

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

Dissertation

**Multizentrische Beobachtungsstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit  
der Behandlung mit polarisiertem Licht (mittels Bioptron Lampe) bei Ulcus  
cruris in Abhängigkeit von der Expositionsdauer**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christa Köning  
aus Köln

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

Datum der Promotion: 14.06.2009

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Ziel der Beobachtungsstudie</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Das Ulcus cruris venosum</b>	<b>6</b>
1.2.1 Prävalenz	6
1.2.2 Klinische Manifestation	7
1.2.3 Folgen des Ulcus cruris	7
1.2.4 Differentialdiagnosen	8
<b>1.3 Pathophysiologie</b>	<b>9</b>
1.3.1 Anatomie des Beinvenen	9
1.3.2 Entstehung der chronisch venösen Insuffizienz	10
1.3.3 Entstehung des Ulcus cruris venosum	11
<b>1.4 Diagnostik</b>	<b>12</b>
1.4.1 cw-Dopplersonographie	13
1.4.2 Duplexsonographie	13
1.4.3 Quantitative Funktionsuntersuchungen	13
1.4.4 Phlebographie	14
<b>1.5 Therapie des Ulcus cruris</b>	<b>14</b>
1.5.1 Allgemeinmaßnahmen	14
1.5.2 Kompression	15
1.5.3 Chirurgie	16
1.5.4 Wundbehandlung	17
<b>1.6 Licht und Laser</b>	<b>20</b>
1.6.1 Geschichte der Heliotherapie	20
1.6.2 Ultraviolette Strahlung	21
1.6.3 Ultraschall	21
1.6.4 Physiologische und biologische Grundlagen von Strahlung	21
1.6.5 Lichtabsorption	23
1.6.6 Laser	24
1.6.7 Eigenschaften des Lasers und des Lichtes	24
<b>1.7 Laserlicht und Wundheilung</b>	<b>26</b>
1.7.1 Experimentell	26
1.7.2 Klinische Studie mit Laserlicht	27
<b>1.8 Sichtbares Licht</b>	<b>28</b>
1.8.1 Experimentell	28
1.8.2 Klinische Studien mit polarisiertem Licht	30
<b>1.9 Schmerz</b>	<b>32</b>
<b>2 Patienten und Methoden</b>	<b>33</b>
<b>2.1 Studiendesign und Randomisierung</b>	<b>33</b>
<b>2.2 Patienten</b>	<b>34</b>
<b>2.3 Bioptron-Lichttherapiegerät</b>	<b>34</b>
<b>2.4 Methodik und Durchführung</b>	<b>35</b>
2.4.1 Studienablauf	35
2.4.2 Datenerfassung	36
<b>2.5 Unerwünschte Ereignisse</b>	<b>37</b>
2.5.1 Definition und Bewertung von unerwünschten Ereignissen	37
2.5.2 Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	39
<b>2.6 Biometrie und Statistik</b>	<b>39</b>

<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>41</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientengut .....</b>	<b>41</b>
3.1.1	Demographische Daten.....	41
3.1.2	Krankenvorgeschichte .....	42
3.1.3	Begleitmedikation.....	44
3.1.4	Studienabbrüche und unerwünschte Ereignisse.....	45
<b>3.2</b>	<b>Ulcusflächen und Ulcusradien.....</b>	<b>46</b>
3.2.1	tägliche Radiusreduktion .....	47
3.2.2	Abheilung der Ulcera cruris in Abhängigkeit von der Ulcusgrösse .....	49
<b>3.3</b>	<b>Schmerzintensität des Ulcus cruris.....</b>	<b>50</b>
<b>3.4</b>	<b>Wunddokumentation .....</b>	<b>52</b>
<b>3.5</b>	<b>Globale Beurteilung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit.....</b>	<b>54</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>55</b>
4.1	Schlussfolgerung.....	62
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>66</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Ziel der Beobachtungsstudie

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Anwendung von polarisiertem Licht bei *Ulcus cruris venosum* und dessen Verträglichkeit und Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Expositionsdauer.

Chronische *Ulcerata* sind ein schwerwiegendes sozial ökonomisches Problem, führen zu häufigen Arztbesuchen und zahlreichen Behandlungen. Die Patienten werden durch die Erkrankung häufig invalidisiert und leiden an einer starken Einschränkung der Lebensqualität. Wir haben uns in dieser Arbeit für die Behandlung des *Ulcus cruris venosum* entschieden, da es die größte Gruppe der Beinulcera ausmacht (Callam et al. 1987 a).

Anhand von klinischen Erfahrungsberichten finden sich einige Hinweise darauf, dass polarisiertes Licht zur Förderung der Wundheilung beiträgt (Bühning, Uehleke 2000). Erste Studien zum klinischen Einsatz von polarisiertem Licht fanden in den 80iger Jahren in Ungarn statt. In diesen Untersuchungen ließ sich eine Modulation der zellulären und humoralen Abwehr nachweisen (Fenyö 1984).

Sichtbares polarisiertes Licht wird bei zahlreichen Indikationen angewendet, z.B. Neurodermitis, Dekubitus, Arthrose, Akne vulgaris, Wirbelsäulensyndrom und *Ulcus cruris venosum* (Bühning, Uehleke 2000). Die Bestrahlung mit polarisiertem Licht ist eine einfach zu handhabende und nicht-invasive Therapie. Die Lichttherapie wird als begleitende Therapie eingesetzt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand einer Beobachtungsstudie festzustellen, wie sich das *Ulcus cruris* unter regelmäßiger Bestrahlung mit polarisiertem Licht unter verschiedenen Expositionszeiten verhält, und ob sich aufgrund dessen eine sinnvolle und optimale Behandlungszeit formulieren lässt.

Darüber hinaus sollte das Schmerzerleben in dem betroffenen Bein unter Behandlung überprüft werden. Insgesamt berichten dreiviertel aller Patienten über Schmerzen in den Beinen, was eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeutet (Valencia et al. 2001).

## **1.2 Das Ulcus cruris venosum**

Unter einem Ulcus cruris venosum versteht man einen Substanzdefekt in pathologisch verändertem Gewebe des Unterschenkels, infolge einer chronisch venösen Insuffizienz (Bergan et al. 2006).

Das Ulcus cruris ist eine häufige Erkrankung, die im Volksmund auch als „offene Beine“ bekannt ist. In der Mitte des 19. Jahrhunderts sahen einige Autoren noch die Varizen als Folge der Beinulcera an. 1852 schrieb „Jousseume“, die Ulcera der Gliedmassen bedingen durch die von ihnen verursachte Irritation fast stets Varizen der Umgebung. Fünfzig Jahre später, um die Jahrhundertwende, beschrieb Remy den Zusammenhang folgendermaßen: „heute zweifelt niemand daran, dass die Ulcera eine Folge der Varizen sind“ (Bassi 1972).

### **1.2.1 Prävalenz**

Die Prävalenz des Ulcus cruris wird mit etwa 1 % angegeben (Bergan et al. 2006). Sie steigt mit zunehmendem Alter und betrifft vorwiegend Frauen (Valencia et al. 2001) mit einem Verhältnis von circa 3:1 in einem Alter von 70-79 Jahren (Callam et al. 1987 a). Der Erkrankungsgipfel liegt in einem Alter von 60-80 Jahren (Valencia et al. 2001). Das Vorkommen der Erkrankung ist bei den 70 jährigen Frauen rund 10mal häufiger als bei den 30- bis 40 jährigen Frauen (Callam et al 1987 a). In einer schwedischen Studie benötigten 4-5 % der über 80ig Jährigen medizinische Hilfe aufgrund eines venösen Ulcus (Margolis et al. 1999). Es ist jedoch nicht als Erkrankung des hohen Alters anzusehen, denn in 22 % der Fälle treten Beingeschwüre, ca. 2/3 davon venös bedingt, bereits vor dem 40. Lebensjahr auf (Callam et al. 1987 a). Geschätzte Kosten für die Ulcus cruris Behandlung in Schweden liegen bei circa 25 Millionen Dollar pro Jahr. In den USA kalkuliert man den jährlichen Verlust von Arbeitstagen, bedingt durch Beinulcera, auf 2.000.000 Werkzeuge. In einer Erhebung in Boston sagten 42 % der Patienten mit Beinulcera, die zur dieser Zeit keiner Tätigkeit nachgingen, dass ihre Erkrankung der Hauptgrund sei, warum sie sich dafür entschieden hätten, ihre Arbeit zu beenden. Die Patienten, die einer Arbeit nachgingen, gaben an, dass die Erkrankung ihre Arbeit deutlich einschränke (Phillips 1994).

Wenn man die chronischen Ulcera insgesamt betrachtet, stellt das Ulcus cruris venosum mit 57-80 % die häufigste Ursache nicht spontan abheilender Wunden dar. Den zweithöchsten Anteil tragen die arteriellen Ulcera mit circa 10-25 %. In 5-12 % der Ulcus cruris Fälle besteht eine Diabetes mellitus Erkrankung (Valencia et al. 2001). Zu den selteneren Ursachen gehören

Trauma, infektiöse Erkrankungen, immunologische Erkrankungen oder Druck (Nelzen et al. 1994).

Die Rezidivrate des Ulcus cruris liegt sehr hoch und beträgt circa 67 % (Callam et al. 1987 a).

### **1.2.2 Klinische Manifestation**

Venöse Ulcera sind das Ergebnis einer venösen Insuffizienz (Angle, Bergan 1997). Die chronisch venöse Insuffizienz wird nach Widmer in drei Grade eingeteilt:

Grad I Corona paraplantaris phlebectatica, subfasziales Stauungsödem

Grad II Epi- und subfasziales Ödem, Lipodermatosklerose, Hämosiderose der Haut, Atrophie blanche

Grad III florides oder abgeheiltes Ulcus cruris (Orfanos 2002).

Die frühen klinischen Anzeichen der chronisch venösen Insuffizienz sind perimalleoläre Venen, die als Corona phlebectatica paraplantaris bezeichnet werden. Es besteht zusätzlich ein mildes perimalleoläres Ödem. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer stärkeren Ausbildung des Ödems, teilweise bis zur Unterschenkelmitte. Durch Hämosiderinablagerungen in der Haut, von ins Gewebe übertretenden Erythrozyten, kommt es zu bräunlichen Pigmentierungen. Es kommt zu einer Induration des subkutanen Fettgewebes im Sinne einer Lipodermatosklerose. Zur Geschwürsbildung kommt es meistens oberhalb des medialen Fußknöchels, wobei eine winzige, oberflächliche Beinverletzung auf der kranken Haut als Auslöser zur Ausbildung eines Geschwürs ausreichen kann. Es kann auch zu einer primären Geschwürsbildung im lateralen Knöchelbereich kommen. In schwerwiegenden Fällen kommt es zu einem kompletten Verlust intakter Haut im unteren Drittel des Unterschenkels (Rieger, Wuppermann 1998). Venöse Ulcera können einzeln oder multipel auftreten. Der Wundrand ist meist irregulär und kann flach oder leicht angehoben sein (Valencia et al 2001).

### **1.2.3 Folgen des Ulcus cruris**

Bei längerer Erkrankungsdauer, entsteht das arthrogene Stauungssyndrom, durch eine schmerzbedingte Schonhaltung des Fußes in Plantarflexion. Anfangs reversibel, kann es ohne physikalische Behandlung in ein irreversibles Stadium übergehen. Durch Wegfall der Beweglichkeit im Sprunggelenk, ist die Muskel-Gelenk-Pumpe nicht mehr funktionsfähig.

Dadurch kommt es zu einem verminderten venösen Abfluss der unteren Extremität (Rieger, Wuppermann 1998).

Die oft starke Besiedlung der Ulcera mit Bakterien ist zunächst ohne klinische Bedeutung. Bei Störung der Mischflora und Virulenz der Bakterien kommt es zu einer deutlichen Verschlechterung und Vergrößerung des Geschwürs, mit Exsudationen, eitrigen Belegen und unangenehmer Geruchsbildung. Am häufigsten handelt es sich um Pseudomonaden und Staphylokokkus aureus. Auch Escherichia coli oder Staphylokokkus epidermidis können der Auslöser einer Infektion sein; alle Erreger können zu einer ausgeprägten Infektion mit Fieber, bis hin zum septischen Krankheitsbild führen, und benötigen dann den Einsatz systemischer Antibiotika (Coerper et al. 1995).

Als weitere Komplikation muss die hohe Sensibilisierungsrate der Ulcera crurum Patienten Erwähnung finden, die zu schwerwiegenden Kontaktdermatitiden führen kann. Etwa 43 % der Ulcus cruris Patienten zeigen eine Sensibilisierung auf verschiedene Emulgatoren (Pasche-Koo et al. 1994).

#### **1.2.4 Differentialdiagnosen**

Andere häufige Ursachen, die zu dem Auftreten von Ulcera führen, sind die arterielle Verschlusskrankheit und die neuropathischen Ulcera. Zum Teil sind die Ursachen auch multifaktoriell. Bei Vorliegen einer arteriellen Verschlusskrankheit treten die Ulcera weiter distal auf, und entstehen häufig über Knochenvorsprüngen. Ihr Wundrand ist meistens wie ausgestanzt. Ein erniedrigter Knöchel-Arm-Index spricht für eine schwere arterielle Verschlusskrankheit. Neuropathische Ulcera sind häufig mit Taubheitsgefühlen, Brennen der Fußsohle und Parästhesien vergesellschaftet. Die Ursache der Neuropathie ist am häufigsten der Diabetes mellitus. Lokalisiert sind die Ulcera an Stellen, die Druck ausgesetzt sind, das betrifft vor allem den Fußbereich (Valencia et al. 2001). Deshalb benötigen diese Patienten besonderes Schuhwerk, um jegliche Druckstellen zu vermeiden.

Infektiöse Ursachen sind in die Differentialdiagnostik mit einzubeziehen. Bei akuten oder chronischen Ulcera, die nicht in das typische Bild passen, sollte bei Nichtheilen eine Untersuchung auf Pilze und atypische Mykobakterien erfolgen. Besonders immunsupprimierte Patienten sind für atypische Erreger prädestiniert. Eine Neoplasie sollte bei Nicht-Heilen einer Ulceration mit Hilfe einer Hautbiopsie ausgeschlossen werden (Valencia et al. 2001).

## **1.3 Pathophysiologie**

### **1.3.1 Anatomie des Beinvenen**

Die Venen des Beines werden anatomisch und funktionell in epifasziale, subfasziale Venen sowie in Perforansvenen eingeteilt. Das retikuläre Venensystem gehört zu den epifaszialen Venen, und bildet ein weit verzweigtes Netz klappenloser Seitenäste.

Die epifaszial verlaufenden Venen sind in die Subkutis eingebettet. Zu den epifaszialen Venen gehören die Vena saphena magna und die Vena saphena parva, die als „Stammvenen“ bezeichnet werden. Sie besitzen im Gegensatz zu den tiefen Venen eine dickere muskuläre Wand. Die Vena saphena magna entspringt dem medialen Venenbogen des Fußrückens und verläuft ventral des Innenknöchels an der medialen Tibiakante nach kranial, an der Innenseite des Oberschenkels entlang, bis zur Mündung in die Vena femoralis communis in der Leiste. Die Vena saphena parva geht aus dem lateralen Schenkel des Fußrückenbogens hervor, verläuft dorsal des Außenknöchels, über die Mitte der Wade nach kranial, und mündet in sehr variabler Höhe oberhalb des Kniegelenkspaltes in die Vena poplitea.

Die subfaszialen Venen verlaufen zwischen den Muskeln, und innerhalb derselben Gefäßscheide wie die gleichnamigen Arterien. Am Unterschenkel sind die Venen meist paarig angelegt. Aus dem Zusammenfluss der drei Venensysteme des Unterschenkels, den Venae tibiales anteriores, den Venae tibiales posteriores und den Venae fibulares entsteht die Vena poplitea. Die Vena poplitea nimmt außerdem noch die Muskelvenen der Unterschenkelmuskulatur und die Vena saphena parva auf. Sie kann gedoppelt oder auch dreiteilig sein. Im Adduktorenkanal geht sie in die Vena femoralis superficialis über. Nach Einmündung der Vena femoralis profunda und der Vena saphena magna bildet sich die Vena femoralis communis im Leistenbereich. Im Bereich des Leistenkanals geht sie in die Beckenvene über.

Von klinischer Relevanz sind die Perforansvenen. Sie verbinden die epi- und subfaszialen Venen. Der Blutfluss wird durch die Venenklappen von außen nach innen gerichtet. Es gibt zahlreiche Perforansvenen. Auf einer vertikalen Linie des Unterschenkels, einen fingerbreit hinter dem Innenknöchel, auch Linton-Straße genannt, befinden sich vier klinisch wichtige Perforansvenen. Von distal beginnend findet man zuerst die Cockett I-III Venen, dann die Sherman-Perforansvene sowie die Boyd-Perforansvene am proximalen Unterschenkel. An der Medialseite des Oberschenkels liegt die Dodd-Perforansvene, als direkte Verbindung zwischen

der Vena saphena magna und dem tiefen System. Zwei wichtige Perforansvenen der Vena saphena parva befinden sich auf der lateralen Seite des Unterschenkels entlang der Achillessehne; die Bassi-Perforansvene und die 12 cm-Perforansvene (Salzmann 2001).

Das venöse System sorgt für den Rücktransport des Blutes zum Herzen. Der Rückfluss aus den Beinvenen wird hauptsächlich durch die Muskelpumpe und die Venenklappen gewährleistet. Auch die Atmung sorgt für einen Rücktransport des Blutes zum rechten Herzen. Durch Inspiration, die einen negativen intrathorakalen Druck erzeugt, entsteht eine Sogwirkung, die zu einem venösen Fluss Richtung Herz sorgt. Diese Wirkung wirkt vorwiegend im Rumpfbereich und reicht peripher nicht aus. Im Stehen beträgt der Druck in den Beinvenen im Knöchelbereich etwa 80-90 mm Hg. Eine normale Muskelpumpe ist in der Lage, einen Druck größer als 100 mm Hg aufzubauen. In der Muskelsystole kommt es zur Erhöhung des intravasalen Druckes der tiefen Venen und damit zum Abstrom des Blutes. Die Venenklappen schließen sich, um einen retrograden Fluss und eine Übertragung des Druckes auf das oberflächliche System zu verhindern. In der Muskeldiastole fällt der Druck intravasal normalerweise auf 0-10 mm Hg, die Venenklappen öffnen sich und es kommt zu einem Blutfluss vom epifaszialem zum subfaszialem System. Die Venenklappen garantieren einen zentral gerichteten Blutfluss entgegen der Schwerkraft. Ohne Integrität der Klappen und ohne eine intakte Muskelpumpe kommt es zu einem Rückfluss (Valencia et al. 2001).

### **1.3.2 Entstehung der chronisch venösen Insuffizienz**

Die Ursache, die zur chronisch venösen Insuffizienz führt, ist die venöse Hypertonie (Coerper et al. 1995). Sie entsteht durch eine Venenklappeninsuffizienz, durch eine venöse Abflussbehinderung und/oder durch eine insuffiziente Muskel-Gelenk-Pumpe. Die Klappeninsuffizienz kann das oberflächliche, das tiefe und/oder das Perforanssystem betreffen (Valencia et al. 2001). Die venöse Insuffizienz kann alleine auf dem Boden einer Perforansinsuffizienz oder einer Insuffizienz der Stammvenen entstehen, wobei diese beiden häufig kombiniert sind. Häufig besteht jedoch eine Schädigung mit Insuffizienz des tiefen Venensystems (Angle, Bergan 1997).

Die primäre Klappeninsuffizienz entsteht aufgrund einer angeborenen Schwäche der Venenwand. Eine erworbene Insuffizienz, entsteht nach einer tiefen Beinvenenthrombose, durch entzündliche Umbauprozesse und Fibrosierung der Klappen und Venenwand. Zur venösen Abflussbehinderung kommt es am häufigsten nach tiefer Beinvenenthrombose (Angle, Bergan

1997). Andere Ursachen für eine Abflussbehinderung kann eine Kompression im Beckenbereich durch Schwangerschaft oder Tumoren sein, sowie ein Beckenvenensporn an der Einmündungsstelle der Vena iliaca communis zur Vena cava inferior. Selten können auch arterio-venöse Shunts im Beckenbereich auftreten (Orfanos 2002). Chronische Muskel- und Gelenkerkrankungen können durch eine eingeschränkte Muskel-Gelenk-Pumpe zu einer chronisch venösen Insuffizienz führen (Valencia et al. 2001).

### **1.3.3 Entstehung des Ulcus cruris venosum**

Obwohl es offensichtlich ist, dass die venöse Insuffizienz als Ursache dem Ulcus cruris zugrunde liegt, sind die exakten pathogenetischen Mechanismen noch nicht eindeutig verstanden und sehr komplex. Es wurden mehrere Hypothesen zur Entstehung des Ulcus cruris aufgestellt.

Die „ambulatorische venöse Hypertonie“ bedingt die Entstehung eines Ulcus cruris. Der Begriff „ambulatorische venöse Hypertonie“ beinhaltet erstens die Erhöhung des intravasalen Venendruckes und zweitens eine unzureichende Druckreduktion im Abstromgebiet durch die Muskel-Gelenk-Pumpe. Die Muskel-Gelenk-Pumpe ist nicht mehr oder nur minimal in der Lage, den venösen Druck zu senken (Valencia et al 2001). Somit kommt es zur Übertragung hoher ambulatorischer Drücke bis in die oberflächlichen Hautvenen und Venolen. Das führt zur Erweiterung und Deformierung der Kapillaren. Vergrößerte interendotheliale Poren begünstigen einen vermehrten Übertritt von Flüssigkeit, Fibrinogen und anderen Makromolekülen ins Interstitium (Falanga, Eaglstein 1993) (Burnand et al 1981). Es entsteht ein Ödem und die vermehrt anfallende interstitielle Flüssigkeit wird kompensatorisch durch das Lymphsystem drainiert, was zur Überlastung des Lymphsystems führt. Das Ödem erschwert die Diffusion und führt damit zu einer schlechteren Versorgung des Gewebes (Westerhof 1992). Weiterhin kommt es durch Umwandlung des Fibrinogens zu Fibrinablagerung im Gewebe und zur Bildung perikapillärer Fibrinmanschetten. Es wird vermutet, dass diese den Austausch von Nährstoffen und Sauerstoff im Gewebe behindern und damit zu Hypoxie und Ulceration führen (Burnand et al 1982). Perikapilläre Fibrinmanschetten wurden histologisch am Rand von venösen Ulcera beschrieben (Vanscheidt et al. 1990). Die Schlussfolgerung, sie wirkten als physikalische Barriere für die Sauerstoffdiffusion (Coleridge Smith et al. 1988), wird jedoch angezweifelt. In transkutanen Sauerstoffmessungen konnte nachgewiesen werden, dass der Sauerstoffpartialdruckwert in einem venös erkrankten Bein in horizontaler Lage und unter Bewegung rasch ansteigt im Vergleich zu dem Sauerstoffpartialdruckwert im stehenden Bein (Westerhof 1992).

Durch die venöse Hypertonie kommt es zu einem verminderten Druckgradienten zwischen arteriellem und venösem System. Das führt zu einer reduzierten Flussgeschwindigkeit im Kapillarbett, was anhand einer Hypothese zu einem Verstopfen der Kapillaren durch weiße Blutzellen führt. Durch die verschlechterte Perfusion mit folgender Ischämie setzen die weißen Blutzellen proteolytische Enzyme, freie Radikale und Cytokine frei, die wiederum zu einer erhöhten Permeabilität der Kapillaren und zu weiteren Gewebsschäden führt (Coleridge Smith et al 1988). Für diese Hypothese spricht der Nachweis anderer Untersucher einer vermehrten Akkumulation von weißen Blutzellen in der Mikrozirkulation des herabhängenden Beines eines Postthrombotikers im Vergleich zu einem Venengesunden (Thomas et al 1988). Histologisch zeigen sich vermehrt Leukozyten in Kapillaren in dermatoliposklerotischer Haut im Vergleich zu gesunder Haut (Vanscheidt et al 1990). Zusätzlich zur Störung der Kapillarpermeabilität besteht also auch eine Störung der Kapillarperfusion.

Die „trap“ Hypothese von Falanga und Eaglstein geht davon aus, dass Wachstumsfaktoren und andere wichtige Stoffe zur Förderung von Reparationsprozessen durch das vermehrte Fibrin und andere Makromoleküle in der Dermis gebunden werden und damit zur Wundheilung nicht ausreichend zur Verfügung stehen (Falanga, Eaglstein 1993). Das Wundmilieu bei venösen Ulcera ist feindlich oder nicht förderlich hinsichtlich des Reparationsprozesses. Sie zeigten, dass Wundflüssigkeit von venösen Ulcera nicht stimulierend, sondern im Gegenteil inhibierend auf die in vitro Proliferation von Zellen ist. Wundflüssigkeit von frischen Wunden dagegen führen zu einer Proliferationssteigerung der in-vitro Zellen (Falanga, Eaglstein 1993). Es handelt sich damit um multiple Mechanismen, die zur schlechten Versorgungssituation der Haut bei der chronisch venösen Insuffizienz führen.

## **1.4 Diagnostik**

Eine gründliche Diagnostik stellt die Grundlage einer jeden phlebologischen Therapie dar. Das diagnostische Ziel bei der chronisch venösen Insuffizienz ist es, die insuffizienten Venenabschnitte genau zu identifizieren, um diese ausschalten zu können.

### **1.4.1 cw-Dopplersonographie**

Die cw-Dopplersonographie ist eine nicht-invasive, rasch durchführbare Methode zur Untersuchung des venösen Rückstroms. Venöse Verschlüsse und Insuffizienzen der oberflächlichen Venen sind mittels der Dopplersonographie durch einen erfahrenen Untersucher

darstellbar. Die Dopplersonographie ist weniger zuverlässig bei der Erfassung von partiell verschließenden Thromben der tiefen Venen. Die Dopplersonographie ist durch Bestimmung des Knöchelarteriendrucks ein geeignetes Mittel zur Feststellung einer arteriellen Verschlusskrankheit und damit eine wichtige Methode zur differentialdiagnostischen Abklärung eines Ulcus cruris (Strauss 1998).

### **1.4.2 Duplexsonographie**

In den letzten Jahren ist die Duplexsonographie zu einem Standardverfahren in der phlebologischen Diagnostik geworden. Sie verbindet die morphologische Information durch das sonographische Schnittbild mit der funktionellen Information durch die Dopplersonographie. Der Untersucher ist in der Lage den Durchmesser von Arterien und Venen, die Flussgeschwindigkeit, venöse Refluxes und thrombotische Gefäßverschlüsse festzustellen. Im Gegensatz zur Dopplersonographie können pathologische Strukturen wie komprimierende Tumoren oder Zysten, als venöse Abflussbehinderung, in der Umgebung erkannt werden (Rabe 2003).

### **1.4.3 Quantitative Funktionsuntersuchungen**

Eine Aussage über den Grad der chronisch venösen Insuffizienz und über die voraussichtliche Besserung durch die geplante Therapie, geben die quantitativen Funktionsuntersuchungen. Bei der Phlebodynamometrie handelt es sich um eine blutige Venendruckmessung. Eine Fußrückenvene wird punktiert und über einen Druckwandler wird der Venendruck während eines standardisierten Bewegungsprogrammes gemessen. Die Höhe des Druckabfalls in den Venen gibt Auskunft über das Ausmaß der ambulatorisch venösen Hypertonie (Rabe 2003). Bei der Photoplethysmographie wird die Reflexion von in die Haut eingestrahlt Infrarotlicht mittels Messsonde registriert. Die Menge des reflektierten Lichtes ist abhängig von der Füllung des kutanen Venengeflechts. Durch Betätigung der Wadenmuskelpumpe kommt es zur Entleerung der Venen und damit zur messbaren Zunahme der Reflexion. Während der Ruhephase füllen sich die Venen wieder auf. Beim Vorliegen von insuffizienten Venenabschnitten ist die Wiederauffüllungszeit verkürzt. Die genaue Zuordnung der insuffizienten Abschnitte ist mit dieser Untersuchung nicht möglich (Rabe 2003).

### **1.4.4 Phlebographie**

Die Phlebographie ist ein invasives diagnostisches Verfahren zur Darstellung der Venenmorphologie. Sie wird nur bei speziellen Fragestellungen eingesetzt und dann meistens

vor invasiver Therapie, oder wenn die Duplexsonographie keine eindeutigen Aussagen zulässt. Die ascendierende Pressphlebographie, 1973 von Hach eingeführt, lässt eine umfassende Beurteilung der tiefen Leitvenen sowie den wichtigsten epifaszialen Venen zu. Das Kontrastmittel wird in eine Fußrückenvene injiziert. Durch externe Kompression oberhalb des Knöchels flutet das Kontrastmittel über die tiefen Venen ab. Durch Pressversuche schließen sich die Venenklappen und das Kontrastmittel wird manuell in die verschiedenen Gefäßregionen dirigiert. Auf diese Weise ist eine subtile Abbildung der subfaszialen Venen möglich. Die morphologischen Verhältnisse beim postthrombotischen Syndrom sind durch die ascendierende Pressphlebographie gut darstellbar. Die Darstellbarkeit von Kollateralkreisläufen und von noch erhaltenen Klappen ist möglich. Vor chirurgischen Eingriffen gilt es, die insuffizienten Kommunikationen mit dem tiefen Venensystem zu lokalisieren, sowie die Strömungsbedingungen in den tiefen Leitvenen aufzuzeigen. Als Kontraindikation der Phlebographie gelten Kontrastmittelunverträglichkeiten, schwere Allgemeinerkrankungen, ausgeprägtes Lymphödem, Schwangerschaft sowie fehlende therapeutische Konsequenzen (Hach-Wunderle, Hach 2003).

## **1.5 Therapie des Ulcus cruris**

Das Ulcus cruris venosum benötigt eine Kombinationstherapie aus Kompressions-, Lokal- und systemischer Therapie (Peschen et al. 1996). Kausal muss die chirurgische Sanierung des erkrankten Venensystems im Vordergrund stehen, um die insuffizienten Venenabschnitte operativ auszuschalten und damit die venöse Hypertonie zu reduzieren. Weitere Ziele der Therapie des Ulcus cruris venosum sind die Ödemreduktion, die Schmerzlinderung, das Abheilen des Ulcus, Verbesserung der Lipodermatosklerose und die Prävention eines Wiederauftretens (Valencia et al 2001).

### **1.5.1 Allgemeinmaßnahmen**

Zu den Allgemeinmaßnahmen gehören Anstreben des Idealgewichtes, Entstauungsübungen mit Aktivierung der Muskel-Gelenk-Pumpe, nächtliche Hochlagerung der unteren Extremität, das Vermeiden von längerem Stehen und Sitzen. Die physikalische Therapie umfasst ein intensives kontrolliertes Gehtraining, die manuelle Lymphdrainage und die krankengymnastische Mobilisierung, unter besonderer Beachtung der Sprunggelenksbeweglichkeit (Hach et al. 1983).

Wegen der hohen Rezidivrate des Ulcus cruris muss der Patient in eine regelmäßige ärztliche Routine eingebunden werden (Angle, Bergan 1997). Anbahnende Dekompensationszeichen oder eintretende Komplikationen können auf diese Weise schnellstmöglich behandelt werden. Eine

konsequente Kompressionsbehandlung mittels Kompressionsstrümpfen oder Verbänden ist notwendig und schützt die betroffene Extremität vor Mikrotraumen (Angle, Bergan 1997) (Westerhof 1992). Der Patient muss über die Allgemeinmaßnahmen zur Verbesserung seiner Situation aufgeklärt werden (Angle, Bergan 1997).

### **1.5.2 Kompression**

Die Basis der konservativen Therapie bildet die Kompressionsbehandlung (Valencia et al. 2001) (Mollard 1994). Es hat sich gezeigt, dass vor allem durch die kontinuierliche Kompressionsbehandlung, die abhängig ist von der Compliance des Patienten, die Abheilungsrate des Ulcus cruris beschleunigt ist. Allein mittels der mechanischen Behandlung kommt es zu weniger Rezidiven und die Intervalle zwischen den Rezidiven werden verlängert (Valencia et al. 2001). Durch die mechanische Kompression kommt es zu einer Erhöhung des Gewebe- und Ödemdruckes. Dadurch wird die Rückresorption im venösen Schenkel der Kapillaren verbessert und das Ödem kann resorbiert werden. Funktionsfähige Klappen nähern sich durch die Verkleinerung des venösen Gefäßdurchmessers an und werden suffizienter. Außerdem kommt es zu einer Beschleunigung des Blutflusses und damit zur Verbesserung der Blutviskosität. Phlebographisch und dopplersonographisch wurde gezeigt, dass der Reflux in den tiefen Venen unter Kompressionsbehandlung geringer ist, als ohne Kompression (Christopoulos et al. 1988). Es sind zahlreiche Behandlungsregimes mit dem Ziel der effektivsten Kompression entworfen worden. In einer Studie, die verschiedene Kompressionsbehandlungen vergleicht, hat sich gezeigt, dass weniger der Verband oder das Material, sondern die regelmäßige und richtige Anwendung der Kompression zum Therapieerfolg führt. Allerdings zeigte sich, dass ein hoher Kompressionsdruck effektiver sei, als ein niedriger (Fletcher et al. 1997). Die Behandlung wird in zwei Phasen eingeteilt. In der ersten Phase steht die Reduzierung des Ödems im Vordergrund. Meistens werden unelastische rigide Verbände benutzt, die einen hohen Arbeitsdruck und einen niedrigen Ruhedruck garantieren. Kurzzugbinden sind im Gegensatz zu den Langzugbinden aufgrund Ihrer geringeren Elastizität vorzuziehen. Durch korrekte Anlage wird dem Austritt intravasaler Flüssigkeit ins Gewebe entgegengewirkt und es kann zur Rückresorption des bestehenden Ödems kommen (Kunimoto 1999). Nach Abheilen eines Ulcus cruris beginnt die zweite Phase, in der es um die Erhaltung des erreichten Zustandes geht. Elastische Materialien, wie angepasste Kompressionsstrümpfe oder Langzugbinden sollten, um ein Ulcusrezidiv zu vermeiden, für den Rest des Lebens getragen werden. Man teilt sie in vier Klassen ein, abhängig von dem Druck, den sie im Fesselbereich ausüben. Klasse I übt einen Knöcheldruck von 20-30 mm Hg aus und wird bei Varizen und leichten Ödemen eingesetzt. Die zweite Klasse erreicht

einen Druck von 30-40 mm Hg und ist bei moderater venöser Insuffizienz und etwas stärkerem Ödem indiziert. Die Klasse III (40-50 mm Hg) und Klasse IV (circa 60 mm Hg) Kompression sollte bei schweren Ödemen, bei schwerer venöser Insuffizienz oder Elephantiasis eingesetzt werden (Nelson 1996).

Die apparative intermittierende Kompressionstherapie wird ebenfalls zur Ödemreduktion eingesetzt. Das System besteht aus mehrkammerigen oder einkammerigen pneumatischen Manschetten, die das Bein abwechselnd durch die luftgefüllte Manschette komprimiert und druckentlastet, und damit eine Gelenkmuskelpumpe simuliert (Falanga, Eaglstein 1988). Zu den Kontraindikationen der Kompressionsbehandlung gehören die periphere arterielle Verschlusskrankheit und die dekompensierte Herzinsuffizienz (Callam et al. 1987 b).

Es stellt sich die Frage bei welchen Patienten man mit alleiniger Kompressionstherapie erfolgreich behandeln kann, und bei welchen Patienten der Einsatz alternativer Therapien sinnvoll und notwendig ist. In einer Studie wurde nach Risikofaktoren gesucht, die mit dem Nicht-Heilen eines Ulcus unter alleiniger Kompressionsbehandlung in Verbindung gebracht werden. Zu diesen Faktoren gehören große Wundflächen, lange Dauer des Ulcus, venöses Stripping oder Ligationen in der Anamnese, Hüft- oder Knieersatzoperationen, Knöchel-Arm-Index kleiner als 0,8 und mehr als 50 % Fibrin auf der Wundoberfläche. Wenn diese Risikofaktoren vorliegen, könnten diese Patienten demnach von einer alternativen Therapiewahl profitieren (Margolis et al. 1999).

### **1.5.3 Chirurgie**

#### **1.5.3.1 Venenchirurgie**

In neueren Untersuchungen wurde gezeigt, dass ein nicht unerheblicher Anteil der Beinulcera durch alleinige epifasziale Veneninsuffizienz oder epifasziale Veneninsuffizienz in Kombination mit einer Insuffizienz der Perforansvenen entsteht. Bei Intaktheit des tiefen Venensystems sollten diese Patienten mit chirurgischen Maßnahmen, wie Venenstripping, behandelt werden (Angle, Bergan 1997) (Klein-Weigel et al. 2002). Die Ausschaltung der epifaszialen Refluxkomponente ohne zusätzliche Perforansunterbindung reicht häufig aus, denn es zeigte sich in den postoperativen Untersuchungen, dass sich die Perforansfunktion spontan normalisierte. Die Unterbindung der Perforansvenen ist nur bei eindeutig hierauf zu beziehenden Symptomen

und dopplersonographisch nachweisbaren großen Refluxvolumina mit Auffüllung von Seitenästen indiziert (Klein-Weigel et al. 2002).

Bei dem Nachweis einer tiefen Veneninsuffizienz führt die Saphena-ausschaltung und die Perforansdissektion nicht zu einer Verbesserung der Situation (Klein-Weigel et al. 2002). Je ausgedehnter der Schaden innerhalb der tiefen Venen ist, desto größer ist die Rezidivquote eines Ulcus cruris, trotz chirurgischer Maßnahmen (Nachbur et al. 1994).

### **1.5.3.2 Ulcus-Chirurgie**

Bei großen Ulcerationen kommt die Hauttransplantation zur Behandlung in Frage und kann zu einer schnelleren Abheilung führen. Die Wunde muss vorher gründlich gereinigt werden, im Sinne einer Nekrosektomie (Angle, Bergan 1997).

Durch die paratibiale Fasziotomie kann in schweren Fällen eine lokale Drainageverbesserung erreicht werden. Man vermutet, dass es durch die Spaltung der Faszie zu einer Drucksenkung kommt. Ihre Indikation beschränkt sich auf das resistente Ulcus cruris venosum (Rieger, Wuppermann 1998).

### **1.5.4 Wundbehandlung**

Neben der wesentlichen Therapie, der Kompression, ist es die Aufgabe der Wundbehandlung eine ungestörte Wundheilung zu ermöglichen. Dazu gehört die Schaffung eines feuchten Wundmilieus, der Schutz vor physikalischen Belastungen, Verwendung hypoallergener Materialien und die Schaffung sauberer Wundverhältnisse durch chirurgisches, mechanisches, chemisches oder autolytisches Debridement (Valencia et al. 2001). Die vollständige Exzision aller Nekrosen und fibrosierter Anteile gilt als Voraussetzung für den Beginn der Wundheilung (Coerper et al. 1995). Nachteilig sind dabei die entstehenden Verletzungen des Granulationsgewebes oder die Eröffnung arterieller Gefäße, als Öffnungspforte für Bakterien (Westerhof 1992). Auch durch mechanisches Debridement kommt es zur Verletzung frischen Epithels- und Granulationsgewebes, deshalb sollte dies nur in der Reinigungsphase des Ulcus cruris eingesetzt werden. Schonender ist die autolytische Reinigung des Ulcus cruris. Erreicht wird sie durch den Einsatz bionsynthetischer Verbandsmaterialien. Durch die Ansammlung von Wundflüssigkeit können lysosomale Enzyme Fibrin und andere Glykoproteine abbauen. Ein positiver Effekt durch den lokalen Einsatz proteolytischer Enzyme ist bislang nicht bewiesen und nicht selten können Irritationen der gesunden umgebenden Haut ausgelöst werden. So genannte „Wundheilmittel“ wie Zink, Dexpanthenol, sollten nicht unkritisch angewendet werden.

Systemische Unverträglichkeitsreaktionen, Hautirritationen und Kontaktsensibilisierung sprechen, bei nicht gesichertem Nachweis klinischer Wirksamkeit dieser Substanzen, gegen ihren Einsatz (Auböck 1994).

#### **1.5.4.1 Verbände**

Heutzutage kommen biosynthetische Verbände, Hydrokolloide, in der Ulcus cruris Behandlung zum Einsatz. Sie bestehen aus absorbierenden Mikrogranula, die in ein hydrophobes Polymergerüst eingebettet sind. Die Hydrokolloidverbände sind semipermeabel, haften selbständig, sind wasserabweisend und haben eine lange Tragedauer. Die Vorteile einer Semiokklusion mit biosynthetischen Verbänden gegenüber anderen Verbandsmaterialien entstehen durch die Bildung und Konstanthaltung eines feuchten Wundmilieus (Auböck 1994). Im Vergleich zu luftgetrockneten Wunden hat sich gezeigt, dass mit Folien bedeckte Wunden schneller epithelisieren (Hinman, Maibach 1963). Durch Ansammlung von lytischen Enzymen in der Wundflüssigkeit kommt zu einem autolytischen Debridement nekrotischen Gewebes, das im Vergleich zum mechanischen Debridement weniger traumatisierend für das Granulationsgewebe ist (Rubin et al. 1990). Befürchtungen, dass es zu erhöhter Infektionsrate unter Okklusion kommt, konnten nicht bestätigt werden (Sedlarik 1995).

#### **1.5.4.2 Antibiotika**

Als Komplikation des Ulcus cruris gilt die Wundinfektion. Während die reine Anwesenheit von Keimen zunächst physiologisch ist, spricht man von einer manifesten Infektion bei dem Vorhandensein klinischer Symptome wie Rötung, Überwärmung, Schwellung und eventuell Schmerz der umgebenden Haut. Es kann bis zur systemischen Infektion mit Fieber, Lymphknotenschwellung und sogar Sepsis kommen. In jedem Fall gilt es bei einer manifesten Infektion mit systemischen Antibiotika zu behandeln (Auböck 1994). Die systemische antibiotische Behandlung führt nicht zu einer verbesserten Abheilungsrate per se, und sollte deshalb nur bei klinischer Infektion des Ulcus cruris zum Einsatz kommen (Valencia et al. 2001).

Der Einsatz von lokalen Antibiotika hat heutzutage eigentlich keine Indikation mehr (Westerhof 1992). Erstens ist eine ausreichende Wirkung in lokaler Applikation nicht nachgewiesen, und

zweitens befürchtet man die Resistenzentwicklung von Mikroorganismen zu induzieren (Westerhof 1992) (Angle, Bergan 1997).

#### **1.5.4.3 Wachstumsfaktoren**

Wachstumsfaktoren und Zytokine sind einer der entscheidenden Mediatoren, die einen geordneten Ablauf der Heilung steuern. Chronische Wunden sind durch eine geringe Konzentration von Wachstumsfaktoren charakterisiert. Durch die lokale Applikation von Wachstumsfaktoren könnte der Mangel an endogenen Wachstumsfaktoren ausgeglichen werden. Durch die Stimulation von Mitose und Angiogenese soll die Wundheilung gefördert werden (Coerper et al. 1995). Bei diabetischen Ulcera scheint durch den Einsatz lokal applizierter thrombozytärer Wachstumsfaktoren die Wundheilung beschleunigt, die Fallzahlen in diesen Studien sind allerdings klein. Ob es bei venösen Ulcera ebenfalls zu einer verbesserten Wundheilung durch die Anwendung lokaler Wachstumsfaktoren kommt, gilt es noch nachzuweisen (Valencia et al. 2001).

#### **1.5.4.4 Systemische Therapie**

Die systemische Pharmakotherapie kann als begleitendes Therapieverfahren zur Kompressionsbehandlung eingesetzt werden. Die meisten Medikamente setzen an einzelnen oder mehreren Faktoren an, die in der Pathophysiologie des Ulcus cruris eine Rolle spielen.

Pentoxifyllin als Rheologikum wird in den Studien widersprüchlich diskutiert. Es soll die Leukozytenadhäsion an das vaskuläre Endothel verringern, eine fibrinolytische und antithrombotische Wirkung haben (Valencia et al. 2001). Über eine verbesserte Mikrozirkulation erhofft man sich ein schnelleres Abheilen der Ulcera (Angelides 1989).

Stanozolol, ein Medikament mit fibrinolytischer Wirkung, soll hinsichtlich der Lipodermatosklerose bei einigen Patienten zu einer Verbesserung der Induration und der Schmerzen geführt haben (Burnand et al. 1980). Bis jetzt ist jedoch nicht belegt, ob es zu einer Verbesserung der Abheilungsrate von Ulcera in lipodermatosklerotisch veränderter Haut führt. Seltene aber gefürchtete Nebenwirkungen sind die Hepatitis und das hepatozelluläre Karzinom (Soe et al. 1992).

## **1.6 Licht und Laser**

### **1.6.1 Geschichte der Heliotherapie**

Die Behandlung mit Licht in der Medizin wurde bereits in der Antike praktiziert. Die Griechen glaubten, dass das Sonnenlicht die Gesundheit stärke und Heilungsprozesse fördere. Im Mittelalter versuchte man mittels Sonnenlicht die Pest zu behandeln, und im späten neunzehnten Jahrhundert benutzte man die Bestrahlung mit ultraviolettem Licht, um die kutane Tuberkulose zu therapieren. Heutzutage ist die Lichtbehandlung, auch Photo- oder Heliotherapie genannt, in mehreren Gebieten etabliert und es wird weiter geforscht. Biologische Funktionen bei Tier und Mensch werden durch Licht beeinflusst. Der Tag-Nachtrhythmus wird über Hormone durch den circadianen Lichtverlauf beeinflusst. Erkrankungen wie die Psoriasis, die Hyperbilirubinämie und die Akne vulgaris werden seit längerer Zeit mit der Lichttherapie behandelt (Basford 1995).

### **1.6.2 Ultraviolette Strahlung**

Ultraviolette Strahlung wurde als künstliche Lichtquelle am Anfang des 20. Jahrhunderts eingeführt. An Zellkulturen und in Tierexperimenten untersuchte man, ob die Wundheilung durch ultraviolettes Licht beeinflusst werden könne. Man glaubte, es stimuliere die Zellproliferation, erhöhe den Blutfluss in den dermalen Kapillaren und fördere das Wunddebridement. Der Einsatz von ultravioletter C-Strahlung zeigte in einer Studie mit antibiotikaresistenten Keimen einen bakteriziden Effekt (Thai et al. 2002). Bei der Anwendung von ultraviolettem Licht, besonders bei der ultravioletten C- Strahlung, besteht jedoch das Risiko einer Induktion von Hautkrebs. Bei dem Nachweis multiresistenter Keime in einer Wunde und unzureichendem Behandlungserfolg durch die antibiotische Therapie könnte die Lichtbehandlung mit ultravioletter C Strahlung als Begleittherapie erfolgreich sein. Die Applikationsdauer und optimale Dosierung muss in weiteren Studien noch geprüft werden (Thai et al. 2002).

In einer weiteren Studie zeigte sich eine kurzzeitige Verbesserung der Hautdurchblutung und der Gewebshypoxie unter der Behandlung mit ultraviolettem Licht. Nach kurzer Zeit kam es jedoch zu der gegenteiligen Wirkung mit Verschlechterung des Sauerstoffgehalts der bestrahlten Haut (Dodd et al. 1989).

### **1.6.3 Ultraschall**

Der Einsatz von Ultraschallwellen zur Förderung der Wundheilung wird untersucht. Im Vergleich zu einer Placebogruppe konnte eine bessere Abheilungsrate von Ulcera crurum unter Ultraschall-Applikation erzielt werden. Der Effekt ist nicht eindeutig geklärt. Die Stimulation von Fibroblasten und Makrophagen sowie eine bakterizide Wirkung soll durch Ultraschallanwendung erreicht werden (Peschen et al. 1997).

### **1.6.4 Physiologische und biologische Grundlagen von Strahlung**

Die menschliche Haut ist äußeren Umwelteinflüssen ständig ausgesetzt. Licht spielt dabei eine wesentliche Rolle, entweder als Strahlung durch die Sonne, oder in Form von künstlichen Lichtquellen. Im medizinischen Bereich werden verschiedene Arten von Strahlung angewendet. Man kann sie in ionische und nicht-ionische Strahlung einteilen. Strahlen sind elektromagnetische Wellen mit einem bestimmten Energiegehalt. Die Wellenlänge definiert die Farbe des Lichtes. Der Energiegehalt einer Strahlung verhält sich umgekehrt proportional zur Wellenlänge. Je kürzer also die Wellenlänge, desto höher der Energiegehalt der Strahlung. Die Eindringtiefe von Strahlen in die Haut ist sehr unterschiedlich und abhängig von der

Wellenlänge. Ultraviolett-B Strahlung wird zu 80 % in der Hornschicht der Haut absorbiert und 10 % ihrer Strahlung gelangen bis in die Lederhaut. Infrarotlicht wird dagegen nur zu 30 % in der obersten Schicht absorbiert und es gelangen 60 % bis in die Lederhaut; und 15 % sogar bis in die Unterhaut. Sichtbares Licht erreicht zu 80 % die Oberhaut, zu etwa 70 % die Lederhaut und zu etwa 5 % die Unterhaut (Raab 2007).

Der Wellenlängenbereich von Infrarot liegt zwischen 770 und 12.000 nm. Der nahe Infrarotbereich reicht bis 1000 nm. Das tiefe Eindringen des Infrarotlichtes in die Unterhaut verursacht das Gefühl der Wärme. Infrarot vermag die Effekte anderer Strahlung an der Haut zu verstärken. Beim Sonnenbaden z.B. kann die schädigende Wirkung von Ultraviolett-Licht durch Infrarotwellen verstärkt werden und ein Strahlenergthem tritt dadurch rascher auf.

Sichtbares Licht liegt zwischen 400 und 700 nm. Dabei durchdringen die Wellen des Rotlichtbereiches um 750 nm die Oberhaut am besten und erreichen die Lederhaut mit dem prozentual größten Anteil im Vergleich zu anderer Strahlung. Strahlen mit geringerer sowie größerer Wellenlänge werden durch die Oberhaut stärker absorbiert (Raab 2007).

Das Spektrum elektromagnetischer Wellen wird aufgrund seiner Eigenschaften in unterschiedliche Wellenbereiche zerlegt (Wheeland 1988).

Art der Strahlung	Wellenlänge
Kosmische Strahlung	0.00001 nm
Gammastrahlung	0.1 nm
Ultraviolette Strahlung	10 nm – 100 nm
Sichtbares Licht	400 nm – 700 nm
-violett	430 nm
-blau	490 nm
-grün	530 nm
-gelb	577 nm
-orange	590 nm
-rot	630 nm
Infrarot	770 nm – 12.000 nm
Mikrowellen	1.0 cm
Radiowellen	100 cm

Tabelle 1: Elektromagnetisches Spektrum (Wheeland 1988)

### 1.6.5 Lichtabsorption

Wenn Licht absorbiert wird kommt es zu einer Folgereaktion in dem absorbierenden Gewebe. Der Reaktionspartner des Lichtes nimmt die Strahlung auf und erfährt hierdurch selbst eine Veränderung oder überträgt die aufgenommene Energie auf andere Bausteine im Gewebe, die nun ihrerseits eine Veränderung erfahren. Dieser Effekt wird auch Biomodulation genannt (Raab 2007). Der primäre Photorezeptor, der das Lichtsignal empfängt, ist noch nicht eindeutig identifiziert. Am ehesten handelt es sich um Zytochrome innerhalb der mitochondrialen Atmungskette, sowie mitochondriale Enzyme, Flavine und Porphyrine (Sroka et al. 1999). Man nimmt an, dass durch Lichtinduktion der primäre Photorezeptor eine physikalische oder chemische Veränderung seiner Moleküle erfährt und dadurch ein weiteres Signal, nun unabhängig vom Photosignal agierend, zum Zellkern oder anderen Zellkompartimenten weitergeleitet wird. Dies löst wiederum eine Kaskade von biochemischen Reaktionen innerhalb des Zytoplasmas und in der Zellmembran aus. Festgestellte Veränderungen des intrazellulären pH-Wertes und der ATP-Synthese unter Lichtbehandlung könnte die Annahme, dass die primäre Wirkung des Lichtes auf der Beeinflussung der mitochondrialen Atmungskette beruht, bestätigen (Karu et al. 1996). Da biomodulierende Effekte in einem weiten spektralen Feld auftreten, nimmt

man an, dass mehrere unterschiedliche Chromophoren als Photorezeptoren dienen (Sroka et al 1999). Anzeichen dafür, dass es durch Lichtbehandlung zur Beeinflussung von Prozessen vermittelt über die Zellmembran kommt, gibt eine Studie, die mit Niedrig-Energielaser makrophagen-ähnliche Zellen bestrahlte und eine Verstärkung der Membranpermeabilität gegenüber Kalziumionen beobachtete (Young et al. 1989).

### **1.6.6 Laser**

Laser werden seit den 60iger Jahren in der Medizin vielfältig eingesetzt. Einerseits werden sie für chirurgische Eingriffe genutzt, aber auch für photodynamische Therapien und zur Wundheilung. Großes Interesse hat der Einsatz der Niedrig-Energielaser gewonnen. Der Einsatz des Niedrig-Energielasers wird vor allem bei chronischen Wunden, zur Schmerzreduktion und zur Modulation der Zellfunktion eingesetzt. Anhand von experimentellen Untersuchungen gibt es zahlreiche Hinweise für die positive Wirkung des Niedrig-Energielasers, jedoch ist die klinische Brauch- und Wirksamkeit nicht hundertprozentig etabliert (Basford 1995).

Die heutzutage angewendeten Niedrig-Energielaser wie Gallium aluminum arsenide oder Gallium arsenide liegen in einem Wellenbereich zwischen 820 nm und 904 nm. Die Bestrahlungsstärke liegt beim Niedrig-Energielaser zwischen 1-4 Joule/cm<sup>2</sup>, diese Stärke hat sich in früheren Untersuchungen etabliert (Basford 1995) (Mester et al. 1971) (Lubart et al. 1992). Höhere Bestrahlungsstärken zeigen einen inhibierenden Effekt auf das Wachstum (Mester et al. 1971). Im Bereich von 20 Joule/cm<sup>2</sup> zeigte sich in einer Studie von Sroka ein Abfall der Mitoserate aller bestrahlten Zellreihen, verglichen mit Kontrollgruppen (Sroka et al 1999).

### **1.6.7 Eigenschaften des Lasers und des Lichtes**

In mehreren Studien wurde untersucht, welche Eigenschaften des Lichtes für die photobiologischen Reaktionen verantwortlich sind. Ein Großteil dieser Untersuchungen wurde mit Laserlicht durchgeführt. Die Eigenschaften des Laserlichtes sind die Polarisation, die Monochromasie und die Kohärenz, auf die wir nun genauer eingehen werden.

#### **1.6.7.1 Polarisation**

Wenn eine Strahlung linear polarisiert ist, schwingen alle Vektoren des elektromagnetischen Feldes in der gleichen Ebene (Hillenkamp, Grabbe 1993). Dem Polarisationsgrad des Lichtes schreibt man unter anderem die biomodulierenden Effekte des Laserlichtes zu. Experimentelle

Studien weisen daraufhin, dass polarisiertes Licht im Vergleich zu diffusem Licht eine stärkere immunmodulierende Wirkung ausübt (Kubasova et al. 1995). In einer weiteren Untersuchung zeigte sich, dass es abhängig vom Polarisationsgrad des Lichtes zu einer quantitativen Erhöhung der negativen Oberflächenladungen auf der bestrahlten Zelloberfläche von menschlichen Fibroblasten kommt (Young et al. 1989). Der Vergleich zwischen stark polarisiertem und gering polarisiertem Licht und dessen Wirkung auf makrophagen-ähnliche Zellen, erbrachte eine höhere Wachstumsfaktorenfreisetzung der Zellen, die mit stark polarisiertem Licht bestrahlt wurden (Young et al. 1989). Die Bestrahlung menschlicher Lymphozyten mit einer polarisierten Lichtquelle konnte 80 % der Wirkung von Laserlicht erzielen. Die Eigenschaft der Polarisation scheint für die Wirkung dieser Lichtquelle verantwortlich, denn die Lymphozyten, die in dieser Studie mit unpolarisiertem Licht bestrahlt wurden zeigten keinerlei Wirkung (Mester et al. 1978).

#### **1.6.7.2 Wellenlänge/Monochromasie**

Monochromatische Strahlung bedeutet, dass die Strahlung auf einen sehr engen Wellenlängenbereich oder sogar nur auf eine Wellenlänge beschränkt ist, wie es vor allem bei Lasern üblich ist (Hillenkamp, Grabbe 1993). Die Wellenlänge spielt eine wichtige Rolle in der Lichtinduktion. Jeder Zellbestandteil besitzt ein eigenes Absorptionsspektrum und absorbiert demnach nur bestimmte Wellenlängenbereiche. Abhängig von der Wellenlänge können entweder stimulierende oder inhibitorische Effekte in der Zelle erzeugt werden. Es konnte gezeigt werden, dass wenn der emittierte Wellenlängenbereich mit dem Absorptionsspektrum von Zytochromen oder Porphyrinen in der Zelle korrespondiert, es zu einer stimulierenden Antwort innerhalb der Zelle kommt. Beim Einsatz von Wellenlängen, die weniger absorbiert werden, kommt es zu einer verminderten Zellantwort (Sroka et al. 1999). Am wahrscheinlichsten basiert die Wirkung des Lichtes auf einer Stimulation der zellulären Atmungskette über endogene Zytochrome und Porphyrine (Lubart et al. 1992) (Sroka et al. 1999). Die Wirkung einer Photo- oder Lasertherapie ist demnach abhängig von den eingesetzten Wellenlängen (Basford 1995).

### **1.6.7.3 Kohärenz**

Unter Kohärenz versteht man, dass alle Wellen im Takt schwingen, das heißt sie schwingen örtlich und zeitlich synchron (Hillenkamp, Grabbe 1993). Eine besondere Wirkung der Kohärenz konnte experimentell nicht festgestellt werden. Kohärentes Laserlicht im Vergleich zu nichtkohärentem Licht zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Beeinflussung biologischer Prozesse (Bertoloni et al. 1993) (Basford 1995).

## **1.7 Laserlicht und Wundheilung**

### **1.7.1 Experimentell**

Seit längerer Zeit wird der Niedrig-Energielaser in der Medizin angewendet. Anfangs sprach man von Biostimulation, da man eine schnellere Wundheilung unter Laserbehandlung beobachtete. Später zeigte sich, dass es auch zu einer Inhibition des Zellwachstums unter Laserbehandlung kommen kann. Deshalb sprach man nun von Biomodulation. Sowohl die Energiedosis, als auch die Wellenlänge des Lasers beeinflussen die Wirkung auf das bestrahlte Gewebe (Basford 1995) (Bertoloni et a. 1993).

In den 60er und 70er Jahren sind tierexperimentell und an Zellkulturen zahlreiche zelluläre und wundheilungsfördernde Prozesse durch die Wirkung des Niedrig-Energielasers untersucht worden. Man hoffte, eine neue Therapie in der Behandlung schwer heilender Geschwüre gefunden zu haben. Es gibt Arbeiten über die Wirkung des Lasers auf die Proteinsynthese, das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung, die Zellmotilität, das Membranpotential, die Freisetzung von Neurotransmittern, die ATP Synthese und die Prostaglandinsynthese. Der Wirkmechanismus, der zu diesen Veränderungen führt, ist bisher nicht geklärt (Basford 1995). Die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen fördern auch heute noch die Unterstützung des Einsatzes des Niedrig-Energielasers in der Behandlung chronischer Wunden (Basford 1995). Durch die Bestrahlung humaner T-Zell-Lymphozyten mit Laserlicht, ließen sich über eine vermehrte Wachstumsfaktoren-Produktion dieser T-Zell-Lymphozyten Endothelzellen zur Proliferation anregen (Agaiby et al. 2000). Auch Makrophagen konnten mit Laserlicht stimuliert werden und setzten vermehrt Mediatoren zur Proliferation von Fibroblasten frei (Young et al. 1989).

Experimentell wurde an Kaninchen mit künstlich erzeugten Wunden der Niedrig-Energilaser eingesetzt. Die Zeit bis zur vollständigen Epithelialisierung der Wunde unter Laserbehandlung zeigte im Vergleich zur Kontrolle keinen signifikanten Unterschied. In derselben Studie wurden humane Fibroblasten in-vitro mit dem Niedrig-Energilaser bestrahlt. Die Fibroblasten, die mit dem Laser bestrahlt wurden, wiesen ein erhöhtes Zellwachstum auf (Young et al. 1989). Wiederum kam es in anderen Untersuchungen nicht zu einer stimulierenden Wirkung auf die Fibroblasten. Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte die unterschiedliche Bestrahlungsstärke des eingesetzten Lasers sein. Es besteht demnach eine Abhängigkeit der Laserwirkung von der eingesetzten Dosis (Atabey et al. 1995). Ergebnisse in mehreren Studien weisen darauf hin, dass die Wundheilung durch den Einsatz des Niedrig-Energilasers sowohl stimulierend, inhibierend und sogar zellschädigend sein kann (Kana et al. 1981) (Atabey et al. 1995).

In einer Untersuchung an Ratten kam es zu einer schnelleren Wundheilung, wenn die Bestrahlungsstärke des Lasers  $4 \text{ J/cm}^2$  betrug, im Gegensatz zu den Wunden, die mit Stärken von  $20 \text{ J/cm}^2$  behandelt wurden (Kana et al. 1981). Zu demselben Ergebnis kam eine Studie, die unterschiedliche Zellreihen mit variablen Wellenlängen und variablen Bestrahlungsstärken untersuchte. Eine Bestrahlung mit einer Stärke von  $20 \text{ J/cm}^2$  führte in allen Zellreihen zu einer Reduktion der Mitoserate unabhängig von der jeweiligen Wellenlänge (Sroka et al. 1999). Es ist schwierig, die Ergebnisse der Laserstudien untereinander zu vergleichen und zu bewerten. Verschiedene Dosen, Wellenlängen und unterschiedliche Zelltypen schränken die Vergleichbarkeit ein.

Die Wirkung des Lasers ist wahrscheinlich auch abhängig von der Kondition, in der sich das bestrahlte Objekt befindet. Unter pathologischen und ungünstigen physiologischen Bedingungen reagieren Zellen auf Laserlicht stärker, als Zellen, die sich in guten Bedingungen befinden (Karu et al. 1993). Es könnte von daher zu verschiedenen Studienergebnissen kommen, wenn man chronische Wunden oder frische Wunden mit Laserlicht behandelt.

### **1.7.2 Klinische Studie mit Laserlicht**

Gut kontrollierte klinische Studien mit dem Niedrig-Energilaser sind schwer zu finden. Die Fallzahlen sind oft zu gering, die Studien sind nicht gut designed und ein Benefit durch die Lasertherapie lässt sich nicht beweisen (Flemming et al. 1999). In einer Studie mit 46 Patienten mit venösen Ulcera erbrachte die Behandlung mit dem Helium Neon-Laser keine signifikanten

Änderungen gegenüber der Kontrollgruppe. In einem Vergleich zwischen Ulcus cruris venosum Patienten, die eine Helium Neon-Laserbehandlung mit Kompressionsbehandlung erhielten stellte man keine Vorteile zu einer alleinigen Kompressionsbehandlung fest (Basford 1995).

In einer Studie allerdings gab es Hinweise darauf, dass eine Kombination des Helium Neon-Lasers mit Infrarotlicht die Heilung eines Ulcus cruris verbessern kann. Die Vergleichsgruppe wurde mit rotem unpolarisiertem Licht behandelt (Bihari, Mester 1989).

## **1.8 Sichtbares Licht**

Anfang der 80iger Jahre entwickelte eine ungarische Forschergruppe eine Lichtquelle, die polarisiertes Licht emittiert mit einem Farbspektrum ähnlich dem des Tageslichtes. Diese neue Lichtquelle solle ähnliche Effekte wie die des Niedrig-Energielasers hervorrufen. Wie der Laser, ist sie ebenfalls eine Niedrig-Energie Lichtquelle, die jedoch im Gegensatz zum Laser polychromatisches Licht mit einer Wellenlänge von 400-2000 nm emittiert. Durch diese Bandbreite kann die zelluläre Antwort an mehreren Stellen der Zelle induziert werden (Medenica, Lens 2003). Sichtbares polarisiertes Licht wird bei zahlreichen Indikationen angewendet, z.B. Neurodermitis, Dekubitus, Arthrose, Akne vulgaris, Wirbelsäulensyndrom und Ulcus cruris venosum (Bühring, Uehleke 2000).

Anhand von Messungen an Flüssigkeitskristallen, die mit Laserlicht bestrahlt wurden, stellte diese ungarische Forschergruppe ein hypothetisches physikalisches Modell für die Biomodulation auf. Sie setzten die lipide Doppelschicht einer Zellmembran analog zu dem Flüssigkeitskristall. Es zeigte sich, dass linear polarisiertes Licht zu einer Re-organisation von Molekülen des Flüssigkeitskristalles führte. Analog würde dies für die Zellmembran bedeuten, dass sich die polaren Köpfe der lipoiden Doppelschicht in Richtung des elektrischen Feldes ausrichten. Es käme damit zu strukturellen Änderungen in der Zellmembran mit Änderung der Oberflächenladung. Durch die strukturellen Änderungen in der Zellmembran würde die nun gewonnene Energie auf die in die Zellmembran eingebetteten Proteine übertragen. Dies würde wiederum zu weiteren Prozessen und Änderungen innerhalb der Zelle führen (Kertesz et al. 1982).

### **1.8.1 Experimentell**

Lichttherapie kann als Modulator der Wundregeneration angesehen werden. Um diesen Satz zu untermauern, wurden verschiedene in-vitro Studien mit sichtbarem Licht durchgeführt. Makrophagen, Fibroblasten und Lymphozyten spielen eine entscheidende Rolle in der

Wundheilung. Untersuchungen mit Laserlicht haben zum Teil positive Effekte auf diese Zellen gezeigt. Ein Hauptcharakter des Lasers, nämlich die Polarisation, scheint die biomodulierende Eigenschaft des Lichtes zu sein (Kubasova et al. 1995).

Eine Untersuchung mit Makrophagen-ähnlichen Zellen lässt darauf schließen, dass eine Bestrahlung dieser Zellen mit polarisiertem Licht Substanzen- vermutlich Wachstumsfaktoren- freisetzt, welche die proliferative Aktivität von Fibroblasten anregt (Young et al. 1989). Makrophagen wurden Licht verschiedener Wellenlängen ausgesetzt. Beobachten ließ sich, dass abhängig von der Wellenlänge, mit der die Makrophagen bestrahlt wurden, es zu einer stimulierenden oder inhibierenden Wirkung kam. Makrophagen sind in der Lage durch Zytokine andere Zellen anzulocken und deren Proliferationsverhalten zu beeinflussen. Durch Stimulation der Makrophagen, könnte die Fibroblastenaktivität und die Entwicklung von Granulationsgewebe angeregt werden (Young et al. 1989).

Interessantes zeigte sich in einer Studie zur Behandlung der Akne vulgaris mit blauem Licht (415 nm) und rotem Licht (660 nm). Der gemeinsame Einsatz von rotem und blauem Licht erwies sich als vorteilhaft gegenüber dem alleinigen Einsatz von blauem Licht. Das bei der Akne vulgaris vorkommende Bakterium *Propionibacterium acnes* kann durch blaues Licht inaktiviert werden. Das Bakterium produziert Porphyrine, die ein korrespondierendes Absorptionsmaximum in der Region des blauen Lichtes besitzen. Sie absorbieren das blaue Licht und führen durch photodynamische Prozesse zur Bildung von Sauerstoffradikalen und zum eigenen Zelltod. Gezeigt wurde, dass die Bestrahlung des Bakteriums mit blauem Licht den intrazellulären Protonenfluss beeinflusst, was wiederum zu Veränderungen des pH-Wertes und Zellschäden führt (Papageorgiou et al. 2000). Das rote Licht ist möglicherweise in der Lage Zytokine aus Makrophagen freizusetzen und würde damit anti-inflammatorisch wirken (Young et al. 1989). Der Einsatz von rotem und blauem Licht zusammen scheint eine synergistische Wirkung auszulösen (Papageorgiou et al. 2000).

Es kam die Frage auf, ob sichtbares Licht auch in der Lage sei immunkompetente Zellen, wie Lymphozyten, zu beeinflussen. Humane Lymphozyten wurden daraufhin mit diffusem und linear polarisiertem Licht bestrahlt. Der Wellenlängenbereich lag zwischen 400 und 800 nm. Man wollte untersuchen, ob sich die Immunzellen durch polarisiertes Licht in ihrer funktionellen Kondition verändern ließen. Sowohl bei diffusem Licht als auch bei linear polarisiertem Licht kam es zu einem größeren Anteil der zu Blasten transformierten Zellen. Linear polarisiertes Licht erzeugte dabei einen stärkeren Effekt als diffuses Licht. In-vitro ist es demnach möglich

das Immunsystem durch polarisiertes Licht zu stimulieren. Eine Aktivierung des Immunsystems würde chronische Wundheilungsstörungen positiv beeinflussen (Kubasova et al. 1995).

Polarisiertes Licht wurde zur Behandlung von Verbrennungswunden bei Ratten eingesetzt. Die Wunden wurden zweimal täglich für 4 Minuten bestrahlt. Histologisch zeigte sich sieben Tage nach der Behandlung eine signifikant deutlichere Epithelialisierung. Auch die Vaskularisierung war in der Behandlungsgruppe deutlicher nachzuweisen, jedoch ohne Signifikanz. Makroskopisch imponierten die mit polarisiertem Licht behandelten Wunden reizfreier und sie verschlossen sich rascher (Karadag et al. 2007).

In einer physiologischen Studie zeigte sich, dass es etwa 40 Minuten nach der Bestrahlung mit polarisiertem Licht zu einem Temperaturanstieg in dem bestrahlten Hautareal von 2°C kam. Als Ursache für den Temperaturanstieg sind ein gesteigerter Zellstoffwechsel und immunologische Vorgänge denkbar. In den Hautarealen, die mit nicht-linear polarisiertem Licht bestrahlt wurden, konnte dieser Effekt nicht gemessen werden (Wontroba 2005).

### **1.8.2 Klinische Studien mit polarisiertem Licht**

Erste Studien zum klinischen Einsatz von polarisiertem Licht fanden in den 80iger Jahren in Ungarn statt. Anfangs wurden Patienten mit chronischen, über Jahre nicht heilenden Wunden behandelt, bei denen mit traditionellen Methoden kein Therapieerfolg zu beobachten war. Diese Gruppe umfasste die Erkrankungen wie Ulcera crurum venosum, Dekubitalulcera und einen Fall von chronischer Osteomyelitis. Anhand zytologischer Untersuchungen des Wundsekretes fanden sich nach der Bestrahlung Veränderungen der zellulären Abwehr; die Bakteriophagozytose konnte durch Anstieg der gesunden neutrophilen Granulozyten im Wundsekret erhöht werden. Ebenso änderte sich das Verteilungsmuster der Leukozyten. Vor der Bestrahlung dominierten neutrophile Granulozyten, nach der Bestrahlung fanden sich vermehrt Lymphozyten, Monozyten und Eosinophile im Wundsekret. Elektrophoretisch zeigte sich eine Beeinflussung der humoralen Abwehr, durch eine veränderte Zusammensetzung der Immunproteine. Aufgrund dieser Studie konnte man annehmen, dass die Lichttherapie zur Modulation der zellulären und humoralen Abwehr führe und damit zur positiven Beeinflussung auf die Wundheilung beiträgt (Fenyő 1984).

In neuerer Zeit wurden Studien mit polarisiertem, nicht-kohärentem Licht durchgeführt. Die Studien, die hier erwähnt werden, setzten ebenfalls die Lichtquelle von Bioptron AG ein, die

auch in dieser Arbeit verwendet wurde. Die eine Arbeit untersucht die Wirkung des polarisierten Lichtes auf tiefe dermale Verbrennungswunden bei 22 Patienten. Die Arbeit wurde retrospektiv durchgeführt. Die Frage war, ob man mit der Lichttherapie den Wundverschluss beschleunigen könne und damit ein operativer Eingriff vermeidbar sei. Erfahrene Chirurgen wurden mittels Fragebogen befragt, ob sie meinten diese Verbrennungen sollten chirurgisch behandelt werden, und wenn sie konservativ behandelt würden, wie lange die komplette Heilung dauern würde und wie wahrscheinlich es dabei zu hypertrophischer Narbenbildung kommen würde. Ergebnis war, dass die Abheilungsrate der Wunden unter der Lichtanwendung kürzer war, als die Zeit, die die Chirurgen geschätzt hatten. Die Ergebnisse hinsichtlich hypertropher Narbenbildung und Funktionalität waren ebenso besser, als die, die die Chirurgen für eine konservative Therapie vorausgesagt hätten. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der mit Licht behandelten Gruppe von 22 Patienten war nicht länger verglichen mit einer entsprechenden Patientenpopulation (Monstrey et al. 2002).

Dieselbe Lichtquelle wurde zur Therapie venöser Ulcera bei 25 Patienten, die zum Teil mehrere Ulcera aufwiesen, eingesetzt. Die Bestrahlung erfolgte einmal täglich über vier Wochen, eine Kontrollgruppe gab es nicht. Alle, außer einem Patienten, zeigten eine Verkleinerung der Wundfläche. Von 73 Ulcera am Anfang, kam es zu einer Reduktion auf 51 Ulcera am Ende der vier Wochen. Gewebeentnahmen aus dem Wundbett wurden vor der Untersuchung und nach drei Wochen Behandlung entnommen. Histologisch fand man in den Schnitten vor der Behandlung Nekrosen in der epidermalen und dermalen Schicht, sowie entzündliche Infiltrate und wenig Anzeichen für Granulationsgewebe. Nach drei Wochen Behandlung fand man in den Präparaten eine Re-epithelialisierung, eine Proliferation des Granulationsgewebes mit neuen Blutgefäßen und vermehrter Kollagenbildung (Medenica et al. 2003).

In einer weiteren Untersuchung wurde polarisiertes Licht auf einer Intensivstation angewendet. Man wollte untersuchen, ob sich durch den Einsatz von polarisiertem Licht das Auftreten von Dekubiti vermeiden ließe. Durch den Einsatz des polarisierten Lichtes kam es zu signifikant weniger Grad II Dekubiti (Verbelen 2007).

Im Jahr 2000 wurde eine Befragungsstudie zur Therapie mit polarisiertem Licht von der Abteilung für Naturheilkunde der Freien Universität Berlin durchgeführt. Die 59 beantworteten Fragebögen sollten Hinweise auf Erfahrungen bei verschiedenen Indikationsgebieten und insbesondere zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Bioptron-Anwendung geben. Bei den

Befragten handelte es sich um Krankenhausärzte, sowie um niedergelassene Ärzte. Außerdem wurden auch Pflegende befragt. Der größte Anteil der Befragten ordnete sich der Gruppe der „aufgeschlossenen Mediziner mit Interesse für Randgebiete“ zu und hatte seit 3-5 Jahren Erfahrung mit der Anwendung der Bioptron-Lampe. An erster Stelle der wichtigsten Indikationen standen die Ulcera crurum, andere Wundheilungsstörungen und Dekubiti. In weiterem Abstand folgten Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, wie Arthrose und Wirbelsäulensyndrome. Einige behandelten die Neurodermitis, Akne vulgaris und Ekzeme mit polarisiertem Licht. Fast ausschließlich wurde polarisiertes Licht als Begleittherapie eingesetzt. An schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen wurden keine angegeben. Andere unerwünschte Wirkungen waren gelegentlich vorkommende Überwärmung des Gewebes, Schmerzen und Rötung nach Bestrahlung im Ulcusbereich (Bühning, Uehleke 2000).

## **1.9 Schmerz**

Ungefähr dreiviertel aller Patienten mit einem Ulcus cruris berichten über chronische Schmerzen im Ulcusbereich, mit einhergehender Einschränkung der Lebensqualität (Valencia et al. 2001). Dies führt wiederum zu einer Schonhaltung und Ruhigstellung des Beines, damit erhöht sich einerseits die Thrombosegefahr und andererseits die Entstehung eines arthrogenen Stauungssyndroms.

Da der Schmerz ein subjektives Erleben ist, ist es schwer ihn anhand von Skalen zu erfassen und zu vergleichen. In der Literatur findet man keine klinisch kontrollierten Studien zur Schmerztherapie mit polarisiertem Licht. Es finden sich jedoch zahlreiche Erfahrungsberichte. Stegmann behandelte in Hamburg in einer phlebologisch-dermatologischen Poliklinik 52 Patienten mit Ulcus cruris über 1 Jahr mit polarisiertem Licht. Die Ursache der Ulcera war vielfältig. Sie bestand aus venös-arteriellen Durchblutungsstörungen, arterieller Verschlusskrankheit oder es bestand ein Zustand nach Osteomyelitis. Die Abheilungsrate der Ulcera betrug 50 % und es kam zu einer Schmerzreduktion bei 90 % der Patienten (Stegmann 1985). Angaben über die Signifikanz der Schmerzreduktion finden sich nicht.

In einer Untersuchung an 263 ambulanten Patienten mit muskuloskeletalen Schmerzen konnte die Behandlung mit polarisiertem Licht zu einer Schmerzreduktion führen. Mit eingeschlossen wurden Patienten mit Diagnosen wie Bandscheibenvorfall, myofasciales Schmerzsyndrom und Epicondylitis. Bestrahlt wurden Triggerpunkte sowie für die untere Extremität das lumbale sympathische Ganglion für 5-10 Minuten. Anhand einer Visuellen Analog Skala fand sich eine

Verminderung des Schmerzes um 75 %. 51 % der Patienten gaben eine Verbesserung der Bewegungsfähigkeit und der Muskelkraft an (Yoo et al. 1994).

Hinsichtlich der Schmerzbeeinflussung fanden auch Untersuchungen mit dem Niedrig-Energie-Laser, mit einer Wellenlänge von 904 nm, statt. Vermutet wird eine Beeinflussung der Prostaglandinsynthese und damit eine vasodilatierende und antiinflammatorische Wirkung. Es wurden hauptsächlich Patienten mit rheumatischen und skeletalen Schmerzen behandelt neben Patienten mit einem Ulcus cruris. Es wurde eine Verbesserung der Schmerzen bei Ulcus cruris Patienten beobachtet (Tam 1999).

In anderen Studien konnte keine signifikante Schmerzreduktion durch die Laserbehandlung nachgewiesen werden. Eine elektrophysiologische Studie mit Laserlicht zeigte keinen Effekt auf die neurale Aktivität (Devor 1990).

## **2 Patienten und Methoden**

Im Rahmen einer multizentrischen Beobachtungsstudie wurde die Behandlung des Ulcus cruris venosum mittels Lichttherapie mit drei verschiedenen Expositionsdauern untersucht. Es lag ein Prüfplan vor, in dem ausführlich alle Details festgelegt wurden. Die Beobachtungsstudie wurde im Raum Berlin in 7 dermatologischen Praxen durchgeführt. Leiter der Beobachtungsstudie war Dr. Dr. Uehleke aus der Abteilung für Naturheilkunde der Freien Universität Berlin.

### **2.1 Studiendesign und Randomisierung**

Gebildet wurden 3 Gruppen mit Expositionszeiten von 2, 6 und 10 Minuten. Hieraus sollte eine Dosisabhängigkeit erkannt werden und eine optimale Expositionszeit abgeleitet werden.

Die Zuteilung erfolgte entsprechend einer zentral verfügbaren Randomisierungsliste per Telefon; falls die Verbindung nicht funktionierte, wurde der Patient der Gruppe mit der mittleren Expositionszeit zugeordnet.

Eine randomisierte Zuteilung zu verschiedenen als gleichwertig angesehenen Therapiegruppen ist auch in einer Beobachtungsstudie möglich. Die Patienten wurden in jedem Falle einer Verumgruppe zugeordnet und die verwendeten Bestrahlungszeiten wurden nach der derzeitig vorliegenden Literatur als wirksam eingeordnet. Auf eine Kontrollgruppe wurde verzichtet, da es sich bei dieser Untersuchung um eine Beobachtungsstudie in der klinischen Praxis handelt. Es wurde erwartet, dass sich die längeren Zeiten gegenüber der 2 Minuten Gruppe als stärker wirksam darstellen sollten.

## **2.2 Patienten**

Eingeschlossen werden sollten 60 Patienten zwischen 40 und 85 Jahren mit der Diagnose Ulcus cruris venosum, die sich deshalb zur fachärztlichen Behandlung vorstellten. Die Diagnose wurde aufgrund klinischer Zeichen einer chronisch venösen Insuffizienz und bekannter Vorgeschichte einer venösen Insuffizienz gestellt.

Zum Ausschluss führten Beinulcera arterieller Genese anhand des fehlenden Nachweises des A. dorsalis pedis- oder A. tibialis posterior-Pulses an dem betroffenen Bein. Diabetogene Ulcera, Ulcera mit einem Durchmesser größer als 5 cm, eine Infektion des Ulcus, begleitende schwere Hauterkrankungen und eine bekannte Photosensibilität galten als Ausschlusskriterium. Ebenso erfolgte keine Aufnahme bei bekannten Malignomerkrankungen und kürzlich durchgeführter Lichttherapie, inklusive Solarium.

Zugelassen als Begleittherapie war jede auf das Ulcus cruris relevante Therapieform, die bereits vor Einstieg in die Beobachtungsstudie über einen Zeitraum von 4 Wochen durchgeführt wurde und in derselben Weise während der Beobachtungsstudie beibehalten wurde. Nicht zugelassen waren eine Antibiotika- oder Steroid-Therapie, sowie die Einnahme von Zytostatika und/oder Immunsuppressiva.

## **2.3 Bioptron-Lichttherapiegerät**

Die Lichttherapiegeräte der Firma Bioptron AG (Schweiz), die in der Beobachtungsstudie eingesetzt wurden, haben keinen Ultraviolett-Anteil und sind im Gegensatz zu natürlichem Licht zu über 95 % polarisiert. Das Licht umfasst die Wellenlängen des Spektrums zwischen 400 und 2000 nm und beinhaltet einen geringen Infrarot-Anteil. Die Leistungsdichte beträgt 40 mW/cm<sup>2</sup> und es handelt sich um inkohärentes Licht. Die Behandlungsdistanz sollte zwischen 5 und 15 cm betragen. Die Bestrahlungsstärke beträgt 2,4 Joule/cm<sup>2</sup>.

Es gibt zwei Typen von Bioptron-Lampen, die sich durch Größe und Leistungsdichte unterscheiden. Bioptron compact hat eine effektive Bestrahlungsfläche von circa 18 cm<sup>2</sup>. Beide Geräte kamen bei der Bestrahlung des Ulcus cruris zum Einsatz.

## **2.4 Methodik und Durchführung**

### **2.4.1 Studienablauf**

Die Patienten wurden nach Aufklärung durch den behandelnden Dermatologen und nach ihrem Einverständnis durch eine zentrale Randomisierung einer Gruppe zugeteilt. Die Behandlung erfolgte zweimal wöchentlich für insgesamt acht Wochen. Nach vier Wochen fand eine Zwischenuntersuchung statt. Als Endpunkt der Studie galt der Beobachtungszeitraum von acht Wochen oder das komplette Abheilen des Ulcus cruris unter der Behandlung.

Bei Aufnahme in die Studie (Visite 1) erfolgte die anamnestische Erhebung anhand eines Standardprotokolls durch den Dermatologen sowie die Erstdokumentation der Ulcusfläche und der Wundbeschaffenheit. Dann begann der erste Behandlungszyklus bestehend aus acht Bestrahlungen, zweimal pro Woche für insgesamt vier Wochen. Wiederum erfolgte die Erfassung der Ulcusfläche mit Verlaufsdokumentation der Wundbeschaffenheit durch den Dermatologen (Visite 2). Darauf folgt der zweite Behandlungszyklus mit weiteren acht Bestrahlungen.

Die Abschlussdokumentation erfolgte nach Beendigung des zweiten Zyklus mit Erfassung der Ulcusfläche und der Wundbeschaffenheit (Visite 3). Es folgt eine tabellarische Darstellung des Ablaufs:

#### **Visite 1 Einschluss-Untersuchung (Tag 0)**

- 1 Überprüfen der Eignung der Patienten anhand der Ein- und Ausschlusskriterien
- 2 Aufklärung des Patienten im Rahmen des Therapieplans
- 3 Anamnese
- 4 Zielparameter: Wundfläche und Beschaffenheit bestimmen
- 5 Numerische Schmerz Skala

#### **Visite 2 Verlaufskontrolluntersuchung (nach 4 Wochen)**

- 1 Wundfläche und Beschaffenheit bestimmen
- 2 Globale Beurteilung durch den Arzt/Ärztin
- 3 Globale Beurteilung durch den Patienten
- 4 Numerische Schmerz Skala

### **Visite 3 Abschlussuntersuchung (nach 8 Wochen)**

- 1 Wundfläche und Beschaffenheit bestimmen
- 2 Globale Beurteilung durch den Arzt/Ärztin
- 3 Globale Beurteilung durch den Patienten
- 4 Numerische Schmerz Skala
- 5 Unerwünschte Ereignisse
- 6 Dokumentation des Abschlusses.

Die Complianceprüfung der Patienten fand durch die behandelnde Praxis statt; die Einhaltung der Behandlungszyklen wurde durch die Sprechstundenhilfe mittels einer Terminkarte dokumentiert.

#### **2.4.2 Datenerfassung**

##### **2.4.2.1 Hauptzielkriterium**

Die tägliche Abnahme des Ulkusradius war das Zielkriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung und Differenzierung in Abhängigkeit von den Expositionszeiten.

Die Wundfläche wurde mit Hilfe einer transparenten Plastikfolie bei der Anfangs-, Verlaufs- und Abschlussuntersuchung abgepaust. Dabei wurde der Umfang des Ulcus mit einem Filzstift auf die transparente Folie gezeichnet.

Die Folien wurden eingescannt und mittels eines Computerprogrammes wurde die Ulcusfläche planimetrisch bestimmt. Die tägliche Abnahme, des aus der Ulcusfläche errechneten Radius, ist der am besten geeignete Abheilungsparameter. Andere Parameter sind die tägliche Ulcusflächenverkleinerung und die prozentuale Abnahme der Wundfläche. Diese sind als Kriterien für Behandlungsergebnisse von der jeweiligen Ulcusgröße abhängig und stellen damit keine geeignete Größe dar.

Die Berechnung des Ulcusradius erfolgte schrittweise:

- 1 Ulcusfläche  $F$  (in  $\text{cm}^2$ )
- 2 initialer Ulcusradius  $r(i)$  (in mm) wird über die Formel:  $r(i) = \sqrt{(F / \pi)}$  errechnet

3 tägliche Radiusreduktion  $r(d)$  (in mm) errechnet sich durch die Formel:

$$r(d) = (r(i) - r(t)) / t ; t = \text{Behandlungszeit (in Tagen)}, r(t) = \text{Radius nach Behandlungszeit}$$

Bei vollständiger Abheilung des Ulcus war  $r(t) = 0$ .

#### **2.4.2.2 Numerische Schmerzskala**

Zur Erfassung der Veränderungen der Schmerzintensität unter der Lichttherapie setzten wir eine numerische Schmerz-Skala ein. Die numerische Schmerz-Skala hatte 7 Stufen. Die Dokumentation erfolgte laut Angaben des Patienten. Die Likert-Skala begann mit 0 = keine Schmerzen und endete bei 6 = unerträgliche Schmerzen.

#### **2.4.2.3 Wunddokumentation**

Während der Visiten wurde mittels einer Wunddokumentation folgende Kriterien beschrieben: Vorliegen einer Infektion, die Neubildung von Granulationsgewebe, die Menge und Beschaffenheit der Sekretabsonderung sowie die Menge der Fibrinauflagerung.

#### **2.4.2.4 Globale Verträglichkeit und Wirksamkeit**

Im Rahmen von Visite 2 und 3 wurde der Patient gebeten, sein Urteil in Bezug auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Lichttherapie abzugeben; dieses wurde von dem Prüfarzt im Dokumentationsbogen vermerkt. Anschließend dokumentierte der Prüfarzt sein Urteil über die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Lichttherapie. Die Beurteilung erfolgte entsprechend einer 4-Punkte-Likert-Skala:

1 = sehr gut

2 = gut

3 = mäßig

4 = schlecht

### **2.5 Unerwünschte Ereignisse**

#### **2.5.1 Definition und Bewertung von unerwünschten Ereignissen**

Unerwünschte Ereignisse (UE) waren alle im Rahmen der klinischen Prüfung beobachteten

Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome sowie interkurrente Erkrankungen und Unfälle, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit der Lichttherapie bestand.

Unerwünschte Ereignisse, gleich welchen Schweregrades, wurden nach Möglichkeit durch den Prüfarzt dokumentiert. Therapieversagen während der Prüfung wurde nicht als UE betrachtet. Krankheiten, klinische Zeichen und Symptome und/oder pathologische Laborwerte, die bereits beim ersten Untersuchungstermin vorhanden waren, wurden nicht als UE gewertet, wenn sie bei späteren Untersuchungsterminen wieder beobachtet wurden, außer wenn eine Intensivierung oder Häufigkeitszunahme zu verzeichnen war. Die Dokumentation von UE erfolgte an dafür vorgesehenen Stellen in dem Prüfbogen.

Bei Auftreten eines unerwünschten Ereignisses fand die Einschätzung hinsichtlich eines zu vermutenden Kausalzusammenhanges mit der Behandlung anhand folgender Kategorien statt:  
gesichert: vernünftiger zeitlicher Zusammenhang mit der Behandlung. Bereits als Begleiterscheinung im Zusammenhang mit der Bioptron-Behandlung bekannt oder zu erwarten. Rückgang bzw. verschwinden nach Absetzen der Behandlung; Wiederauftreten bei Re-Exposition.

wahrscheinlich: vernünftiger zeitlicher Zusammenhang. Unerwünschtes Ereignis, welches bereits als UE beschrieben oder kann erwartet werden. Rückgang bzw. verschwinden nach Absetzen der Behandlung. Das unerwünschte Ereignis kann nicht ausreichend durch den klinischen Zustand des Patienten erklärt werden.

möglich: vernünftiger zeitlicher Zusammenhang. Unerwünschtes Ereignis ist bereits als UE beschrieben oder kann erwartet werden. Das unerwünschte Ereignis kann auch durch den klinischen Zustand des Patienten erklärt werden.

unwahrscheinlich, zweifelhaft: es besteht kein ernstzunehmender Hinweis auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung.

nicht beurteilbar: Ereignis welches nicht beurteilt werden kann aufgrund von ungenügenden oder widersprüchlichen Informationen und welches nicht ergänzt oder verifiziert werden kann.

keine Beziehung: es besteht keinerlei Hinweis auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung.

Als unerwünschte Wirkungen der Bioptron-Behandlung wurden zum Beispiel in der vorangegangenen Befragungsstudie von Prof. Bühring und Dr. Dr. Uehleke folgende genannt:

Überwärmung des Gewebes

Erythem

trockene Haut

Augenrötung

### **2.5.2 Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen**

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind lebensbedrohliche Ereignisse oder Ereignisse mit tödlichem Ausgang sowie solche, die zu bleibenden Schäden führen, eine stationäre Aufnahme des Patienten zur Folge haben oder zur Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes führen, sowie angeborene Missbildungen oder Geburtsschädigungen. Darüber hinaus gelten unerwünschte Ereignisse als schwerwiegend, die zwar nicht unbedingt eine stationäre Aufnahme des Patienten nach sich ziehen oder einen bleibenden Schaden verursachen können, jedoch nach dem Urteil des behandelnden Arztes/Ärztin den Patienten gefährden können und ärztliche oder chirurgische Maßnahmen erforderlich machen, um eines der oben genannten schwerwiegenden Ereignisse zu verhindern. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sollen von dem behandelnden Arzt/Ärztin gemeldet werden.

## **2.6 Biometrie und Statistik**

Die Auswertungen der Daten erfolgte für alle abgeschlossenen Patientenakten der Beobachtungsstudie. Alle Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Kontinuierliche Daten wurden mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Anzahl gültiger Werte beschrieben. Kategoriale Daten wurden mittels absoluter und prozentualer Häufigkeiten dargestellt.

Das Hauptzielkriterium, die tägliche Radiusreduktion des Ulcus cruris, wurde mit dem Wilcoxon-Vorzeichenrangtest auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Um Gruppenunterschiede zwischen den drei Zeitgruppen und besonders der 6 und 10 Minuten Gruppe versus die 2 Minuten Gruppe und der täglichen Radiusreduktion nachweisen zu können, wurde der Kruskal-Wallis-Test sowie der Wilcoxon-Rangtest verwendet.

Neben der Abschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde eine Numerische-Schmerz

Skala (Likert-Skala) zur Erfassung der Schmerzintensität verwendet. Mit Hilfe dieser Skala sollten Informationen über eine Veränderung der Schmerzintensität während der Zeit der Behandlung erfasst werden. Die Differenzen der Schmerz-Scores wurden ebenfalls mit dem Wilcoxon-Vorzeichenrangtest berechnet. Der Gruppenvergleich wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test berechnet.

Die Statistiken der Studiendaten wurden in SAS® programmiert.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientengut

#### 3.1.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden 37 ambulante Patienten mit der Diagnose eines Ulcus cruris venosum in die Beobachtungsstudie aufgenommen. In Tabelle 2 sind die Gruppenverteilung und die Geschlechterverteilung dargestellt. Der Anteil der Frauen überwiegt deutlich mit 70.3 %, wobei in der 6 Minuten Gruppe der Anteil an Männern 50 % beträgt. Das mittlere Alter war in allen Gruppen gleichmäßig verteilt.

Gruppe	Frauen		Männer		Alter (Jahre)			
	n	%	n	%	Mean	Std	Min	Max
2 Min	10	76.9	3	23.1	66.3	16.4	40	93
6 Min	6	50.0	6	50.0	69.8	9.8	53	85
10 Min	10	83.3	2	16.7	68.2	14.9	38	85
<b>Gesamt</b>	<b>26</b>	<b>70.3</b>	<b>11</b>	<b>29.7</b>	<b>68.1</b>	<b>13.7</b>	<b>38</b>	<b>93</b>

Tabelle 2: Geschlechter- und Gruppenverteilung, Alter

Die Einschlusskriterien wurden bis auf eine Patientin alle erfüllt. Die vorgegebene Altersgrenze von 40 - 85 Jahre wurde bei dieser Patientin mit einem Alter von 93 Jahren nicht erfüllt. Da sich die Patientin ohnehin gegen eine Fortsetzung der Lichtbehandlung entschied, erfolgte ein Abbruch. Ansonsten wurden alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt. Kein Patient erhielt eine unzulässige Begleitmedikation. Alle Patienten wurden ethnisch der kaukasischen Gruppe zugeordnet.

Während das mittlere Körpergewicht in den Bestrahlungszeitgruppen der 2 und 6 Minuten mit 75.2-76.6 kg nahezu identisch war, fällt die Gruppe mit 10 Minuten Bestrahlungszeit mit 86.2 kg etwas aus der Reihe.

	ITT	Gewicht (kg)				Größe (cm)			
		Mean	Std	Min	Max	Mean	Std	Min	Max
2 Min	13	75.2	8.8	63	95	168	2.8	163	172
6 Min	12	76.6	11.5	60	100	172	9.8	160	189
10 Min	12	86.2	23.7	60	150	167	4.5	158	172
<b>Gesamt</b>	<b>37</b>	<b>79.2</b>	<b>16.2</b>	<b>60</b>	<b>150</b>	<b>169</b>	<b>6.5</b>	<b>158</b>	<b>189</b>

Tabelle 3: allgemeine Patientendaten

Für die meisten weiblichen Teilnehmer (38.5 %) wurden zwei Schwangerschaften dokumentiert.

### 3.1.2 Krankenvorgeschichte

29.7 % der Patienten hatten eine Thrombose in der Vorgeschichte durchgemacht; wobei der Anteil an Patienten mit einer Thrombose in der Behandlungsgruppe mit 10 Minuten mit 50 % am höchsten lag. Für 35.1 % der Patienten wurde ein postthrombotisches Syndrom dokumentiert (Tabelle 4).

	ITT	Thrombosen						Postthrombotisches Syndrom					
		k.A.		Nein		Ja		k.A.		Nein		Ja	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2 Min	13	0	0	9	69.2	4	30.8	0	0	8	61.5	5	38.5
6 Min	12	0	0	11	91.7	1	8.3	1	8.3	8	66.7	3	25.0
10 Min	12	1	8.3	5	41.7	6	50.0	2	16.7	5	41.7	5	41.7
<b>Gesamt</b>	<b>37</b>	<b>1</b>	<b>2.7</b>	<b>25</b>	<b>67.6</b>	<b>11</b>	<b>29.7</b>	<b>3</b>	<b>8.1</b>	<b>21</b>	<b>56.8</b>	<b>13</b>	<b>35.1</b>

Tabelle 4: Thrombosen; Postthrombotisches Syndrom

Im Mittel litten die Patienten seit 13.7 Monaten an einem Ulcus cruris. Die Gruppe mit 2 Minuten und die Gruppe mit 10 Minuten Bestrahlung litten deutlich länger an dem Ulcus cruris, als die Patienten aus der Gruppe mit 6 Minuten Bestrahlungszeit (Tabelle 5).

Die Frage nach dem Alter der Patienten bei dem erstmaligen Auftreten des Ulcus cruris wurde nicht von allen Teilnehmern beantwortet, die Ergebnisse sind wegen der fehlenden Daten nur eingeschränkt aussagekräftig. Bei 18.9 % der Patienten fand sich keine Angabe über die

Krankheitsdauer, und bei 32.4 % der Patienten fehlte die Angabe des erstmaligen Auftretens des Ulcus cruris.

	ITT	Akute Krankheitsdauer (Monate)				1. Auftreten des Ulcus cruris (Alter des Patienten in Jahren)			
		Mean	Std	Min	Max	Mean	Std	Min	Max
2 Min	13	18.5	41.6	0	135	57.4	18.8	27	93
6 Min	12	6.4	7.6	0	24	54.6	13.3	31	73
10 Min	12	16.3	13.1	2	40	61.8	19.4	35	82
<b>Gesamt</b>	<b>37</b>	<b>13.7</b>	<b>25.2</b>	<b>0</b>	<b>135</b>	<b>57.2</b>	<b>16.6</b>	<b>27</b>	<b>93</b>

Tabelle 5: Krankheitsdauer des Ulcus cruris

Die Angabe ob keine, 2-3, 4 oder mehr Rezidive bisher aufgetreten waren, war in der Gruppe mit 2 Minuten ausgeglichen verteilt. In der Gruppe mit 6 Minuten hatten 50 % der Patienten ein 2.-3. Rezidiv ihres Ulcus cruris. Auffällig war in der 10 Minuten Gruppe, dass bei deutlich über der Hälfte der Patienten 4 oder mehr Rezidive aufgetreten waren (Tabelle 6).

	ITT	Rezidivhäufigkeit							
		k.A.		Kein Rezidiv		2.-3. Rezidiv		4 oder mehr Rezidive	
		n	%	n	%	n	%	n	%
<b>2 Min</b>	13	0	0	5	38.5	4	30.8	4	30.8
<b>6 Min</b>	12	0	0	2	16.7	6	50.0	4	33.3
<b>10 Min</b>	12	1	8.3	2	16.7	2	16.7	7	58.3
<b>Gesamt</b>	<b>37</b>	<b>1</b>	<b>2.7</b>	<b>9</b>	<b>24.3</b>	<b>12</b>	<b>32.4</b>	<b>15</b>	<b>40.5</b>

Tabelle 6: Rezidivhäufigkeit

### 3.1.3 Begleitmedikation

Ungefähr ein Viertel der Patienten gaben an, regelmäßig Schmerzmittel und Antikoagulantien einzunehmen (Tabelle 7 a, Tabelle 7 c). Die Einnahme von Antihypertonika und Kardiaka wurden bei 32.4 % der Patienten dokumentiert. Die geringste Einnahme von Herz-Kreislauf-Medikamenten wurde in der 6 Minuten Gruppe und die größte Einnahme in der 10 Minuten Gruppe festgehalten (Tabelle 7 b).

	ITT	Analgetika					
		k.A.		ja		nein	
		n	%	n	%	n	%
<b>2 Min</b>	13	1	7.7	2	15.4	10	76.9
<b>6 Min</b>	12	2	16.7	2	16.7	8	66.7
<b>10 Min</b>	12	1	8.3	3	25.0	8	66.7
<b>Gesamt</b>	37	4	10.8	7	18.9	26	70.3

Tabelle 7 a: Analgetika

	ITT	Kardiaka / Antihypertonika					
		k.A.		ja		nein	
		n	%	n	%	n	%
<b>2 Min</b>	13	1	7.7	5	38.5	7	53.9
<b>6 Min</b>	12	2	16.7	1	8.3	9	75.0
<b>10 Min</b>	12	1	8.3	6	50.0	5	41.7
<b>Gesamt</b>	37	4	10.8	12	32.4	21	56.8

Tabelle 7 b: Kardiaka / Antihypertonika

	ITT	Antikoagulantien					
		k.A.		ja		nein	
		n	%	n	%	n	%
<b>2 Min</b>	13	1	7.7	2	15.4	10	76.9
<b>6 Min</b>	12	2	16.7	3	25.0	7	58.3
<b>10 Min</b>	12	1	8.3	3	25.0	8	66.7
<b>Gesamt</b>	37	4	10.8	8	21.6	25	67.6

Tabelle 7 c: Antikoagulantien

### 3.1.4 Studienabbrüche und unerwünschte Ereignisse

Sechs Abbrüche traten während der Beobachtungsstudie auf. Die Abbrüche waren gleichmäßig auf die drei Gruppen verteilt; jeweils zwei Abbrüche pro Gruppe (Tabelle 8).

	ITT	Gemäß Vorgaben		Studienabbruch			
		ja		nein		ja	
		n	%	n	%	n	%
<b>2 Min</b>	13	13	100	11	84.6	2	15.4
<b>6 Min</b>	12	12	100	10	83.3	2	16.7
<b>10 Min</b>	12	12	100	10	83.3	2	16.7

Tabelle 8: Studienabschluss - gemäß Vorgaben

In der 2 Minuten Gruppe wurde auf Wunsch einer Patientin abgebrochen, diese erfüllte ohnehin nicht das Einschlusskriterium aufgrund ihres Alters.

3 Patienten erfuhren ein unerwünschtes Ereignis: 2 Patienten gaben im Verlauf der Lichttherapie vermehrte Schmerzen im Ulcusbereich an (2 Minuten und 10 Minuten Gruppe) und bei einem Patienten (10 Minuten Gruppe) traten zwei neue Ulcera auf.

Daneben traten zwei schwere unerwünschte Ereignisse auf: Ein Patient (6 Minuten Gruppe) musste aufgrund einer Verschlechterung einer vorbestehenden arteriellen Verschlusskrankheit stationär behandelt werden. Die behandelnde Dermatologin wurde über die Einweisung erst sehr spät informiert. Ein Zusammenhang zu der Lichttherapie wurde nicht festgestellt. Der andere Patient war 79 Jahre alt (6 Minuten Gruppe) und verstarb im Verlauf der Beobachtungsstudie; eine schwere Herzinsuffizienz war bei dem Patienten aus der Vorgeschichte bekannt. Auch in diesem Fall wurde die behandelnde Dermatologin erst zu einem späten Zeitpunkt informiert. Es bestand hier ebenfalls kein Anhalt für einen ursächlichen Zusammenhang mit der Lichttherapie.

Das verbleibende Patientenkollektiv (PP-Kollektiv) unterscheidet sich nicht wesentlich von den dargestellten Daten (Intention to treat-Kollektiv); das durchschnittliche Alter wird etwas geringer; das Geschlechterverhältnis in der 6 Minuten Gruppe geht zugunsten der Frauen. Die Gewichts- und Größenverhältnisse ändern sich unwesentlich. Die Verteilung über das Vorliegen einer Thrombose oder eines postthrombotischen Syndroms wird gleichmäßiger. Die Vielfachrezidive sind weiterhin in der 10 Minuten Gruppe am häufigsten.

Zusammengefasst ist die 10 Minuten Gruppe von den Ausgangsbedingungen etwas ungünstiger (höheres Gewicht, häufiger Ödeme, Vielfachrezidive) als die anderen Gruppen.

Außerdem bestehen deutlich größere Ulcusflächen in der 10 Minuten Gruppe (Tabelle 9).

### **3.2 Ulcusflächen und Ulcusradien**

Es bestanden deutliche Unterschiede in den Ausgangswerten der Ulcusgröße zwischen den Gruppen:

- in der 2 Minuten Gruppe waren 90 % der Ulcera kleiner als 4 cm<sup>2</sup>,
- die 6 Minuten Gruppe wies eine relativ homogene Verteilung auf,
- dagegen waren in der 10 Minuten Gruppe sehr große Ulcera.

Drei der Ulcera in der 10 Minuten Gruppe waren größer als 10 cm<sup>2</sup> (Tabelle 9).

2/3 (67.8 %) aller Ulcera in der Beobachtungsstudie waren kleiner als 4 cm<sup>2</sup> (Tabelle 9). Die kleinste Ulcusfläche betrug 0.24 cm<sup>2</sup> und die größte Ulcusfläche betrug 16.72 cm<sup>2</sup>.

	PP	Initiale Ulcusfläche in cm <sup>2</sup>									
		Mean	Std	<1cm <sup>2</sup>		>1<4cm <sup>2</sup>		>4<10cm <sup>2</sup>		>10cm <sup>2</sup>	
				n	%	n	%	n	%	n	%
2 Min	11	2.48	3.32	5	45.5	5	45.5	0	0	1	9.1
6 Min	10	3.61	3.60	3	30.0	3	30.0	3	30.0	1	10.0
10 Min	10	6.01	5.81	2	20.0	3	30.0	2	20.0	3	30.0
Gesamt	31	3.99	4.45	10	32.3	11	35.5	5	16.1	5	16.1

Tabelle 9: initiale Ulcusflächen

Insgesamt verkleinerten sich 77.4 % (24 / 31) der Ulcera unter der Behandlung. Bei 35.5 % (11 / 31) der Ulcera kam es während der Beobachtungsstudie zu einer kompletten Abheilung.

Zwei der Ulcera, entsprechend 6.5 %, wiesen einen Stillstand auf und fünf der Ulcera, entsprechend 16.1 % vergrößerten sich unter der Behandlung (Tabelle 14).

### 3.2.1 tägliche Radiusreduktion

Aus den Flächenänderungen wurde die tägliche Radiusreduktion berechnet. In allen drei Gruppen kam es zu einer signifikanten Radiusreduktion im gesamten Intervall nach Berechnung durch den Wilcoxon-Vorzeichenrangtest (Tabelle 10).

	Tägliche Radiusreduktion in mm (V1-V3)					
	n	Mean	Std	Min	Max	p-Werte
2 Minuten	11	0.11	0.13	-0.12	0.33	< 0.05
6 Minuten	10	0.09	0.13	-0.02	0.45	< 0.01
10 Minuten	10	0.14	0.14	-0.05	0.47	< 0.01

Tabelle 10: mittlere tägliche Radiusreduktion im gesamten Intervall

Die mittlere tägliche Radiusreduktion war in allen Gruppen ähnlich. Im Gruppenvergleich zeigt

sich dass kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Bestrahlungszeiten besteht (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0.44$ ). Auch der Paarvergleich anhand eines Wilcoxon-Rangtestes mit zweiseitiger Signifikanz ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 11).

<b>Gruppen</b>	<b>p-Werte</b>
2 Minuten 6 Minuten	0.55
2 Minuten 10 Minuten	0.55
6 Minuten 10 Minuten	0.21

Tabelle 11: Wilcoxon-Rangtest: Gruppenvergleich Radiusreduktion

Bei Berücksichtigung der Zwischenauswertung, zeigt sich, dass im 1. Bestrahlungsintervall (V1-V2) eine deutlich schnellere Abheilung in allen Gruppen besteht im Vergleich zum 2. Bestrahlungsintervall (V2-V3) (Tabelle 12).

	<b>tägliche Radiusreduktion in mm (V1-V2)</b>					<b>tägliche Radiusreduktion in mm (V2-V3)</b>				
	PP	Mean	Std	Min	Max	n	Mean	Std	Min	Max
2 Min	11	0.12	0.16	-0.19	0.33	8	0.05	0.09	-0.05	0.26
6 Min	10	0.10	0.13	-0.01	0.45	9	0.04	0.08	-0.11	0.15
10 Min	10	0.13	0.19	-0.25	0.47	8	0.10	0.07	0.01	0.21

Tabelle 12: mittlere tägliche Radiusreduktion in den einzelnen Intervallen

Berechnet man die einzelnen Intervalle, so scheint die mittlere tägliche Radiusänderung in der 10 Minuten Gruppe am höchsten.

Der Gruppenvergleich zeigt jedoch wiederum keinen signifikanten Gruppenunterschied.

	<b>tägliche Radiusreduktionen über beide Behandlungsintervalle</b>				
	<b>(V1-V2) + (V2-V3)</b>				
	n	Mean	Std	Min	Max
2 Min	19	0.09	0.14	-0.19	0.33
6 Min	19	0.07	0.11	-0.11	0.45
10 Min	18	0.12	0.15	-0.25	0.47

Tabelle 13: mittlere tägliche Radiusreduktion summiert über beide Behandlungsintervalle

### 3.2.2 Abheilung der Ulcera cruris in Abhängigkeit von der Ulcusgrösse

Betrachtet man die Verkleinerung der Ulcera unter der Behandlung in Abhängigkeit von der Grösse der Ulcera, zeigt sich, dass sich alle grossen Ulcera mit einer Fläche von  $> 4 \text{ cm}^2$  verbesserten. Auch die eher kleinen Ulcera mit einer Fläche von  $< 1 \text{ cm}^2$  verbesserten sich in 80 % der Fälle.

Dagegen verbesserten sich nur 54.5 % der Ulcera, die eine Fläche von  $> 1$  und  $< 4 \text{ cm}^2$  aufwiesen und stellen damit die inhomogenste Gruppe dar (Tabelle 14).

	PP	Ulcusflächen											
		< 1 cm <sup>2</sup>						> 1 < 4 cm <sup>2</sup>					
		besser		schlechter		gleich		besser		schlechter		gleich	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>2 Min</b>	11	4	80	1	20	0	0	3	60	2	40	0	0
<b>6 Min</b>	10	3	100	0	0	0	0	1	33.3	1	33.3	1	33.3
<b>10 Min</b>	10	1	50	1	50	0	0	2	66.7	0	0	1	33.3
<b>Gesamt</b>	31	8	80	2	20	0	0	6	54.5	3	27.3	2	18.2

	PP	Ulcusflächen											
		> 4 < 10 cm <sup>2</sup>						> 10 cm <sup>2</sup>					
		besser		schlechter		gleich		besser		schlechter		gleich	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>2 Min</b>	11	0	0	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0
<b>6 Min</b>	10	3	100	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0
<b>10 Min</b>	10	2	100	0	0	0	0	3	100	0	0	0	0
<b>Gesamt</b>	31	5	100	0	0	0	0	5	100	0	0	0	0

Tabelle 14: prozentuale Abheilung der Ulcera crurum in Abhängigkeit von der Ulcusgrösse

### 3.3 Schmerzintensität des Ulcus cruris

Die Schmerzintensität wurde von den Patienten auf einer Numerischen Schmerz Skala von 0-6 angegeben. Tabelle 15 zeigt die mittlere Schmerzintensität des Ulcus cruris pro Behandlungsgruppe zu jeder Visite.

Die Schmerzintensität des Ulcus cruris nimmt in allen Behandlungsgruppen während der Beobachtungsstudie ab.

	n	Mean	Std	Min	Max	p-Werte
<b>2 Minuten</b>						
Visite 1	11	3.0	1.8	0	6	
Visite 2	11	1.5	2.0	0	6	
Visite 3	9	1.2	1.9	0	6	<b>0.063</b>
<b>6 Minuten</b>						
Visite 1	10	3.1	1.1	1	5	
Visite 2	10	1.7	1.6	0	4	
Visite 3	9	1.6	1.5	0	3	<b>0.016</b>
<b>10 Minuten</b>						
Visite 1	10	2.8	1.4	0	5	
Visite 2	10	0.9	1.4	0	4	
Visite 3	8	0.6	0.7	0	2	<b>0.016</b>

Tabelle 15: mittlere Schmerzintensitätsänderung

Betrachtet man die intraindividuellen Differenzen der Schmerzintensität mit dem Wilcoxon-Vorzeichenrangtest sieht man, dass auch hier, wie bei der täglichen Radiusreduktion, die Reduktion zwischen Visite 1 und Visite 2 deutlich größer ist, als die Reduktion zwischen Visite 2 und 3 (Tabelle 16).

	PP	Differenz-Schmerzen (V1-V2)					Differenz-Schmerzen (V2-V3)					Differenz-Schmerzen (V1-V3)			
		n	Mean	Std	Min	Max	n	Mean	Std	Min	Max	Mean	Std	Min	Max
<b>2 Min</b>	11	11	1.5	1.3	0	3	9	0.7	1.4	-1	3	2.0	2.1	0	5
<b>6 Min</b>	10	10	1.4	1.1	0	3	9	0.3	0.7	0	2	1.8	1.2	0	3
<b>10 Min</b>	10	10	1.9	2.0	-1	5	8	0.5	1.3	-1	3	1.8	1.3	0	4

Tabelle 16: intraindividuelle Differenzen der Schmerzen

Mit dem Wilcoxon-Vorzeichenrangtest zur Evaluierung einer Signifikanz in der Schmerzreduktion zeigt sich bei Betrachtung des Gesamtintervalls, dass die 6 und 10 Minuten Gruppe eine signifikante Reduktion der Schmerzen aufweist ( $p = 0.016$ ,  $p = 0.016$ ).

In der 2 Minuten Gruppe wird die Signifikanz knapp verfehlt ( $p = 0.063$ ) (Tabelle 15).

Der Gruppenvergleich zeigt keinen Vorteil hinsichtlich der Expositionszeiten (Kruskal-Wallis-

Test,  $p = 0.59$ ).

### 3.4 Wunddokumentation

Für keinen der Patienten wurde zu Beginn der Beobachtungsstudie eine Wundinfektion oder Abszedierung dokumentiert. Die Frage, ob im Bereich des Ulcus cruris Anzeichen für Granulationsgewebe besteht, wurde in allen 3 Bestrahlungsgruppen zu Beginn der Anwendung in der Mehrzahl der Fälle mit wenig bis mittelstark dokumentiert. In allen drei Gruppen kommt es während der Beobachtungsstudie zu einer deutlichen Zunahme des Granulationsgewebes. Insgesamt beschreiben 57.7 % den deutlichen Nachweis von Granulationsgewebe am Ende der Beobachtungsstudie. Anfangs wird der Nachweis von deutlichem Granulationsgewebe mit 9.7 % angegeben. Fehlendes Granulationsgewebe wird am Anfang bei 16.1 % der Patienten beschrieben; am Ende der Beobachtung hat sich der Anteil des fehlenden Granulationsgewebes auf 3.8 % verringert. Der Anteil der Patienten mit mittelstarker bis deutlicher Gewebeneubildung nahm in allen Gruppen zu, während der Anteil von Patienten mit keinem oder wenig Granulationsgewebe im Verlauf der Beobachtungsstudie abnahm (Tabelle 17).

		n	Granulationsgewebe									
			k.A.		nein		wenig		mittelstark		deutlich	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>2 Min</b>	Visite 1	11	0	0	2	18.2	6	54.5	2	18.2	1	9.1
	Visite 2	11	0	0	0	0	3	27.3	1	9.1	7	63.6
	Visite 3	9	1	11.1	0	0	2	22.2	0	0	6	66.7
<b>6 Min</b>	Visite 1	10	0	0	1	10.0	4	40.0	4	40.0	1	10.0
	Visite 2	10	0	0	2	20.0	3	30.0	1	10.0	4	40.0
	Visite 3	9	0	0	0	0	4	44.4	0	0	5	55.6
<b>10 Min</b>	Visite 1	10	0	0	2	20.0	5	50.0	2	20.0	1	10.0
	Visite 2	10	1	10.0	1	10.0	2	20.0	2	20.0	4	40.0
	Visite 3	8	0	0	1	12.5	2	25.0	1	12.5	4	50.0
<b>Gesamt</b>	Visite 1	31	0	0	5	16.1	15	48.4	8	25.8	3	9.7
	Visite 2	31	1	3.2	3	9.7	8	25.8	4	12.9	15	48.4
	Visite 3	26	1	3.8	1	3.8	8	30.8	1	3.8	15	57.7

Tabelle 17: Granulationsgewebe

Insgesamt nahm die Sekretabsonderung der Ulcera ab. Anfangs beträgt der Anteil 74.2 % und am Ende der Behandlung 42.3 %.

Die Menge der Fibrinauflage der Wundflächen ist in der Gruppe mit 10 Minuten bei 3 Patienten mit mehr als 50 % der Wundfläche beschrieben. Die Gruppe 2 und 6 Minuten haben nur jeweils einen Patienten mit dieser Ausdehnung des Fibrinbelages. Bei allen Gruppen kommt es im Verlauf der Beobachtungsstudie zu einer Reduktion des Fibrins; die Behandlung scheint allerdings keinen wesentlichen Einfluss auf die Fibrinauflage zu haben.

Bei den meisten Patienten bestand am Anfang der Beobachtungsstudie ein perimalleoläres/prätibiales Ödem von leichter-mäßiger Ausprägung. In der Darstellung der Subgruppen zeigte sich, dass in den Gruppen mit 2 und 6 Minuten die Patienten, wie das Gesamtkollektiv, an leicht-mäßigen Ödemen litten. In der Gruppe mit 10 Minuten war die Verteilung ausgeglichen; hier wurden für 2 Patienten auch schwere Ödeme dokumentiert, die in den anderen Gruppen nicht bestanden (Tabelle 18).

Hautveränderungen im Sinne einer schweren Lipodermatosklerose zeigten sich bei über der Hälfte der Patienten in der 2 Minuten Gruppe und bei 1/3 in der 10 Minuten Gruppe. In der 6 Minuten Gruppe litten 50 % der Patienten an einer leichten Lipodermatosklerose.

	ITT	Ödeme									
		k.A.		keine		leichte		mäßige		schwere	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>2 Min</b>	13	0	0	1	7.7	7	53.8	5	38.5	0	0
<b>6 Min</b>	12	0	0	3	25.0	6	50.0	3	25.0	0	0
<b>10 Min</b>	12	1	8.3	3	25.0	3	25.0	3	25.0	2	16.7
<b>Gesamt</b>	37	1	2.7	7	18.9	16	43.2	11	29.7	2	5.4

Tabelle 18: Ödeme

### 3.5 Globale Beurteilung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit

Die globale Beurteilung der Wirksamkeit an Visite 3 zeigte, dass 62.5% der Ärzte und der Patienten der Lichttherapie mit einer Bestrahlungsdauer von 10 Minuten eine sehr gute bis gute Wirksamkeit bescheinigten.

In der Behandlungsgruppe mit 2 und 6 Minuten ergab sich an Visite 3 eine unterschiedliche Beurteilung von Ärzten und Patienten; 55.6 % der Ärzte und 88.8 % bzw. 66.7 % (6 Minuten) der Patienten bewerteten die Wirksamkeit mit sehr gut und gut (Tabelle 19).

			n	Beurteilung							
				Sehr gut		Gut		Befriedigend		Schlecht	
				n	%	n	%	n	%	n	%
2 Min	Arzt	Visite 2	11	6	54.5	2	18.2	3	27.3	0	0
		Visite 3	9	5	55.6	0	0	4	44.4	0	0
	Patient	Visite 2	11	6	54.5	2	18.2	3	27.3	0	0
		Visite 3	9	4	44.4	4	44.4	0	0	1	11.1
6 Min	Arzt	Visite 2	10	1	10.0	5	50.0	3	30.0	1	10.0
		Visite 3	9	4	44.4	1	11.1	3	33.3	1	11.1
	Patient	Visite 2	10	1	10.0	5	50.0	4	40.0	0	0
		Visite 3	9	5	55.6	1	11.1	3	33.3	0	0
10 Min	Arzt	Visite 2	10	3	30.0	3	30.0	2	20.0	2	20.0
		Visite 3	8	3	37.5	2	25.0	2	25.0	1	12.5
	Patient	Visite 2	10	3	30.0	4	40.0	2	20.0	1	10.0
		Visite 3	8	3	37.5	2	25.0	3	37.5	0	0

Tabelle 19: Globale Beurteilung der Wirksamkeit

Sowohl vom Arzt als auch von den Patienten wurde über den gesamten Verlauf eine sehr gute oder gute Verträglichkeit dokumentiert.

## 4 Diskussion

In unserer randomisierten prospektiven dreiarmligen Beobachtungsstudie kam neben der Kompressionsbehandlung polarisiertes Licht therapeutisch zum Einsatz. Die Patientenrekrutierung erfolgte multizentrisch in 7 dermatologischen Praxen. Die Gruppen erhielten eine Bestrahlungszeit von 2, 6 oder 10 Minuten zweimal wöchentlich. Unter der Lichttherapie verkleinerten sich in der achtwöchigen Behandlung insgesamt 77.4 % der Ulcera crurum. 35.5 % der Ulcera heilten komplett innerhalb des Behandlungszeitraumes ab.

In allen Behandlungsgruppen kam es zu einer signifikanten Radiusreduktion im gesamten Behandlungsintervall (Tabelle 10). Die 2 Minuten Gruppe erzielte eine Radiusreduktion von 0.11 mm/Tag ( $p < 0.05$ ), die 6 Minuten Gruppe 0.09 mm/Tag und die 10 Minuten Gruppe von 0.14 mm/Tag ( $p < 0.01$ ). Zwischen den Gruppen ließ sich statistisch kein signifikanter Unterschied in der Abheilungsrate feststellen ( $p = 0.44$ ). Es zeigte sich jedoch ein günstiger Trend in der Gruppe mit der längsten Expositionszeit (10 Minuten).

Im ersten Behandlungsintervall, das 4 Wochen betrug, bestand in allen Gruppen eine schnellere Abheilungsrate im Vergleich zum zweiten Behandlungsintervall (Tabelle 12). Die mittlere tägliche Radiusreduktion lag im ersten Intervall zwischen 0.10-0.13 mm. Im zweiten Intervall waren die Werte niedriger, sie lagen zwischen 0.04-0.10 mm/Tag. Betrachtet man die einzelnen Intervalle, so scheint die mittlere tägliche Radiusreduktion in der 10 Minuten Gruppe erneut etwas höher. Die Ergebnisse sind aufgrund der geringen Fallzahl und der Unterschiede in den Ausgangswerten jedoch nur mit Vorsicht zu interpretieren. Die vorgesehene Fallzahl an Patienten wurde unterschritten, da der Sponsor sich unerwartet und plötzlich aus dem Projekt verabschiedete.

Vergleicht man die mittlere Ulcusfläche von 4 cm<sup>2</sup> in unserer Beobachtungsstudie, ist diese mit den Angaben aus anderen Studien vergleichbar. In der Literatur liegen die mittleren Ulcusflächen zwischen 3.9-8.2 cm<sup>2</sup> (Moffat et al. 1992) (Martin 1994) (Margolis et al. 1993). Auch das mittlere Alter der Patienten ist ähnlich mit dem aus anderen Studien. Das mittlere Alter beträgt 68.1 Jahre in unserer Studie, in anderen Studien liegt es zwischen 62-67 Jahren (Kokol et al. 2005) (Margolis et al. 1993).

Trotz der Randomisierung gab es deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen. Die 10 Minuten Gruppe hatte deutlich größere initiale Ulcusflächen im Vergleich zu den anderen Gruppen; sowie mehr Vielfachrezidive und ein etwas höheres mittleres Körpergewicht. In der 2 Minuten Gruppe dagegen fanden sich die kleinsten Ulcusflächen; 90 % der Ulcera waren kleiner als 4 cm<sup>2</sup> (Tabelle 9).

Aufgrund dieser Daten ist unser Patientengut zwar vergleichbar mit denen in den anderen Studien, um jedoch einen Ausgleich der großen Streuung in den Ulcusflächen herzustellen, verwendeten wir die tägliche Radiusreduktion als Zielparameter. Dadurch sollte die Abhängigkeit von den unterschiedlichen Ausgangswerten der Ulcusflächen relativiert werden (Martin 1994). Die tägliche Radiusreduktion gilt als der am besten geeignete Parameter, um eine Aussage über den zeitlichen Heilungsverlauf von chronisch venösen Ulcera treffen zu können, da er eine von der Ulcusfläche unabhängige Größe darstellt (Martin 1994).

Die objektive Methode der Flächenberechnung mittels einer Nachzeichnung auf Folien (Martin 1994) (Margolis et al. 1999) war zuverlässig an- und auswertbar. Unberücksichtigt blieb bei dieser Methode die Bestimmung der Tiefe der Ulceration, wie in den meisten Studien (Medenica, Lens 2003) (Margolis et al. 1999).

Der in vielen Studien (Margolis et al. 1999) (Moffat et al. 1992) (Medenica, Lens 2003) angewendete Parameter, die Abheilungsrate von Ulcera über einen definierten Zeitraum, wurde von uns ergänzend untersucht, ist jedoch abhängig von der Ausgangsgröße der Ulcera (Martin 1994).

Außerdem untersuchten wir die Ulcusabheilung abhängig von der initialen Ulcusgröße. Dabei zeigte sich, dass sich 80 % der kleinen Ulcera mit einer Fläche < 1 cm<sup>2</sup> unter der Behandlung verbesserten. Die großen Ulcera mit einer Fläche > 4 cm<sup>2</sup> wiesen zu 100 % eine Verbesserung auf. Auffällig war, dass Ulcera mit einer Größe von > 1 cm<sup>2</sup> < 4cm<sup>2</sup> die inhomogenste Gruppe darstellten. Es kam nur bei 54 % der Ulcera zu einer Verbesserung. Da 100 % der großen Ulcera eine Verbesserung unter der Behandlung aufwiesen, könnte man vermuten, dass besonders große Ulcera von der Lichttherapie profitieren. Aufgrund der geringen Fallzahl ist diese Schlussfolgerung nicht belegt.

Gegensätzlich zu unserer Beobachtung, zeigte sich in anderen Studien, dass eine große Ulcusfläche ein wesentlicher Risikofaktor für die Abheilung eines Ulcus cruris darstellt (Margolis et al. 1999).

In der Literatur gibt es zahlreiche Angaben über die Abheilungsdauer von chronisch venösen Ulcera (Moffat et al. 1992) (Margolis et al. 1999) (Partsch, Horakova 1994).

Unter der Basistherapie, der Kompressionsbehandlung, liegen die Abheilungsraten bei 66-69 % nach 12 Wochen (Moffat et al. 1992) (Margolis et al. 1999) (Mayer et al. 1994). Nach 24 Wochen liegen die Angaben bei 65-83 % (Moffat et al. 1992) (Margolis et al. 1999). In einer Studie von Margolis kommt es nach 6 Wochen zu einer Abheilungsrate von 43 % (Margolis et al. 1999). Beobachtet man den Verlauf ein Jahr lang, so ergibt sich eine Abheilungsrate von circa 78% (Mayer et al. 1994). Diese Daten wurden in einem ambulanten dermatologischen Zentrum, in einem spezialisierten Zentrum für Ulcera crurum zugehörig zu der Abteilung für Dermatologie und in Kreiskrankenhäusern, die ein Therapiemanagement der gefäßchirurgischen Klinik anwendeten, erhoben.

Die Patienten in unserer Beobachtungsstudie erhielten die Kompressionstherapie neben der Lichtbehandlung multizentrisch in dermatologischen Praxen. Nach 8 Wochen kam es in unserer Beobachtungsstudie bei 35.5 % der Patienten zu einer kompletten Abheilung und bei 77.4 % kam es zu einer Verkleinerung des Ulcus cruris. Damit liegen unsere Werte etwas unter denen, die aus der Literatur zu erwarten gewesen wären. Die höheren Abheilungsraten wurden jedoch in spezialisierten Einrichtungen erzielt, was möglicherweise die Ergebnisse erklärt.

Ein Vergleich mit den oben genannten Angaben aus der Literatur ist nur eingeschränkt möglich, da in einigen Studien keine Angaben zu den Größen der Ulcera gemacht werden, und somit die Abheilungsrate über einen gewissen Zeitraum nicht als vergleichender Parameter für unsere Ergebnisse herangezogen werden kann (Martin 1994).

Betrachtet man nun den von uns berechneten Zielparameter, die tägliche Radiusreduktion, und vergleicht die Ergebnisse mit denen aus der Literatur, so zeigt sich, dass die Ergebnisse sehr ähnlich sind (Margolis et al. 1993) (Pecoraro et al. 1991) (Cordts et al. 1992) (Martin 1994) (Peschen et al. 1997). Die mittlere tägliche Radiusreduktion betrug in unserer Arbeit 0.09-0.14 mm im Vergleich zu 0.07-0.09 mm in anderen Studien (Pecoraro et al. 1993) (Margolis et al. 1993).

Bei primär diabetischen Ulcera findet man in einer Studie eine tägliche Radiusreduktion von 0.09 mm (Pecoraro et al. 1992). Die Ergebnisse der Radiusreduktion bei venösen und

diabetischen Ulcera sind sehr ähnlich. Deshalb nimmt man an, dass die Abheilung chronischer Ulcera ähnlich verläuft, egal welche Ursache zu Grunde liegt (Margolis et al. 1993).

In einer an ambulanten Patienten durchgeführten Untersuchung von Peschen besteht eine tägliche Radiusreduktion von 0.03 mm in der Placebogruppe, deren Behandlung aus einer Kompressionsbehandlung und Hydrokolloidverbänden bestand. Die Gruppe, die eine Ultraschallbehandlung in Kombination mit der Kompressionsbehandlung erhielt, zeigte eine tägliche Radiusreduktion von 0.08 mm (Peschen et al. 1997). Vergleicht man unsere Werte mit den Ergebnissen, so zeigt sich, dass die Radiusreduktionen, die in unserer Beobachtungsstudie erzielt wurden gegenüber der Placebogruppe höher liegen und ähnlich den Ergebnissen der Gruppe sind, die mit Ultraschall behandelt wurden. Aufgrund dessen könnte man annehmen, dass die Behandlung mit polarisiertem Licht einen Vorteil gegenüber der alleinigen Kompressionstherapie bringt.

Martin erreicht in einer Studie deutlich höhere Werte der täglichen Radiusreduktion mit einem Wert von 0.24 mm. Die Studie wurde unter stationären Bedingungen an 16 Patienten durchgeführt. Die Patienten erhielten eine Kompressionsbehandlung und tägliche Wundverbände. Die Ergebnisse liegen deutlich höher als unsere; eventuell ist die stationäre Behandlung für die bessere Abheilung verantwortlich (Martin 1994). Dies würde die Vermutung stützen, dass die ambulant ermittelten Untersuchungsergebnisse durch eine fehlende Patientencompliance in der Kompressionsbehandlung geringer sind.

Ungefähr dreiviertel aller Patienten mit einem Ulcus cruris berichten über chronische Schmerzen im Ulcusbereich (Valencia et al. 2001). Deshalb erfragten wir anhand einer numerischen Schmerzskala von 0-6 (Likert-Skala) am Anfang, nach vier Wochen und am Ende der Behandlung den Schmerzverlauf. Die numerische Schmerzskala erschien uns am praktikabelsten.

In unserer Beobachtungsstudie war die Schmerzreduktion in der 10 Minuten Gruppe am günstigsten mit einer Reduktion von 2.8 auf 0.6 (Tabelle 15). Auch hier zeigte sich im ersten Behandlungsintervall eine größere Schmerzreduktion im Vergleich zum zweiten Behandlungsintervall (Tabelle 16). In der 6 und 10 Minuten Gruppe war die Schmerzreduktion im Gesamtintervall signifikant ( $p = 0.02$ ), in der 2 Minuten Gruppe wurde sie knapp verfehlt ( $p = 0.06$ ). Im Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0.59$ ) zwischen den

Expositionszeiten. Die Ergebnisse der 6 und 10 Minuten sind im Vergleich zu der 2 Minuten Gruppe besser und am höchsten war die Schmerzreduktion in der 10 Minuten Gruppe (Tabelle 15). Auch hier muss die geringe Fallzahl der Patienten berücksichtigt werden, so dass man allenfalls von einer Tendenz in der 10 Minuten Gruppe sprechen kann.

In der Literatur finden sich Erfahrungsberichte über die Schmerzbeeinflussung durch die Anwendung von polarisiertem Licht. Stegmann behandelte in Hamburg in einer phlebologisch-dermatologischen Poliklinik 54 Patienten mit einem Ulcus cruris über 1 Jahr mit polarisiertem Licht. Er berichtet über eine Abheilungsrate der Ulcera von 50 % sowie über eine Schmerzreduktion bei 90 % der Patienten (Stegmann 1985). Auch Fenyö berichtet über eine Schmerzreduktion bei Ulcus cruris Patienten unter der Behandlung mit polarisiertem Licht (Fenyö 1984). Angaben über die Signifikanz der Schmerzreduktion finden sich nicht.

Hinsichtlich der Schmerzbeeinflussung fanden auch Untersuchungen mit dem Niedrig-Energielaser statt. Vermutet wird eine Beeinflussung der Prostaglandinsynthese und damit eine vasodilatierende und antiinflammatorische Wirkung. Tam untersuchte die Wirkung des Lasers an Patienten mit einem Ulcus cruris; hauptsächlich jedoch an Patienten mit rheumatischen und skeletalen Schmerzen. Auch hier wurden positive Effekte auf die Schmerzen beschrieben; es handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie (Tam 1999). In anderen Studien konnte keine signifikante Schmerzreduktion durch die Laserbehandlung nachgewiesen werden (Devor 1990).

Die in vielen Studien untersuchte Wirkung des polarisierten Lichtes zeigt eine Stimulation der an der Wundheilung beteiligten Zellen (Fenyö 1984) (Kubasova et al. 1995) (Young et al. 1989). Bereits in den 80iger Jahren konnte nach der Behandlung mit polarisiertem Licht im untersuchten Wundsekret Veränderungen der zellulären Abwehr nachgewiesen werden. Die Bakteriophagozytose konnte durch Anstieg der gesunden neutrophilen Granulozyten erhöht werden. Ebenso änderte sich das Verteilungsmuster der Leukozyten. Nach der Bestrahlung fanden sich vermehrt Lymphozyten, Monozyten und Eosinophile als Zeichen der Immunaktivierung. Auch eine Beeinflussung der humoralen Abwehr konnte elektrophoretisch im Wundsekret nachgewiesen werden (Fenyö 1984).

Ebenso zeigte sich in in-vitro Studien durch die Bestrahlung von Lymphozyten mit polarisiertem Licht eine Stimulation des Immunsystems (Kubasova et al. 1995). Papageorgiou konnte bei der Anwendung von rotem und blauem Licht bei der Akne vulgaris eine signifikante Verbesserung

der entzündlichen Läsionen im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit blauem Licht feststellen. Er vermutet in der Kombination von rotem und blauem Licht eine antibakterielle und anti-inflammatorische Wirkung. Blaues Licht (415 nm) korrespondiert mit dem Absorptionsmaximum von Porphyrinen, welche von den Akne-Bakterien *Propionibacterium acnes* produziert werden. Diese Porphyrine besitzen ein zu blauem Licht korrespondierendes Absorptionsspektrum. Sie absorbieren das blaue Licht und führen durch photodynamische Prozesse zur Bildung von Sauerstoffradikalen und zum eigenen Zelltod (Papageorgiou et al. 2000).

Weiterhin wurden viele Studien zur Wundheilung mit der Lasertherapie durchgeführt. Gut kontrollierte klinische Studien mit dem Niedrig-Energielaser sind schwer zu finden. Die Fallzahlen sind oft zu gering, ein Benefit durch die Lasertherapie lässt sich nicht eindeutig belegen (Flemming et al. 1999). Eine Studie zeigte in der Kombination eines Lasers mit Infrarotlicht eine signifikant bessere Abheilungsrate von *Ulcera crurum* im Vergleich zu unpolarisiertem rotem Licht (Bihari, Mester 1989). Die Behandlung mit einem Niedrig-Energielaser alleine erbrachte keinen Vorteil in der Wundheilung von *Ulcera crurum* (Kokol et al. 2005).

Die kombinierte Behandlung mit einem Niedrig-Energielaser und Kompressionstherapie im Vergleich zur alleinigen Kompressionsbehandlung erbrachte ebenso keinen Vorteil (Basford 1995). Ein Vorteil für die Lasertherapie gegenüber der alleinigen Kompressionsbehandlung lässt sich aufgrund der derzeitigen Studienlage nicht formulieren.

Die Frage kam auf, welche Vorteile die Lichttherapie bieten kann.

Zur Bioptron-Lichttherapie und *Ulcus cruris* fanden sich nur unkontrollierte Studien.

In einer Studie von 2003 (Medenica, Lens 2003) wurden 25 Patienten, mit der Diagnose venöses *Ulcus cruris*, stationär über vier Wochen mit der Bioptron-Lichttherapie als Monotherapie behandelt. Täglich erfolgte eine 8-minütige Bestrahlung. Bei 30 % kam es in vier Wochen zu einer Abheilung des *Ulcus*. Die Flächenreduktion betrug nach vier Wochen 57 % (Medenica, Lens 2003).

Die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit dieser Studie ist eingeschränkt, da in dieser Studie viel größere *Ulcera* eingeschlossen wurden. Die mittlere *Ulcus*fläche betrug in unserer

Beobachtungsstudie 2.5-6.0 cm<sup>2</sup> im Gegensatz zu der mittleren Ulcusfläche von 26.45 cm<sup>2</sup> in der Medenica Studie. Der in der Studie verwendete Zielparameter, die prozentuale Flächenreduktion, ist kein geeigneter Parameter um die unsere Ergebnisse vergleichen zu können. Eine komplette Abheilung der Ulcera nach vier Wochen bei 30 % der Fälle erscheint sehr hoch im Vergleich zu unserem Ergebnis von 35 % Abheilungsrate nach acht Wochen. Die Studie wurde jedoch unter stationären Bedingungen durchgeführt, was eine bessere Abheilungsrate erklären könnte. (Medenica, Lens 2003).

Erwähnenswert sind weitere Studien, die polarisiertes Licht zur Behandlung bei Verbrennungswunden angewendet haben. Die Lichttherapie soll auch hier als Modulator der Wundregeneration dienen, so dass der Vergleich mit den Ergebnissen der Ulcus cruris Behandlung mit polarisiertem Licht nahe liegt, jedoch nicht gleichzusetzen ist.

Eine Studie, durchgeführt von Monstrey im Jahre 2002, untersuchte retrospektiv den Wundheilungsverlauf von schweren zweitgradigen Verbrennungswunden an 22 Patienten. Die Bestrahlungszeit der Wunden betrug täglich 6 Minuten. Im Vordergrund stand die Frage, ob ein konservatives Verfahren versus die chirurgische Intervention, ein gleichwertiges oder ein funktional besseres Ergebnis leisten kann. Es zeigte sich, dass entgegen der Einschätzung der Chirurgen, es unter der Lichttherapie zu einer schnelleren Wundheilung und zu einem optimalen ästhetischen und funktionalen Ergebnis der Verbrennungswunden gekommen war. Es kam weder zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes noch zu vermehrter hypertrophischer Narbenbildung unter der Lichttherapie. Aufgrund fehlender Vergleichsgruppen und geringer Fallzahl ist auch hier die Wirksamkeit oder der Vorteil der Therapie nicht eindeutig zu belegen (Monstrey et al. 2002).

Durch den Einsatz von polarisiertem Licht zur Vermeidung von Dekubiti auf einer Intensivstation kam es zu signifikant weniger Grad II Dekubiti (Verbelen 2007).

Da jedoch nur unkontrollierte Studienergebnisse vorliegen, lässt sich kein eindeutiger Vorteil der Lichttherapie nachweisen.

## 4.1 Schlussfolgerung

Ziel unserer Beobachtungsstudie war die Dosisfindung. Die 2 Minuten Gruppe sollte als Placebogruppe gegenüber der 6 und 10 Minuten dienen, da wir aufgrund der kurzen Bestrahlungszeit keine Wirkung erwarteten. Es zeigte sich jedoch im Gruppenvergleich keine deutlichen Unterschiede hinsichtlich der Bestrahlungszeit. Tendentiell war die Abheilung in der 10 Minuten Gruppe höher und es fand sich die größte Schmerzreduktion in der 10 Minuten Gruppe; bei kleiner Fallzahl ist die Aussage nur eingeschränkt möglich.

Im Vergleich mit den Studien, die an ambulanten Patienten durchgeführt wurden mit einer alleinigen Kompressionstherapie sind die Ergebnisse ähnlich. Es fehlt der Nachweis, ob die Behandlung im Vergleich zu einer konsequent durchgeführten Kompressionstherapie, der Standardtherapie des Ulcus cruris (Westerhof 1992) (Angle, Bergan 1997), einen Vorteil erbringt. Möglicherweise spiegeln unsere Ergebnisse eine normale Abheilungsrate von chronisch venösen Ulcera wieder. Aufgrund fehlender placebo-kontrollierter Studien empfehlen wir zur optimalen Dosisfindung und zum Wirksamkeitsnachweis die Durchführung placebo-kontrollierter Studien mit einer größeren Fallzahl.

Da in der 10 Minuten Gruppe die größten Ulcera und die meisten Vielfachrezidive behandelt wurden, lässt sich vermuten, dass sich eine längere Bestrahlungszeit am günstigsten auswirkt. Die Vermutung wird dadurch unterstützt, dass große Ulcusflächen sowie eine lange Krankheitsdauer bekannte Risikofaktoren für die Abheilung eines Ulcus cruris sind (Margolis et al. 1999). Möglicherweise hat die Therapie mit polarisiertem Licht einen hohen Stellenwert zur Behandlung von „therapieresistenten“ Ulcera crurum.

Die Therapie mit polarisiertem Licht brachte eine deutliche Schmerzreduktion, die in der 6 und 10 Minuten Gruppe statistisch signifikant war. Auch hier sind deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen nicht gegeben. Die Schmerzreduktion führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und bedarf vermutlich einer geringeren Schmerzmitteleinnahme.

Da die Therapie gut verträglich ist empfehlen wir bis auf weiteres eine Behandlungszeit von 6 oder 10 Minuten.

## 5 Zusammenfassung

Chronische Ulcera sind ein schwerwiegendes sozial ökonomisches Problem. Viele Untersuchungen und Therapieansätze mit Laser- und Licht wurden durchgeführt. Anhand von klinischen Erfahrungsberichten finden sich einige Hinweise darauf, dass polarisiertes Licht zur Förderung der Wundheilung beiträgt. Deshalb führten wir eine Beobachtungsstudie mit der Frage nach der optimalen Dosisfindung durch.

Es wurde eine prospektive randomisierte Beobachtungsstudie in 7 dermatologischen Praxen multizentrisch in Berlin zur Behandlung des venösen Ulcus cruris mit polarisiertem Licht durchgeführt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, festzustellen, wie sich das Ulcus cruris unter regelmäßiger Bestrahlung mit polarisiertem Licht unter verschiedenen Expositionszeiten verhält und ob sich aufgrund dessen eine sinnvolle und optimale Behandlungszeit formulieren lässt. Die Patienten wurden per Randomisierung einer Expositionszeit von 2, 6 oder 10 Minuten zugeordnet. Geplant waren insgesamt 60 Patienten. Eingeschlossen wurden 37 Patienten mit der Diagnose eines Ulcus cruris. Insgesamt kam es zu sechs Studienabbrüchen, so dass schließlich 31 Patienten; in der 2 Minuten Gruppe 11 Patienten und in der 6 und 10 Minuten Gruppe jeweils 10 Patienten, behandelt wurden. Sie erhielten zweimal wöchentlich eine Bestrahlung des Ulcus cruris mit polarisiertem Licht über insgesamt acht Wochen; bei einer Abheilung des Ulcus cruris vor den acht Wochen galt der Fall als abgeschlossen. Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 40 und 85 Jahren mit der Diagnose Ulcus cruris venosum. Zum Ausschluss führten Beinulcera arterieller Genese anhand des fehlenden Nachweises des A. dorsalis pedis- oder A. tibialis posterior-Pulses an dem betroffenen Bein und diabetogene Ulcera.

Die Lichttherapiegeräte der Firma Bioptron AG (Schweiz), die in der Beobachtungsstudie eingesetzt wurden, haben keinen Ultraviolett-Anteil und sind im Gegensatz zu natürlichem Licht zu über 95 % polarisiert. Das Licht umfasst die Wellenlängen des Spektrums zwischen 400 und 2000 nm und beinhaltet einen geringen Infrarot-Anteil. Die Leistungsdichte beträgt 40 mW/cm<sup>2</sup> und es handelt sich um inkohärentes Licht.

Der Hauptzielparameter war die tägliche Ulcusradiusreduktion; die Errechnung erfolgte planimetrisch anhand der Ulcusflächen. Weiterhin wurden allgemeine Patientendaten erhoben. Zur Erfassung der Veränderungen der Schmerzintensität setzten wir eine numerische Schmerz-

Skala von 0-6 ein. Die globale Verträglichkeit und Wirksamkeit wurde vom Arzt und vom Patienten anhand einer 4-Punkte-Likert-Skala erfragt.

Alle Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Kontinuierliche Daten wurden mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Anzahl gültiger Werte beschrieben. Kategoriale Daten wurden mittels absoluter und prozentualer Häufigkeiten dargestellt. Das Hauptzielkriterium, die tägliche Radiusreduktion des Ulcus cruris, wurde mit dem Wilcoxon-Vorzeichenrangtest auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Um Gruppenunterschiede zwischen den drei Zeitgruppen und besonders der 6 und 10 Minuten Gruppe versus die 2 Minuten Gruppe und der täglichen Radiusreduktion nachweisen zu können, wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Im Mittel litten die Patienten seit 13.7 Monaten an einem Ulcus cruris und für 35.1 % der Patienten wurde ein postthrombotisches Syndrom dokumentiert. In der 10 Minuten Gruppe war die Anzahl an postthrombotischem Syndrom und die Länge der Krankheitsdauer am höchsten. Die größten Ulcera befanden sich in der 10 Minuten Gruppe.

77.4 % der Ulcera crurum verkleinerten sich insgesamt unter der Lichttherapie. 35.5 % der Ulcera heilten komplett innerhalb der acht Wochen Behandlung ab. Im ersten Behandlungsintervall von 4 Wochen bestand in allen Gruppen eine schnellere Abheilungsrate im Vergleich zum zweiten Behandlungsintervall.

Wenn man die Ulcusabheilung abhängig von der Ulcusgröße betrachtete, zeigte sich, dass sich 80 % der kleinen Ulcera mit einer Fläche  $< 1 \text{ cm}^2$  unter der Behandlung verbesserten. Alle Ulcera, die größer als  $4 \text{ cm}^2$  waren, verbesserten sich unter der Behandlung. Auffällig war, dass Ulcera mit einer Größe von  $> 1 \text{ cm}^2 < 4 \text{ cm}^2$  die inhomogenste Gruppe darstellten.

Die mittlere tägliche Radiusreduktion in der 2 Minuten Gruppe betrug 0.10 mm, in der 6 Minuten Gruppe 0.09 mm und in der 10 Minuten Gruppe 0.14 mm. In allen drei Gruppen war die Radiusreduktion signifikant. Zwischen den Gruppen gab es keine deutlichen Unterschiede, so dass sich damit keine Expositionszeit als die günstigste herausstellte. Es zeigte sich allerdings ein günstiger Trend in der 10 Minuten Gruppe; der jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl mit Vorsicht zu interpretieren ist. Die Ergebnisse der Ulcusradiusreduktion entsprechen den Angaben in der Literatur (Peschen et al. 1997) (Margolis et al. 1993).

In allen drei Behandlungsgruppen kam es zu einer Schmerzreduktion. In der 6 und 10 Minuten Gruppe kam es zu einer signifikanten Schmerzreduktion ( $p = 0.02$ ), die 2 Minuten Gruppe verfehlte diese knapp ( $p = 0.06$ ). Daraus schließen wir, dass die Behandlung mit polarisiertem Licht eine Schmerzreduktion erwarten lässt und sich hier ebenfalls eine längere Expositionszeit als günstig herausstellte.

Zwei der Ulcera wiesen einen Stillstand während der Behandlung auf und fünf der Ulcera vergrößerten sich innerhalb des Behandlungszeitraumes. An Nebenwirkungen wurde von drei Patienten das Auftreten von Schmerzen angegeben, alle drei brachen die Studie ab.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse ist die Frage nach der Wirksamkeit der Behandlung mit polarisiertem Licht bei Ulcus cruris Patienten nicht eindeutig zu beantworten. Im Vergleich mit den Studien, die an ambulanten Patienten durchgeführt wurden mit einer alleinigen Kompressionstherapie sind die Ergebnisse ähnlich. Teilweise lagen unsere Ergebnisse höher im Vergleich zur alleinigen Kompressionsbehandlung. In der Gruppe mit der längsten Expositionszeit (10 Minuten Gruppe) zeigte sich tendenziell eine bessere Abheilungsrate. Eine optimale Bestrahlungszeit lässt sich jedoch aus unseren Ergebnissen nicht eindeutig formulieren. Da sich in der 10 Minuten Gruppe die größten Ulcera sowie die Ulcera mit der längsten Krankheitsdauer befanden, besteht die Vermutung, dass der Einsatz einer längeren Expositionszeit oder häufigere Bestrahlungen sinnvoll sind. Möglicherweise hat die Therapie mit polarisiertem Licht einen hohen Stellenwert zur Behandlung von „therapieresistenten“ Ulcera crurum. Kontrollierte Studien zum Wirksamkeitsnachweis und zur Dosisfindung sind sinnvoll.

Die Therapie mit polarisiertem Licht brachte eine signifikante Schmerzreduktion in der 6 und 10 Minuten Gruppe und könnte deshalb in der Schmerzbehandlung des Ulcus cruris zum Einsatz kommen.

## 6 Literaturverzeichnis

Agaiby AD, Ghali LR, Wilson R, Dyson Mary. Laser modulation of angiogenic factor production by T-lymphocytes. *Lasers in Surgery and Medicine* 2000; 26: 357-63.

Angelides NS, Weil von der Ahe CA. Effect of oral pentoxifylline therapy on venous lower extremity ulcers due to deep venous incompetence. *Angiology* 1989; 40 (8): 752-63.

Angle N, Bergan JJ. Clinical review: chronic venous ulcer. *British Medical Journal* 1997; 314: 1019-23.

Atabey A, Karademir S, Atabey N, Barutcu A. The effects of the helium neon laser and wound healing in rabbits and on human skin fibroblasts in vitro. *Eur J Plast Surg* 1995; 18: 99-102.

Auböck J, Lokalthherapie des Ulcus cruris. *Wien med Wschr* 1994; 144 (10/11): 273-6.

Basford JR. Low intensity laser therapy: still not an established clinical tool. *Lasers in Surgery and Medicine* 1995; 16: 331-42.

Bassi G. Licht und Schatten in der Pathogenese des Ulcus cruris. *VASA* 1972; 1: 70-4.

Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Coleridge Smith PD, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Review article: Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 488-98.

Bertoloni G, Sacchetto R, Baro E, Seccherelli F, Jori G. Biochemical and morphological changes in *Escherichia coli* irradiated by coherent and non-coherent 632.8 nm light. *J Photochem Photobiol B: Biol* 1993; 18: 191-6.

Bihari I, Mester AR. The biostimulative effect of low level laser therapy of long-standing crural ulcers using helium neon laser, helium neon plus infrared laser, and noncoherent light: preliminary report of a randomised double-blind comparative study. *Laser Therapy* 1989; I: 97-8.

Bühning M, Uehleke B. Auswertung der Befragungsstudie zur Therapie mit polarisiertem Licht. 2000. Ref Type: unpublished work.

Burnand KG, Clemenson G, Morland M, Jarrett PE, Browse NL. Venous lipodermatosclerosis: treatment by fibrinolytic enhancement and elastic compression. *Br Med J* 1980; 280: 7-11.

Burnand KG, Whimster I, Clemenson G, Thomas ML, Browse NL. The relationship between the number of capillaries in the skin of the venous ulcer-bearing area of the lower leg and the fall in foot vein pressure during exercise. *Br J Surg* 1981; 68: 297-300.

Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, Browse NL. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg - the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br Med J* 1982; 285: 1071.

Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Ruckley CV. Chronic ulcer of the leg: clinical history. *British Medical Journal* 1987 a; 294: 1389-91.

Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Ruckley CV. Arterial disease in chronic leg ulceration: an underestimated hazard? Lothian and Forth Valley leg ulcer study. *Br Med J* 1987 b; 294: 929-31.

Christopoulos D, Nicolaidis AN, Szendro G. Venous reflux: quantification and correlation with the clinical severity of chronic venous disease. *Br J Surg* 1988; 75: 352-6.

Coerper S, Köveker G, Flesch I, Becker HD. Ulcus cruris venosum: Chirurgisches Debridement, antibiotische Therapie und Stimulation mit thrombozytären Wachstumsfaktoren. *Langenbecks Arch Chir* 1995; 380 (2): 102-7.

Coleridge Smith PD, Thomas P, Scurr JH, Dormandy JA. Causes of venous ulceration: a new hypothesis. *British Medical Journal* 1988; 296: 1726-7.

Cordts PR, Hanrahan LM, Rodriguez AA et al. A prospective randomized trial of unna's boot versus duoderm CGF hydroactive dressing plus compression in the management of venous leg ulcers. *J Vasc Surg* 1992; 15: 480-6.

Devor M. What's in a laser beam for pain therapy? *Pain* 1990; 43: 139.

Dodd HJ, Sarkany I, Gaylarde PM. The short-term benefit and long-term failure of ultraviolet light in the treatment of venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 1989; 120: 809-18.

Erickson CA, Lanza DJ, Karp DL, Edwards JW, Seabrook GR, Cambria RA et al. Healing of venous ulcers in an ambulatory care program: the role of chronic venous insufficiency and patient compliance. *J Vasc Surg* 1995; 22: 629-36.

Falanga V, Eaglstein WH. Wound healing: practical aspects. *Prog Dermatol* 1988; 22:1-9.

Falanga V, Eaglstein WH. The "trap" hypothesis of venous ulceration. *Lancet* 1993; 341: 1006-08.

Fenyö M. Theoretical and experimental basis of biostimulation induced by polarised light. *Optics Laser Technol* 1984; 16: 209-15.

Flemming KA, Cullum NA, Nelson EA. A systematic review of laser therapy for venous leg ulcers. *Journal of Wound Care* 1999; 8 (3): 111-14.

Fletcher A, Cullum N, Sheldon TA. A systematic review of compression treatment for venous leg ulcers. *British Medical Journal* 1997; 315: 576-79.

Hach W, Langer CH, Schirmers U. Das arthrogene Stauungssyndrom. *VASA* 1983; 12: 109-116.

Hach-Wunderle V, Hach W. Phlebographie. In: *Grundlagen der Phlebologie* (Hrsg.) Rabe E. Viavital Verlag 2003, Essen.

Hillenkamp F, Grabbe S. Licht und Haut. In: *Jahrbuch der Dermatologie 1992/1993* (Hrsg.) Macher E, Kolde G, Bröcker EB. Biermann Verlag 1993, Zülpich.

Hinman CD, Maibach H. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature* 1963; 200: 377-8.

Hyland DB, Kirkland VJ. Infrared therapy for skin ulcers. *Am J Nurs* 1980; 80 (10): 1800-1.

Kana JS, Hutschenreiter G, Haina D, Waidelich W. Effect of low-power density laser radiation on healing of open skin wounds in rats. *Arch Surg* 1981; 116: 293-96.

Karadag CA, Birtane M, Aygit AC, Uzunca K, Doganay MD. The efficacy of linear polarized polychromatic light on burn wound healing: an experimental study on rats. *J Burn Care Res* 2007; 28: 291-98.

Karu TI, 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 in Surgery and Medicine* 1993; 13: 453-462.

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 in Surgery and Medicine* 1996; 18: 171-77.

Kertesz I, Fenyö M, Mester E, Bathory G. Hypothetical physical model for laser biostimulation. *Optics and Laser Technology* 1982; 14: 31-32.

Klein-Weigel P, Biedermann H, Fraedrich G. Die Rolle der Perforans-Dissektion im Behandlungskonzept venöser Ulzera – Mythos und Evidenz. *VASA* 2002; 31: 225-29.

Kokol R, Berger C, Haas J, Kopera D. Anwendung eines 685-nm-low-level-Lasers bei *Ulcus cruris venosum*. *Hautarzt* 2005; 56: 570-75.

Kubasova T, Horvath M, Kocsis K, Fenyö M. Effect of visible light on some cellular and immune parameters. *Immunology and Cell Biology* 1995; 73: 239-44.

Kunimoto BT. Compression therapy: theory and practice. *Dermatol Ther* 1999; 9: 63-8.

Lubart R, Wollman Y, Friedmann H, Rochkind S, Laulicht I. Effects of visible and near-infrared lasers on cell cultures. *J Photochem Photobiol B: Biol* 1992; 12: 305-10.

Margolis DJ, Gross EA, Wood CR, Lazarus GS. Planimetric rate of healing in venous ulcers of the leg treated with pressure bandage and hydrocolloid dressings. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 418-21.

Margolis DJ, Berlin JA, Strom L. Risk factors associated with the failure of a venous leg ulcer to heal. *Arch Dermatol* 1999; 135: 920-25.

Martin M. Dynamisches Wundheilungsprofil des venösen Ulcus cruris. *VASA* 1994; 23 (3): 228-33.

Mayer W, Jochmann W, Partsch H. Ulcus cruris: Abheilung unter konservativer Therapie. Eine prospektive Studie. *Wien med Wschr* 1994; 144: 250-2.

Medenica L, Lens M. The use of polarised polychromatic non-coherent light alone as a therapy for venous leg ulceration. *Journal of Wound Care* 2003; 12 (1). 37-40.

Mester E, Spiry T, Szende B, Tota JG. Effect of laser rays on wound healing. *The American Journal of Surgery* 1971; 122: 532-35.

Mester E, Nagylucskay S, Waidelich W, Tisza S, Greguss P, Haina D et al. Auswirkungen direkter Laserbestrahlung auf menschliche Lymphozyten. *Arch Dermatol Res* 1978; 263: 241-45.

Moffat CJ, Franks PJ, Oldroyd M, Bosanquet N, Brown P, Greenhalgh RM et al. Community clinics for leg ulcers and impact on healing. *British Medical Journal* 1992; 305: 1389-92.

Mollard JM. Chronic venous insufficiency: prevention and drugless therapy. *Presse Med* 1994; 23: 251-8.

Monstrey S, Hoeksema H, Saelens H, Depuydt K, Hamdi M, Landuyt van K et al. A conservative approach for deep dermal burn wounds using polarised-light therapy. *Br J Plast Surg* 2002; 55: 420-26.

Nachbur B, Blanchard M, Röthlisberger H. Chirurgische Therapie des Ulcus cruris. Die Bedeutung der Ausdehnung des Schadens an den tiefen Venen für die Rezidivquote beim Ulcus cruris. Wien med Wochenschrift 1994; 144 (10/11): 264-68.

Nelson EA. Compression bandaging in the treatment of venous leg ulcers: a guide to the evidence for the effective selection of bandages. J Wound Care 1996; 125: 415-418.

Nelzen O, Bergquist D, Lindhagen A. Venous and non-venous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study. Br J Surg 1994; 81: 182-7.

Orfanos CE. Plebologische Erkrankungen. In: Therapie der Hautkrankheiten (Hrsg.) Orfanos CE, Garbe C. Springer 2002; Berlin, Heidelberg.

Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. British Journal of Dermatology 2000; 142: 973-78.

Partsch H, Horakova MA. Kompressionsstrümpfe zur Behandlung venöser Unterschenkelgeschwüre. Wien med Wschr 1994; 144: 242-49.

Pasche-Koo F, Piletta PA, Hunziker A, Hauser C. High sensitization rate to emulsifiers in patients with chronic leg ulcers. Contact Dermatitis 1994; 31 (4): 226-28.

Pecoraro RE, Ahroni JH, Boyko EJ et al. Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower extremity ulcers. Diabetes 1991; 40: 1305-13.

Peschen M, Petter O, Vanscheidt W. Chronisch venöse Insuffizienz – von der Pathophysiologie zur Therapie. Fortschr Med 1996; 30: 395-7.

Peschen M, Weichenthal M, Schöpf E, Vanscheidt W. Low frequency ultrasound treatment of chronic venous leg ulcers in a outpatient therapy. Acta Derm Venereol 1997; 77 (4): 311-14.

Phillips TJ. Chronic cutaneous ulcers: etiology and epidemiology. J Invest Dermatol 1994; 102: 385-415.

Raab W. Physikalische und biologische Grundlagen der Strahlung. In: Lichtfibel (Hrsg.) Raab W. Stephan Reusche Verlag 2007, Ulm/Donau.

Rabe E. Apparative Diagnostik. In: Grundlagen der Phlebologie (Hrsg.) Rabe E. Viavital Verlag 2003, Essen.

Rieger H, Wuppermann T. Chronische venöse Insuffizienz. In: Klinische Angiologie (Hrsg.) Rieger H, Schoop W. Springer Verlag 1998, Berlin, Heidelberg.

Rubin JR, Alexander J, Plecha EJ, Marman C. Unna's Boot vs polyurethane foam dressings for the treatment of venous ulceration. Arch Surg 1990; 125: 489-90.

Salzmann G. Primäre und Sekundäre Varikose. In: Gefäßchirurgie (Hrsg.) Hepp W, Kogel H. Urban & Fischer Verlag 2001, München, Jena.

Sedlarik KM. Behandlung des Ulcus cruris. Welche Rolle spielt die Wundauflage. Med Monatsschr Pharm 1995; 18 (12): 358-62.

Sroka R, Schaffer M, Fuchs C, Pongratz T, Schrader-Reichard U, Busch M et al. Effects on the mitosis of normal and tumor cells induced by light treatment of different wavelengths. Lasers in Surgery and Medicine 1999; 25: 263-71.

Soe KL, Soe M, Gluud C. Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. Liver 1992; 12: 73-9.

Stegmann W. Behandlung des Ulcus cruris mit polarisiertem Licht. Phlebol und Proktol 1985; 14: 96-7.

Strauss AL. Nichtinvasive Untersuchungsverfahren. In: Klinische Angiologie (Hrsg.) Rieger H, Schoop W. Springer Verlag 1998, Berlin, Heidelberg.

Tam G. Low power laser therapy and analgesic action. Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery 1999; 17 (1): 29-33.

Thai TP, Houghton PE, Keast DH, Campbell KE, Woodbury G. Ultraviolet light C in the treatment of chronic wounds with MRSA: a case study. *Ostomy/Wound Management* 2002; 48 (11): 52-60.

Thomas PRS, Nash GB, Dormandy JA. White cell accumulation in dependent legs of patients with venous hypertension: a possible mechanism for trophic changes in the skin. *British Medical Journal* 1988; 296: 1693-95.

Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 401-21.

Vanscheidt W, Laaff H, Wokalek H, Nieder R, Schöpf E. Pericapillary fibrin cuff: a histological sign of venous leg ulceration. *J Cutan Pathol* 1990; 17: 266-68.

Verbelen J. Use of polarised light as a method of pressure ulcer prevention in an adult intensive care unit. *Journal of Wound Care* 2007; 16: 145-50.

Westerhof W. Pathophysiology of wound healing in venous leg ulcers. *Phlebol* 1992; 21: 77-82.

Wheeland RG. Fundamental laser physics for the surgeon and laser-tissue interaction. In: *Lasers in skin disease* (Hrsg.) Wheeland RG. Thieme Verlag 1988.

Wontroba I. Der Einfluss von linear polarisiertem Licht auf Hauttemperatur, Hautwasserabgabe und sudomotorische Aktivität. Promotion 2005.

Yoo C, Lee WK, Kemmotsu O. Efficacy of polarized light therapy for musculoskeletal pain. *Laser Therapy* 1994; 5: 153-57.

Young S, Bolton P, Dyson M, Harvey W, Diamantopoulos C. Macrophage responsiveness to light therapy. *Lasers in Surgery and Medicine* 1989; 9: 497-505.

## **Lebenslauf**

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

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Malte Bühring und Dr. Dr. Uehleke für die Betreuung der Promotion und die Unterstützung und Überlassen des Themas. Danken möchte ich den Dermatologen und den Patienten, die die Untersuchungen möglich gemacht haben, sowie der Bioptron AG (Schweiz), die anfangs die Studie unterstützen und sich dann leider aus dem Projekt verabschiedeten.

Vielen Dank an Frau Dr. Heike Wöhling für die statistische Überarbeitung der Studiendaten.

Herzlich danken möchte ich meinem Lebenspartner Petros Sarhosidis, meinen Eltern, meinem Bruder und allen Freunden.

## **Erklärung**

„Ich, Christa Köning, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Titel: „Multizentrische Beobachtungsstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung mit polarisiertem Licht (mittels Bioptron-Lampe) bei Ulcus cruris in Abhängigkeit von der Expositionsdauer“ 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.“

Berlin, den 20.9.2008

Christa Köning