eine Minderung der Talgsyntheserate von 12,5% bis 65% erreicht werden (Zouboulis, 2003b).

Für Frauen, die einen signifikanten hormonellen Einfluss auf ihre Akne vermuten lassen, können antiandrogene Therapeutika in Frage kommen: Es handelt sich dabei um Patientinnen, die auf andere Medikamente ungenügend oder nicht reagiert haben sowie Frauen, die ihre Hauterkrankung erst im Erwachsenenalter entwickelt haben (Akne tarda) oder eine Verschlimmerung im Erwachsenenalter zeigten, außerdem

Patientinnen mit Akne und Antikonzeptionswunsch und weiterhin Frauen mit Androgenisierungserscheinungen (Thiboutot, 2004; Zouboulis, 2003b).

Da antiandrogene Substanzen bei Männern zu Gynäkomastie, Impotenz und Infertilität führen können, verbietet sich hier die Anwendung.

Es kommen verschiedene antiandrogene Therapeutika zur Anwendung:

- Androgenrezeptorblocker

Günstig sei z.B. die Kombination aus Cyproteronacetat und Ethinylestradiol, alternativ kommt Chlormadinonacetat zur Anwendung. Cyproteronacetat ist ein potenter Androgenrezeptorblocker (Blockade von DHT an seinen intrazytoplasmatischen Rezeptor im Sebozyten und Hemmung weitere spezifischer Enzyme) und kann als Mono- oder Kombinationspräparat gegeben werden (Zouboulis, 2003b). Wichtig bei der Einnahme von Cyproteronacetat ist, dass es nicht zu einer Schwangerschaft kommt, da sich die Blockade der Androgenrezeptoren teratogen auf einen männlichen Fötus auswirken kann. Einige Autoren halten deshalb dieses Medikament nicht geeignet für adoleszente Frauen, da hier die Rate von unerwünschten Schwangerschaften vergleichsweise hoch ist (Kaul et al., 1998).

- Orale Kontrazeptiva

Das Östrogen Ethinylestradiol bewirkt über eine Erhöhung des sexualhormonbindenden Globulin (SHBG) eine Verminderung von freiem Testosterons. Die Einnahme erfolgt in Kombination mit den Gestagenen Desogestrel, Levonorgestrel, Norgestimat oder Dienogest. Patientinnen, die ein orales Kontrazeptivum außer zur Schwangerschaftsverhütung auch zur Verbesserung ihrer Akne vulgaris erhalten, sollten darüber informiert werden, dass die Auswirkungen der Hormongaben auf die Haut nicht unmittelbar sichtbar werden. Es handelt sich um einen langsamen Prozess, der vier (Kaul et al., 1998) bis sechs Monate (Zouboulis, 2003b) benötigt um den Erfolg der Therapie erkennen zu lassen.

- Spironolacton

Es handelt sich um ein synthetisches Steroid, das neben der Wirkung als Aldosteronantagonist auch eine antiandrogene Potenz aufweist. Spironolacton inhibiert die Androgenbiosynthese, blockiert Androgenrezeptoren und kann die 5a-Reduktase hemmen. Unerwünschte andere Wirkungen sind Zyklusunregelmäßigkeiten, Polyurie,

Polydipsie, Schwächegefühl, Hyperkaliämie und Kopfschmerzen. Spironolacton ist derzeit in Deutschland nicht zur Aknebehandlung zugelassen.

- Kortikosteroide

Bei Patientinnen mit adrenal bedingtem Hyperandrogenismus werden niedrige Dosen von Prednisolon empfohlen (Zouboulis, 2003b).

- Isotretinoin

Neben den bereits eingehend besprochenen Wirkungen der Retinoide haben diese einen zusätzlichen antiandrogenen Effekt. Wahrscheinlich kommt es über eine Hemmung der 5 α -Reduktase im Sebozyten zur verminderten Umwandlung von freiem Testosteron in dessen Metaboliten 5 α -DHT, welcher für die verstärkte Talgproduktion verantwortlich ist.

- Flutamid

Ursprünglich als Antibiotikum konzipiert, zeigte sich eine antiandrogene Wirkung über eine Hemmung der Bindung von 5 α -DHT an seinen Rezeptor, außerdem beschleunigt Flutamid die Inaktivierung von androgenen Metaboliten und kommt bei Patientinnen mit Hirsutismus und Akne beim polyzystischen ovariellen Syndrom zur Anwendung. Bei männlichen Patienten wird Flutamid in der Therapie des Prostatakarzinoms angewendet. In einem Drittel der Fälle kommt es zu einer leichten Erhöhung der Transaminasen, es ist aber auch eine letale Hepatitis beschrieben (Thiboutot, 2004; Zouboulis, 2003b).

- 5 α -Reduktaseinhibitoren

Es handelt sich hier, genau wie beim Isotretinoin, nicht um Antiandrogene im klassischen Sinne. Es kommt nicht über die Blockade eines für androgene Wirkung zuständigen Rezeptors zum antiandrogenen Effekt, sondern indirekt über die Hemmung eines Enzyms, das zur Bildung eines aktiven Metaboliten benötigt wird. Wie Forschungen ergaben existieren zwei Isoenzyme der 5 α -Reduktase: Typ 1 und Typ 2, Typ 1 in den Talgdrüsen vorherrscht. Ein selektiv wirksamer Typ 1 5 α -Reduktaseinhibitor wäre der Theorie nach ein geeignetes Medikament zur Aknetherapie, wobei es diesbezüglich aber noch keine Daten gibt.

- andere Medikamente

Das Antimykotikum Ketokonazol (ein Cytochrom-P-450-Inhibitor und Hemmer der Steroidhormongenese) führte zwar in Studien zur Verbesserung von Akne und Hirsutismus hat aber den Nachteil von häufigen und starken Nebenwirkungen, z.B. Haarausfall, Kopfschmerzen und Übelkeit.

Dopmaninantagonisten werden bei Patientinnen mit Hyperprolaktinämie und Akne gegeben. Verbesserungen des Hautbildes zeigten sich bei Normandrogenämie nicht.

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonisten sollen in Rahmen schwerer ovarieller Hyperandrogenämie wirksam sein.

Insgesamt werden Gestagene oder Östrogene als Monotherapie, Flutamid, Spironolacton, Hemmer des peripheren Androgenmetabolismus und Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonisten nicht zur Aknebehandlung empfohlen (Zouboulis, 2003b). Die Gabe von Androgenrezeptorblockern und oralen Kontrazeptiva kann bei Berücksichtigung von Indikation und Kontraindikationen (>35Jahre, Nikotinabusus, kardiale Vorerkrankungen, Hypertonie, Migräne u.a.) in der Behandlung der Akne sinnvoll und nützlich sein (Thiboutot, 2004; Zouboulis, 2003b).

1.3.6 Naturheilkundliche Behandlungsoptionen und Komplementärmedizin

Es werden verschiedene pflanzliche Zubereitungen zur Behandlung der Akne vulgaris empfohlen. Insbesondere kommen in Europa Heilerde oder Teebaumöl zum Einsatz. Auch für einige ayurvedische Kräutermischungen haben sich Wirksamkeitsnachweise ergeben. Insgesamt existiert eine Fülle von naturheilkundlichen Behandlungsempfehlungen, wobei es aber insgesamt noch an klinischen Prüfungen mangelt. In einer Übersicht werden nahezu 100 pflanzliche und auch tierische Zubereitungen angeführt (Magin et al., 2006).

Bei der seit Jahrtausenden bekannten Anwendung von „heilenden Erden“ kommt heute naturreiner Löss überwiegend äußerlich zur Anwendung. Bei der Trocknung auf der Haut werden Wundsekrete, Zellpartikel und Fett gebunden, die Durchblutung gefördert und es entsteht aufgrund der hohen Wärmeleitfähigkeit der Heilerde ein kühlender Effekt. Auf diese Art wirke die Anwendung Entzündungen entgegen, was auch zu einer Empfehlung bei Akne vulgaris führte. Insgesamt ist die Datenlage bezüglich klinischer Studien aber noch unzureichend, obwohl gute und umfangreiche Erfahrungen bei

wiederholter Anwendung vorliegen. Als ungünstig wird hier möglicherweise der Zeitbedarf für Auftragen und Trocknung der Heilerdemaske empfunden.

1.4 Licht

1.4.1 Geschichte der Heliotherapie

Die therapeutische Nutzung von Sonnenlicht kann auf eine lange Tradition zurückblicken. Die Beurteilung des römischen Arztes Antyllos um 100 n. Chr. scheint noch aktuell: Heliotherapie vermag „den Körper zu stärken und zu straffen, die Leistungsfähigkeit zu erhöhen und die Abwehrkräfte zu unterstützen“ (Bühning, 1997). Zugleich waren auch schon im Altertum die Gefahren des Sonnenlichtes bekannt, so schützten bereits beim Bau der Pyramiden die Arbeiter ihre Haut mit Salben vor dem Sonnenlicht (Raab, 1999).

Bis zur Entwicklung künstlicher Bestrahlungsgeräte zu Beginn des 20. Jahrhunderts handelte es sich vorwiegend um die therapeutische Ganzkörperexposition. Schon 400 v. Chr. empfahl der griechische Arzt Hippokrates Sonnenbäder zur Aktivierung der Körperkräfte und zur Korrektur von Dyskrasien (Raab, 1999). Die Athleten der olympischen Spiele bereiteten sich auch mit Sonnenbädern zur Leistungssteigerung auf die Wettkämpfe vor (Schnauffer, 2003). In der römischen Medizin wurde die Indikation zur Heliotherapie weiter ausgeweitet. Auch die arabischen Ärzte, so Avicenna, empfahlen Sonnenbäder bei verschiedenen internistischen und orthopädischen Erkrankungen (Raab, 1999). Im mittelalterlichen Europa geriet diese Therapiemöglichkeit in Vergessenheit und erst mit der wissenschaftlichen Entdeckung der UV-Strahlung durch Johann Wilhelm Ritter zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurde die Lichttherapie erneut genutzt. 1855 eröffnete der Schweizer Arnold Rikli in Veldes im heutigen Slowenien die erste Sonnenbadeanstalt („Licht-Luft-Bad“) (Barth, 1992). Bekannt wurde der therapeutische Nutzen von Heliotherapie bei Tuberkulose und anderen Erkrankungen durch Oskar Bernhard und Auguste Rollier (Barth, 1992; Raab, 1999). Der Däne Niels Ryberg Finsen heilte erfolgreich eine Hauttuberkulose durch UV-Bestrahlung und wurde dafür 1903 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Neben der Tuberkulose war Heliotherapie (jetzt auch mit künstlichen Bestrahlungsgeräten) bei Rachitis, chronischen Infektionskrankheiten, rheumatologischen Erkrankungen und Hautleiden indiziert. Mit der Entwicklung pharmazeutischer Behandlungsmöglichkeiten

(Vitamin-D-Präparate, Antibiotika, Zytostatika) nahm die Bedeutung der Lichttherapie internistischer Erkrankungen ab, beschränkt sich seitdem überwiegend auf dermatologische Indikationen und wird im Rahmen naturheilkundlicher Ansätze verwendet (Schnauffer, 2003).

Sichtbares Licht wird außerdem in der Behandlung saisonaler Depressionen verwendet (Hilger et al., 2002; Ishida et al., 2005; Terman et al., 2005). Hier kommen Behandlungsprotokolle mit 2.500 bis 10.000 Lux über mindestens 30 min in den frühen Morgenstunden zum Einsatz. Es wird eine Wirkung via Retina über den suprachiasmatischen Nucleus des Hypothalamus angenommen (Ishida et al., 2005). Hierüber komme es zur Beeinflussung der circadianen Rhythmik mit entsprechenden hormonellen Reaktionen (Glukokortikoidausschüttung u.a.).

In der heutigen Zeit gehören Sonnenexpositionen zum Urlaubs- und Freizeitvergnügen der meisten Menschen. Hierbei kommt es durch übermäßige Bestrahlung bzw. Auslösung von Sonnenbrand zur Überlastung der UV-Schutzmechanismen der Haut mit den bekannten Folgen (Erythem, vorzeitige Hautalterung, aktinischen Keratosen, Plattenepithelkarzinomen, malignen Melanomen).

1.4.2 Physikalische Grundlagen von optischer Strahlung und ihre Wirkung auf die menschliche Haut

Sonnenlicht besteht aus ultravioletter Strahlung, sichtbarem Licht und Infrarotstrahlung. Dieses Spektrum wird als optische Strahlung bezeichnet und stellt einen Teilbereich der nicht ionisierenden Strahlung dar. Die genannten Bereiche unterscheiden sich durch ihre Wellenlänge und ihren Energiegehalt, welcher umgekehrt proportional zur Wellenlänge ist (Hillenkamp et al., 1993).

Bezeichnung	Wellenlängenbereich
UV-C	200 (193)nm - 280nm
UV-B	280nm - 315nm
UV-A	315nm - 400nm
sichtbares Licht	400nm - 760nm
Infrarot	760nm - 1mm

Tab.2 : Wellenlängenbereiche optischer Strahlung (nach Comité International d'Ecléragé)

Vor dem Hintergrund des Welle-Korpuskel-Dualismus kann elektromagnetische Strahlung auch durch das Quantenmodell dargestellt werden.

Die Charakterisierung erfolgt durch die Energie E eines Photons

$$E = h \times c \times \lambda^{-1}$$

wobei h= Plancksches Wirkungsquantum, c= Lichtgeschwindigkeit und λ = Wellenlänge ist.

Die Strahlungswirkung auf die menschliche Haut lässt sich in drei Abschnitte unterteilen: Als Photophysik wird der Prozess der Lichtausbreitung im Gewebe (wobei hier Brechung, Reflexion und Streuung wichtige Größen sind) und der Absorption von Lichtquanten durch bestimmte Moleküle (Chromophore) bezeichnet. Hier kommen insbesondere Melanin, Hämoglobin und die Basen der DNA in Frage. Ultraviolettes und sichtbares Licht verändert die Verteilung der Elektronen in komplexeren Molekülen, es kommt zu einem Übergang aus einem niedrigerenergetischen Grundzustand in einen angeregten Zustand höherer Energie. Durch die Absorption von Infrarotlicht kommt es hingegen zu einer Zunahme der Schwingungen der Atomkerne, was als Wärmebildung imponiert. Die übertragene Energie kann zu einer Veränderung der chemischen Struktur der betrachteten Moleküle führen, was man unter Photochemie subsumiert. Dies kann wiederum zu einer Systemantwort (Photobiologie) wie z.B. einer Entzündungsreaktion führen (Hillenkamp et al., 1993).

Die langwellige Infrarotstrahlung dringt bis 30mm tief in die Haut ein, 15% der Strahlung erreichen die Subcutis (Dover et al., 1989). Wie oben beschrieben führt diese Strahlung nicht zur Anregung von Molekülen, durch die Erwärmung können aber chemische Reaktionen beschleunigt werden. Die Temperaturerhöhung bedingt eine Austrocknungsneigung der Haut.

Sichtbares Licht wird mit photodynamischen und photoimmunologischen Prozessen in Verbindung gebracht, welche unter 1.5.2 ausführlicher erläutert werden. Das energiereichere UV-Licht ist für verschiedene biologische Prozesse (Vitamin-D-Stoffwechsel) unentbehrlich, führt aber über Photoreaktionen an der DNA zu zytotoxischen, mutagenen und karzinogenen Veränderungen.

1.4.3 (Low Energy-) Laser

1960 wurde der erste funktionsfähige Laser (ein Akronym für „Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation“) entwickelt. Laserstrahlung unterscheidet sich durch

Kohärenz, Kollimation, Polarisierung, Energiedichte und Monochromatismus von Sonnenlicht (Carroll et al., 2006).

Bei einer normalen Glühlampe werden Lichtwellen nicht nur mit unterschiedlicher Wellenlänge ausgesandt, sondern auch zeitlich versetzt d.h. phasenverschoben. Bei einem Laser dagegen "springen" die Wellen jeweils fast zeitgleich ab. Die Wellen sind also über mehr oder weniger lange Strecken fast phasengleich. Mit Lasern gelingt es, Licht in hohem Grade (bezüglich Intensität, Richtung, Frequenz, Polarisierung, Phase und Zeit) zu kontrollieren.

Die Wirkung einer Bestrahlung hängt davon ab, ob und wie stark ein Gewebe die ausgesandte Strahlung absorbiert. Die Absorptionsmaxima stehen in Beziehung zur Wellenlänge des benutzten Lasers. Verschiedene Laser können unterschiedliche Effekte erzeugen und Wellenlängen von 193nm bis 10600nm kommen vor (Wheeland, 1988).

Man differenziert Laser hoher Intensität (z.B. Nd-YAG), die vor allem in der Dermatologie und der Chirurgie zum Einsatz kommen, daneben gibt es die sogenannten „low-energy“-Laser (z.B. He-Ne, Ga-As), also Laserstrahlung in einem Bereich niedriger Intensität, welchen von einigen Wissenschaftlern „biomodulierende“ Effekte zugeschrieben werden (Fenyö, 1984; Kertesz et al., 1982; Mester et al., 1985).

Unter Biomodulation versteht man Veränderungen im Zellmetabolismus, die entweder stimulierend oder inhibierend sein können. Dies sei abhängig von der verwendeten Wellenlänge und der benutzten Energiedosis (Karu et al., 1996; Mester et al., 1985; Sroka et al., 1999).

Die Arbeitsgruppen um Dyson und Lubart beschreiben die Calciumaufnahme von, mit low-energy-Lasern bestrahlten, Makrophagen als von Wellenlänge und Energiedosis abhängig, wobei auf die wichtige Funktion von Calcium bei den verschiedensten intrazellulären Prozessen hingewiesen wird (Lubart et al., 1997; Lubart et al., 2005).

Durch low-energy-Laser-Bestrahlungen konnten Fibroblasten in-vitro zu einer verstärkten Kollagenbildung angeregt werden, wobei die Auswirkungen der Bestrahlungen auf der Transkriptions- oder Translationsebene der Proteinbiosynthese vermutet wurden (Abergel et al., 1984).

Als mögliche Photoakzeptoren der Laserbestrahlung werden Flavine oder Cytochrome der Atmungskette, mitochondriale Enzyme und/oder endogene Porphyrine beschrieben (Lubart et al., 2005; Sroka et al., 1999; Steinlechner et al., 1993). Insbesondere die Cytochrom-C-Oxidase wird als wahrscheinlicher Photoakzeptor bei der Bestrahlung mit

Wellenlängen von 600 bis 1000nm identifiziert. Über verschiedene Wege der intrazellulären Signalübertragung komme die biologische Wirksamkeit zustande (Karu et al., 2005).

Die russische Forschungsgruppe um Karu postulierte ein „fine-tuning“ der phagozytischen Aktivität von Makrophagen durch Niedrigenergielaser sowie die Beeinflussung oxidativer Prozesse in der Zelle (Karu et al., 1993).

Die israelische Forschergruppe um Lubart vermuten die Bildung von ROS nach Photosensitivierung der Chromophoren, über den veränderten Redox-Zustand würden verschiedene Prozesse in der Zelle aktiviert (Lubart et al., 2005).

Insgesamt ergaben sich Hinweise, dass die Niedrigenergielaser regenerativ auf zerstörtes Gewebe wirken könnten, auch wenn der genaue Wirkmechanismus noch nicht ausreichend erforscht sei. Auch hinsichtlich der Regeneration verletzter Nerven seien durch Low-energy-Laser in sichtbarem und infrarotnahem Bereich vielversprechende Ergebnisse erzielt worden (Lubart et al., 2005).

Mester et al. experimentieren seit den sechziger Jahren mit Niedrigenergielasern und konnten positive Auswirkungen des Lasers auf chronische Ulzera und andere Wundheilungsstörungen nachweisen (Mester et al., 1985). In verschiedenen Studien, sowohl tierexperimentell als auch in klinischen Versuchen an Patienten mit Wundheilungsstörungen, entdeckte die Forschergruppe komplexe Veränderungen der Immunreaktion und der Wundheilung nach Bestrahlung mit Lasern. Es wird eine Zunahme der Phagozytosefähigkeit von Leukozyten und die vermehrte Kollagenbildung angeführt. Betont wurde die Energiedosisabhängigkeit der Ergebnisse, wobei niedrige Energiedosen ($0,5-4\text{J}/\text{cm}^2$) die beobachteten Prozesse stimulierten, wohingegen sich höhere Energiedosen ($50-100\text{J}/\text{cm}^2$) inhibierend auf biologische Systeme auswirkten.

Es wurde gezeigt, dass He-Ne-Laserbestrahlung in-vitro immunsuppressiv auf menschliche B- und T-Lymphozyten wirkte. In einem Parallelversuch, bei dem statt des Lasers polarisiertes Licht verwendet wurde, konnten 80% des Lasereffekts erzielt werden (Mester et al., 1978).

Daneben existieren weitere Studien, die postulieren, dass Licht nicht kohärent sein müsse um die beschriebene biologische Wirksamkeit zu zeigen (Dover et al., 1989; Sroka et al., 1999; Yokoyama et al., 2003; Young et al., 1989). Auch ein Monochromatismus des verwendeten Lichtes sei nicht zwingend notwendig, da mit verschiedenen Wellenlängen ähnliche Ergebnisse erzielt werden konnten. Es wurde die

Hypothese aufgestellt wurde, dass die Polarisation der entscheidende Faktor für das Erzielen einer biologischer Wirkung ist.

Besonders in Russland (Arbeitsgruppe um Karu) und Ungarn (Arbeitsgruppe um Mester und Fenyö) wurde hinsichtlich der Wirkungen und der möglichen therapeutischen Nutzung von low-energy-Lasern geforscht.

Bei Sichtung der vorhandenen Literatur stößt man auf verschiedene Wirkhypothesen, es existieren teilweise nur schwer miteinander vergleichbare Versuchsanordnungen, auch die Ergebnisse sind häufig widersprüchlich. Dies sei nach Ansicht einiger Autoren auch der Grund, warum sich bisher weder die Bestrahlung mit low-energy-Lasern noch mit polarisiertem Licht durchgesetzt habe (Stegmann, 1985).

1.4.4 Polarisiertes Licht

Das hypothetische physikalische Modell für die Erklärung der Biostimulation von Fenyö besagt, dass polarisiertes Licht eine Umordnung der polaren Köpfe in der Lipiddoppelschicht der Zellmembran bewirkt analog den Veränderungen, die polarisiertes Licht bei einem Flüssigkristall induziert. Diese Umstrukturierung habe Auswirkungen auf den Energiestoffwechsel der Zelle, auf verschiedene Immunprozesse und enzymatische Reaktionen, da die Zellmembran integraler Bestandteil dieser Prozesse in der Zelle ist. Die Zellmembran wird als dynamischer Film betrachtet, der durch polarisiertes Licht regulierend beeinflusst werden kann. Die Zufälligkeitsverteilung der Moleküle in der Zellmembran wird über die Veränderung der Oberflächenladung und die Modifikation von Proteinverbindungen durch eine „geordnetere“ Verteilung ersetzt. Fenyö und ihre Arbeitsgruppe stellten einen Sättigungseffekt der Biostimulation fest (Fenyö, 1984; Kertesz et al., 1982).

Eine weitere Theorie, die die Wirkung der Biostimulation über Photoakzeptoren in der Atmungskette postuliert wurde weiter oben bereits ausgeführt (Karu et al., 2004; Kertesz et al., 1982; Sroka et al., 1999).

Bei in-vitro-Versuchen mit polarisiertem Licht und immunkompetenten Zellen konnten verschiedene Beobachtungen gemacht werden:

Zellen der Makrophagen-ähnlichen-Zelllinie U-937 wurden in einem Nährmedium mit verschiedenen Wellenlängen von polarisierten Lichtquellen bestrahlt. Gab man anschließend das zellfreie Medium auf eine Fibroblastenkultur wurde bei einem Teil eine Proliferation der Fibroblasten beobachtet, was man auf die unterschiedlichen

Wellenlängen des verwendeten polarisierten Lichtes zurückführte. Bestimmte Wellenlängen des polarisierten Lichtes sollten die Makrophagen zur Produktion von Fibroblasten-Wachstumsfaktoren anregen (Young et al., 1989).

In einem weiteren Versuch mit der oben genannten Zell-Linie führte ein höherer Polarisationsgrad (95%) zu stärkerer Proliferation als die Bestrahlung mit Licht, welches nur zu 14% polarisiert war. Der Grad der Polarisation schein die Stärke der Auswirkungen zu beeinflussen.

Fenyö et al. legten nahe, dass sich die Bestrahlung mit linear polarisiertem Licht über die Ausschüttung von Zytokinen (z.B. Interleukin-6) positiv auf die natürliche Resistenz des Organismus auswirke (Fenyö et al., 2002; Kubasova et al., 1995).

Obwohl man mikromorphologisch keinen Unterschied zwischen mit diffusen oder polarisiertem Licht bestrahlten embryonalen Fibroblasten erkennen kann, zeigten mit polarisiertem Licht bestrahlte Fibroblasten signifikant vermehrt negativ geladene Bindungsstellen an der Zellmembran, was die Hypothese stütze, dass polarisiertes Licht sich vorwiegend über Veränderungen an der Zellmembran auswirke (Kubasova et al., 1988), dies geschähe möglicherweise cAMP-vermittelt (Fenyö, 1984).

In den Wunden und Wundsekreten von Patienten mit therapierefraktären Wundheilungsstörungen, die mit polarisiertem Licht behandelt wurden, zeigte sich eine Zunahme der neutrophilen Granulozyten mit verstärkter Phagozytoseleistung. Auch die Migration von Lymphozyten war nach der Bestrahlung erhöht. Im Wundsekret konnten vermehrt Immunglobuline und Akutphaseproteine nachgewiesen werden (Fenyö, 1984; Stegmann, 1985). Der Behandlung mit polarisiertem Licht werden Auswirkungen sowohl auf die unspezifische als auch auf die spezifische zelluläre und humorale Immunabwehr zugeschrieben.

Praktische und ökonomische Vorteile des Einsatzes von polarisiertem Licht gegenüber Laserlicht sind die günstigere Anschaffung und Wartung der Bestrahlungsgeräte, das größere Bestrahlungsfeld im Vergleich zum Laserstrahl und weiterhin die geringere Gefährdung durch unsachgemäße Handhabung.

Es soll aber nicht unerwähnt bleiben, dass andere Autoren (Hillenkamp et al., 1993) einen nennenswerten Polarisationszustand der optischen Strahlung nur bis ins Stratum corneum für möglich halten. Im Weiteren sei das Licht durch die Vielschichtigkeit der Haut und die dadurch verursachte Streuung nicht mehr polarisiert. Die Ergebnisse vieler Versuche mit Low-energy -Lasern gelten insgesamt als nicht unumstritten.

1.4.5 Bioptron

Aufgrund der teilweise aussichtsreichen Ergebnisse der Versuche mit polarisiertem Licht entwickelte die Schweizer Firma Bioptron ein Lichttherapiegerät, welches zu über 95% polarisiertes Licht emittiert. Die spektrale Verteilung des Lichtes liegt bei 400-2000nm Wellenlänge, es handelt sich also um sichtbares Licht mit Infrarotanteil. Das Gerät emittiert keine UV-Strahlung. Es existieren bisher Abfragen aus verschiedenen medizinischen Fachrichtungen, wonach die Bioptronlichtgeräte in der Rheumatologie, der Sportmedizin, der Zahnheilkunde, Physiotherapie und Dermatologie (hier unter anderem auch bei Akne vulgaris) eingesetzt würden (Bühning et al., 2000). Für die Behandlung von venös bedingten Ulcera cruris wurden in einer Anwendungsbeobachtung mit dem Bioptronlichtgerät verbesserte Heilungsraten angegeben (Medenica et al., 2003).

Zuletzt hat Wontroba sich mit dem Einfluss von linear polarisiertem Licht auf Hauttemperatur, Hautwasserabgabe und sudomotorische Aktivität befasst (Wontroba, 2005).

1.5. Lichttherapie bei Akne

Obwohl es ein großes Angebot an wirksamen medikamentösen topischen und systemischen Aknetherapeutika gibt, existieren Patienten, die hierunter keine ausreichenden Therapieerfolge entwickeln oder unter störenden Nebenwirkungen leiden. Auch Complianceschwierigkeiten hinsichtlich einer konsequenten täglichen Aknebehandlung kommen vor, ebenso wie vorwiegend am Rücken lokalisierte Akneeffloreszenzen, die einer topischen Behandlung schlecht zugänglich sind. Weiterhin gibt es Patienten, die sich explizit eine Behandlung aus dem naturheilkundlichen Spektrum wünschen, so dass nach wie vor ein Interesse an der Suche nach sicheren und nebenwirkungsarmen Therapieoptionen wie z.B. der Lichttherapie besteht.

1.5.1 Sonnenlicht und UV-Strahlung

Noch bis in die achtziger Jahre wurde Aknepatienten Sonnenbestrahlung und selektive künstliche UV-Bestrahlung empfohlen, da diese sich scheinbar günstig auf entzündliche Effloreszenzen auswirkte (Berg, 1989; Tronnier, 1982). Die Verbesserung des

Hautzustandes erfolge über eine Repression der Talgdrüsen. Auch die Schälwirkung einer Lichtdermatitis wurde als heilungsfördernd in Bezug auf die Akne vulgaris betrachtet. In-vitro zeigt ultraviolettes Licht eine antimikrobielle Wirkung auf *Propionibacterium acnes* (Fluhr et al., 1997). Der Camouflageeffekt der durch die Bräunung der Haut erreicht wird, führte ebenfalls dazu, die Wirkung von Sonne und UV-Strahlung als positiv im Bezug auf die Akne zu bewerten. Ein erhöhter Blutfluss in der Haut, der z.B. durch ein Sonnenbad zu erreichen ist, bewirke eine verstärkte Resorption von entzündlichen Läsionen.

Trotz der oben genannten Vorteile im Bezug auf die entzündliche Akne kann UV-Bestrahlung nicht empfohlen werden, da ultraviolettes Licht über die Bildung von Squalenperoxid komedogen wirkt. UV-Strahlung entfalte ihre komedogene Wirkung über eine Verstärkung der komedogenen Potenz des Sebums und verschiedener exogener Substanzen (Mills et al., 1978). Außerdem führe der sogenannte „UV-Kallus“, eine lichtbedingte Verdickung des Stratum corneum, zu einem Verschluss von Talgdrüseninfundibula und so ebenfalls zu verstärkter Komedonenbildung (Gfesser et al., 1996). Das bedeutet, dass der Krankheitsverlauf verlängert wird und zusätzlich das Risiko einer Lichtschädigung der Haut (Kanzerogenität, Hautalterung, postinflammatorische Hyperpigmentation) in Kauf genommen werden muss (Borelli et al., 2005a).

1.5.2 Licht des sichtbaren Spektrums

Grundlagenforschung:

Die Wirkung des sichtbaren Lichts auf die Akne vulgaris wird unter anderem über die Beeinflussung des bei der Aknepathogenese wichtigen Bakteriums *Propionibacterium acnes* erklärt: *P. acnes* produziert photosensible, als Chromophore wirkende, Porphyrine (insbesondere Coproporphyrin III) und lagert diese intrazellulär ab, weshalb Aknefollikel im Wood-Licht rot fluoreszieren (Borelli et al., 2006).

Die Stimulation von Keratinozyten mit *P. acnes* und seiner dominanten Porphyrinfraktion induziert die Expression verschiedener entzündungsfördernder Zytokine und spielt eine Rolle in der Pathogenese der Akne (Borelli et al., 2005a).

Es zeigte sich, dass die Lichtsensibilität von *P. acnes* hoch ist bei Bestrahlung mit einer Wellenlänge von 320nm, also im Bereich des ultravioletten Lichts (UVA). Ein weiteres Maximum findet sich bei 415nm, im der Region des sichtbaren blauen Lichts (Kjeldstad

et al., 1986). Das zweite Absorptionsmaximum im Bereich des blauen sichtbaren Lichts könnte eine Erklärung liefern, warum sichtbares Licht einen günstigen Einfluss auf die Akne hat.

Über eine photodynamische Stimulation der im Bakterium gelagerten Porphyrine und der Bildung von Singulett-Sauerstoff komme es zur bakteriellen Destruktion (Arakane et al., 1996).

Bekannt ist, dass ein Protoneneinstrom in die Zelle und damit eine Veränderung des intrazellulären pH-Werts sowohl nach Bestrahlung der Propionibakterien mit UV-Strahlung, als auch nach Verwendung von blauem Licht eintritt (Futsaether et al., 1995). Die Sauerstoffradikale bewirken eine Zerstörung von Kern- und Mitochondrienmembranen sowie der Zellwand, was zum Absterben der Bakterien führt (Mariwalla et al., 2005; Nouri et al., 2006).

Rotes Licht dringt tiefer in die Haut ein als blaues Licht und soll über die Freisetzung von Zytokinen aus Makrophagen antientzündliche Eigenschaften haben (Young et al., 1989). Der Erfolg der Bestrahlung mit rot-blauem Licht wird über eine kombinierte antibakterielle und antientzündliche Wirkung erklärt. Ein Gerät, das sichtbares rot-blauem Licht emittiert, hat sich bereit in der Praxis etabliert und wird als Alternative zur oralen Therapie bei leichter bis mäßiger Akne zur täglichen Anwendung empfohlen (Cunliffe et al., 2000).

Elman et al. beschreiben den Absorptionsspektrum der Porphyrine ebenfalls bei 415nm (Soretband), erkennen außerdem noch weitere geringer ausgeprägte Absorptionskurven für den Bereich zwischen 450 und 700nm (Q-Bands).

Es werden bei der Photoinaktivierung von *P. acnes* die vorhandene Porphyrinkonzentration, die verwendete Wellenlänge, die Reaktionstemperatur sowie der effektiven Photonenfluß als wichtige Faktoren identifiziert.

Die Rolle von Wärme bei den lichttherapeutischen Verfahren wird hinsichtlich der katalysierenden Wirkung und als „Follikelöffner“ herausgestellt (Elman et al., 2004).

Bei Temperaturzunahme komme es zu einer exponentiell zunehmenden Inaktivierung von *P. acnes* (Elman et al., 2004; Kjeldstad, 1984).

Bei 10-20% der Patienten fand sich kein Behandlungseffekt (Elman et al., 2004). Auch bei Borelli et al. werden Patienten beschrieben, die trotz korrekter Anwendung keinen Therapieeffekt zeigen (Borelli et al., 2005a).

Klinische Untersuchungen:

Bereits vor 20 Jahren konnte Meffert bei der Bestrahlung der Akne vulgaris mit sichtbarem Licht gute Ergebnisse erzielen. Es verbesserte sich das Hautbild und weiterhin konnte ein verminderter Gehalt an Porphyrinen in den Komedos nachgewiesen werden. Die dort verwendeten Bestrahlungsgeräte emittierten jedoch neben dem sichtbaren Licht auch 15-20% ultraviolette Strahlung, so dass die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit von sichtbarem Licht nur eingeschränkt aussagefähig sind (Meffert et al., 1987; Meffert et al., 1990).

Bei späteren Versuchen wurde sichtbares Licht ohne UV-Anteil verwendet und auch hier konnte eine Verbesserung des Hautzustandes erreicht werden.

Grünes und stärker noch violettes Licht sollen sich über eine photodynamische Zerstörung von *Propionibacterium acnes* positiv auf entzündliche Läsionen insbesondere Pusteln auswirken (Sigurdsson et al., 1997). Die Arbeiten von Meffert et al. und Sigurdsson et al. werden der Evidenzstufe 4 zugeordnet (Borelli et al., 2005a).

Für die Kombination aus blauem und rotem Licht konnte eine signifikante Hautverbesserung im Vergleich zu blauem Licht, weißem Licht und Benzoylperoxid gezeigt werden (Papageorgiou et al., 2000).

Es wurden hier 107 Patienten mit leichter und mäßiger Akne in vier Gruppen mit verschiedenen Behandlungsregimes randomisiert: Blaulichtbestrahlung, Bestrahlung mit einer Kombination aus rotem und blauem Licht, topische Applikation von Benzoylperoxid und Bestrahlung mit einer Kaltlichtquelle. Die letzten beiden galten als positive und negative Kontrolle. Bei insgesamt zwölf Wochen Behandlungsdauer betrug die tägliche Bestrahlungszeit der lichttherapeutisch behandelten Gruppen 15 min. Die randomisierte und kontrollierte Studie begründet den höheren Evidenzgrad 2b. Es fand sich eine Reduktion der entzündlichen Läsionen um 76%, Komedonen waren nach dem 12-wöchigen Versuch um 58% gemindert. Es muss allerdings bemerkt werden, dass auch in dieser Untersuchung ein minimaler Rest an ultravioletter Strahlung im rot-blauen und blauen Licht enthalten war. Jedoch war der UV-Anteil im blauen Licht höher, was gegen eine UV-bedingte Wirkung spricht, da die Ergebnisse des kombinierten rot-blauen Lichts besser waren.

Edwards et al. erzielten durch die Bestrahlung mit sichtbarem blauen Licht eine signifikante Verminderung sowohl entzündlicher als auch nichtentzündlicher

Akneeffloreszenzen (Edwards et al., 2002). In diese Untersuchung wurden 21 Patienten mit milder und mäßiger Akne eingeschlossen, wobei auf eine Kontrollgruppe verzichtet wurde. Alle Patienten erhielten zweimal pro Woche über insgesamt vier Wochen eine vierzehnminütige Bestrahlung. Es waren nach Beendigung der Untersuchung bei jedem Patienten im Mittel 13 entzündliche und fünf nichtentzündliche Läsionen weniger nachweisbar, was einer Reduktion der entzündlichen Läsionen von 27% entspricht. Die nichtentzündlichen Läsionen waren um 21% vermindert.

Kawada et al. haben 26 Patienten mit milder bis mäßiger Akne fünf Wochen zweimal wöchentlich mit blauem sichtbarem Licht bestrahlt, wobei die jeweilige Bestrahlungsdauer nicht berichtet wurde und es keine Kontrollgruppe gab. Es fanden sich ein Rückgang der nichtentzündlichen Läsionen um 57,8% und der entzündlichen Effloreszenzen um 69,3% (Papeln) beziehungsweise 73,3% (Pusteln) gegenüber den Ausgangswerten (Borelli et al., 2005a; Kawada et al., 2002).

Tzung et al. untersuchten 31 taiwanesischen Aknepatienten, wobei hier auch schwerere Akneverläufe eingeschlossen waren. Die Probanden wurden zweimal wöchentlich über insgesamt vier Wochen mit blauem sichtbarem Licht behandelt, wobei sich auch in dieser Publikation leider keine Angabe über die genaue Bestrahlungszeit findet. In dieser Untersuchung wurde eine Gesichtseite nicht behandelt und als Kontrolle herangezogen. Es fand sich nach Behandlungsende ein Rückgang der Komedonen um ca. 30%, die entzündlichen Effloreszenzen zeigten sich um fast 60% rückläufig gegenüber der unbehandelten Gesichtseite.

Bei der Nachuntersuchung zeigte sich keine Abnahme der Fluoreszenzintensität der Haut unter Woodlicht. Nähme man die Inaktivierung von *P.acnes*-Kolonien durch Photoinaktivierung als Wirkmechanismus an, müsste hier eine Minderung vorliegen, was die Autoren zu der Schlussfolgerung bringt, dass die Bestrahlung mit blauem Licht auf einem noch nicht ausreichend erforschten Wege wirksam ist (Tzung et al., 2004).

Insgesamt fielen bei Sichtung der durchgeführten Studien selten Nebenwirkungen unter der Therapie mit sichtbarem Licht auf. Es wurden vereinzelt Hauttrockenheit (Kawada et al., 2002; Papageorgiou et al., 2000), eine Akneverschlimmerung bei nodulozystischer Akne (Tzung et al., 2004) und leichte, rasch rückläufige Erytheme (Meffert et al., 1990) beschrieben. Überwiegend fanden sich keine signifikanten Nebenwirkungen der Lichtenwendungen (Sigurdsson et al., 1997). Es wird außerdem ein nachhaltiger und

rasch eintretenden Effekt der Bestrahlungen referiert (Elman et al., 2004; Kawada et al., 2002).

1.5.3 (High-Energy-) Laserbehandlung und Photodynamische Therapie (PDT) bei Akne vulgaris:

Neben der Photoinaktivierung von *P. acnes* komme es zu einer thermischen Verletzung der Talgdrüsen mit reaktiver Verkleinerung durch die Laserbehandlung.

Insgesamt existieren verschiedene Studien zur Anwendung von Lasern bei Akne vulgaris. In den Übersichten bezüglich bisher durchgeführter Studien kommen Mariwalla et al. und Nouri et al. zu einer positiven Einschätzung der Lasertherapie bei Akne vulgaris, Borelli et al. und insbesondere Orringer et al. halten die Verwendung von Lasern in dieser Indikation nicht ausreichend durch Wirksamkeitsnachweise belegt, auch sei eine histologische Darstellung der veränderten Talgdrüsen bisher noch nicht vorgelegt worden (Borelli et al., 2005a; Mariwalla et al., 2005; Nouri et al., 2006; Orringer et al., 2004).

Nachdem in den 80er Jahren die topische Anwendung von 5-Aminolaevulinsäure (ALA) für die Dermatologie nutzbar gemacht worden ist, erfolgten mehrere Studien, die die erfolgreiche Anwendung von ALA und Lichttherapie auch in der Behandlung der Akne vulgaris dokumentieren (Hongcharu et al., 2000; Horfelt et al., 2006; Santos et al., 2005). Das Prinzip der Behandlung ist, die geringen Porphyrinkonzentrationen in *P. acnes* durch zusätzlich aufgetragene photosensibilisierende Präparate zu verstärken. Diese lagern sich in den Talgdrüsen an, es komme unter der Behandlung zur Veränderung und Zerstörung der Talgdrüsen (Alexiades-Armenakas, 2006; Borelli et al., 2005a).

Eine neuere Studie von Wiegell et al. berichtet von Wirksamkeit der PDT bei entzündlichen Akneläsionen aber auch von Nebenwirkungen wie Schmerzen unter der Behandlung, Hautabschälung und Pustelbildung, so dass ein Drittel der Verumgruppe (21 Patienten insgesamt) die Therapie vorzeitig beendeten (Wiegell et al., 2006). Es handelt sich bei dieser Untersuchung um eine randomisierte, kontrollierte und untersucherverblindete Studie, eingeschlossen waren Patienten mit mäßiger und schwerer Akne.

Auch Pollock et al. zeigen eine Wirksamkeit der PDT bei Akne vulgaris. Es wurden zehn Patienten mit milder und mäßiger Rückenakne eingeschlossen und jeder auf vier

Feldern des befallenen Rückens mit ALA-PDT, ALA allein, Lichtbehandlung allein oder ohne jede Therapie drei Wochen lang behandelt. Die entzündlichen Läsionen zeigten sich unter Behandlung mit ALA-PDT signifikant vermindert, Sebumexkretionsrate und Anzahl von *P. acnes* waren nicht vermindert, weshalb die Untersucher statt der Zerstörung der Talgdrüsen oder der photodynamischen Inaktivierung von *P. acnes* eine noch nicht bekannte andere Wirkungsweise der Therapie vermuten (Pollock et al., 2004).

2. Studie

2.1 Studiencharakteristik

In einer multizentrischen Anwendungsbeobachtung mit randomisierter Gruppenzu- teilung wurden Patienten mit leichter und mittelschwerer Akne vulgaris hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit in Abhängigkeit von der Expositionsdauer untersucht. Die Untersuchung erfolgte in acht Berliner Fachpraxen für Dermatologie.

Es wurden drei Gruppen mit Expositionszeiten von zwei, sechs und zehn Minuten Bestrahlungszeit pro Einzelsitzung gebildet. Dabei sollte eine mögliche Dosis- abhängigkeit erkannt und die optimale Expositionszeit abgeleitet werden. Auf eine echte Kontrollgruppe wurde verzichtet, da es sich bei dieser Untersuchung um eine Anwendungsbeobachtung in der klinischen Praxis handelt. Stattdessen wurde die kürzeste Bestrahlungszeit besonders niedrig gewählt, um möglicherweise eine Quasi- Kontrollgruppe zu haben, von der sich die längeren Bestrahlungszeiten unterscheiden könnten. Da bisher keine Daten zur optimalen Bestrahlungszeit vorlagen, soll mit dieser Untersuchung eine Differenzierung in Abhängigkeit der Expositionszeit vorgenommen werden (Dosisfindung).

2.2 Versuchspersonen

Als Einschlusskriterien für unsere Untersuchung galten:

- Männer und Frauen mit leichter bis mittelschwerer Akne
- Akne ausgeprägt und stabil seit mindestens drei Monaten
- Alter zwischen 14 und 35 Jahren

Bei der Eingangsuntersuchung war auf folgende Ausschlusskriterien zu achten:

- schwere Akne z.B. Acne cystica oder Acne conglobata
- schwere organische und/oder psychische Erkrankungen
- bekannte Malignome
- bekannte schwere hormonelle Störungen z.B. polyzystisches ovarielles Syndrom, adrenogenitales Syndrom
- Einnahme von Hormonpräparaten (außer bei Einnahme seit mehr als sechs Monaten, ununterbrochen, ohne wesentliche Änderung im Einnahmemodus, bei Weiterverwendung der entsprechenden Arzneimittel)

- Verwendung von Dermatika (außer wenn diese bereits über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen ohne wesentliche Änderung im Einnahmemodus verwendet wurden bei Weiterverwendung der entsprechenden Arzneimittel während der Anwendungsbeobachtung)
- Schwangerschaft
- Drogenmissbrauch inkl. Alkoholabusus
- Innerhalb der letzten vier Wochen wegen anderer Erkrankungen eingesetzte Antibiotikatherapie z.B. Penicillin bei Angina tonsillaris
- Photosensibilität bzw. Therapie mit photosensibilisierenden Medikamenten z.B. Tetracycline, Phenothiazine, Sulfonamide, NSAR
- Lichttherapie (inkl. Solarium) in den letzten zwei Wochen vor Aufnahme in die Studie
- andere relevante (das Gesicht betreffende) Hauterkrankungen
- Immunschwäche
- „Schleifpapier-Akne“, d.h. mehr als 100 kleine und oberflächliche Läsionen im Zählgebiet , da diese nicht korrekt klassifizierbar sind.
- Steroideinnahme z.B. Cortison, Anabolika

Zugelassen als Begleittherapie, bezogen auf die Akne vulgaris, war jede Therapieform, die bereits vor Einstieg in die Anwendungsbeobachtung von den Patienten über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen, bzw. sechs Monaten bei Hormonpräparaten, genutzt wurde und in unveränderter Weise während der Studie zur Anwendung kam.

Konventionelle Hautpflege (Reinigungsprodukte, Cremes) war gestattet, sofern es nicht zu einem wesentlichen Wechsel der Produkte oder der Gewohnheiten kam. Wäre aufgrund anderer Erkrankungen während der Anwendungsbeobachtung eine medikamentöse Therapie mit Antibiotika oder Hormonpräparaten notwendig geworden, hätte dies zum Ausschluss aus der Untersuchung geführt. Da die Studienlage hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen Ernährung und Akne noch unbefriedigend ist, gab es keine Auflagen in puncto Ernährung während der Lichttherapie. Vor der Anwendungsbeobachtung erfolgte eine grobe Definition der Ernährungsweise der eingeschlossenen Patienten.

Die Studie wurde als Anwendungsbeobachtung eingeordnet, weshalb eine Probandenversicherung und das Votum einer Ethikkommission nicht notwendig waren.

2.3 Studienablauf

Nach informativen Vorgesprächen konnten acht Berliner Fachpraxen für Dermatologie zur Mitarbeit an der Anwendungsbeobachtung gewonnen werden. Zwischen September 2000 und Juni 2002 wurden 35 Patienten in die Studie aufgenommen und lichttherapeutisch behandelt. Vor Beginn der Studie erfolgte eine ausführliche Information der beteiligten Dermatologen und ihrer Mitarbeiter über den Prüfplan, insbesondere über Zähltechnik, Dokumentation und die Zeitabstände zwischen den Untersuchungen wurde informiert. Die Prüfärztinnen erhielten eine Aufwandsentschädigung.

Für die Patienten begann die Anwendungsbeobachtung mit der Einschlussuntersuchung (Visite 1, Tag 0). Dann folgten nach zentraler Randomisierung die ersten zehn Bestrahlungen mit einer Dauer von zwei, sechs oder zehn Minuten pro Sitzung an höchstens 13 aufeinander folgenden Werktagen in den dermatologischen Praxen, wobei dort die Bioptronlampe „2“ mit dem großen Bestrahlungsfeld eingesetzt wurde.

Am 13. Werktag nach Behandlungsbeginn erfolgte die Verlaufskontrolluntersuchung (Visite 2). Hieran schloss sich der zweite Behandlungszyklus mit weiteren zehn Bestrahlungen an, welche von den Patienten selbständig in Heimbehandlung mit dem portablen Gerät durchgeführt wurden. Nach insgesamt maximal 14 Tagen erfolgte dann die Abschlussuntersuchung (Visite 3) in der dermatologischen Praxis, womit die Anwendungsbeobachtung für den jeweiligen Patienten beendet war.

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen, sollten alle drei ärztlichen Untersuchungen ungefähr zur gleichen Tageszeit erfolgen.

Bei den Visiten wurden die Effloreszenzen im Gesicht der Patienten gezählt und in einem dafür vorgesehenen Dokumentationsbogen notiert. Die Einhaltung des Bestrahlungsplanes wurde durch die Praxismitarbeiterinnen in den Patientenakten und der dafür entworfenen Terminkarte dokumentiert. Während der Heimbehandlungsphase erfolgte die Dokumentation durch die entsprechend instruierten Patienten selbst.

Verlaufsschema	Visite 1	Visite 2	Visite 3
Anamnese	X		
Bestimmung des Zielparameters: Effloreszenzen-Zählung	X	X	X
Befragung nach unerwünschten Ereignissen		X	X
Globale Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit durch Ärztin und Patient		X	X
Befindlichkeitsscore nach Marburger Hautfragebogen	X	X	X
Dokumentation des Abschlusses			X

Tab. 3: Verlauf der Anwendungsbeobachtung

Die gewählten Zeitabstände zwischen den Visiten ergaben sich unter anderem auch durch organisatorische Gegebenheiten (Praxisöffnungstage). Laut Studienlage für die Anwendung von sichtbarem Licht bei Akne vulgaris sind sowohl tägliche Anwendungen als auch Bestrahlungszeiten zwischen viermal, dreimal und zweimal wöchentlich üblich (Borelli et al., 2005a).

Wir entschieden uns für eine mindestens dreimal wöchentlich durchgeführte Anwendung der Lichttherapie in den dermatologischen Praxen. Bei der Heimanwendung im zweiten Behandlungszyklus wurde eine tägliche Anwendung des Lichtgerätes angestrebt. Die von uns gewählten Expositionshäufigkeiten liegen somit in einem mittleren Bereich.

Den Bestrahlungszeiten der einzelnen Gruppen liegen Erfahrungswerte aus verschiedenen Anwendungsbereichen der Lichttherapie zugrunde, wobei hier Bestrahlungszeiten zwischen zwei und zehn Minuten zum Einsatz kamen, meistens jedoch zwischen fünf und zehn Minuten (Bühning et al., 2000).

Obwohl eine ophthalmologische Gefährdung durch die Lichtgeräte als ausgeschlossen gilt, baten wir die Patienten bei den Bestrahlungen die Augen zu schließen.

2.4 Technische Daten der Lichttherapiegeräte

Die Bioptron-Lichttherapiegeräte welche in der Anwendungsbeobachtung benutzt wurden, haben keinen UV-Strahlenanteil und sind im Gegensatz zu natürlichem Licht zu über 95% polarisiert. Die spektrale Verteilung des Lichtes liegt bei 400-2000nm Wellenlänge, es handelt sich um sichtbares Licht und einen Infrarotanteil. Mit einer Leistungsdichte von $40\text{mW}/\text{cm}^2$ erreicht das Gerät eine Eindringtiefe von etwa 2,5 cm. Die Behandlungsdistanz sollte zwischen 5 und 15cm betragen, wobei wir uns hier auf Angaben des Herstellers und Informationen aus anderen Studien stützen (Tzung et al., 2004).

Es existieren zwei Typen der Lichtgeräte, die sich durch Größe und Leistung unterscheiden. Bioptron compact hat eine Nennleistung von 20W und eine Leistungsaufnahme von 30W. Die effektive Bestrahlungsfläche beträgt 18cm^2 . Das Bioptron-2-Gerät dagegen bestrahlt eine Fläche von 180cm^2 . Die Nennleistung beträgt 80-100W, die Leistungsaufnahme 175 W.

Durch den Einsatz von polarisiertem sichtbarem Licht mit geringem Infrarotanteil der Bioptronlampen ist nicht mit einer Schädigung der Haut zu rechnen. Auch die Einstrahlung ins Auge wird als unbedenklich beurteilt.

Die benötigten Bestrahlungsgeräte wurden vom Hersteller zur Verfügung gestellt. Die Geräteeinweisung erfolgte bei Übergabe der Lichtgeräte an die dermatologischen Praxen durch die Betreuerin der Studie.

2.5 Zielparameter und Messinstrumente

2.5.1 Hauptzielparameter: Effloreszenzen-Zählung

Anhand des Prüfdokuments wurden entzündliche und nichtentzündliche Läsionen im Gesicht der Patienten erfasst und dokumentiert. Dies erfolgte durch die Prüfärzte selbst oder alternativ durch die Praxismitarbeiterinnen nach entsprechender Instruktion. Aufgrund der größeren Genauigkeit erfolgte in dieser Anwendungsbeobachtung die Entscheidung zur Zählung der einzelnen Effloreszenzen mit der Absicht auch weniger stark ausgeprägte Veränderungen deutlich zu machen.

Die Erfassung der Effloreszenzen fand statt an den Visiten 1, 2, und 3: Dazu wurde das Gesicht in fünf Zonen aufgeteilt und die entzündlichen und nichtentzündlichen

Effloreszenzen ausgezählt. Als Messinstrumente diene der im Folgenden dargestellte Zählbogen.

	Komedonen (nichtentzündliche Effloreszenzen)		entzündliche Effloreszenzen			
	Geschlossen	offen	Papeln	Pusteln	Knoten	Maculae
Stirn (Zone 1)						
rechte Wange (Zone 2)						
linke Wange (Zone 3)						
Nase (Zone 4)						
Kinn (Zone 5)						

Tab. 4: Zählbogen für Effloreszenzen

2.5.2 weitere Parameter:

Marburger Fragebogen zur Verarbeitung von Hauterkrankungen

Es handelt sich um einen speziell für Patienten mit chronischen Hauterkrankungen entwickelten Fragebogen (Niemeier et al., 1998), da mit den allgemeinen Testinventaren die Schwierigkeiten dieser Patientengruppe nur unzureichend erfasst wurden. Der Fragebogen (MFH = CSD: „Chronic Skin Disorder-Questionnaire“) enthält 51 Items, die sechs Skalen zugeordnet werden:

1. Soziale Einschränkungen / Vermeidung: Erwartung negativer Reaktionen der Umwelt auf die sichtbaren Hauterscheinungen, Vermeidung visueller Exposition, erleben von Attraktivitätsverlust.
2. Juckreiz-Kratz-Zirkel (der Fragebogen kommt auch bei juckenden Hauterkrankungen wie z.B. Neurodermitis zur Anwendung): Ungünstige Kognition bezüglich des Juckreizes, mangelnde Selbstkontrolle bezüglich Kratzen.
3. Hilflosigkeit: Erleben von Kontrollverlust bezüglich des Krankheitsverlaufs, Sorgen über Hauterkrankung.
4. Ängstlich-depressive Stimmung: Störung der körperlichen und psychischen Befindlichkeit durch emotionale Symptome, die auf eine Anpassungsstörung hinweisen.

5. Einschränkung der Lebensqualität: Krankheitsbedingte Einschränkungen in unterschiedlichen Lebensbereichen (Beruf, Familie, Ernährung, finanzielle/ soziale Belastung).
6. Informationssuche: An Problemlösung orientierte Bewältigungsversuche (Information, Hautpflege, Ernährung).

Die Patienten füllten jeweils bei den Visiten einen vollständigen Fragebogen aus, um die psychische Belastung durch die Akne und mögliche seelische Veränderungen unter der Therapie festzuhalten.

Globale Beurteilung von Wirksamkeit/Verträglichkeit durch Ärztin und Patient

Im Rahmen von Visite 2 und 3 wurden die Patienten gebeten, ein globales Urteil in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit der Lichttherapie abzugeben. Außerdem dokumentierte die Prüfarztin ihr eigenes Urteil über Wirksamkeit und Verträglichkeit der Lichttherapie. Die Beurteilung erfolgt entsprechend einer Vierpunkteskala (1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = mäßig und 4 = schlecht).

2.5.3 Unerwünschte Ereignisse

Ein unerwünschtes Ereignis umfasste alle nicht erwünschten, durch Noxen, pathologische Vorgänge und Unfälle hervorgerufenen Veränderungen des gesundheitlichen Zustandes der Studienteilnehmerin während der laufenden Untersuchung. Diese waren unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Bestrahlung zu beurteilen.

Alle auftretenden unerwünschten Wirkungen oder unerwünschten Ereignisse, unabhängig von kausalen Zusammenhängen, sowie jegliche notwendigen Behandlungsmaßnahmen mussten vom Prüfarzt dokumentiert werden. Die Patienten wurden angehalten, bei Befindlichkeitsstörungen ihren Behandler zu kontaktieren.

2.6 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte deskriptiv für alle eingeschlossenen Patienten mit den jeweils verfügbaren Daten. Die erhobenen Daten wurden mittels statistischer Kennwerte beschrieben. Kontinuierliche Daten wurden mit Mittelwert, Standardabweichung,

Minimum, Maximum und Anzahl gültiger Werte beschrieben. Kategoriale Daten wurden mittels absoluter und prozentualer Häufigkeiten dargestellt.

Für die Auswertung des Zielparameters (Anzahl der Effloreszenzen im Gesicht) wurden die mittleren Differenzen und die mittleren prozentualen Veränderungen zwischen den Visiten innerhalb der Gruppen bestimmt und mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test auf Signifikanz geprüft. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ für eine maximal zulässige Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% festgelegt.

Für die Berechnung der mittleren prozentualen Veränderung wurde für jeden Patienten die prozentuale Veränderung zwischen Ausgangswert und Visite berechnet. Diese Prozentwerte wurden in einem Mittelwert zusammengefasst.

Der Vergleich zwischen den drei Gruppen erfolgte mittels Varianzanalyse (ANOVA).

Für die Erhebung des Marburger Hautfragebogens wurde analog verfahren. Unerwünschte Ereignisse wurden einzeln beschrieben.

2.7 Fallzahlschätzung

Es wurde ursprünglich eine Fallzahl von 60 Patienten ausgewählt, um eine tendenzielle Aussage über den Einfluss der Bestrahlungsdauer machen zu können. Damit wäre für jede der drei Gruppen eine Fallzahl von 20 gegeben. Bislang gab es keine systematischen Untersuchungen zu dieser Fragestellung, so dass eine exakte Fallzahlberechnung nicht möglich war. Da der Hersteller unerwartet, während der laufenden Studie, die Zusammenarbeit aufkündigte, musste die Studie vorzeitig mit 35 Patienten beendet werden.

2.8 Randomisierung und Gruppenzuteilung

Nachdem die Prüfarzte einen geeigneten Patienten identifiziert hatten, erfolgte die telefonische Kontaktaufnahme mit dem Zentrum für Naturheilkunde, von wo nach zentral vorliegender Randomliste, die Patientennummern sowie die jeweilige Expositionszeit vergeben wurde. Eine randomisierte Zuteilung zu verschiedenen als gleichwertig angesehenen Therapiegruppen ist in einer Anwendungsbeobachtung möglich.

3. Ergebnisse

3.1 Auswertungskollektive: Demographische und anamnestische Daten

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nicht alle Tabellen im Text präsentiert. Tabellen im Text, die mit „A“ markiert sind, weisen auf entsprechende Tabellen im Anhang der Arbeit hin.

Insgesamt schlossen 35 Patienten die Studie ab, wobei die Aufteilung in Gruppen trotz zentraler Randomisierung nicht gleichmäßig war, worauf ich in der Diskussion näher eingehen werde. Neun Studienteilnehmer wurden jeweils zwei Minuten („Gruppe 2 min“) behandelt, 14 Patienten sechs Minuten („Gruppe 6 min“) und zwölf Patienten wurden pro Sitzung zehn Minuten („Gruppe 10 min“) bestrahlt (Tab. A1). Bei den Patienten handelte es sich um 11 Männer und 24 Frauen im Alter von 15 bis 33 Jahren, das durchschnittliche Alter lag bei 21 Jahren.

Von den Patienten gehörten zwei (5,7%) dem Hauttyp 1 an, 20 (57,1%) wiesen einen Hauttyp 2 auf, weitere zehn Studienteilnehmer zeigten einen Typ 3 (28,6%), einer (2,9%) gehörte zum Hauttyp 4.

Insgesamt behandelten 21 Patienten die Akne mit einer Begleitmedikation (Tab. A2). In der Zweiminutengruppe waren es 44 %, in der Sechsinutengruppe 57 % und in der Zehnminutengruppe waren es 75 % der Patienten, die zusätzlich medikamentös behandelt wurden.

Die Krankheitsdauer betrug im Mittel 49 Monate für alle Patienten. Die mittlere Krankheitsdauer in den drei Gruppen war unterschiedlich. So betrug die mittlere Krankheitsdauer 24 Monate in der Zweiminutengruppe, 44 Monate in der Sechsinutengruppe und 73 Monate in der Zehnminutengruppe (Tab. A3).

Insgesamt litten elf Patienten unter einer Akne comedonica und 24 Patienten unter einer Akne papulopustulosa. In allen drei Gruppen überwog jeweils der Anteil der Patienten mit Akne papulopustulosa (Tab. A3). Der Schweregrad der Akne wurde in allen drei Gruppen zu gleichen Teilen als mild oder mäßig eingestuft.

Studienabbrecher gab es insgesamt sieben. Hiervon erschienen sechs nach der Einschlussuntersuchung ohne Angabe von Gründen nicht zu den Bestrahlungen in der dermatologischen Praxis. Eine Patientin führte vorschriftsmäßig den ersten Bestrahlungszyklus durch, brach dann aber aufgrund einer Reise die Studie ab.

3.2 Zielparameter: Anzahl der Läsionen

Der Zählbogen wurde unter verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet:

- Anzahl der geschlossenen und offenen Komedonen in den jeweiligen Gesichtspartien
- Anzahl der geschlossenen und offenen Komedonen im gesamten Gesicht sowie Gesamtzahl aller Komedonen
- Anzahl der Papeln, Pusteln, Knoten und Maculae in den Einzelregionen
- Entzündliche Läsionen im gesamten Gesicht

Diese werden im Folgenden tabellarisch dargestellt:

			Komedonen geschlossen					Komedonen offen					
			n	MW	std	min	max	n	MW	std	min	max	
2 min	Stirn	Visite 1	9	16.1	15.8	0	42	9	8.9	8.4	0	23	
		Visite 2	9	13.7	14.4	0	47	9	6.0	7.3	0	22	
		Visite 3	9	10.9	11.0	0	31	9	6.7	6.6	0	16	
	rechte Wange	Visite 1	9	5.7	4.5	0	15	9	7.3	6.0	0	16	
		Visite 2	9	4.9	3.8	0	12	9	5.2	6.1	0	15	
		Visite 3	9	6.2	5.6	0	16	9	4.4	5.4	0	14	
	linke Wange	Visite 1	9	5.1	4.5	0	15	9	6.2	5.1	0	15	
		Visite 2	9	5.1	6.0	0	16	9	4.6	5.6	0	14	
		Visite 3	9	5.7	6.2	0	19	9	4.4	5.6	0	15	
	Nase	Visite 1	9	3.1	6.2	0	19	9	3.7	7.1	0	21	
		Visite 2	9	1.3	1.8	0	5	9	4.3	7.0	0	20	
		Visite 3	9	1.3	2.7	0	8	9	5.7	11.2	0	34	
	Kinn	Visite 1	9	7.8	8.9	0	29	9	3.6	4.0	0	11	
		Visite 2	9	4.3	4.8	0	16	9	4.1	4.2	0	13	
		Visite 3	9	4.9	3.4	0	9	9	5.9	5.1	0	16	
	6 min	Stirn	Visite 1	14	8.9	11.5	0	43	14	3.1	5.3	0	20
			Visite 2	14	5.2	6.3	0	20	14	2.7	3.9	0	15
			Visite 3	14	3.4	4.1	0	12	14	1.5	2.9	0	11
rechte Wange		Visite 1	14	5.9	4.9	0	17	14	3.9	5.7	0	15	
		Visite 2	14	5.4	5.8	0	19	14	3.0	4.7	0	13	
		Visite 3	14	2.7	3.9	0	11	14	2.6	4.8	0	16	
Linke Wange		Visite 1	14	5.2	4.8	0	14	14	3.3	5.1	0	15	
		Visite 2	14	3.9	4.6	0	12	14	2.0	4.0	0	12	
		Visite 3	14	2.5	3.3	0	10	14	2.0	3.8	0	12	
Nase		Visite 1	14	2.1	2.9	0	9	14	3.2	8.1	0	30	
		Visite 2	14	1.8	2.6	0	6	14	2.1	5.4	0	20	
		Visite 3	14	1.7	2.9	0	8	14	2.6	4.3	0	15	
Kinn		Visite 1	14	4.0	7.5	0	28	14	2.0	3.2	0	10	
		Visite 2	14	2.9	4.4	0	16	14	1.3	2.6	0	9	
		Visite 3	14	2.1	4.1	0	12	14	0.4	0.7	0	2	
10 min		Stirn	Visite 1	12	6.3	6.2	0	22	12	5.7	6.9	0	22
			Visite 2	12	4.3	6.4	0	22	12	5.5	7.2	0	23
			Visite 3	12	4.3	6.9	0	24	12	4.1	6.6	0	21
	rechte Wange	Visite 1	12	10.1	11.2	0	41	12	7.2	7.5	0	23	
		Visite 2	12	8.6	9.7	0	34	12	7.3	7.8	0	24	
		Visite 3	12	8.3	10.2	0	34	12	6.7	7.2	0	20	
	Linke Wange	Visite 1	12	9.3	11.2	0	40	12	7.3	7.3	0	22	
		Visite 2	12	7.7	7.5	0	24	12	6.7	7.4	0	23	
		Visite 3	12	7.3	7.4	0	23	12	6.1	6.8	0	20	
	Nase	Visite 1	12	3.3	4.9	0	15	12	2.1	3.6	0	12	
		Visite 2	12	3.5	5.0	0	12	12	2.4	4.0	0	11	
		Visite 3	12	3.1	4.9	0	15	12	2.3	3.2	0	10	
	Kinn	Visite 1	12	2.6	2.0	0	6	12	1.5	1.8	0	6	
		Visite 2	12	1.8	1.9	0	5	12	1.1	1.6	0	5	
		Visite 3	12	1.5	2.0	0	6	12	0.9	1.6	0	5	

Tab.5: Anzahl der geschlossenen und offenen Komedonen in den jeweiligen Gesichtspartien

		geschlossene Komedonen					offene Komedonen					Komedonen gesamt				
		n	MW	std	min	max	n	MW	std	min	max	n	MW	std	min	max
2 min	Visite 1	9	37.8	25.4	10	70	9	29.7	22.3	0	69	9	67.4	36.0	10	134
	Visite 2	9	29.3	27.3	0	88	9	24.2	19.0	3	60	9	53.6	35.6	3	118
	Visite 3	9	29.0	22.0	0	65	9	27.1	20.3	0	58	9	56.1	39.4	0	123
6 min	Visite 1	14	26.0	27.0	0	102	14	15.5	17.6	0	60	14	41.5	34.0	0	104
	Visite 2	14	19.1	18.4	0	56	14	11.1	14.3	0	48	14	30.2	27.6	0	87
	Visite 3	14	12.4	13.8	0	38	14	9.0	11.3	0	36	14	21.4	22.6	0	67
10 min	Visite 1	12	31.5	24.6	0	81	12	23.7	21.4	0	56	12	55.2	34.9	0	110
	Visite 2	12	25.8	22.2	0	62	12	23.0	22.1	0	66	12	48.8	37.2	0	128
	Visite 3	12	24.3	24.0	0	66	12	20.1	20.0	0	55	12	44.4	37.1	0	121

Tab.6: Anzahl der geschlossenen und offenen Komedonen sowie Gesamtzahl der Komedonen

Bei Betrachtung der Auszählungen zeigt sich, dass bei den untersuchten Patienten mehr geschlossene als offene Komedonen vorhanden sind, was sich mit den Angaben der Literatur über Akne vulgaris deckt.

Das Verhältnis in unserer Untersuchung betrug 1,3:1 (26 geschlossene Komedonen gegenüber 20 offenen Komedonen). In dermatologischen Lehrbüchern findet sich üblicherweise ein stärker zugunsten der geschlossenen Komedonen ausfallendes Verhältnis, dies könnte hier z.B. als Ausdruck der schwierigeren Zählbarkeit der geschlossenen Komedonen verstanden werden.

Obwohl streng genommen die „schwarzen Punkte“ der Nase keine Komedonen sind sondern erweiterte Follikelausführungsgänge haben wird diese mitbehandelt und gezählt. Komedonen kommen bei den untersuchten Patienten in allen Regionen des Gesichts vor.

			Papeln					Pusteln				
			n	MW	std	min	max	n	MW	std	min	max
2 min	Stirn	Visite 1	9	6.2	6.5	1	21	9	0.7	0.7	0	2
		Visite 2	9	6.4	7.4	0	20	9	0.8	0.8	0	2
		Visite 3	9	5.1	6.0	0	18	9	0.7	1.3	0	4
	rechte Wange	Visite 1	9	4.3	3.9	0	11	9	0.3	0.5	0	1
		Visite 2	9	4.0	4.3	0	12	9	1.2	1.2	0	3
		Visite 3	9	4.4	5.9	0	15	9	0.4	0.9	0	2
	linke Wange	Visite 1	9	4.4	3.5	2	11	9	0.4	0.5	0	1
		Visite 2	9	4.9	4.3	0	11	9	0.6	0.7	0	2
		Visite 3	9	4.3	6.7	0	18	9	0.4	0.7	0	2
	Nase	Visite 1	9	1.0	1.1	0	3	9	0.4	1.0	0	3
		Visite 2	9	0.3	0.7	0	2	9	0.1	0.3	0	1
		Visite 3	9	0.9	1.3	0	4	9	0.0	0.0	0	0
	Kinn	Visite 1	9	2.3	1.8	0	6	9	1.1	1.5	0	4
		Visite 2	9	3.2	3.0	0	9	9	0.1	0.3	0	1
		Visite 3	9	1.1	1.7	0	5	9	0.2	0.7	0	2
6 min	Stirn	Visite 1	14	2.9	5.0	0	18	14	1.8	4.5	0	17
		Visite 2	14	1.5	3.1	0	10	14	1.2	2.3	0	6
		Visite 3	14	1.1	2.3	0	8	14	0.4	0.8	0	3
	rechte Wange	Visite 1	14	2.2	2.4	0	8	14	1.9	3.8	0	12
		Visite 2	14	1.4	1.8	0	6	14	2.5	4.1	0	13
		Visite 3	14	1.0	1.4	0	4	14	1.1	2.7	0	10
	linke Wange	Visite 1	14	2.4	2.8	0	10	14	3.4	5.0	0	14
		Visite 2	14	1.4	1.7	0	4	14	1.7	2.2	0	7
		Visite 3	14	0.6	0.9	0	2	14	1.1	3.2	0	12
	Nase	Visite 1	14	0.6	1.3	0	4	14	0.1	0.3	0	1
		Visite 2	14	0.4	0.8	0	3	14	0.0	0.0	0	0
		Visite 3	14	0.4	1.1	0	4	14	0.0	0.0	0	0
	Kinn	Visite 1	14	1.5	2.0	0	6	14	1.1	2.4	0	9
		Visite 2	14	0.9	1.5	0	5	14	1.0	1.7	0	6
		Visite 3	14	1.1	2.4	0	9	14	0.5	1.2	0	4
10 min	Stirn	Visite 1	12	1.6	2.7	0	8	12	0.9	1.6	0	5
		Visite 2	12	0.7	1.0	0	3	12	0.0	0.0	0	0
		Visite 3	12	0.7	1.2	0	4	12	0.2	0.6	0	2
	rechte Wange	Visite 1	12	3.8	4.7	0	16	12	1.9	2.9	0	10
		Visite 2	12	2.9	3.7	0	12	12	1.2	2.3	0	8
		Visite 3	12	2.9	4.6	0	16	12	0.7	1.7	0	6
	linke Wange	Visite 1	12	3.8	4.2	0	15	12	2.0	3.0	0	11
		Visite 2	12	2.4	3.8	0	13	12	1.3	3.4	0	12
		Visite 3	12	2.7	4.5	0	15	12	1.2	3.5	0	12
	Nase	Visite 1	12	1.1	2.0	0	6	12	0.1	0.3	0	1
		Visite 2	12	0.2	0.6	0	2	12	0.0	0.0	0	0
		Visite 3	12	0.3	0.6	0	2	12	0.0	0.0	0	0
	Kinn	Visite 1	12	0.9	1.0	0	3	12	1.3	1.8	0	4
		Visite 2	12	0.7	1.2	0	4	12	0.7	1.5	0	5
		Visite 3	12	0.8	1.5	0	5	12	0.3	0.9	0	3

Tab.7a: Anzahl der Papeln und Pusteln in den Einzelregionen

			Knoten					Maculae					
			n	MW	std	min	max	n	MW	std	min	max	
2 min	Stirn	Visite 1	9	0.0	0.0	0	0	9	2.9	4.6	0	14	
		Visite 2	9	0.0	0.0	0	0	9	2.2	3.2	0	9	
		Visite 3	9	0.0	0.0	0	0	9	3.1	4.1	0	10	
	rechte Wange	Visite 1	9	0.0	0.0	0	0	9	2.6	3.3	0	9	
		Visite 2	9	0.0	0.0	0	0	9	3.2	3.8	0	11	
		Visite 3	9	0.2	0.7	0	2	9	3.1	3.5	0	10	
	linke Wange	Visite 1	9	0.1	0.3	0	1	9	3.3	3.7	0	9	
		Visite 2	9	0.0	0.0	0	0	9	3.9	4.8	0	14	
		Visite 3	9	0.2	0.7	0	2	9	4.7	6.6	0	19	
	Nase	Visite 1	9	0.1	0.3	0	1	9	0.8	1.6	0	4	
		Visite 2	9	0.0	0.0	0	0	9	0.7	1.1	0	3	
		Visite 3	9	0.0	0.0	0	0	9	0.9	1.4	0	4	
	Kinn	Visite 1	9	0.1	0.3	0	1	9	3.1	4.5	0	12	
		Visite 2	9	0.0	0.0	0	0	9	2.6	3.6	0	10	
		Visite 3	9	0.0	0.0	0	0	9	4.4	7.1	0	21	
	6 min	Stirn	Visite 1	14	0.1	0.3	0	1	14	1.5	2.6	0	9
			Visite 2	14	0.1	0.3	0	1	14	1.0	2.4	0	9
			Visite 3	14	0.0	0.0	0	0	14	1.2	3.0	0	11
rechte Wange		Visite 1	14	0.4	1.1	0	4	14	2.4	3.3	0	8	
		Visite 2	14	0.4	1.6	0	6	14	2.9	3.6	0	10	
		Visite 3	14	0.1	0.3	0	1	14	2.1	3.5	0	12	
linke Wange		Visite 1	14	0.3	0.8	0	3	14	2.6	3.4	0	10	
		Visite 2	14	0.1	0.3	0	1	14	2.5	3.7	0	10	
		Visite 3	14	0.0	0.0	0	0	14	1.8	3.0	0	8	
Nase		Visite 1	14	0.0	0.0	0	0	14	0.2	0.4	0	1	
		Visite 2	14	0.0	0.0	0	0	14	0.1	0.4	0	1	
		Visite 3	14	0.0	0.0	0	0	14	0.4	1.2	0	4	
Kinn		Visite 1	14	0.4	1.3	0	5	14	1.6	3.3	0	9	
		Visite 2	14	0.4	1.3	0	5	14	1.6	2.7	0	9	
		Visite 3	14	0.0	0.0	0	0	14	1.1	2.0	0	6	
10 min	Stirn	Visite 1	12	0.0	0.0	0	0	12	0.8	1.4	0	3	
		Visite 2	12	0.0	0.0	0	0	12	0.9	1.9	0	6	
		Visite 3	12	0.0	0.0	0	0	12	0.8	1.8	0	6	
	rechte Wange	Visite 1	12	0.1	0.3	0	1	12	1.8	3.2	0	10	
		Visite 2	12	0.2	0.4	0	1	12	1.6	2.5	0	7	
		Visite 3	12	0.1	0.3	0	1	12	1.5	1.9	0	5	
	linke Wange	Visite 1	12	0.2	0.6	0	2	12	2.2	3.6	0	9	
		Visite 2	12	0.0	0.0	0	0	12	1.3	2.1	0	5	
		Visite 3	12	0.0	0.0	0	0	12	1.3	2.1	0	5	
	Nase	Visite 1	12	0.0	0.0	0	0	12	0.0	0.0	0	0	
		Visite 2	12	0.0	0.0	0	0	12	0.5	1.4	0	5	
		Visite 3	12	0.0	0.0	0	0	12	0.3	0.6	0	2	
	Kinn	Visite 1	12	0.0	0.0	0	0	12	0.6	1.2	0	3	
		Visite 2	12	0.1	0.3	0	1	12	1.3	2.0	0	5	
		Visite 3	12	0.0	0.0	0	0	12	0.6	1.4	0	4	

Tab.7b: Anzahl der Knoten und Maculae in den Einzelregionen

		Papeln					Pusteln				
		n	MW	std	min	max	n	MW	std	min	max
2 min	Visite 1	9	18.3	13.5	5	45	9	3.0	3.5	0	11
	Visite 2	9	18.9	15.3	1	45	9	2.8	2.4	0	7
	Visite 3	9	15.9	20.0	0	60	9	1.8	3.2	0	10
6 min	Visite 1	14	9.5	8.7	0	28	14	8.3	13.4	0	48
	Visite 2	14	5.6	6.2	0	21	14	6.4	8.4	0	27
	Visite 3	14	4.1	5.4	0	15	14	3.1	6.4	0	24
10 min	Visite 1	12	11.3	13.3	0	44	12	6.2	8.6	0	31
	Visite 2	12	6.8	8.1	0	28	12	3.2	7.0	0	25
	Visite 3	12	7.3	10.8	0	38	12	2.3	6.6	0	23

Tab. 8a: Papeln und Pusteln im gesamten Gesicht

		Knoten					entzündliche Läsionen gesamt				
		n	MW	std	min	max	n	MW	std	min	max
2 min	Visite 1	9	0.3	0.5	0	1	9	21.7	16.3	5	56
	Visite 2	9	0.0	0.0	0	0	9	21.7	16.2	1	46
	Visite 3	9	0.4	1.3	0	4	9	18.1	20.8	0	64
6 min	Visite 1	14	1.1	3.2	0	12	14	18.9	13.7	0	48
	Visite 2	14	0.9	2.9	0	11	14	12.9	11.9	0	40
	Visite 3	14	0.1	0.3	0	1	14	7.2	7.5	0	24
10 min	Visite 1	12	0.3	0.9	0	3	12	17.7	14.7	4	53
	Visite 2	12	0.3	0.6	0	2	12	10.3	9.2	0	29
	Visite 3	12	0.1	0.3	0	1	12	9.6	11.2	0	38

Tab. 8b: Knoten und Anzahl der Gesamtläsionen

Wie in den Einschlusskriterien festgelegt sollten in die Studie nur Patienten mit leichter und mäßiger Akne eingeschlossen werden, d.h. Knoten als typische Effloreszenz der schweren Akne sollten in sehr geringer Ausprägung zu finden sein. Dies zeigt sich in

der Zählung der Läsionen: Knoten sind nur selten zu finden, die am häufigsten anzutreffende entzündliche Effloreszenz ist die Papel. Entzündliche Effloreszenzen kommen im gesamten Gesicht vor, tendenziell in etwas geringerer Ausprägung an Kinn und Nase, wobei diese Zählregionen in puncto Flächenausdehnung kleiner sind als Stirn und Wangen.

Ebenfalls betrachtet in diesem Zusammenhang wurden die Maculae als Abheilungsstadium von entzündlichen Effloreszenzen. Hier zeigt sich für die Zweiminutengruppe eine Zunahme der Gesamtanzahl von 2,54 auf 3,24 Maculae, in den anderen beiden Gruppen stellt sich ein Rückgang um jeweils 0,3 Effloreszenzen dar. Die Maculae gingen nicht in die Berechnung für die Gesamteffloreszenzenzahl ein, da eine Zunahme nicht für eine Hautverschlechterung spricht sondern einen Abheilungszustand anzeigt.

Für die Bestimmung der Beeinflussung der Bestrahlungsdauer auf die Effektivität der Lichttherapie sind im Weiteren die Auswertungen der Differenzen und der mittleren prozentualen Veränderungen von Wichtigkeit und werden daher beschrieben.

3.2.1 Differenzberechnungen der nichtentzündlichen Effloreszenzen (Komedonen)

Die folgende Tabelle (Tab.9) zeigt die mittleren Differenzen und die p-Werte der mittleren Differenzen, welche sich mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergaben, zwischen den Visiten V1 – V2 und über den Gesamtzeitraum V1 – V3 in absoluten und prozentualen Werten.

	Visite 1 - Visite 2						Visite 1 - Visite 2 (prozentual)*					
	n	MW	std	min	max	p	n	MW	std	min	max	p
2 min	9	13.9	19.9	-22	42	0.09	9	25.2	29.6	-28	70	0.054
6 min	14	11.3	13.3	0	52	0.0005	13	32.4	24.5	0	83	0.0005
10 min	12	6.3	10.3	-18	23	0.039	11	21.3	30.6	-16	100	0.013

	Visite 1 - Visite 3						Visite 1 - Visite 3 (prozentual)*					
	n	MW	std	min	max	p	n	MW	std	min	max	p
2 min	9	11.3	23.4	-31	59	0.14	9	25.1	40.9	-44	100	0.10
6 min	14	20.1	22.1	-4	71	0.0012	13	40.4	43.3	-67	93	0.008
10 min	12	10.8	12.9	-11	40	0.013	11	29.3	32.4	-10	90	0.005

* Anteil, um wie viel Prozent (%) des Ausgangswertes sich die Anzahl der Effloreszenzen verändern (mittlere prozentuale Veränderung)

Tab 9: Komedonen: mittlere Differenzen / mittlere prozentuale Veränderungen und p-Werte

Nach der ersten Behandlungsperiode (Visite 1 bis Visite 2) zeigte die Zweiminuten-Gruppe die größte mittlere Differenz, nämlich 13,9 Komedonen, im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen (mittlere Differenzen in der Sechsminutengruppe 11,3 Läsionen und in der Zehnminutengruppe 6,3 Läsionen). Allerdings war diese Differenz aufgrund der hohen Standardabweichung nicht signifikant ($p = 0,09$). Auch lagen die Ausgangswerte der Zweiminuten-Gruppe (s. Tab.6) mit 67,4 Läsionen über den Ausgangswerten der beiden anderen Gruppen (41,5 Läsionen in der Sechsminutengruppe und 55,1 Komedonen in der Zehnminutengruppe).

Über die Gesamtbehandlungszeit zeigte sich eine Abnahme von im Mittel 11,3 Komedonen bei zweiminütiger Bestrahlungsdauer. Diese Verbesserung der Ausgangssituation war ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,14$). Auch bei den prozentualen Berechnungen war keine Signifikanz auffällig.

Die sechs- und zehnminütigen Bestrahlungszeiten zeigten zwischen allen Visiten signifikante Abnahmen der nichtentzündlichen Effloreszenzen. So verringerte sich die Anzahl in der Sechsminutengruppe von Beginn bis zum Ende der Therapie im Mittel um 20,1 Komedonen ($p = 0,001$; $p(\text{proz.}) = 0,008$).

Die Differenz von der Ausgangsvisite bis zum Ende der Therapie betrug in der Zehnminutengruppe im Mittel 10,8 nichtentzündliche Effloreszenzen ($p = 0,01$; $p(\text{proz.}) = 0,005$).

Im Gesamtbehandlungszeitraum (Visite 1 bis Visite 3) zeigte die Sechsminutengruppe die deutlichste mittlere prozentuale Veränderung.

Es fallen in der Sechs- und Zehnminutengruppe unterschiedliche große Fallzahlen in den Differenzberechnungen der absoluten und prozentualen Werte auf, was darauf zurückzuführen ist, dass jeweils ein Patient in der Sechsminutengruppe und ein Patient der Zehnminutengruppe bei Visite 2 keine der betrachteten Läsionen aufwies, also nur entzündliche Läsionen und keine Komedonen hatte, was man auch am negativen Wert des Minimums erkennt. Eine Prozentuierung ist für diese Patienten nicht möglich, da sich zu 0 nicht prozentuieren lässt, eine Differenzbildung ist aber möglich.

Analog sind die niedrigeren Fallzahlen bei der Differenzberechnung der prozentualen Werte in der Sechsminutengruppe bei Betrachtung der entzündlichen Läsionen verständlich. Auch einige Kriterien des Marburger Hautfragebogens sind durch dieses Phänomen gekennzeichnet.

3.2.2 Differenzberechnungen der entzündlichen Effloreszenzen

Die folgende Tabelle (Tab. 10) zeigt die mittleren Differenzen und die p-Werte der mittleren Differenzen, welche sich mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergaben, zwischen den Visiten V1 – V2 und über den Gesamtzeitraum V1 – V3 in absoluten und prozentualen Werten.

	Visite 1 – Visite 2						Visite 1 - Visite 2 (prozentual)*					
	n	MW	std	min	max	p	n	MW	std	min	max	p
2 min	9	0.0	7.0	-12	10	0.98	9	4.7	47.3	-80	80	0.85
6 min	14	5.9	8.3	-8	21	0.02	13	37.6	38.1	-32	100	0.003
10 min	12	7.4	9.1	-6	25	0.007	12	41.0	47.0	-67	100	0.01

	Visite 1 - Visite 3						Visite 1 - Visite 3 (prozentual)*					
	n	MW	std	min	max	p	n	MW	std	min	max	p
2 min	9	3.6	7.0	-8	15	0.19	9	32.8	38.2	-14	100	0.03
6 min	14	11.6	11.0	-5	29	0.001	13	61.9	28.0	17	100	0.0002
10 min	12	8.1	9.6	-7	33	0.007	12	47.1	48.0	-78	100	0.01

* Anteil, um wie viel Prozent (%) des Ausgangswertes sich die Anzahl der Effloreszenzen verändern (mittlere prozentuale Veränderung)

Tab. 10: entzündliche Läsionen: mittlere Differenzen / mittlere prozentuale Veränderungen und p-Werte

In der Zweiminutengruppe gab es im ersten Behandlungszyklus (Visite1 bis Visite 2) keine Veränderungen in der Anzahl der entzündlichen Effloreszenzen. Erst nach der Gesamtbehandlungszeit betrug die mittlere Differenz 3,6 entzündliche Effloreszenzen ($p = 0,19$). Die prozentuale Berechnung zeigte eine Abnahme der entzündlichen Effloreszenzen, die am Ende der Behandlung im Mittel 32,8% betrug. Trotz hoher Standardabweichung war die prozentuale Abnahme mit $p = 0.03$ statistisch signifikant. Eine sechsminütige Bestrahlungsdauer ergab signifikante Abnahmen in der Anzahl der entzündlichen Effloreszenzen in der ersten und zweiten Bestrahlungsperiode sowie über den gesamten Behandlungszeitraum ($p = 0,001$; $p(\text{proz.}) = 0.0002$). Die Abnahme der Anzahl an entzündlichen Effloreszenzen im Gesamtbehandlungszeitraum war auch für die Zehnminutengruppe signifikant ($p = 0,007$; $p(\text{proz.}) = 0.01$). Die mittleren Differenzen und die mittleren prozentualen Veränderungen zeigten, dass die beiden längeren Bestrahlungszeiten (sechs und zehn Minuten) eine signifikante Reduktion der entzündlichen und nichtentzündlichen Effloreszenzen bewirkten.

Ein signifikanter Effekt der zweiminütigen Bestrahlungsdauer ergab sich nur in der Berechnung der mittleren prozentualen Veränderung der entzündlichen Effloreszenzen.

3.2.3 Gruppenvergleich

Nach der Feststellung, dass in den drei untersuchten Gruppen eine signifikante Verbesserung des Hautzustandes der Probanden zum Ausdruck kam (mit der beschriebenen Einschränkung für die Zweiminutengruppe) stellte sich die Frage ob eine Gruppe im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen signifikant bessere Ergebnisse aufweisen konnte. Hierzu erfolgte der Gruppenvergleich mittels Varianzanalyse (ANOVA):

In dieser statistischen Untersuchung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Bei den nichtentzündlichen Effloreszenzen zeigten sich für die absoluten Werte keine signifikanten p-Werte (in Klammern die p-Werte für die prozentualen Angaben):

	10 min	2 min	6 min
10 min		0.9472 (0.8111)	0.2409 (0.4966)
2 min	0.9472 (0.8111)		0.3101 (0.3752)
6 min	0.2409 (0.4966)	0.3101 (0.3752)	

Ebenso ergaben sich im Bezug auf die entzündlichen Effloreszenzen keine Signifikanzen:

	10 min	2 min	6 min
10 min		0.2955 (0.4070)	0.3557 (0.3485)
2 min	0.2955 (0.4070)		0.0587 (0.0929)
6 min	0.3557 (0.3485)	0.0587 (0.0929)	

Auch im Vergleich zwischen Zwei- und Sechsinutengruppe wurde eine Signifikanz nicht mehr erreicht. Es lässt sich also keine überlegene Bestrahlungszeit angeben, auch wenn sich eine Tendenz zur Überlegenheit der sechsminütigen Behandlungszeit andeutet.

3.3 Marburger Hautfragebogen

Der Marburger Hautfragebogen umfasst sechs Kriterien (wie unter 2.5.2 dargestellt). Aus den Antworten zu den entsprechenden Items wurde durch Addition für jede Patientin ein Punktwert (Scorewert) für die einzelnen Kriterien ermittelt. Die mittleren Scorewerte über die Behandlungszeit mit Standardabweichung, Minimum und Maximum sind im tabellarischen Anhang (Tabellen A4 und A5) aufgeführt.

Für die Bewertung, welche Bestrahlungsdauer den größten Einfluss auf die unterschiedlichen Kriterien hat, wurden die mittleren Differenzen sowie die durchschnittlichen prozentualen Veränderungen zwischen den mittleren Scorewerten der mehrmaligen Visiten gebildet und auf Signifikanz mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test geprüft.

Die Signifikanzwerte müssen deskriptiv verstanden werden, eine Signifikanz-adjustierung erfolgte nicht. Die Ergebnisse der sechs Kriterien werden im Weiteren näher beschrieben:

Soziale Einschränkung / Vermeidung

Der deutlichste mittlere Unterschied in diesem Kriterium wurde in der Zehnminutengruppe über die Gesamtbehandlungszeit erreicht (mittlere Differenz: 6,5 und mittlere prozentuale Veränderung: 7,7%).

Die Gruppe mit sechsminütiger Bestrahlungszeit zeigte wenig Veränderung gegenüber der Ausgangssituation (mittlere Differenz: 0,5 und mittlere prozentuale Veränderung: - 8,4 %). In allen drei Gruppen war in der ersten Bestrahlungsperiode ein stärkerer Einfluss auf das beobachtete Kriterium zu verzeichnen. Signifikant waren nur die Veränderungen in der Zehnminutengruppe zu den Zeitpunkten V1 – V2 ($p = 0,02$, $p(\text{proz.}) = 0.02$) und V1 – V3 ($p = 0,002$; $p(\text{proz.}) = 0.002$).

	Visite 1 - Visite 2						Visite 1 - Visite 2 (prozentual)*					
	n	MW	std	min	max	p	n	MW	std	min	max	p
2 min	9	2.7	4.6	-3	13	0.09	9	10.6	14.0	-7	37	0.07
6 min	13	1.4	4.0	-4	12	0.44	13	5.0	15.1	-17	39	0.30
10 min	11	5.2	6.2	-1	19	0.02	11	13.2	15.7	-4	41	0.02

	Visite 1 - Visite 3						Visite 1 - Visite 3 (prozentual)*					
	n	MW	std	min	max	p	n	MW	std	min	max	p
2 min	9	2.9	5.3	-6	11	0.16	9	9.0	14.5	-15	26	0.12
6 min	13	0.5	5.0	-13	6	0.32	13	-8.4	47.1	-163	17	0.36
10 min	11	6.5	6.2	0	20	0.002	11	17.7	14.5	0	43	0.002

* Anteil, um wie viel Prozent (%) des Ausgangswertes sich die Anzahl der Effloreszenzen verändern (mittlere prozentuale Veränderung)

Tab.11: Soziale Einschränkung / Vermeidung – mittlere Differenzen / mittlere prozentuale Veränderungen und p-Werte

Juckreiz-Kratz-Zirkel

Der größte mittlere Unterschied in diesem Kriterium wurde in der Zweiminutengruppe über die Gesamtbehandlungszeit erreicht (mittlere Differenz: 2,7 sowie mittlere prozentuale Veränderung: 15,5%).

Die Gruppe mit sechsminütiger Bestrahlungszeit zeigte wenig Unterschied zur Ausgangssituation (mittlere Differenz: 0,9 und mittlere prozentuale Veränderung: 5,2%). In allen drei Gruppen wurde in der ersten Bestrahlungsperiode ein stärkerer Einfluss auf den „Juckreiz-Kratz-Zirkel“ gemessen als in der zweiten Behandlungsperiode. Signifikant waren ausschließlich die Veränderung in der Zweiminutengruppe über den gesamten Behandlungszeitraum ($p = 0,01$; $p(\text{proz.}) = 0.01$).

	Visite 1 - Visite 2						Visite 1 - Visite 2 (prozentual)*					
	n	MW	std	min	max	p	n	MW	std	min	max	p
2 min	9	1.7	3.4	-2	9	0.18	9	8.3	18.2	-13	47	0.21
6 min	13	0.6	2.3	-4	5	0.34	13	4.3	14.9	-29	26	0.28
10 min	12	1.1	4.4	-7	5	0.43	11	5.8	24.0	-50	31	0.42

	Visite 1 - Visite 3						Visite 1 - Visite 3 (prozentual)*					
	n	MW	std	min	max	p	n	MW	std	min	max	p
2 min	9	2.7	3.0	0	10	0.01	9	15.5	16.3	0	53	0.01
6 min	13	0.9	2.5	-4	5	0.24	13	5.2	15.3	-29	27	0.22
10 min	11	1.6	5.4	-8	9	0.39	11	9.4	28.1	-50	40	0.27

* Anteil, um wie viel Prozent (%) des Ausgangswertes sich die Anzahl der Effloreszenzen verändern (mittlere prozentuale Veränderung)

Tab.12: Juckreiz-Kratz-Zirkel: mittlere Differenzen / mittlere prozentuale Veränderungen und p-Werte

Hilflosigkeit

Die Zwei- und die Sechsminutengruppe zeigten ähnlich hohe mittlere Differenzen in den Scorewerten über die gesamte Behandlungszeit für das Kriterium „Hilflosigkeit“ (mittlere Differenzen Zweiminutengruppe: 2,9 und Sechsminutengruppe: 2,7). Die mittleren prozentualen Veränderungen waren unterschiedlich mit 13,4% bei zweiminütiger und 6,7% bei sechsminütiger Bestrahlung. In der Zehnminutengruppe wurde eine mittlere Differenz von 1,6 bzw. eine mittlere prozentuale Veränderung von 6,4% erreicht. Der stärkste Einfluss auf das Kriterium „Hilflosigkeit“ wurde in allen drei Gruppen in der ersten Bestrahlungsperiode gemessen. Keine der Veränderungen war signifikant.

	Visite 1 - Visite 2						Visite 1 - Visite 2 (prozentual)*					
	n	MW	std	min	max	p	n	MW	std	min	max	p
2 min	9	3.3	4.8	-1	11	0.12	9	14.9	20.8	-4	50	0.12
6 min	13	2.4	4.8	-5	10	0.11	13	6.8	14.5	-19	26	0.12
10 min	12	1.9	5.9	-10	13	0.26	11	8.1	22.6	-38	52	0.25

	Visite 1 - Visite 3						Visite 1 - Visite 3 (prozentual)*					
	n	MW	std	min	max	p	n	MW	std	min	max	p
2 min	9	2.9	4.1	-1	11	0.07	9	13.4	17.5	-3	50	0.07
6 min	13	2.7	5.9	-7	12	0.17	13	6.7	19.6	-35	35	0.23
10 min	11	1.6	4.9	-10	7	0.19	11	6.4	18.8	-38	35	0.16

* Anteil, um wie viel Prozent (%) des Ausgangswertes sich die Anzahl der Effloreszenzen verändern (mittlere prozentuale Veränderung)

Tab.13:Hilflosigkeit: mittlere Differenzen / mittlere prozentuale Veränderungen und p-Werte

Ängstlich-depressive Stimmung

Der deutlichste mittlere Unterschied in diesem Kriterium über die Gesamtbehandlungszeit wurde in der Zweiminutengruppe erreicht (mittlere Differenz: 3,2; mittlere prozentuale Veränderung: 14%). Die Gruppe mit sechsminütiger Bestrahlungszeit zeigte keinen Unterschied zur Ausgangssituation über den Gesamtbehandlungszeitraum (mittlere Differenz 0,2; mittlere prozentuale Veränderung = -4,3%). In allen Gruppen wurde in der ersten Bestrahlungsperiode der stärkste Einfluss auf die „ängstlich-depressive Stimmung“ gemessen. Hier waren die mittleren Differenzen im Vergleich zur zweiten Bestrahlungsperiode höher.

Gerade signifikant waren die Veränderungen der mittleren Differenzen in der Zwei- und Zehnminutengruppe über den gesamten Behandlungszeitraum (2 min: $p = 0,043$; 10 min.; $p = 0,46$) (Tab. 11, 12).

	Visite 1 - Visite 2						Visite 1 - Visite 2 (prozentual)*					
	n	MW	std	min	max	p	n	MW	std	min	max	p
2 min	9	3.4	4.1	-1	10	0.06	9	15.4	19.4	-7	45	0.07
6 min	13	0.8	3.1	-6	6	0.34	13	2.7	17.5	-33	27	0.5
10 min	12	1.0	2.9	-4	5	0.32	11	4.4	21.2	-44	31	0.46

	Visite 1 - Visite 3						Visite 1 - Visite 3 (prozentual)*					
	n	MW	std	min	max	p	n	MW	std	min	max	p
2 min	9	3.2	4.0	-1	10	0.043	9	14.0	16.5	-7	41	0.03
6 min	13	0.2	4.6	-11	6	0.59	13	-4.3	38.8	-122	28	0.59
10 min	11	2.1	3.4	-3	8	0.046	11	12.2	20.0	-22	33	0.058

* Anteil, um wie viel Prozent (%) des Ausgangswertes sich die Anzahl der Effloreszenzen verändern (mittlere prozentuale Veränderung)

Tab.14: Ängstlich-depressive Stimmung mittlere Differenzen / mittlere prozentuale Veränderungen und p-Werte

Einschränkung der Lebensqualität

In allen drei Gruppen kam es über die Gesamtbestrahlungszeit zu keiner signifikanten Verbesserung des Kriteriums Lebensqualität durch die Behandlung mit polarisiertem Licht. Zwischen den Visiten 1 und 2 fanden sich die höchsten Werte der mittleren Differenzen mit 1,2 (mittlere prozentuale Veränderung: 13,3%) in der Zehnminutengruppe. Über die Gesamtbehandlungszeit blieb die Einschränkung der Lebensqualität unverändert (Zweiminutengruppe) oder verschlechterte sich leicht im Vergleich zum Zeitraum V1 – V2 (Zehn- und Sechsinutengruppe). Signifikant war nur die mittlere Differenz und die mittlere prozentuale Veränderung zwischen V1 und V2 in der Zweiminutengruppe ($p = 0,03$).

	Visite 1 – Visite 2						Visite 1 - Visite 2 (prozentual)*					
	n	MW	std	min	max	p	n	MW	std	min	max	p
2 min	9	1.1	1.5	0	5	0.03	9	11.7	14.1	0	45	0.03
6 min	13	-0.4	2.5	-6	4	0.7	13	-3.0	31.8	-67	67	0.98
10 min	12	1.2	3.0	-3	7	0.34	11	13.3	29.7	-14	88	0.31

	Visite 1 - Visite 3						Visite 1 – Visite 3 (prozentual)*					
	n	MW	std	min	max	p	n	MW	std	min	max	p
2 min	9	1.1	2.2	-3	5	0.15	9	10.9	21.5	-33	45	0.20
6 min	13	-0.9	2.0	-6	2	0.21	13	-11.1	24.1	-67	20	0.19
10 min	11	0.6	2.0	-3	4	0.33	11	7.3	17.7	-17	33	0.11

* Anteil, um wie viel Prozent (%) des Ausgangswertes sich die Anzahl der Effloreszenzen verändern (mittlere prozentuale Veränderung)

Tab.15: Einschränkung der Lebensqualität - mittlere Differenzen / mittlere prozentuale Veränderungen und p-Werte

Informationssuche

Das Kriterium „Informationssuche“, das eine an Problemlösung orientierte Bewältigungsstrategie der Hauterkrankung deutlich macht, wurde durch die Bestrahlungstherapie in keiner der Gruppen stark beeinflusst. Über den gesamten Behandlungszeitraum lagen die mittleren Differenzen zwischen -0,2 in der Sechsinutenengruppe, also eine Verschlechterung der Ausgangssituation, und 1,0 für die Zehnminutengruppe. Auch bei den mittleren prozentualen Veränderungen über den ersten Behandlungsabschnitt und den Gesamtzeitraum gab es keine bedeutsame Steigerung in der Informationssuche. Keine der mittleren Veränderungen war signifikant.

	Visite 1 - Visite 2						Visite 1 - Visite 2 (prozentual)*					
	n	MW	std	min	max	p	n	MW	std	min	max	p
2 min	9	0.8	3.4	-4	8	0.81	9	5.2	27.0	-33	57	0.68
6 min	13	-0.7	1.0	-3	1	0.054	13	-7.6	12.4	-29	17	0.08
10 min	12	0.8	1.8	-2	4	0.20	11	7.8	16.0	-17	40	0.15

	Visite 1 - Visite 3						Visite 1 - Visite 3 (prozentual)*					
	n	MW	std	min	max	p	n	MW	std	min	max	P
2 min	9	0.4	3.0	-4	7	0.84	9	3.2	23.7	-33	50	0.61
6 min	13	-0.2	1.8	-3	3	0.71	13	-0.8	22.0	-29	43	0.89
10 min	11	1.0	2.0	-2	5	0.18	11	8.4	15.0	-17	31	0.09

* Anteil, um wie viel Prozent (%) des Ausgangswertes sich die Anzahl der Effloreszenzen verändern (mittlere prozentuale Veränderung)

Tab.16: Informationssuche - mittlere Differenzen / mittlere prozentuale Veränderungen und p-Werte

Zusammenfassend zeigte die Bestrahlungstherapie mit polarisiertem Licht bei allen drei Bestrahlungszeiten keine signifikanten Einflüsse über den Gesamtbehandlungszeitraum auf die Kriterien „Hilflosigkeit“, „Lebensqualität“ und „Informationssuche“ (Tab. 17).

Zu einer signifikanten Veränderung während der Gesamtbehandlungsdauer kam es bei den Kriterien „ängstlich-depressive Verstimmung“ (in der Zwei- und Zehnminutengruppe), „Soziale Einschränkung/ Vermeidung“ (in der Zehnminutengruppe) und „Juckreiz-Kratz-Zirkel“ (in der Zweiminutengruppe).

Nach der ersten Behandlungsperiode kam es zu signifikanten Verbesserungen das Kriterium „Lebensqualität“ (Zweiminutengruppe) und „Soziale Einschränkungen/Vermeidung“ (Zehminutengruppe) betreffend.

Kriterien des Marburger Hautfragebogens	Bestrahlungszeiten (p –Werte für mittlere Differenzen (abs.) und mittlere prozentuale Veränderungen)					
	2 min		6 min		10 min	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Soziale Einschränkung und Vermeidung	0.16	0.12	0,32	0.36	0,002	0.002
Juckreiz-Kratz-Zirkel	0,01	0.01	0,24	0.22	0,39	0.27
Hilflosigkeit	0,07	0.07	0,17	0.23	0,19	0.16
Ängstlich-depressive Stimmung	0,04	0.03	0,59	0.59	0,04	0.058
Einschränkung der Lebensqualität	0,15	0.20	0,21	0.19	0,33	0.11
Informationssuche	0,84	0.61	0,71	0.89	0,18	0.09

Tab. 17: Signifikanzübersicht

Der Marburger Hautfragebogen zeigte generell geringe mittlere Differenzen sowie geringe mittlere prozentuale Veränderungen zwischen den Visiten. Daher sind die berechneten Signifikanzen nicht ausschließlich von einer starken Abnahme der Werte, sondern eher auf geringe Standardabweichungen bei kleiner Veränderung abzuleiten. Im Gegensatz zu den guten Resultaten der sechsminütigen Bestrahlungszeit bei der Verringerung der entzündlichen und nichtentzündlichen Effloreszenzen im Gesicht, zeigte diese Bestrahlungszeit im Marburger Hautfragebogen die schlechtesten Ergebnisse im Vergleich zu den Vergleichsbestrahlungszeiten.

Im Marburger Hautfragebogen wurden die Patienten nach **weiteren persönlichen Daten** befragt, die das Gesamtbild der Erkrankung sowie die Lebensweise der Patienten weiter beschrieben:

Im Mittel litten die Patienten seit sieben Jahren unter der Akneerkrankung (Tab. A6). Hier, d.h. bei den Angaben, die die Patienten selbst gemacht haben, fällt eine längere durchschnittliche Krankheitsdauer auf, als in den Angaben durch die behandelnden Ärztinnen. Dies könnte möglicherweise damit zusammenhängen, dass die Ärzte eher den Zeitraum betrachteten, seitdem die Akne medizinisch behandelt wird, die Patienten hingegen den Krankheitsbeginn früher datieren.

Insgesamt ist die Erkrankungszeit bei allen Patienten ausreichend lang, um in die Studie eingeschlossen zu werden.

Die Patienten schätzen mittels einer Skala von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“ ein, inwieweit Veranlagung, psychische Belastung und Umweltfaktoren eine Rolle bei der Erkrankung spielten (Tabelle A7a). Ungefähr ein Drittel der Patienten bewerteten den Einfluss von Psyche und Umweltfaktoren auf ihre Akneerkrankung als „ziemlich stark“. Genetische Disposition als Einflussfaktor verteilte sich zu etwa jeweils 20 % auf die Bewertungen „kaum“, „ziemlich“ und „sehr stark“.

Zurzeit der Untersuchung war die Akneerkrankung aus Sicht der Patienten bei 97 % der Patienten im Gesicht ausgebrochen (Tab. A7a). Bei 41 % und 38 % der Patienten war auch der Hals und Rumpf betroffen. Die Gesichtsakne wurde von 60 % der Patienten als stark eingestuft. Die Akne am Hals und Rumpf wurde von 92 % bzw. 70 % der Patienten als „leicht“ eingestuft (Tab. A7b). Hierbei handelt es sich um die subjektiven Einschätzungen der Patienten, die sich nicht mit der Fremdbeurteilung durch die behandelnde Ärztin decken muss, was vorhandene Unterschiede in den Einschätzungen erklärt.

Die Fragen bezüglich der Ernährung spiegelten im Durchschnitt eine ausgewogene Ernährungsweise wider (Tab. A8a bis A8c).

14 % der Patienten waren Raucher und 17 % der Patienten tranken regelmäßig Alkohol. Beinahe 3 % der Patienten nahmen andere Drogen ein (Tab. A9a und A9b).

3.4 Globale Beurteilungen der Therapie

Während Visite 2 und 3 bewerteten Patienten und Ärzte die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Aknebehandlung mit polarisiertem Licht (Tab. A10).

Zwischen Visiten 2 und 3 gab es nur leichte Schwankungen bei den Beurteilungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit. Aufgrund der geringen Fallzahlen war nur eine leichte Tendenz zu erkennen: bei den Beurteilungen der Ärzte und Patienten zur Wirksamkeit gab es eine Verschiebung hin zu sehr gut und gut.

Die Beurteilungen zur Verträglichkeit erreichten nur in wenigen Fällen das Prädikat „befriedigend“ und nie die Note „schlecht“.

Die Bestrahlungsdauer von sechs Minuten erhielt von Ärzten und Patienten die beste Bewertung für die Wirksamkeit im Vergleich zur zwei- und zehnminütigen Bestrahlungsdauer (Abb.3). So bewerteten 85,7 % der Ärzte und 78,5 % der Patienten

die sechsminütige Bestrahlungszeit als „sehr gut“ oder „gut“ wirksam. Die zehnminütige Bestrahlungsdauer wurde von 58,3 % der Ärzte bzw. 50,0 % der Patienten mit „sehr gut“ oder „gut“ beurteilt. Jeweils 44,4 % der Ärzte und Patienten beurteilten die zweiminütige Bestrahlungszeit als „sehr gut“ oder „gut“ wirksam.

Die Verträglichkeit wurde von Ärzten und Patienten in den meisten Fällen mit „gut“ und „sehr gut“ bewertet und in keinem Fall als schlecht. Ärzte und Patienten stimmten in ihren Urteilen weitestgehend überein (Abb. 4).

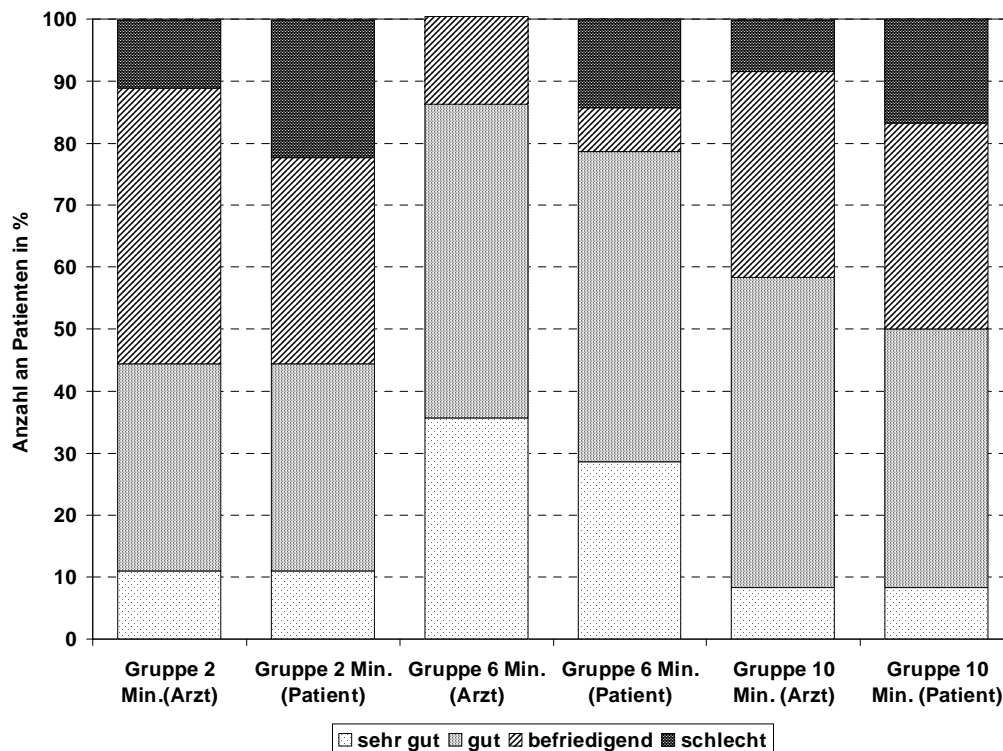


Abb. 1.: Globale Bewertung der Wirksamkeit durch Arzt und Patient am Ende der Behandlung

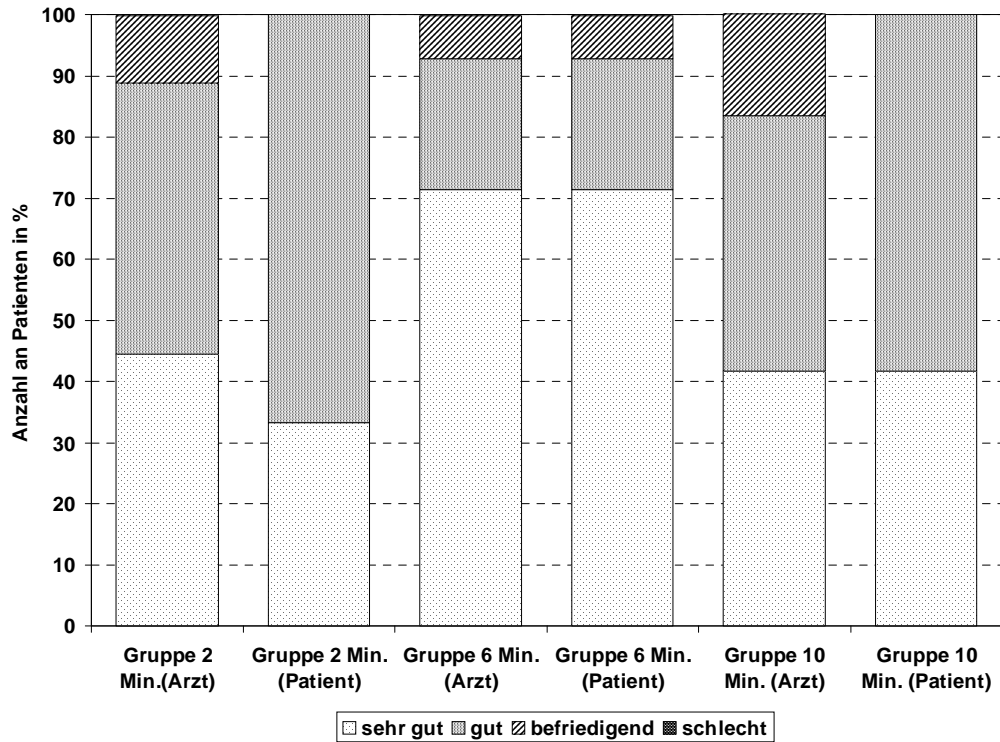


Abb. 2: Globale Bewertung der Verträglichkeit durch Arzt und Patient am Ende der Behandlung

3.5 Unerwünschte Ereignisse

Bei einer Patientin der Sechsminutengruppe wurde ein unerwünschtes Ereignis in Form von Hauttrockenheit periorbital beschrieben. Nach Applikation einer pflegenden Hautcreme waren die Beschwerden rückläufig, die Patientin konnte die Studie ohne Unterbrechung fortsetzen.

4. Diskussion

4.1 Interpretation

Die Bioptronlichtgeräte werden in verschiedenen medizinischen Fachrichtungen eingesetzt, wobei es bisher keine Studien zur Ermittlung der optimalen Bestrahlungszeit gab. Zur Verkleinerung dieser Wissenslücke wurde diese Untersuchung konzipiert. Es wurde anhand der häufigen Hauterkrankung Akne vulgaris untersucht, ob unterschiedlich lange Bestrahlungszeiten zu unterschiedlichen Ergebnissen führen und somit eine Dosisabhängigkeit vorläge.

Unsere Untersuchung ergibt Hinweise auf die positiven Auswirkungen der Bestrahlung von leichter und mittelschwerer Akne mit polarisiertem sichtbarem Licht, was ich im Folgenden genauer ausführen werde.

Signifikant war das Ergebnis für die Gruppen, die sechs und zehn Minuten behandelt wurden. Hier zeigte sich eine Abnahme der entzündlichen und nichtentzündlichen Effloreszenzen, sowohl für die prozentualen als auch für die absoluten Werte. Da sich bei den Effloreszenzählungen breite Streuungen ergaben und, um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse auch prozentual dargestellt.

Die günstigsten Ergebnisse stellten sich in der Sechsminutengruppe dar: Bezüglich der nichtentzündlichen Effloreszenzen (Komedonen) fand sich eine Reduktion der Mittelwerte der prozentualen Differenzen um 40%, absolut zeigten sich nach Ablauf der Behandlung im Mittel 20 Komedonen weniger. Für die entzündlichen Effloreszenzen ergab sich Reduktion der mittleren prozentualen Differenzen um 62%, für die absoluten Werte war ein Rückgang der Mittelwerte der Differenzen um 12 entzündliche Effloreszenzen zu verzeichnen.

In der Zehnminutengruppe zeigte sich bezüglich der Komedonen eine Reduktion der mittleren prozentualen Differenzen von 30% (absolut 11 Komedonen weniger), für die Papeln und Pusteln ergab sich ein Rückgang der mittleren prozentualen Differenzen um 47% (absolut 8 Komedonen weniger).

Für die Zweiminutengruppe fand sich eine signifikante Verbesserung nur bei Betrachtung der prozentualen Werte der entzündlichen Effloreszenzen. Hier war eine Reduktion der mittleren prozentualen Differenzen um 32,8% zu verzeichnen.

Nach der Feststellung, dass es bei den für jeweils sechs und zehn Minuten behandelten Patientinnen zu signifikanten Hautverbesserungen gekommen war, stellte sich die

Frage, ob eine Gruppe eindeutig als überlegen bezeichnet werden kann und eine entsprechende Dosisabhängigkeit beschrieben, sowie eine optimale Bestrahlungszeit empfohlen werden könnte.

Der hierzu durchgeführte Gruppenvergleich erbrachte, weder für die nichtentzündlichen noch für die entzündlichen Effloreszenzen, bei Betrachtung sowohl der prozentualen als auch der absoluten Zahlenwerte, signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsregimes.

Die Sechsminutengruppe verfehlt die Signifikanz gegenüber der Zweiminutengruppe nur knapp. Hieraus könnte man zumindest einen Trend ableiten, dass die sechsminütige Behandlung wahrscheinlich günstiger ist und eine diesbezügliche Empfehlung aussprechen. In der Zehnminutengruppe findet sich bei den prozentualen Differenzberechnungen der entzündlichen Effloreszenzen eine größere Streuung als in der Sechsminutengruppe. Dies könnte ursächlich sein, dass im Vergleich zwischen Zehn- und Zweiminutengruppe keine Signifikanz erzielt werden konnte. Bei größerer Fallzahl und geringerer Streuung wäre möglicherweise auch für die Zehnminutengruppe eine Signifikanz zu erwarten gewesen. Trotzdem wäre aber die sechsminütige Behandlung insgesamt mit weniger zeitlichem und ökonomischem Aufwand verbunden und scheint damit empfehlenswerter.

Insgesamt ist eine Dosisabhängigkeit nicht eindeutig bewiesen, wenn auch in der Tendenz die sechsminütige Einzelbestrahlungsdauer vorteilhafter erscheint.

Eine Schwäche der Untersuchung ist sicherlich die geringe Fallzahl von 35 Patienten. Wünschenswert wäre eine rund doppelt so große Patientenzahl gewesen und so war auch die ursprüngliche Planung.

Nach Angaben der Prüfarzte haben viele Patienten die Teilnahme an der Studie schon vor Einschluss abgelehnt, da Ihnen die häufigen Besuche der Praxis zu aufwändig schienen. Dem nicht unerheblichen Aufwand für die Patienten haben wir bereits in der Planung der Studie versucht Rechnung zu tragen, indem wir den zweiten Behandlungszyklus als Heimbehandlung festlegten und die gesamte Behandlung auf vier Wochen terminierten. Trotzdem schienen die zusätzlichen Praxisbesuche für die Zielgruppe der Adoleszenten problematisch zu sein und die Motivation zur lichttherapeutischen Behandlung war nicht mühelos.

Die sechs Patienten, die nach der Erstuntersuchung nicht zur weiteren Behandlung in der dermatologischen Praxis erschienen, lassen eine gewisse Minderzuverlässigkeit der

Zielgruppe vermuten. Nicht auszuschließen ist auch, dass sich gerade die Gruppe der Adoleszenten eher weniger für ein naturheilkundliches Verfahren interessiert, beziehungsweise den erforderlichen Zeitaufwand scheut. Es wären weitere Untersuchungen nötig, um zu klären, ob z.B. der soziale Hintergrund der Patienten einen Einfluss auf das Interesse an der Lichttherapie hat. Unsere Untersuchung schloss Patienten aus hinsichtlich des sozialökonomischem Hintergrundes sehr unterschiedlichen Berliner Bezirken ein.

Die geringe Motivation von Aknepatienten für eine aufwändige naturheilkundliche Behandlungsmethode bestätigt sich außerdem bei einer im Zentrum für Naturheilkunde nachfolgend laufenden Anwendungsbeobachtung mit Heilerde.

Die zeitliche und organisatorische Belastung der Prüfarzte durch die Effloreszenzenzählung war nicht unerheblich, doch schien uns die Einzelläsionenzählung unverzichtbar, um zu exakten Aussagen bezüglich des Hautzustandes der Patienten zu kommen.

Während der Studienplanung stand auch die Untersuchung und Behandlung der Patienten in den Räumlichkeiten des Zentrums für Naturheilkunde (im Immanuel-Krankenhaus) zur Disposition, wobei sich hier das Rekrutierungsproblem aufgrund des Anfahrtsweges für die Patienten vermutlich noch stärker gestellt hätte. Wir entschieden uns deshalb dafür, geeignete Patienten in den jeweiligen dermatologischen Praxen zu behandeln, obwohl damit eine verminderte Beobachtungsgleichheit einherging.

Zu Beginn unserer Untersuchung erfolgte ein Sponsoring (Geräte sowie Aufwandsentschädigung für die beteiligten Dermatologen) durch die Firma Bioptron. Da es im Verlauf zu einem unerwarteten und einseitigem Ausstieg des Sponsors aus studienunabhängigen Gründen kam, musste die Studie mit der Hälfte der anvisierten Patientenzahl abgeschlossen werden. Die weitere Finanzierung der Studie hinsichtlich Abschluss und Auswertung erfolgte durch Eigenmittel der Abteilung für Naturheilkunde.

Natürlich lässt sich nicht ausschließen, dass überwiegend Patienten, die einer naturheilkundlichen Behandlung gegenüber aufgeschlossen waren und eine Besserung ihrer Akne erwarteten, in die Studie eingeschlossen wurden und die guten Ergebnisse auch teilweise durch einen Placeboeffekt erklärt werden können. Auch der Hawthorne-Effekt, nämlich die Zustandsverbesserung und Symptominderung durch die mit der

Studie verbundene Aufmerksamkeit, die der einzelne Patient erfährt, kann eine Rolle spielen.

Eine echte Kontrollgruppe war nicht eingeplant, da es um die Abschätzung der Dosisabhängigkeit und nicht in erster Linie um einen Wirkungsnachweis ging, eine verblindete Placebothherapie wäre gerätetechnisch sehr aufwändig gewesen. In Frage gekommen wäre jedoch eine Wartegruppe, wobei ethische Probleme und eine verminderte Motivation bei den entsprechend zugeteilten Patienten zu erwarten gewesen wäre. Die zweiminütige Bestrahlungszeit war so kurz gewählt, dass sie möglicherweise als „Pseudoplacebo“ hätte dienen können.

Ein ausschließlich wirksamer Placeboeffekt hätte vermutlich zu ähnlichen Ergebnissen in allen drei Gruppen geführt, da den Patienten nicht bekannt war, dass es drei verschiedene Behandlungsregimes gab. Dies wussten hingegen die Prüfarzte, aber auch Ihnen war nicht bekannt, unter welcher Behandlungsdauer mit optimalen Ergebnissen zu rechnen war. Eine mögliche Beeinflussung der Patienten durch die Erwartungen der Prüfarzte im Sinne eines Rosenthal-Effektes sowie die Beeinträchtigung der Genauigkeit der Effloreszenzzählung durch die Einstellungen und Erwartungen der untersuchenden Ärzte ist nicht vollständig auszuschließen.

Die Randomisierung erfolgte zentral, wobei eine Unregelmäßigkeit nicht unerwähnt bleiben sollte. Es fällt bei Betrachtung der Patientendaten auf, dass die Patienten in der Gruppe mit der kürzesten Bestrahlungszeit die kürzeste Krankheitsdauer aufweisen, außerdem in einer geringeren Anzahl eine Begleitmedikation notwendig war. Bei den längeren Bestrahlungszeiten wurden Patienten mit einer längeren Krankheitsdauer eingeschlossen sowie die, welche häufiger medikamentös behandelt wurden. Dieser Hinweis auf einen Selektionsbias und einer möglichen Schwäche der Randomisierung könnte mit den teilweise langen Praxiszeiten der niedergelassenen Dermatologen zu tun haben: Bei Nichterreichbarkeit des Studienkoordinators wurde bei fünf der insgesamt 35 Patienten die Zuteilung durch den Prüfarzt selbst vorgenommen. Insgesamt ist aber für alle Patienten eine angemessen lange Krankheitsdauer vorhanden.

Dass in der Zweiminutengruppe der Anteil der Patienten mit mäßig starker Akne überwog, spricht wiederum für eine korrekte Randomisierung, da ansonsten die Patienten mit der geringsten Ausprägung der Akne in dieser Gruppe anzutreffen wären. Eine Vergleichbarkeit der drei Gruppen ist mit der beschriebenen Einschränkung

gegeben. Stark unterschiedlichen absoluten Effloreszenzenzahlen wurde durch eine zusätzliche Betrachtung der prozentualen Veränderungen Rechnung getragen.

Die Untersuchung zeigt, dass sich unter lichttherapeutischer Behandlung eine Verbesserung des Hautbildes darstellt, was sie aber nicht bietet, ist ein Wirksamkeitsnachweis nach strengen Evidenzkriterien. Zu diesem Zweck wäre eine Studie mit größerer Fallzahl, strengerer Randomisierung, Placebo- bzw. Wartegruppe als Kontrolle sowie einer doppelten Verblindung notwendig.

Den in anderen Arbeiten beschriebenen rascheren Wirkungseintritt der Lichttherapie im Vergleich zur medikamentösen Aknetherapie konnten wir bestätigen, bereits nach dem ersten Behandlungszyklus (zehn Anwendungen in knapp zwei Wochen) waren signifikante Verbesserungen nachweisbar.

Es ergaben sich deutliche Hinweise, dass die Lichttherapie auch bei nichtentzündlichen Akneläsionen hilfreich sein kann. Diesbezüglich fanden sich in der Literatur uneindeutige Befunde und verschiedene Indikationen. Eine Behandlung mit sichtbarem Licht wird für die Komedonenakne sowohl für wirkungslos (Borelli et al., 2005a) als auch für wirksam und indiziert gehalten (Edwards et al., 2002; Tzung et al., 2004). Unsere Ergebnisse gehen konform mit mehreren Studien, in denen auch nichtentzündliche Läsionen durch lichttherapeutische Behandlung als signifikant gebessert beschrieben werden, dies jedoch nicht im gleichen Ausmaß wie die deutlichere Wirkung auf die entzündlichen Effloreszenzen (Kawada et al., 2002; Papageorgiou et al., 2000). Die Wirksamkeit wird über antibakterielle Effekte auf *P. acnes* erklärt (Kawada et al., 2002).

Wie bereits in der Einleitung ausführlich dargestellt existieren mehrere Theorien auf welche Weise die lichttherapeutische Behandlung mit sichtbarem Licht auf die Haut einwirkt:

In der Gruppe um Fenyö wird die Polarisation als entscheidender Faktor postuliert, die Wirkung erfolge über Umordnungen in der Phospholipiddoppelschicht der Haut (Fenyö, 1984). Die Mehrheit der Autoren geht von einer Wirkung des sichtbaren Lichtes über Photoakzeptoren (endogene Porphyrine in *P. acnes*) mit Bildung von ROS und Veränderungen im Zellmetabolismus mit Zerstörung von *P. acnes* aus. Wobei hier aber noch unbekannte Wirkwege und Reaktionen vermutet werden.

Zu der spannenden Diskussion über die mögliche Beeinflussung der Akne vulgaris auf photodynamischem Wege trägt unsere Untersuchung wenig bei, da es sich um eine rein klinische Beobachtung handelt.

Interessant wäre weiterhin eine Studie, bei der ein direkter Vergleich zwischen der Wirksamkeit von sichtbarem Licht und sichtbarem, polarisiertem Licht erfolgt.

Es war uns wichtig neben den objektivierbaren Daten der Effloreszenzzählung auch eine globale Einschätzung von Wirksamkeit und Verträglichkeit durch die Ärztinnen und vor allem durch die Patienten zu erhalten. Deren Einschätzung deckt sich mit den Ergebnissen der statistischen Auswertung der Effloreszenzzählung. Zur überwiegend positiven Bewertung durch die Patienten passt ebenfalls, dass es nach Bestrahlungsbeginn nur einen Drop-Out (aus studienunabhängigen Gründen) gab.

Insgesamt führten 83% der Patienten die Studie zu Ende, wobei die Aussteigerquote vor Beginn der eigentlichen Behandlung am höchsten war. Mit sechs Patienten stiegen 14% der Patienten nach der Einschlussuntersuchung wieder aus, während der laufenden Lichttherapie beendete nur eine einzige Patientin die Behandlung.

Neben den Zielparametern Läsionenquantität und -qualität sowie der globalen Wirksamkeits- und Verträglichkeitseinschätzung betrachteten wir die Veränderung der psychischen Befindlichkeit unter der lichttherapeutischen Anwendung.

Forschungsschwerpunkte bezüglich der Zusammenhänge zwischen Hauterkrankung und seelischer Befindlichkeit liegen derzeit weniger auf der Betrachtung der prämorbidem Persönlichkeit der Aknepatienten, also die Frage nach einer vorbestehenden Neurotizität betreffend, sondern im Verständnis der Bewältigungsmechanismen also der Identifizierung von verschiedenen Copingstilen.

Die häufig bestehenden psychischen Beschwerden (Niedergeschlagenheit, rückzügliches Verhalten, geringes Selbstwerterleben, Ängstlichkeit u.a.) werden überwiegend als Folge der Entstellung durch die Akne verstanden.

Vergleicht man die mittleren Ausgangswerte der erfragten Items unserer Patienten mit den Werten der Patienten mit chronischen Hauterkrankungen aus Marburg, die bei der Erstellung und Einführung des verwendeten Fragebogens ausgewertet wurden (Stangier et al., 1998) ergaben sich rein deskriptiv folgende Unterschiede und Übereinstimmungen:

Skalen	Mittelwerte in unserer Untersuchung („Berliner“)	Mittelwerte der Aknepatienten bei Fragebogeneinführung („Marburger“)
Soziale Einschränkung/Vermeidung	32,7	31.0
Juckreiz-Kratz-Zirkel	16,8	16.5
Hilflosigkeit	27,1	25.1
Ängstlich-depressive Stimmung	19,6	20.9
Einschränkung der Lebensqualität	9,1	10.0
Informationssuche	10,6	11.0

Tab. 18: Ausgangs-Mittelwerte des MHF im Vergleich („Berliner“ und „Marburger“)

Bei den Patienten, die an unserer Untersuchung beteiligt waren, handelt es sich bezüglich des Beeinträchtigungsgrades um eine, mit den Aknepatienten der Entwickler des verwendeten Fragebogens, vergleichbare Patientengruppe. Überwiegend bewegen sich die Ergebnisse in ähnlichen Dimensionen und wir können von einer Patientengruppe ausgehen, die sich nicht gravierend von denen anderer Untersuchungen unterscheidet.

Insgesamt zeigten die Patienten im Verlauf der Behandlung trotz vorhandener Besserung des Hautbildes nur geringe Veränderungen bezüglich psychischer Befindlichkeit und Krankheitsverhalten.

Im Hinblick auf die Kriterien „Hilflosigkeit“, „Informationssuche“ und „Lebensqualität“ ergaben sich unabhängig von der Bestrahlungsdauer keine signifikanten Veränderungen während der Gesamtbehandlungszeit.

Das Kriterium Juckreiz-Kratz-Zirkel ist für die Akne vulgaris eher weniger relevant, es waren hier keine deutliche Veränderungen zu erwarten.

Der unverändert niedrige Wert bezüglich Informationssuche wäre möglicherweise verstehbar vor dem Hintergrund, dass die Patienten, die sich für die Studie interessiert haben, sich von ihren Dermatologen im Rahmen der Aknebehandlung und in Vorbereitung auf die Studie bereits ausreichend informiert fühlten und nicht mit einer gesteigerten Informationssuche reagierten.

Signifikante Verbesserungen über den gesamten Behandlungszeitraum wurden erreicht unter zehnminütiger Bestrahlungsdauer in den Kriterien „Soziale Einschränkung/Vermeidung“ und „ängstlich-depressive Stimmung“, ferner unter zweiminütiger Bestrahlungsdauer in den Kriterien „Juckreiz-Kratz-Zirkel“ und „ängstlich-depressive

Stimmung“. Die Verbesserung der ängstlich-depressiven Stimmung sowohl in der kurzzeitig bestrahlten Gruppe als auch in der zehn Minuten behandelten Gruppe, könnte möglicherweise zum Ausdruck bringen, dass durch die häufigen Kontakte der Patienten mit dem Praxisteam im Rahmen der Bestrahlungstermine eine unabhängig von der Bestrahlungsdauer aufgetretene Zunahme der inneren Stabilität und Sicherheit aufgetreten sein könnte.

Deutlich wird ferner, dass die psychischen Veränderungen tendenziell eher die längere Bestrahlungszeit betreffen, was z. B. auch dem angenehmen Effekt der Lichteinwirkung und des Zur-Ruhe-Kommens geschuldet sein könnte. Ein antidepressiver Effekt wie in der lichttherapeutischen Behandlung der saisonalen Depression ist eher unwahrscheinlich, da die Beleuchtungsstärke der Bioptrongeräte zu gering ist und keine streng frühmorgendliche Applikation erfolgte.

Alles in allem wird deutlich, dass bei den insgesamt gering ausgeprägten Veränderungen der psychischen Befindlichkeit während der vierwöchigen Behandlung verschiedene Fragen und Vermutungen auftauchen: Sind die leichten Verbesserungen der psychischen Befindlichkeit vor dem Hintergrund eines „Wellness-Effekts“ zu verstehen, ist möglicherweise der regelmässige Kontakt mit dem Praxisteam therapeutisch oder handelt es sich tatsächlich um durch die Verbesserung des Hautzustandes bedingte Veränderungen des Selbstbildes. Letzteres ist in Anbetracht der kurzen Gesamtbehandlungszeit von vier Wochen nicht unbedingt wahrscheinlich, hier wären weitere Untersuchungen notwendig.

Ein Rückgang der Akneeffloreszenzen scheint nicht zwangsläufig mit einer Verbesserung des Selbstwerterleben und der psychischen Befindlichkeit zu korrelieren (Aktan et al., 2000; Mulder et al., 2001; Niemeier et al., 1998). In diesem Sinne könnten auch unsere Ergebnisse verstehbar sein: Die psychischen Veränderungen sind bei unserer Untersuchung im Vergleich zum Rückgang der Effloreszenzen nur gering ausgeprägt. Es bleiben verschiedene Befunde unverstanden z.B. wieso die zwei- und zehnminütige Bestrahlung auf Angst und Depression besser wirkt als die sechsminütige Behandlung. Hier könnte eine Untersuchung mit größerer Fallzahl und Placebogruppe weitere Informationen erbringen.

In einem Fall kam es während der Lichtbehandlung zu einem unerwünschten Ereignis in Form von Hauttrockenheit insbesondere periorbital. In der Literatur hinsichtlich Studien mit sichtbarem Licht werden Nebenwirkungen als selten und gering ausgeprägt

beschrieben. Es waren Hauttrockenheit (Kawada et al., 2002; Papageorgiou et al., 2000), eine Akneverschlimmerung bei nodulozystischer Akne (Tzung et al., 2004) (dieser Schweregrad war in unserer Untersuchung von vornherein ein Ausschlusskriterium) sowie leichte, rasch rückläufige Erytheme (Meffert et al., 1990) erwähnt worden. Überwiegend fanden sich keine signifikanten Nebenwirkungen der Lichtanwendungen in vorgelegten Studien (Sigurdsson et al., 1997).

Die beschriebene Hauttrockenheit in unserer und anderen Untersuchungen könnte mit dem Infrarotanteil der Bestrahlung zusammenhängen. Durch die Erwärmung der Haut kommt es zur vermehrten Flüssigkeitsabgabe (Dover et al., 1989). Hier kann mit einem entsprechenden hydratisierenden Pflegeprodukt entgegengewirkt werden, wie es auch in dem Fall unserer Studienpatientin erfolgte. Es handelte sich nicht um eine schwere unerwünschte Wirkung, die Patientin setzte die Bestrahlung fort.

Im Hinblick auf die Patientenzahl und die Zeitdauer der Untersuchung fällt auf, dass z.B. höchstwahrscheinlich auftretende interkurrente Infekte nicht dokumentiert wurden, was als Hinweis auf eine nicht allzu sorgfältige Dokumentation von Seiten der Prüfarzte verstanden werden kann. Auch wenn ein zufällig auftretender grippaler Infekt nicht auf die Lichttherapie zurückzuführen ist, hätte dieser dennoch dokumentiert werden müssen.

4.2 Vergleich mit anderen Studien

Bei einem Vergleich unserer Ergebnisse mit anderen ähnlich konzipierten lichttherapeutischen Studien zeigt sich, dass sich die beobachteten Parameter in vergleichbaren Dimensionen veränderten:

Kawada et al. haben 26 Patienten mit milder bis mäßiger Akne fünf Wochen zweimal wöchentlich mit blauem sichtbarem Licht bestrahlt, wobei die jeweilige Bestrahlungsdauer nicht berichtet wurde. Hier ergab sich eine Reduktion der nichtentzündlichen Läsionen um 57,8% und der entzündlichen Effloreszenzen um 69,3% (Papeln) bzw. 73,3% (Pusteln) gegenüber den Ausgangswerten (Kawada et al., 2002). Beim Vergleich der absoluten Anzahl der Läsionen zeigt sich, dass Kawada et al. überwiegend Patienten mit leichter Akne behandelt hatten.

Effloreszenzentyp	Studie von Kawada et al.		unsere Untersuchung	
	Ausgangsmittelwerte	nach 5 Wochen	Ausgangsmittelwerte	nach 4 Wochen
Komedonen	22.0	9.3	54.7	40.6
Papeln	18.9	5.8	11.3	9.1
Pusteln	4.7	1.3	5.8	2.4

Tab. 19: Vergleich der Effloreszenzenabnahme (absolut) in unserer Studie und der Untersuchung von Kawada et al.

Tzung et al. untersuchten 31 taiwanesischen Aknepatienten, wobei hier auch schwerere Akneverläufe eingeschlossen waren. Die Probanden wurden zweimal wöchentlich über insgesamt vier Wochen mit blauem sichtbarem Licht behandelt, wobei sich auch in dieser Publikation leider keine Angabe über die genaue Bestrahlungszeit findet. In dieser Untersuchung wurde eine Gesichtshälfte nicht behandelt und als Kontrolle herangezogen. Es fand sich nach Behandlungsende ein Rückgang der Komedonen um ca. 30%, die entzündlichen Effloreszenzen zeigten sich um fast 60% rückläufig gegenüber der unbehandelten Gesichtshälfte. Diese zeigte kaum Veränderungen. Nur für die nodulozystische Akne ergab sich in der Untersuchung eine Verschlimmerung (Tzung et al., 2004). Diese schweren Verläufe waren in unserer Untersuchung nicht zugelassen. Tzung et al. arbeiteten mit einem Score bezüglich des Akneschweregrades und gaben keine absoluten Effloreszenzenzahlen an, weshalb ein Vergleich der absoluten Werte anhand der Veröffentlichung nicht möglich ist.

Es wäre anzumerken, dass sich die kaukasische und asiatische Haut hinsichtlich der Pigmentierung unterscheidet und die Ergebnisse von Lichttherapiestudien nicht unbedingt übertragbar sein müssen.

In den referierten Untersuchungen ergab sich eine Nachhaltigkeit der lichttherapeutischen Anwendungen. Auch einen Monat nach Bestrahlungsende konnten anhaltend gebesserte Hautbefunde dokumentiert werden. Dies spräche bei erneuter Konzeption einer Studie für weitere Untersuchungen nach Behandlungsende, um diese Effekte festzuhalten.

Unsere Ergebnisse liegen bei der anscheinend günstigsten Bestrahlungszeit von sechs Minuten im Mittelfeld der oben ausgeführten Ergebnisse. Hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien sind die Studien vergleichbar, lediglich im Bezug auf die Erlaubnis topischer Begleitmedikation waren unsere Beschränkungen geringer.

In einer weiteren Untersuchung von Papageorgiou et al. wurde Lichttherapie mit einer weißen Kaltlichtquelle, blauem Licht, rot-blauem Licht sowie die topische Applikation von Benzoylperoxid miteinander verglichen. Da die Untersuchung insgesamt über zwölf Wochen lief, stütze ich mich, um eine bessere Vergleichbarkeit mit unserer kürzeren Behandlungsdauer zu erreichen, auf die erste Zwischenuntersuchung der Patienten in dieser Studie nach vier Wochen und nicht auf das Endergebnis. Es gab keine Placebogruppe, die Ergebnisse wurden mit der Ausgangsuntersuchung und untereinander verglichen.

Nach Kaltlichtbestrahlung ergab sich keine Verbesserung der Komedonen, entzündliche Effloreszenzen waren um ca. 24% gebessert. Die Behandlung mit blauem Licht zeigte einen Rückgang der Komedonen um ca. 20%, entzündliche Läsionen lagen bei 30%. Benzoylperoxid, ein altbewährtes Aknetherapeutikum, brachte eine Hautverbesserung hinsichtlich der Komedonen um 24%, entzündliche Effloreszenzen zeigten sich um ca. 40% reduziert.

Die besten Ergebnisse ergaben sich für eine Kombination aus rot-blauem sichtbarem Licht. Hier waren die Komedonen um 25% rückläufig, entzündliche Läsionen um 50% zurückgegangen. Diese Ergebnisse liegen, bei Betrachtung ausschließlich der Vier-Wochen-Zwischenbeurteilung, unter den Ergebnissen der Sechsminutengruppe unserer Untersuchung, wobei anzumerken ist, dass die Patienten der Studie von Papageorgiou et al. überwiegend einem mittleren Akneschweregrad zuzuordnen sind, wohingegen sich in unserer Untersuchung vergleichsweise mehr Patienten mit einer leichteren Akne fanden. In absoluten Werten fanden sich bei Papageorgiou et al. eine durchschnittliche Komedonenanzahl von 121 pro Patient, Ausgangswerte für entzündliche Effloreszenzen waren durchschnittlich 37 Läsionen pro Patientin. In unserer Untersuchung waren es durchschnittlich 54.7 Komedonen und 17.1 entzündliche Läsionen.

Da sich in der Untersuchung der Gruppe um Papageorgiou bei Fortsetzung der Bestrahlung um weitere acht Wochen noch deutlich bessere Ergebnisse darstellten, könnte bei einem erneuten Studienentwurf eine längere Behandlungszeit möglicherweise eine weitere Verbesserung des Hautbildes ermöglichen.

Insgesamt decken sich unsere Ergebnisse mit den vielversprechenden Ergebnissen der Studienlage hinsichtlich phototherapeutischer Anwendung von sichtbarem Licht. Teilweise zeigen sich die Ergebnisse in unserer Untersuchung sogar den Ergebnissen in den referierten Studien überlegen, was dem Studienaufbau geschuldet sein könnte (z.B. war in unserer Untersuchung im Gegensatz zu den beschriebenen Arbeiten eine

Begleitmedikation erlaubt, wenn diese ausreichend lange gegeben wurde), möglicherweise aber auch am Faktor „Polarisation“, was der weiteren Untersuchung bedürfte, um diesbezügliche Vermutungen zu verifizieren.

Grundsätzlich ist zu sagen, dass sowohl bei der topischen als auch bei der oralen medikamentösen Aknebehandlung längere Therapiezeiträume d.h. mindestens acht bis zwölf Wochen untersucht werden, da die medikamentöse Beeinflussung der Pathophysiologie der Akne nicht kurzfristig zur Hautverbesserung führt. Es existieren Studien, die die Wirksamkeit der topischen Medikation gegeneinander untersuchen, ferner ist die Wirksamkeit in Bezug auf die Applikation eines Vehikels Gegenstand der Studien.

In Anbetracht einer großen Fülle an Untersuchungen ergibt sich eine Wirksamkeit der lokal angewandten Retinoide, wobei die Reduktion der Gesamtläsionen während einer Behandlungsdauer von zwölf Wochen zwischen 40 und 70 % beträgt. Für die alleinige Wirksamkeit der Vehikel ergibt sich eine Reduktion der Gesamtläsionen um 20 bis 30% in diesem Zeitraum (Haider et al., 2004).

Bei den topisch angewandten Antibiotika wird überwiegend die Reduktion der entzündlichen Läsionen betrachtet, welche sich in einem Ausmaß von 46 bis 85% bewegt, die Kontrollbehandlung ausschließlich mit Vehikeln führte zu einer Reduktion der Läsionen um 5 bis 42% je nach Untersuchung (Haider et al., 2004). Hier wurden Behandlungszeiträume zwischen acht und 16 Wochen betrachtet.

Um bei der topischen Behandlung den Effekt des Wirkstoffs zu prüfen, wird eine Kontrollgruppe ausschließlich mit der Trägersubstanz behandelt. Dies entspricht nicht völlig dem Placeboeffekt, da ja auch das Auftragen des Vehikels zu einer Verbesserung des Hautbildes führen könnte.

Beispielhaft möchte ich die Wirksamkeit der topischen Aknebehandlung anhand zweier Arbeiten von Glass et al. und Lookingbill et al. darstellen.

Glass et al. (1999) untersuchten 160 Patienten mit leichter und mäßiger Akne hinsichtlich der Wirksamkeit von Isotretinoin (0,05%), Erythromycin (2%), sowie einer Kombination aus beiden und einer Kontrollgruppe, die ausschließlich mit der Trägersubstanz behandelt wurde. Im Unterschied zu unserer Studie ist der Untersuchungszeitraum mit 12 Wochen deutlich länger, es war keine Begleitmedikation zugelassen.

	Kombination aus Erythromycin und Isotretinoin	Placebo	Isotretinoin	Erythromycin
Nichtentzündliche Läsionen				
Woche 4	6,51%	9,41%	6,42%	1,63%
Woche 12	18,4%	7,07%	18,49%	16,92%
Entzündliche Läsionen				
Woche 4	16,7%	-5,2%	-2,36%	24,21%
Woche 12	33,24%	9,58%	15,66%	27,71%

Tab. 20: Durchschnittliche Effloreszenzenabnahme (in Prozent) in der Untersuchung von Glass et al.

Es wird erneut deutlich, dass bei lichttherapeutischer Behandlung früher mit positiven Ergebnissen zu rechnen ist als bei medikamentöser Behandlung. Vergleicht man die durchschnittlichen Verbesserungen nach vier Wochen, hat es den Anschein, dass die Therapie mit sichtbarem Licht, wie es sich in unserer Untersuchung darstellt, eine größere Reduktion der Effloreszenzen mit sich bringt, als die Behandlung mit topischen Antibiotika oder Retinoiden oder deren Kombination. Auch im Vergleich mit den zwölf Wochen-Ergebnissen stellen sich unsere Ergebnisse besser dar. Die beschriebene Studie genügt allerdings strengeren Evidenzkriterien, was die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar macht, trotzdem in der Tendenz interessant und vielversprechend erscheint. Es wurden wie in unserer Untersuchung Patienten mit leichter und mittlerer Akne eingeschlossen, leider liegen keine absoluten Werte vor, um diesbezüglich einen genaueren Vergleich zu treffen.

In der Untersuchung von Lookingbill et al. (1997) wurden 393 Patienten mit mäßig starker Akne eingeschlossen, von denen 85 % die Studie durchliefen. Die Akneschwere der Patienten war nur geringgradig stärker ausgeprägt als in unserer Untersuchung und die Behandlung lief über elf Wochen. Es wurde die Wirksamkeit von Clindamycin, Benzoylperoxid, einer Kombination von beidem und eine Vehikelbehandlung auf ihre Wirksamkeit untersucht.

Angaben in mittlerer prozentualer Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert nach 11 Wochen, in Klammern die absoluten Werte	Entzündliche Läsionen:	Nichtentzündliche Läsionen:
Baseline	0% (28.9)	0% (58.7)
Kombination	61% (10.8)	36% (34.8)
BPO	39% (17.8)	30% (43.3)
Clindamycin	35% (17.5)	9% (48.6)
Vehikel	5% (28.0)	-11% (71.7)

Tab. 21: absolute und prozentuale Veränderungen der Läsionenanzahl in der Studie von Lookinbill et al.

Die positiven Veränderungen des Hautbildes nach der topischen Kombinationsbehandlung bewegen sich in ähnlichen Dimensionen wie in unserer Untersuchung. Auch hier gelten die vorbeschriebenen Einschränkungen hinsichtlich des Studiendesigns.

Skidmore et al. wiesen in einer sechsmonatigen Untersuchung zur Wirksamkeit subantimikrobieller Dosierung von oralem Doxycyclin bei mäßiger Akne einen Rückgang der entzündlichen Effloreszenzen um 50% nach (Placebo 30%), die nicht-entzündlichen Läsionen gingen um 53% zurück, in der Placebogruppe war ein Rückgang um 10% zu verzeichnen (Skidmore et al., 2003).

Leyden et al. konnten für die sechsmonatige Einnahme von 20µg Ethinylestradiol und 100µg Levonorgestrel bei mäßiger Akne einen Rückgang der entzündlichen Läsionen um 31,6% (Placebo 22,3%) und der Komedonen um 13% (in der Placebogruppe um 4,4%) nachweisen (Leyden et al., 2002).

Ich habe diese Studien zum Vergleich herangezogen, da hier Ein- und Ausschlusskriterien annähernd vergleichbar scheinen, wenn auch die erlaubte Begleitmedikation in unserer Arbeit sich von anderen Studien unterscheidet. Im Falle einer erneuten Planung einer Lichttherapiestudie sollte eine Begleitmedikation vermieden werden, um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen zu gewährleisten.

Insgesamt muss außerdem noch einmal betont werden, dass hier Studien aus unterschiedlichen Evidenzklassen miteinander verglichen wurden. Dies betrifft insbesondere diejenigen der publizierten Studien, die die medikamentöse Akne-

behandlung untersuchten und überwiegend strengeren Anforderungen hinsichtlich Randomisierung, Verblindung und Kontrollgruppe genügten.

Für die lichttherapeutischen Behandlungen mangelt es zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch an größer angelegten Studien, die strengeren Evidenzkriterien genügen.

Selbst bei einer durchschnittlichen Überschätzung der Ergebnisse bei nicht-verblindeten Studien um 30% lässt sich in unserer Untersuchung eine Tendenz in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit ablesen.

Die vorliegende Beobachtung ließe einen höheren Stellenwert der Lichttherapie in der Behandlung leichter und mittelschwerer Akne gerechtfertigt erscheinen, wobei weitere Untersuchungen, wie oben ausgeführt, notwendig sind.

In der Einleitung habe ich detailliert die breite Palette an derzeit verwendeten Präparaten in der medikamentösen Aknetherapie dargestellt. Es wird deutlich, dass hier ein großes und wirksames Therapieangebot für spezifische Indikationsstellungen und verschiedene Patientenbedürfnisse existiert.

Trotzdem gibt es Patienten, die mit den beschriebenen Präparaten nicht zufriedenstellend zu behandeln sind. Die Behandlung mit sichtbarem Licht erscheint als wirksame, praktikable und nebenwirkungsarme Ergänzungs- oder Alternativbehandlung für Patienten mit leichter und mittelschwerer Akne vulgaris. Im Hinblick auf die nicht unbeträchtlichen Kosten, die durch die medikamentöse Aknebehandlung entstehen, wäre die Lichttherapie außerdem von ökonomischem Interesse.

5. Zusammenfassung

Die Phototherapie mit sichtbarem Licht gilt als eine nebenwirkungsarme, effektive und auch unter ökonomischen Aspekten günstige Alternative oder Ergänzung zur systemischen und topischen medikamentösen Aknebehandlung, wobei die derzeitige Studienlage noch Fragen unbeantwortet lässt. Mit dieser multizentrischen, randomisierten Untersuchung sollte eine Abschätzung der Wirksamkeit und Dosisabhängigkeit von polarisiertem, sichtbarem Licht bei leichter bis mittelschwerer Akne vulgaris getroffen werden.

35 Patienten (11 Männer und 24 Frauen) wurden während vier Wochen, in insgesamt 20 Sitzungen, mit polarisiertem, sichtbarem Licht mit geringem Infrarotanteil bestrahlt. Ursprünglich war eine doppelt so große Fallzahl eingeplant worden, was sich jedoch durch den unerwarteten Ausstieg des Herstellers nicht realisieren ließ. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert, wobei eine Gruppe zwei Minuten, eine weitere sechs Minuten und die dritte Gruppe jeweils zehn Minuten behandelt wurde.

Bei drei ärztlichen Untersuchungen (vor Behandlungsbeginn, nach zwei Wochen und am Ende der jeweiligen Bestrahlungstherapie) wurden die Läsionen im Gesicht der Patienten nach Anzahl und Art der Effloreszenzen kategorisiert und ausgezählt. Es erfolgte eine globale Wirkungs- und Verträglichkeitsabschätzung durch Patienten und Ärzte, bei allen drei Visiten füllten die Patienten den Marburger Hautfragebogen (CSD) zur Erfassung der psychischen Befindlichkeit aus.

Die mittleren Differenzen und die mittleren prozentualen Veränderungen zeigten, dass die beiden längeren Bestrahlungszeiten (sechs und zehn Minuten) eine effektive und signifikante Abnahme sowohl der entzündlichen als auch der nichtentzündlichen Effloreszenzen bewirkten. Die größten mittleren Unterschiede stellten sich dabei in der Sechsminutengruppe dar.

Bezüglich der nichtentzündlichen Effloreszenzen (Komedonen) fand sich eine Reduktion der Mittelwerte der prozentualen Differenzen um 40%, absolut zeigten sich am Ende der Behandlung im Mittel 20 Komedonen weniger.

Für die entzündlichen Effloreszenzen ergab sich Reduktion der mittleren prozentualen Differenzen um 62%, für die absoluten Werte war ein Rückgang der Mittelwerte der Differenzen um 12 entzündliche Effloreszenzen zu verzeichnen.

In der Zehnminutengruppe zeigte sich bezüglich der Komedonen eine Reduktion der mittleren prozentualen Differenzen von 30% (absolut 11 Komedonen weniger), für die

Papeln und Pusteln ergab sich ein Rückgang der mittleren prozentualen Differenzen um 47% (absolut 8 Komedonen weniger).

Für die Zweiminutengruppe fand sich eine signifikante Verbesserung nur bei Betrachtung der prozentualen Werte der entzündlichen Effloreszenzen. Hier war eine Reduktion der mittleren prozentualen Differenzen um 32,8% zu verzeichnen.

Im Gruppenvergleich stellte sich keine signifikante Überlegenheit einer Bestrahlungsdauer dar, weshalb eine Dosisabhängigkeit mit dieser Untersuchung weder für die nichtentzündlichen noch für die entzündlichen Effloreszenzen bei Betrachtung sowohl der prozentualen als auch der absoluten Zahlenwerte nachgewiesen werden konnte. Die Sechsminutengruppe verfehlt die Signifikanz gegenüber der Zweiminutengruppe allerdings nur knapp. Hieraus könnte man einen Trend ableiten, dass die sechsminütige Behandlung günstiger und somit empfehlenswerter ist, was aber durch eine Untersuchung mit größerer Fallzahl verifiziert werden müsste.

In der Auswertung des Marburger Hautfragebogens zeigten sich nur geringe Veränderungen der psychischen Befindlichkeit im Rahmen der vierwöchigen Behandlung. Signifikante Verbesserungen stellten sich z.B. in den Kriterien „ängstlich-depressive Verstimmung“ und „Soziale Einschränkungen/ Vermeidung“ dar, wobei hier die berechneten Signifikanzen nicht ausschließlich von einer starken Abnahme der Werte, sondern eher auf geringe Standardabweichungen bei kleiner Veränderung zurückzuführen sind.

Bei der globalen Bewertung der Wirksamkeit erhielt die sechsminütige Bestrahlungsdauer von Arzt und Patient die günstigsten Bewertungen. 85,7 % der Ärzte und 78,5 % der Patienten gaben die Noten „sehr gut“ oder „gut“. Die Verträglichkeit wurde in allen Gruppen als gut oder sehr gut bewertet.

Die Behandlung mit polarisiertem, sichtbarem Licht erscheint demnach als eine wahrscheinlich wirksame, praktikable und nebenwirkungsarme Ergänzungs- oder Alternativbehandlung für Patienten mit leichter und mittelschwerer Akne vulgaris.

Zur Klärung von Nachhaltigkeit, möglicher Optimierung des Behandlungsergebnisses bei einer Behandlungsdauer von mehr als vier Wochen, zur Verifizierung der Wirkhypothesen der Polarisation sowie zur Erbringung eines Wirksamkeitsnachweises, der strengen Evidenzkriterien genügt, sind weitere Untersuchungen notwendig.

6. Abkürzungsverzeichnis

ALA	Aminolaevulinsäure
AWB	Anwendungsbeobachtung
BPO	Benzoylperoxid
CSD	Chronic-Skin-Disorder-Questionnaire
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DHT	Dihydrotestosteron
IGF	Insulin-like growth factor
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
MW	Mittelwert
P. acnes	Propionibacterium acnes
PDT	Photodynamische Therapie
PPAR	Peroxisome-proliferator-activated-receptors
ROS	Reactive oxygen species (Superoxidradikale, Wasserstoffsuperoxid, Wasserstoffradikale, Singulett-Sauerstoff)
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
UV	Ultraviolett

7. Literaturverzeichnis

- 1 Abergel RP, Meeker CA, Lam TS et al. Control of connective tissue metabolism by lasers: recent developments and future prospects. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 1142-1150.
- 2 Akamatsu H, Horio T. The possible role of reactive oxygen species generated by neutrophils in mediating acne inflammation. *Dermatology* 1998; 196: 82-85.
- 3 Aktan S, Ozmen E, Sanli B. Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. *Int J Dermatol* 2000; 39: 354-357.
- 4 Alexiades-Armenakas M. Laser-mediated photodynamic therapy. *Clin Dermatol* 2006; 24: 16-25.
- 5 Arakane K, Ryu A, Hayashi C et al. Singlet oxygen ($^1\Delta_g$) generation from coproporphyrin in *Propionibacterium acnes* on irradiation. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 223: 578-582.
- 6 Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dreno B. Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology* 2006; 212: 145-149.
- 7 Barth J. Positive Effekte der UV-Strahlung auf den menschlichen Organismus. In: Bühring M., Jung EG, eds. *UV-Biologie und Heliotherapie*. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1992: 19-23.
- 8 Berg M. Epidemiological studies of the influence of sunlight on the skin. *Photodermatol* 1989; 6: 80-84.
- 9 Borelli C, Merk K, Plewig G, Degitz K [Light, laser and PDT therapy for acne]. *Hautarzt* 2005a; 56: 1027-1032.
- 10 Borelli C, Merk K, Schaller M et al. In vivo porphyrin production by *P. acnes* in untreated acne patients and its modulation by acne treatment. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 316-319.
- 11 Borelli C, Plewig G, Degitz K [Pathophysiology of acne]. *Hautarzt* 2005b; 56: 1013-1017.
- 12 Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. *Lancet* 1998; 351: 1871-1876.
- 13 Bühring M. Heliotherapie. In: Hentschel C., eds. *Naturheilverfahren, Homöopathie und Komplementärmedizin*. Chapman and Hall, 1997: 171-183.
- 14 Bühring M, Uehleke B. Auswertung der Befragungsstudie zur Therapie mit polarisiertem Licht. 2000. Unpublished Work
- 15 Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris--the Leeds technique. *Br J Dermatol* 1984; 111: 83-92.

- 16 Carroll L, Humphreys TR. LASER-tissue interactions. *Clin Dermatol* 2006; 24: 2-7.
- 17 Chamberlain MC, Schwarzenberg SJ, Akin EU, Kurth MH. Minocycline-induced autoimmune hepatitis with subsequent cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 232-235.
- 18 Cunliffe WJ. Akne - Klinik, Differentialdiagnose, Pathogenese, Therapie. übersetzt und bearbeitet von Orfanos und Gollnick ed. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1993.
- 19 Cunliffe WJ, Goulden V. Phototherapy and acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 142: 855-856.
- 20 Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997; 36: 416-418.
- 21 Dover JS, Phillips TJ, Arndt KA. Cutaneous effects and therapeutic uses of heat with emphasis on infrared radiation. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 278-286.
- 22 Eady EA. Bacterial resistance in acne. *Dermatology* 1998; 196: 59-66.
- 23 Edwards C, Ammad S, Gonzalez M, Mills CM. The Effect of blue light phototherapy on mild to moderate acne. *Br J Dermatol* 2002; 147: 95-95.
- 24 Elman M, Lebzelter J. Light therapy in the treatment of acne vulgaris. *Dermatol Surg* 2004; 30: 139-146.
- 25 Fenyö M. Theoretical and experimental basis of biostimulation by laser irradiation. *Optics and Laser Technology* 1984; August 1984: 209-215.
- 26 Fenyö M, Mandl J, Falus A. Opposite effect of linearly polarized light on biosynthesis of interleukin-6 in a human B lymphoid cell line and peripheral human monocytes. *Cell Biol Int* 2002; 26: 265-269.
- 27 Fluhr JW, Gloor M. The antimicrobial effect of narrow-band UVB (313 nm) and UVA1 (345-440 nm) radiation in vitro. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; 13: 197-201.
- 28 Friedman DI. Medication-induced intracranial hypertension in dermatology. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 29-37.
- 29 Futsaether CM, Kjeldstad B, Johnsson A. Intracellular pH changes induced in *Propionibacterium acnes* by UVA radiation and blue light. *J Photochem Photobiol B* 1995; 31: 125-131.
- 30 Gfesser M, Worret WI. Seasonal variations in the severity of acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1996; 35: 116-117.
- 31 Glass D, Boorman GC, Stables GI, Cunliffe WJ, Goode K. A placebo-controlled clinical trial to compare a gel containing a combination of isotretinoin (0.05%)

and erythromycin (2%) with gels containing isotretinoin (0.05%) or erythromycin (2%) alone in the topical treatment of acne vulgaris. *Dermatology* 1999; 199: 242-247.

32 Gold LS. The MORE trial: effectiveness of adapalene gel 0.1% in real-world dermatology practices. *Cutis* 2006; 78: 12-18.

33 Gollnick H, Schramm M. Topical drug treatment in acne. *Dermatology* 1998; 196: 119-125.

34 Goulden V. Guidelines for the management of acne vulgaris in adolescents. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 301-313.

35 Goulden V, Glass D, Cunliffe WJ. Safety of long-term high-dose minocycline in the treatment of acne. *Br J Dermatol* 1996; 134: 693-695.

36 Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ, Ellis CN, Voorhees JJ. Psychiatric aspects of the treatment of mild to moderate facial acne. Some preliminary observations. *Int J Dermatol* 1990; 29: 719-721.

37 Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA* 2004; 292: 726-735.

38 Heymann WR. Toll-like receptors in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 691-692.

39 Hilger E, Praschak-Rieder N, Willeit M et al. [Pharmacotherapy of seasonal depression]. *Nervenarzt* 2002; 73: 22-29.

40 Hillenkamp F, Grabbe S. Licht und Haut. In: Macher E., Kolde G., Bröcker E.B., eds. *Jahrbuch der Dermatologie 1992 /1993*. Biermann Verlag, 1993: 14-29.

41 Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y et al. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 183-192.

42 Horfelt C, Funk J, Frohm-Nilsson M, Wiegleb ED, Wennberg AM. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy for treatment of facial acne vulgaris: results of a randomized, controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 608-613.

43 Hull PR, D'Arcy C. Acne, depression, and suicide. *Dermatol Clin* 2005; 23: 665-674.

44 Ishida A, Mutoh T, Ueyama T et al. Light activates the adrenal gland: timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab* 2005; 2: 297-307.

45 Jacobs MR, Appelbaum PC. Nadifloxacin: a quinolone for topical treatment of skin infections and potential for systemic use of its active isomer, WCK 771. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 1957-1966.

46 Karu T, Andreichuk T, Ryabykh T. Changes in oxidative metabolism of murine spleen following laser and superluminous diode (660-950 nm) irradiation: effects of cellular composition and radiation parameters. *Lasers Surg Med* 1993; 13: 453-462.

- 47 Karu TI, Pyatibrat LV, Afanasyeva NI. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. *Lasers Surg Med* 2005; 36: 307-314.
- 48 Karu TI, Pyatibrat LV, Kalendo GS. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. *Photochem Photobiol Sci* 2004; 3: 211-216.
- 49 Karu TI, Pyatibrat LV, Kalendo GS, Esenaliev RO. Effects of monochromatic low-intensity light and laser irradiation on adhesion of HeLa cells in vitro. *Lasers Surg Med* 1996; 18: 171-177.
- 50 Kaul P, Coupey MS. Hormonal therapy for acne in women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1998; 11: 157-159.
- 51 Kawada A, Aragane Y, Kameyama H, Sangen Y, Tezuka T. Acne phototherapy with a high-intensity, enhanced, narrow-band, blue light source: an open study and in vitro investigation. *J Dermatol Sci* 2002; 30: 129-135.
- 52 Kellett SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol* 1999; 140: 273-282.
- 53 Kertesz I, Fenyö M., Mester E., Bathory G. Hypothetical physical model for laser biostimulation. *Optics and Laser Technology* 1982; Febr. 1982: 31-32.
- 54 Kjeldstad B. Photoinactivation of *Propionibacterium acnes* by near-ultraviolet light. *Z Naturforsch [C]* 1984; 39: 300-302.
- 55 Kjeldstad B, Johnsson A. An action spectrum for blue and near ultraviolet inactivation of *Propionibacterium acnes*; with emphasis on a possible porphyrin photosensitization. *Photochem Photobiol* 1986; 43: 67-70.
- 56 Klassen AF, Newton JN, Mallon E. Measuring quality of life in people referred for specialist care of acne: comparing generic and disease-specific measures. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 229-233.
- 57 Koo J. The psychosocial impact of acne: patients' perceptions. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: S26-S30.
- 58 Krowchuk DP, Stancin T, Keskinen R et al. The psychosocial effects of acne on adolescents. *Pediatr Dermatol* 1991; 8: 332-338.
- 59 Kubasova T, Fenyö M, Somosy Z, Gazsó L, Kertesz I. Investigations on biological effect of polarized light. *Photochem Photobiol* 1988; 48: 505-509.
- 60 Kubasova T, Horvath M, Kocsis K, Fenyö M. Effect of visible light on some cellular and immune parameters. *Immunol Cell Biol* 1995; 73: 239-244.
- 61 Leyden J, Shalita A, Hordinsky M et al. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: A randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 399-409.

- 62 Leyden JJ, McGinley KJ, Vowels B. Propionibacterium acnes colonization in acne and nonacne. *Dermatology* 1998; 196: 55-58.
- 63 Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 590-595.
- 64 Lubart R, Eichler M, Lavi R, Friedman H, Shainberg A. Low-energy laser irradiation promotes cellular redox activity. *Photomed Laser Surg* 2005; 23: 3-9.
- 65 Lubart R, Friedmann H, Sinyakov M, Cohen N, Breitbart H. Changes in calcium transport in mammalian sperm mitochondria and plasma membranes caused by 780 nm irradiation. *Lasers Surg Med* 1997; 21: 493-499.
- 66 Magin P, Pond D, Smith W, Watson A. A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: diet, face-washing and sunlight. *Fam Pract* 2005; 22: 62-70.
- 67 Magin PJ, Adams J, Pond CD, Smith W. Topical and oral CAM in acne: a review of the empirical evidence and a consideration of its context. *Complement Ther Med* 2006; 14: 62-76.
- 68 Mallon E, Newton JN, Klassen A et al. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol* 1999; 140: 672-676.
- 69 Mariwalla K, Rohrer TE. Use of lasers and light-based therapies for treatment of acne vulgaris. *Lasers Surg Med* 2005; 37: 333-342.
- 70 Medenica L, Lens M. The use of polarised polychromatic non-coherent light alone as a therapy for venous leg ulceration. *J Wound Care* 2003; 12: 37-40.
- 71 Meffert H, Gaunitz K, Gutewort T, Amlong U-J. Aknetherapie mit sichtbarem Licht. *Dermatol Mon schr* 1990; 176: 597-603.
- 72 Meffert H, Scherf H-P, Sönnichsen N. Behandlung von Akne vulgaris mit sichtbarem Licht. *Dermatol Mon schr* 1987; 173: 678-679.
- 73 Mester E, Mester AF, Mester A. The biomedical effects of laser application. *Lasers Surg Med* 1985; 5: 31-39.
- 74 Mester E, Nagylucskay S, Waidelich W et al. [Effects of direct laser radiation on human lymphocytes (author's transl)]. *Arch Dermatol Res* 1978; 263: 241-245.
- 75 Meynadier J, Alirezai M. Systemic antibiotics for acne. *Dermatology* 1998; 196: 135-139.
- 76 Mills OH, Porte M, Kligman AM. Enhancement of comedogenic substances by ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* 1978; 98: 145-150.

- 77 Mulder MM, Sigurdsson V, van Zuuren EJ et al. Psychosocial impact of acne vulgaris. evaluation of the relation between a change in clinical acne severity and psychosocial state. *Dermatology* 2001; 203: 124-130.
- 78 Niemeier V, Kupfer J, Demmelbauer-Ebner M et al. Coping with acne vulgaris. Evaluation of the chronic skin disorder questionnaire in patients with acne. *Dermatology* 1998; 196: 108-115.
- 79 Nouri K, Ballard CJ. Laser therapy for acne. *Clin Dermatol* 2006; 24: 26-32.
- 80 Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 828-841.
- 81 Orfanos C.E., Garbe C. Akne, akneiforme Dermatosen und Rosazea. *Therapie der Hautkrankheiten*. Springer, 2002: 378-402.
- 82 Orfanos CE, Zouboulis CC. Oral retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. *Dermatology* 1998; 196: 140-147.
- 83 Orringer JS, Kang S, Hamilton T et al. Treatment of acne vulgaris with a pulsed dye laser: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2834-2839.
- 84 Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 142: 973-978.
- 85 Plewig G, Holland KT, Nenoff P. Clinical and bacteriological evaluation of nadifloxacin 1% cream in patients with acne vulgaris: a double-blind, phase III comparison study versus erythromycin 2% cream. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 48-55.
- 86 Plewig G, Kligman A. Akne und Rosazea. Springer Verlag, 1994.
- 87 Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS et al. Report of the Consensus Conference on Acne Classification. Washington, D.C., March 24 and 25, 1990. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 495-500.
- 88 Pollock B, Turner D, Stringer MR et al. Topical aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris: a study of clinical efficacy and mechanism of action. *Br J Dermatol* 2004; 151: 616-622.
- 89 Raab W. Lichttherapie - Geschichtlicher Überblick. *Naturheilverfahren*. Springer, 1999: 1-13.
- 90 Rafiei R, Yaghoobi R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 217-221.
- 91 Rosenfield RL, Deplewski D, Kentsis A, Ciletti N. Mechanisms of androgen induction of sebocyte differentiation. *Dermatology* 1998; 196: 43-46.

- 92 Santos MA, Belo VG, Santos G. Effectiveness of photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone in the treatment of acne vulgaris: comparative study. *Dermatol Surg* 2005; 31: 910-915.
- 93 Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 258-265.
- 94 Schlienger RG, Bircher AJ, Meier CR. Minocycline-induced lupus. A systematic review. *Dermatology* 2000; 200: 223-231.
- 95 Schnauffer H. Der Einfluss serieller UV-Therapie auf arteriellen Blutdruck, Herzfrequenz und Kalziumstoffwechsel bei Patienten mit milder Hypertonie (Dissertation) 2003.
- 96 Sigurdsson V, Knulst AC, van Weelden H. Phototherapy of acne vulgaris with visible light. *Dermatology* 1997; 194: 256-260.
- 97 Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005; 153: 395-403.
- 98 Skidmore R, Kovach R, Walker C et al. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol* 2003; 139: 459-464.
- 99 Sroka R, Schaffer M, Fuchs C et al. Effects on the mitosis of normal and tumor cells induced by light treatment of different wavelengths. *Lasers Surg Med* 1999; 25: 263-271.
- 100 Stangier U, Gieler U, Ehlers A. Entwicklung eines Fragebogens zur Krankheitsbewältigung bei Hauterkrankungen (Marburger Hautfragebogen, MHF). *Diagnostica* 1998; 44: 30-40.
- 101 Stegmann W. Behandlung des Ulcus cruris mit polarisiertem Licht. *Phlebologie und Proktologie* 1985; 14: 96-97.
- 102 Steinlechner C, Dyson M. The Effects Of Low Level Laser Therapy On The Proliferation Of Keratinocytes. *Laser Therapy* 1993; 5: 65-73.
- 103 Sturkenboom MC, Meier CR, Jick H, Stricker BH. Minocycline and lupuslike syndrome in acne patients. *Arch Intern Med* 1999; 159: 493-497.
- 104 Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr* 2005; 10: 647-663.
- 105 Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol* 2004; 22: 419-428.
- 106 Thiboutot D, Pariser DM, Egan N et al. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 242-250.

- 107 Thiboutot DM. Acne and rosacea. New and emerging therapies. *Dermatol Clin* 2000; 18: 63-71, viii.
- 108 Thielitz A, Gollnick H [Systemic acne therapy]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 366-378.
- 109 Thomas DR. Psychosocial effects of acne. *J Cutan Med Surg* 2004; 8 Suppl 4: 3-5.
- 110 Toyoda M, Morohashi M. An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology* 1998; 196: 130-134.
- 111 Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2002-2009.
- 112 Tronnier H [New possibilities of phototherapy (author's transl)]. *Z Hautkr* 1982; 57: 379-392.
- 113 Tzung TY, Wu KH, Huang ML. Blue light phototherapy in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 266-269.
- 114 Wheeland RG. Fundamental Laser Physics for the Surgeon and Laser-Tissue Interaction. *Lasers in Skin Disease*. Thieme, 1988: 1-6.
- 115 Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using methyl aminolaevulinate: a blinded, randomized, controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 969-976.
- 116 Witkowski JA, Parish LC. The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clin Dermatol* 2004; 22: 394-397.
- 117 Wolf R, Matz H, Orion E. Acne and diet. *Clin Dermatol* 2004; 22: 387-393.
- 118 Wontroba I. Der Einfluss von linear polarisiertem Licht auf Hauttemperatur, Hautwasserabgabe und sudomotorische Aktivität (Dissertation) 2005.
- 119 Wright AL, Colver GB. Tetracyclines--how safe are they? *Clin Exp Dermatol* 1988; 13: 57-61.
- 120 Yokoyama K, Sugiyama K. Influence of linearly polarized near-infrared irradiation on deformability of human stored erythrocytes. *J Clin Laser Med Surg* 2003; 21: 19-22.
- 121 Young S, Bolton P, Dyson M, Harvey W, Diamantopoulos C. Macrophage responsiveness to light therapy. *Lasers Surg Med* 1989; 9: 497-505.
- 122 Zaenglein AL, Thiboutot DM. Expert committee recommendations for acne management. *Pediatrics* 2006; 118: 1188-1199.
- 123 Zouboulis CC. Retinoids--which dermatological indications will benefit in the near future? *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 303-315.

- 124 Zouboulis CC. Moderne Aknetherapie. *Akt Dermatol* 2003a; 29: 49-57.
- 125 Zouboulis CC [Treatment of acne with antiandrogens--an evidence-based review]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003b; 1: 535-546.
- 126 Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004; 22: 360-366.
- 127 Zouboulis CC. Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2154-2156.
- 128 Zouboulis CC, Eady A, Philpott M et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005; 14: 143-152.

8. Tabellarischer Anhang

N	Bestrahlungszeit					
	2 min		6 min		10 min	
	n	%	n	%	n	%
35	9	25.7	14	40.0	12	34.3

Tab. A1: Gruppenverteilung

	N	Medikation					
		keine Angabe		nein		ja	
		n	%	n	%	n	%
2 min	9	1	11.1	4	44.4	4	44.4
6 min	14	2	14.3	4	28.6	8	57.1
10 min	12	1	8.3	2	16.7	9	75.0
gesamt	35	4	11.4	10	28.6	21	60.0

Tab. A2: Häufigkeit von Medikation

	N	Krankheitsdauer (Monate)					Aknetyp				Schweregrad			
							Akne comedonica		Akne papulopustulosa		mild		mäßig	
		n	mean	std	min	max	n	%	n	%	n	%	n	%
2 min	9	8	23.9	17.2	5	48	3	33.3	6	66.7	3	33.3	6	66.7
6 min	14	12	44.6	27.4	6	108	4	28.6	10	71.4	7	50.0	7	50.0
10 min	12	11	73.1	52.9	18	192	4	33.3	8	66.7	5	41.7	7	58.3
gesamt	35	31	49.4	40.8	5	192	11	31.4	24	68.6	15	42.9	20	57.1

Tab. A3: Krankheitsdauer, Aknetyp und Schweregrad

		Soziale Einschränkung/Vermeidung					Juckreiz-Kratz-Zirkel					Hilflosigkeit				
		n	mean	std	min	max	n	mean	std	min	max	n	mean	std	min	max
2 min	Visite 1	9	31.44	13.7	16	56	9	15.56	5.0	10	23	9	24.56	6.9	13	38
	Visite 2	9	28.78	15.5	15	56	9	13.89	4.3	10	21	9	21.22	9.1	11	38
	Visite 3	9	28.56	13.0	15	47	9	12.89	4.6	9	21	9	21.67	9.0	11	39
6 min	Visite 1	13	31.85	12.1	8	49	13	16.69	5.1	11	27	13	28.69	7.8	13	39
	Visite 2	13	30.46	11.8	5	49	13	16.08	5.9	9	28	13	26.31	6.7	13	39
	Visite 3	13	31.31	10.1	15	51	13	15.77	5.3	9	28	13	26.00	6.4	13	38
10 min	Visite 1	12	35.83	14.0	18	67	12	18.42	6.3	10	30	12	28.17	8.5	19	45
	Visite 2	11	29.00	11.7	18	61	11	17.45	7.9	9	37	11	24.73	9.8	12	44
	Visite 3	11	27.73	11.9	15	61	11	17.00	8.8	9	38	11	25.00	8.4	13	42

Tab. A4: Marburger Hautfragebogen I

		Ängstlich-depr. Stimmung					Einschränkung der Lebensqualität					Informationssuche				
		n	mean	std	min	max	n	mean	std	min	max	n	mean	std	min	max
2 min	Visite 1	9	20.67	4.3	14	27	9	8.44	2.4	6	13	9	10.11	2.4	7	14
	Visite 2	9	17.22	4.5	12	26	9	7.33	2.1	6	12	9	9.33	3.2	6	16
	Visite 3	9	17.44	3.9	13	27	9	7.33	2.2	6	12	9	9.67	3.2	6	16
6 min	Visite 1	13	18.62	5.0	9	27	13	8.15	1.7	6	11	13	9.23	2.4	6	14
	Visite 2	13	17.85	5.2	10	28	13	8.54	3.3	2	15	13	9.92	2.8	5	15
	Visite 3	13	18.38	4.7	11	28	13	9.00	2.5	6	15	13	9.38	3.3	4	14
10 min	Visite 1	12	19.50	7.5	9	34	12	10.92	5.3	6	22	12	10.83	3.7	5	16
	Visite 2	11	17.82	7.7	9	34	11	9.27	6.5	1	25	11	10.36	4.1	5	17
	Visite 3	11	16.73	8.6	8	37	11	9.82	6.1	5	25	11	10.18	3.5	4	16

Tab. A5: Marburger Hautfragebogen II

	Dauer der Erkrankung (in Jahren)					Anzahl der Monate mit Hauterkrankung pro Jahr				
	n	mean	std	min	max	n	mean	std	min	max
2 min	8	5.50	4.5	1	13	7	11.14	1.9	7	12
6 min	11	8.56	5.4	3	19	10	9.90	2.7	6	12
10 min	12	7.33	4.9	1	19	11	10.91	1.8	7	12
gesamt	31	7.30	5.0	1	19	28	10.61	2.2	6	12

Tab. A6: Erkrankungsdauer

	N	Gesicht				Hals				Hände				Arme			
		nein		ja		nein		ja		nein		ja		nein		ja	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2 min	9	1	11.1	8	88.9	4	44.4	5	55.6	9	100	0	0	8	88.9	1	11.1
6 min	13	0	0	13	100	12	92.3	1	7.7	12	92.3	1	7.7	12	92.3	1	7.7
10 min	12	0	0	12	100	4	33.3	8	66.7	11	91.7	1	8.3	10	83.3	2	16.7
gesamt	34	1	2.9	33	97.1	20	58.8	14	41.2	32	94.1	2	5.9	30	88.2	4	11.8

	Rumpf				Beine			
	nein		ja		nein		ja	
	n	%	n	%	n	%	n	%
2 min	6	66.7	3	33.3	8	88.9	1	11.1
6 min	8	61.5	5	38.5	11	84.6	2	15.4
10 min	7	58.3	5	41.7	11	91.7	1	8.3
gesamt	21	61.8	13	38.2	30	88.2	4	11.8

Tab. A7a: betroffene Regionen

	N	Gesicht				Hals			
		leicht		stark		leicht		stark	
		n	%	n	%	n	%	n	%
2 min	12	2	25.0	6	75.0	4	100	0	0
6 min	14	5	38.5	8	61.5	0	0	1	100
10 min	20	6	50.0	6	50.0	8	100	0	0
gesamt	46	13	39.4	20	60.6	12	92.3	1	7.7

Tab. A7b: Schwere der Affektion im betroffenen Bereich

		n	%
2 min	Vegetarisch	1	11.1
	Fleisch	7	77.8
	Ausgewogen	4	44.4
	Fast-Food	0	0.0
	keine Gedanken	3	33.3
	Kalorienarm	0	0.0
	Alternative	1	11.1
6 min	Vegetarisch	2	14.3
	Fleisch	6	42.9
	Ausgewogen	7	50.0
	Fast-Food	0	0.0
	keine Gedanken	5	35.7
	Kalorienarm	3	21.4
	Alternative	0	0.0
10 min	Vegetarisch	2	16.7
	Fleisch	9	75.0
	Ausgewogen	7	58.3
	Fast-Food	0	0.0
	keine Gedanken	3	25.0
	Kalorienarm	3	25.0
	Alternative	0	0.0
gesamt	Vegetarisch	5	14.3
	Fleisch	22	62.9
	Ausgewogen	18	51.4
	Fast-Food	0	0.0
	keine Gedanken	11	31.4
	Kalorienarm	6	17.1
	Alternative	1	2.9

Tab. A8a: Ernährungsweise

	n	mean	std	min	max
2 min	7	2.6	2.1	1	6
6 min	6	3.8	2.1	1	6
10 min	9	2.1	1.1	1	4
gesamt	22	2.8	1.9	1	6

Tab. A8b: Häufigkeit des wöchentlichen Fleischkonsum

	N	Brot, Reis, Nudeln, Müsli					Gemüse					Butter, Öle				
		n	mean	std	min	max	n	mean	std	min	max	n	mean	std	min	max
2 min	9	8	4.4	0.7	3	5	9	2.8	0.7	2	4	9	2.1	1.3	1	4
6 min	13	13	4.5	1.2	1	5	13	3.2	1.1	1	5	13	2.5	1.6	1	5
10 min	12	12	4.2	1.3	1	5	12	3.5	1.2	1	5	12	2.3	1.2	1	5
gesamt	34	33	4.3	1.1	1	5	34	3.2	1.1	1	5	34	2.4	1.3	1	5

	Obst					süße Nahrungsmittel				
	n	mean	std	min	max	n	mean	std	min	max
2 min	9	3.2	1.3	1	5	9	3.7	1.7	1	5
6 min	13	2.7	1.3	0	5	12	2.3	1.3	1	5
10 min	12	3.8	1.4	1	5	12	2.3	1.3	1	5
gesamt	34	3.2	1.4	0	5	33	2.7	1.5	1	5

Tab. A8c: Stellenwert verschiedener Nahrungsmittel

		n	%
2 min	Nikotin	3	33.3
	Alkohol	1	11.1
	andere Drogen	0	0.0
6 min	Nikotin	2	14.3
	Alkohol	2	14.3
	andere Drogen	0	0.0
10 min	Nikotin	0	0.0
	Alkohol	3	25.0
	andere Drogen	1	8.3
gesamt	Nikotin	5	14.3
	Alkohol	6	17.1
	andere Drogen	1	2.9

Tab. A9a: Gebrauch von Nikotin, Alkohol, Drogen

	N	Zigaretten					
		6		6-15		15-30	
		n	%	n	%	n	%
2 min	3	1	33.3	1	33.3	1	33.3
6 min	2	0	0	2	100.0	0	0
gesamt	5	1	20.0	3	60.0	1	20.0

Tab. A9b: Tabakkonsum

				N	Beurteilung							
					sehr gut		gut		befriedigend		schlecht	
					n	%	n	%	n	%	n	%
2 min	Arzt	Verträglichkeit	Visite 2	9	4	44.4	5	55.6	0	0	0	0
			Visite 3	9	4	44.4	4	44.4	1	11.1	0	0
		Wirksamkeit	Visite 2	9	0	0	3	33.3	4	44.4	2	22.2
			Visite 3	9	1	11.1	3	33.3	4	44.4	1	11.1
	Patient	Verträglichkeit	Visite 2	9	3	33.3	6	66.7	0	0	0	0
			Visite 3	9	3	33.3	6	66.7	0	0	0	0
		Wirksamkeit	Visite 2	9	0	0	3	33.3	3	33.3	3	33.3
			Visite 3	9	1	11.1	3	33.3	3	33.3	2	22.2
				N	Beurteilung							
					sehr gut		gut		befriedigend		schlecht	
					n	%	n	%	n	%	n	%
6 min	Arzt	Verträglichkeit	Visite 2	14	10	71.4	4	28.6	0	0	0	0
			Visite 3	14	10	71.4	3	21.4	1	7.1	0	0
		Wirksamkeit	Visite 2	14	1	7.1	5	35.7	8	57.1	0	0
			Visite 3	14	5	35.7	7	50.0	2	14.3	0	0
	Patient	Verträglichkeit	Visite 2	14	8	57.1	5	35.7	1	7.1	0	0
			Visite 3	14	10	71.4	3	21.4	1	7.1	0	0
		Wirksamkeit	Visite 2	14	1	7.1	4	28.6	8	57.1	1	7.1
			Visite 3	14	4	28.6	7	50.0	1	7.1	2	14.3
				N	Beurteilung							
					sehr gut		gut		befriedigend		schlecht	
					n	%	n	%	n	%	n	%
10 min	Arzt	Verträglichkeit	Visite 2	12	6	50.0	4	33.3	2	16.7	0	0
			Visite 3	12	5	41.7	5	41.7	2	16.7	0	0
		Wirksamkeit	Visite 2	12	0	0	6	50.0	6	50.0	0	0
			Visite 3	12	1	8.3	6	50.0	4	33.3	1	8.3
	Patient	Verträglichkeit	Visite 2	12	5	41.7	6	50.0	1	8.3	0	0
			Visite 3	12	5	41.7	7	58.3	0	0	0	0
		Wirksamkeit	Visite 2	12	0	0	5	41.7	7	58.3	0	0
			Visite 3	12	1	8.3	5	41.7	4	33.3	2	16.7

Tab. A10: Beurteilung von Verträglichkeit und Wirksamkeit

9. Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Malte Bühring für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Möglichkeit in seiner Abteilung zu promovieren bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Dr. med. Bernhard Uehleke von der Abteilung für Naturheilkunde der FU Berlin für die fachliche Beratung und Betreuung, für interessante Anregungen und Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Für die statistische Auswertung und die geduldige Klärung verschiedener Fragestellungen bedanke ich mich ganz herzlich bei Frau Dr. Heike Wöhling.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich während der Erstellung der Dissertation moralisch unterstützten und somit zum Gelingen beigetragen haben.

Ein Dankeschön auch an meine Freundin und Kollegin Christa Köning für die gegenseitige Unterstützung bei der Studienbetreuung und viele kreative Diskussionen.

Anfänglich wurde die Studie von der Schweizer Firma Bioptron gefördert, wobei es im Verlauf unerwartet zu einem Ausstieg des Unternehmens aus dem Projekt kam.

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

“Ich, Bettina Sträter, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Untersuchung der Wirksamkeit der seriellen Anwendung von polarisiertem, sichtbarem Licht bei leichter bis mittelschwerer Akne vulgaris in Abhängigkeit von unterschiedlichen Expositionszeiten, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift