

Neue Indikationen für Hyaluronsäure der NASHA™-Gel-Generation – Highlights aus dem ästhetischen dermatologischen Praxisalltag

New indications for Hyaluronic acid of the NASHA™-gel-generation – highlights from aesthetical dermatology in clinical daily routine

Petra Becker-Wegerich

Ästhetik- und Laserzentrum Zürichsee, Meilen, Schweiz

Zusammenfassung

Auf dem europäischen Markt steht eine Vielzahl mono- und biphasischer Hyaluronsäurepräparate zur Verfügung. Der Schwerpunkt der Anwendungen beläuft sich nach wie vor auf die Gesichtregion und hier die Augmentationen von Falten und Volumendefekten. Die fünfzehnjährigen Erfahrungen der Autorin im ästhetischen Klinik- und Praxisalltag werden in diesem Supplement zusammengefasst. Innovative minimal-invasive Techniken und Indikationen in außergewöhnlichen Lokalisationen mit der nicht animalischen, stabilisierten Hyaluronsäure der NASHA™-Gel-Technologie stellen den Schwerpunkt dar.

Ohne Skalpell können mit der NASHA™-Produktpalette Makel der Gesichts-, Hand- und Fußregion erstmals alternativ zur Operation reversibel behandelt werden. Diese nicht invasiven Mini-Eingriffe stellen eine schonende und sichere Methode dar ohne berufliche Ausfallzeit stigmatisierende Veränderungen auszugleichen. Die ästhetischen formschönen und auch therapeutisch effektvollen Resultate erzielen eine hohe Patientenzufriedenheit.

Schlüsselwörter

- Hyaluronsäurefiller NASHA™
- innovative Injektionstechniken
- außergewöhnliche Lokalisationen
- Ohrläppchen
- Nasenhöcker
- Klavus
- Druckstellen
- Hände
- Füße
- Hals
- Nacken
- Dekolleté

Summary

The European market offers a great variety of mono and biphasic hyaluronic acid products. These products continue being mainly applied for facial treatments, viz. for the augmentation of wrinkles and volume defects.

This supplement summarizes the author's fifteen years experience in the aesthetic clinical and private office daily routine. Innovative minimal invasive techniques and indications at exceptional localizations, while using the non-animal, stabilized hyaluronic acid of the NASHA™ gel technology, constitute the focus.

For the first time ever, defects in the face, hand and foot area can be reversibly treated without scalpel and as an alternative to surgery - with the NASHA™ product portfolio. These non-invasive interventions constitute a gentle and safe method to reduce stigmatizing skin changes, with no downtime. The gracefully shaped aesthetic outcomes as well as the effective therapeutic results are highly appreciated by the patients.

Keywords

- Hyaluronic acid filler NASHA™
- innovative injection techniques
- exceptional localizations
- earlobes
- dorsal humps
- clavus
- pressure marks
- hands
- feet
- neck
- nape
- décolletage

Historic

Das schwedische Biotechnologie Unternehmen Q-Med entwickelte vor 11 Jahren ein einzigartiges Ästhetikprodukt: eine nicht-animalische, stabilisierte Hyaluronsäure (NASHA™). Mit dieser NASHA™-Gel-Technologie erhalten die Produkte Restylane®, Restylane Perlane™ und Restylane Touch™ in den Jahren 1996 und 2000 die CE-Zertifizierung. 2003 folgte für Restylane® als Hyaluronsäure (HA)-basierte dermale Füllsubstanz für ästhetische Behandlungen die Food and Drug Administration (FDA) Zulassung für den U.S.-Markt [1]. Um einen gleichbleibend hohen Standard bei der Entwicklung neuer Produkte sowie das einzigartige Sicherheitsprofil der Q-Med Produkte aufrecht zu erhalten, sind mehr als 60 Personen in der eigenen Forschungs- und Entwicklungsabteilung tätig. Das schwedische Unternehmen bietet im Bereich Ästhetik zur Glättung von Fältchen, Falten, Volumendefektaugmentation, Lippenaugmentation und für andere Indikationen acht Produkte in über 70 Ländern an (Tabelle 1).

Substanz

Hyaluronsäure (HS) besteht aus einer makromolekularen Kette mit 250 bis 50 000 Disaccharideinheiten, die sich aus N-Acetyl-D-Glucosamin und D-Glucuronsäure zusammensetzen. HA ist im Gewebe nicht nur die Schlüsselsubstanz für die Aufrechterhaltung der Homöostase, sondern bildet die Hauptkomponenten der extrazellulären Matrix der Haut und des Bindegewebes [2]. Durch ihre mechanischen und strukturellen Aufgaben, wie Stofftransport, Informationsübermittlung, Wechselwirkung mit spezifischen Zellrezeptoren, nimmt sie Einfluss auf die Wundheilung, die

Tabelle 1: Restylane®-Produktreihe – Klassische Indikationen.

	Produkt	Zusammensetzung	~ Gelpartikel/ml	Indikationen	Injektionstiefe	Empfohlener Korrekturgrad	Sterilisation
Gesicht	Restylane Touch™	20 mg/ml nicht-animalische stabilisierte Hyaluronsäure	500.000	Feine oberflächliche Linien wie Sorgenfältchen, periorbitale und periorale Linien	obere Dermis	100 %, keine Überkorrektur	Dampfsterilisiert
	Restylane®	20 mg/ml nicht-animalische stabilisierte Hyaluronsäure	100.000	Mittlere Falten, z. B. Glabella oder Nasolabial	mittlere Dermis	100 %, keine Überkorrektur	Dampfsterilisiert
	Restylane Perlane™	20 mg/ml nicht-animalische stabilisierte Hyaluronsäure	10.000	Tiefere Falten, z. B. Nasolabial dezentler Volumenaufbau	untere Dermis/ obere Subkutis	100 %, keine Überkorrektur	Dampfsterilisiert
	Restylane Lipp™	20 mg/ml nicht-animalische stabilisierte Hyaluronsäure	zwischen Restylane und Restylane Perlane	Lippenvolumen Lippenrand	2 mm tief in die Dermis nicht zu oberflächlich	je nach gewünschtem Korrekturgrad	Dampfsterilisiert
	Restylane Vital™	20 mg/ml nicht-animalische stabilisierte Hyaluronsäure	> 1.000.000	Hautverjüngung an Gesicht, Hals, Händen und Dekolleté	mittlere bis tiefe Dermis	100 %, keine Überkorrektur	Dampfsterilisiert
	Restylane Vital™ White	12 mg/ml nicht-animalische stabilisierte Hyaluronsäure	feiner und weicher als Restylane Vital™	Junge Haut, Hautpartien mit sehr dünner Haut: Erhalten des Feuchtigkeitsgleichgewichts der Dermis, frischer Hautton	mittlere Dermis	100 %, keine Überkorrektur	Dampfsterilisiert
	Restylane SubQ™ ==> nur für PCs	20 mg/ml nicht-animalische stabilisierte Hyaluronsäure	1.000	Implantat für Gesichtskonturen	tief subkutan, supraperiostal	je nach gewünschtem Korrekturgrad und Indikation	Dampfsterilisiert
	Macrolane™	20 mg/ml nicht-animalische stabilisierte Hyaluronsäure	in 2 verschiedenen VRF (Volume Restoration Factor) erhältlich	zur Wiederherstellung von Volumen und Konturierung der Körperoberfläche	subkutan und/oder supraperiostal	100 %, keine Überkorrektur	Hitzesterilisiert
Körper							

Proliferation von Fibroblasten und fördert die Invasion immunkompetenter Zellen [3].

Die verwendete HS wird aus einem nicht tierischen Ausgangsmaterial biosynthetisiert (bakterielle Fermentation). Das Molekulargewicht liegt bei ≈ 1 Million. Eine optimale Stabilisierung bei minimaler Modifikation (max. 1 %) des Hyaluronsäure-Molekülnetzes in NASHA™ wird durch das Einbringen kleinster Mengen an Quervernetzungen erreicht. Bei NASHA™ bilden die Gelpartikel ein stabiles dreidimensionales Molekülnetz.

Hyaluronsäure in Restylane®

Alle Produkte der Restylane®-Familie enthalten NASHA™-Gel, sind deshalb in hohem Maße biokompatibel und beeinträchtigen das Gewebe nur minimal. Unterschiedliche entwickelte Gelpartikelgrößen basieren auf derselben Konzentration (20 mg/ml) stabilisierter HS. Der Unterschied zu den Präparatefamilien von Juvéderm® und Belotero® liegt darin, dass diese sich über den Grad der Quervernetzungen definieren und nicht durch die Partikelgröße. Die unterschiedlichen Gelpartikelgrößen ermöglichen je nach Gewebedichte und Volumenmangel eine Vielfalt an Einsatzmöglichkeiten. Restylane Perlane™ und Restylane SubQ™ weisen z. B. größere Partikel auf und finden somit ihre Anwendung in der Volumenaugmentation. Dies ermöglicht einen gewünschten Hebeeffect. Der isovolemische Abbau führt dazu, dass der Behandlungseffekt über die Zeit konstant und länger erhalten bleibt (Tabelle 1) [3].

Sicherheit

Seit seiner Einführung im Jahr 1996 war Restylane® Gegenstand vieler klinischer Studien sowie histologischer Untersuchungen [4, 5]. Mehr als 10 Millionen Behandlungen wurden weltweit durchgeführt. Die Rate von Nebenwirkungen wird in einigen Publikationen mit 0,06–0,15 % angegeben. Mit Hilfe eines Systems zur globalen Erfassung von unerwünschten Ereignissen können Daten über Nebenwirkungen regelmäßig geprüft werden. Bisher zeigen die Daten, dass Nebenwirkungen, insbesondere entzündlicher Art, sehr selten sind [6, 7, 8].

Zu Restylane® ist eine umfassende, stetig wachsende Anzahl an publizierten klinischen Nachweisen verfügbar, welche seine Wirksamkeit und Sicherheit unter-

streichen und Restylane® aus der Perspektive der evidenzbasierten Medizin zu einer nahe liegenden Wahl machen [8]. Viele homologe, heterologe und alloplastische Implantatmaterialien bergen das Risiko in sich Infektionen oder immunologische Reaktionen zu entwickeln. Das Risiko von entzündlichen Reaktionen auf eine Behandlung mit Restylane®-Produkten ist dagegen gering [7]. In der Literatur gibt es unterschiedliche Fallzahlen. C. Bergeret-Galley hat 2004 elf Publikationen über Nebenwirkungen der drei HS, (Hylaform®, Restylane® und Juvederm®), nebeneinander gestellt und tabellarisch ausgewertet [7, 8]. Hier sind granulomatöse, knotige, urtikarielle und entzündliche Gewebereaktionen für alle genannten Präparate aufgeführt. Die folgenreichste hier aufgezeigte Nebenwirkung war eine einige Minuten nach Restylane®-Injektion aufgetretene Abblassung im Glabellabereich. Man vermutete eine iatrogen induzierte arteriellen Embolisation. Der Befund war unter Heparinabgabe rückgängig. Der Embolus löste sich auf [10].

Nach dieser Fallzahlübersicht ist davon auszugehen, dass die Häufigkeit des Auftretens von lokalen Nebenwirkungen im Injektionsgebiet der Hyaluronsäurepräparate aller Hersteller mit der Kenntnis der Handhabung der Produkte und den Techniken des Anwenders zusammenhängen könnte. Die Komplikationsrisiken schwanken stark.

Seit Februar 2003 werden in der ästhetischen Sprechstunde der Autorin kontinuierlich je nach NASHA™-Gel-Produktauswahl alle 3–14 Monate 90 Patienten/-innen behandelt. In dieser Zeit traten in den ersten 4–6 Wochen nach den Injektionen bei 4 Patienten Knötchen ohne Erythem mit leichtem Ödem in der Nasolabialfalten- und Oberlippenregion auf. Eine Behandlung mit Hylase® (Fa. Dessau) löste bei 3 Patienten alle Knötchen ohne Residuen auf [11]. Die vierte Patientin ist nicht mehr vorstellig geworden, da das Knötchen bereits vorher nicht mehr tast- und sichtbar war.

Wirkdauer

Erwiesen geringerer Materialverbrauch – Längere Wirkdauer

In der maßgeschneiderten Restylane®-Produktpalette wird das NASHA™-Gel entsprechend der Dichte der Zielgewebematrix hergestellt. Nach Injektion in die Dermis bleibt Restylane® im Zielge-

webe und wird durch die umgebende Matrix unterstützt. Im Gegensatz dazu verteilen sich nicht maßgeschneiderte Präparate zuweilen im umgebenden Gewebe und erfordern für eine anhaltende Korrekturwirkung dementsprechend mehr Material.

Studien zeigen bei Vergleichen von Restylane® und Restylane Perlane™ mit einer marktführenden Kollagenfüllsubstanz und einer alternativen, quervernetzten, hyaluronsäurebasierten Füllsubstanz, dass zur Erzielung eines optimalen kosmetischen Ergebnisses eine geringere Menge an Restylane® oder Restylane Perlane™ benötigt wird [12, 13, 14].

In jeder dieser Studien war die Korrektur mit Restylane® länger anhaltend. Diese Kombination aus geringerem Materialbedarf zur Erzielung optimaler Behandlungsergebnisse und längerer Wirkungsdauer der Korrektur bietet einen Mehrwert und höheren Komfort für die Patienten.

Anhaltendes Korrekturergebnis

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Restylane® und einer marktführenden Kollagenfüllsubstanz erzielte Restylane® eine länger anhaltende ästhetische Korrektur, die sich bereits 2 Monate nach der Behandlung durch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Restylane® bemerkbar machte (Abbildung 1) [12].

In einer weiteren randomisierten, evaluatorblinden Multicenter-Studie, die Restylane Perlane™ mit der gleichen Kollagenfüllsubstanz verglich, bot Restylane® Perlane eine länger anhaltende ästhetische Verbesserung, die durch einen signifikanten Wirksamkeitsvorteil über einen Zeitraum von mindestens 9 Monaten nach der ersten Behandlung deutlich wurde [13]. Diese Ergebnisse einer länger anhaltenden ästhetischen Verbesserung wurden in einer vergleichenden Studie mit Restylane Perlane™ und einer alternativen, quer vernetzten, hyaluronsäurebasierten Füllsubstanz bestätigt [14–17].

Ausblick – NASHA™ mehr als eine Füllsubstanz

Haltbarkeit und Hebekapazität sind jedoch bei weitem nicht die einzigen Vorteile. Eine unabhängige Studie hat nachgewiesen, dass die Injektion von NASHA™ die Kollagenneosynthese im umliegenden Gewebe stimuliert und die

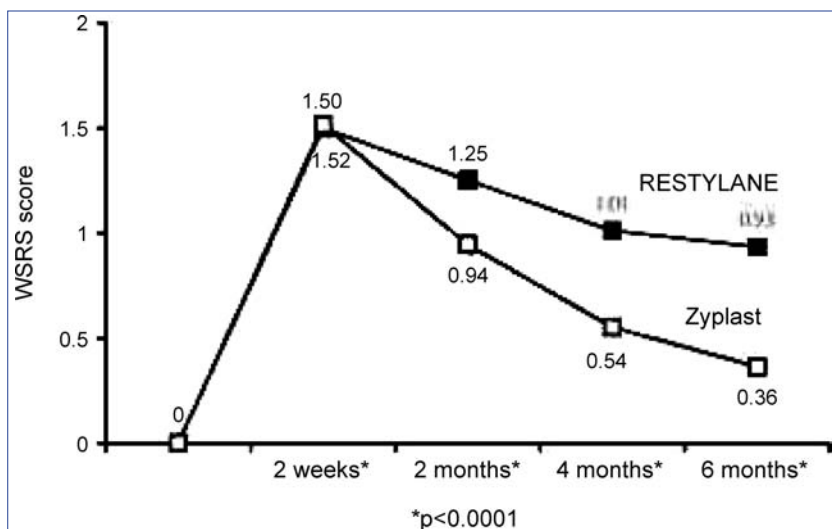


Abbildung 1: Restylane® war im Hinblick auf Veränderungen des WSRS-Wertes zu allen beurteilten Zeitpunkten zur Korrektur von Nasolabialfalten (2, 4, 6 Monate) Zyplast® signifikant überlegen. Quelle: Dermatol. Surg 2003, 29 (6),588-95 Narins et al. [12].

Vergleich zu den Kontrollen erhöhter Level von Prolyl-4-Hydroxylase nachgewiesen, ein Enzym, das vermehrt in Fibroblasten auftritt, die aktiv Prokollagen produzieren. Erhöhte Werte von Wachstumsfaktoren, die typischerweise die Kollagensynthese in der Haut stimulieren, konnten ebenso nachgewiesen werden.

NASHA™ beeinflusst Fibroblasten mechanisch

Nach den 4 und 13 Wochen wurden in den mit NASHA™ behandelten Hautpartien zahlreiche gedehnte Fibroblasten gesehen, die in Bindegewebsstränge eingebunden waren, die mit NASHA™ gefüllte Bereiche umgaben. Viele dieser Zellen enthielten rauhes endoplasmatisches Retikulum, was für eine erhöhte Kollagensynthese spricht. Aufgrund dieser In-vivo-Ergebnisse und durchgeführten In-vitro-Untersuchungen kann gezeigt werden, dass kein Hinweis für eine Bindung von Fibroblasten an NASHA™ und somit keinen Hinweis für einen direkten Einfluss der Hyaluronsäure auf die Fibroblasten besteht. Die De-novo-Kollagensynthese beruht also nicht auf einer Defektheilung bzw. Fremdkörperreaktion. Durch die lang anhaltende mechanische Dehnung des Gewebes mit der Hyaluronsäure bei gleichzeitig hohem Flüssigkeitsniveau kommt es zur Neuausrichtung der Fibroblasten und

dermale Matrix in lichtgeschädigter Haut wieder restituiert [18]. Hierzu wurde elf gesunden Probanden (mittleres Alter: 74 Jahre) Restylane® oder als Kontrolle am anderen Arm die Träger-substanz NaCl-Lösung 0,9 % (ohne NASHA™) je dreimal am Unterarm injiziert. Nach jeweils 4 und 13 Wochen wurden Hautproben entnommen und mit verschiedenen biochemisch-histologischen Verfahren, u. a. immunhistochemische Analyse, quantitative Polymerase-Kettenreaktion und Elektronenmikroskopie, untersucht.

NASHA™ – De-novo-Kollagensynthese

Nach der Injektion konnten keine Nebenwirkungen verzeichnet werden. Dezent Hautirritationen an der Injektionsstelle, verschwanden nach 24–48 Stunden. Mittels genetischer Marker konnte die Neu-Synthese von Kollagen in den Proben der mit NASHA™ injizierten Hautpartien nachgewiesen werden. Detektiert werden konnte dabei neu synthetisiertes Typ-I Prokollagen. Gleichzeitig wurde nach 4 und 13 Wochen ein im

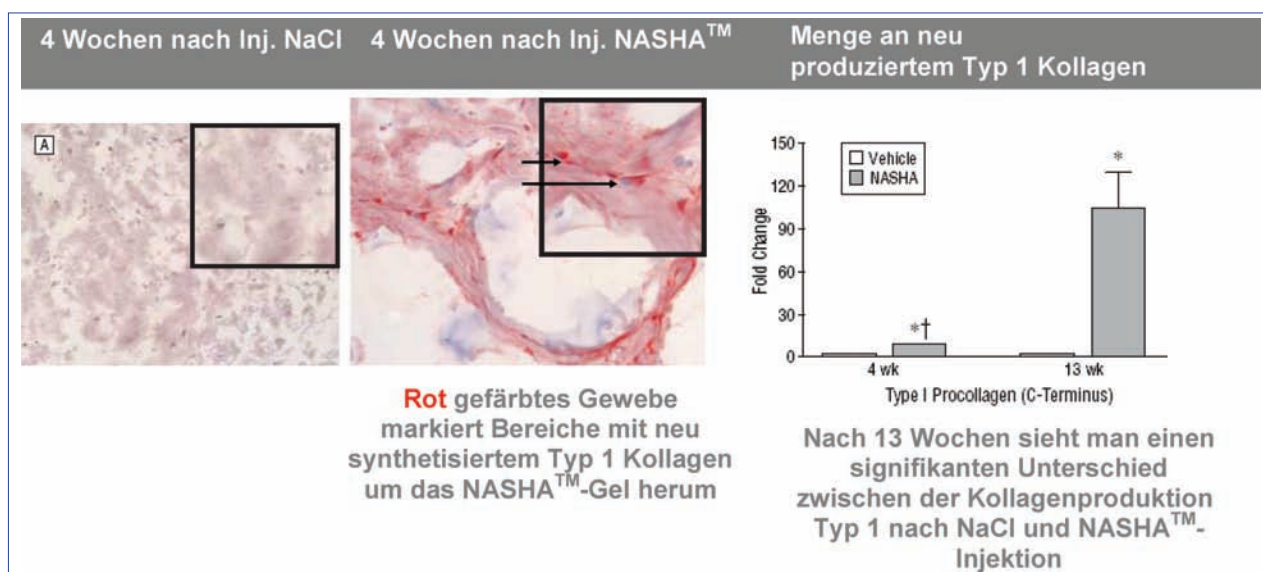


Abbildung 2: Auszug der Versuchsanordnung. Quelle: Frank Wang, MD et al. Arch Dermatol/Vol Feb. 2007. Induktion der De-Novo-Kollagensynthese in lichtgeschädigter Haut. (A) Biopsien 4 Wochen nach Injektion links NaCl-Lösung, rechts NASHA™. Färbung A: Marker für Typ-I-Kollagen und C-Terminus von Prokollagen. Pfeile rechtes Bild: positiv gefärbte Fibroblasten. Offene Areale rechtes Bild: Auffüllungsbereich mit NASHA™. Grafik: Angabe des quantitativen Verhältnisses der Vergleichstestung. Hier dargestellt der Auszug mit dem nach 13 Wochen sichtbaren Kollagenproduktion-Typ1-Anstieg.

Kollagensynthese – die Folge ist juveniles Bindegewebe (Abbildung 2) [18]. Hier konnte nun in vivo belegt werden, dass die Injektionsaugmentation mit NASHA™ wegen ihrer besonderen Eigenschaften zu einer Neuausrichtung der Fibroblasten und zur Neubildung von Kollagen führt. NASHA™ ist damit die erste dermale Füllsubstanz auf Basis von Hyaluronsäure, bei der ein substantieller und anhaltender Effekt auf die Kollagensynthese in der Haut gezeigt werden konnte. Weitere klinische Studien müssen nun klären in wie weit NASHA™ hier nicht zusätzlich zu dem kosmetischen Nutzen auch einen therapeutischen Effekt aufweisen wird z. B. bei Dermatosen, die mit Atrophien oder mit einem Kollagenmangel einhergehen.

Injektionsmethoden und Indikationsspektrum

Die etablierten Injektionstechniken und Einsatzgebiete der Hyaluronsäure-Produkten unterliegen wie die Produktherstellung einem ständigen Wandel [6, 19–25]. In der ästhetischen Dermatologie belegen die nicht invasiven Behandlungsmethoden den ersten Platz. Der Schwerpunkt dieser Darstellungen liegt auf den NASHA™-Produkten der Firma Q-MED GmbH.

In dieser Übersicht sind ohne Anspruch auf Vollständigkeit etablierte Methoden, Entwicklungen und Erfahrungswerte der 10-jährigen Klinik- und Praxiserfahrung zusammengestellt, die den routinierten Anwendern zur Anregung dienen können. Auf einfache Indikationen, die sich von feinen Plisséfältchen, auch Raucherfältchen genannt, über mitteltiefe bis sehr tiefe Falten, bis hin zu großen tiefen Volumendefekten und Lippenmodellation erstrecken, wird hier somit nicht eingegangen. Andere neue Indikationen, die sich in 15 Jahren Praxiserfahrung der Autorin im Bereich der Füllmaterialienanwendungen entwickelt haben, werden dargestellt (Tabelle 2).

1 Restylane® – Lippenkonturierung und -befeuchtung

Die Lippenform hat sich immer den jeweiligen Trends der Zeit angepasst. Für junge Frauen gilt heute übertriebene Fülle ist „out“, klare Natur bellasene individuelle Linien sind „in“.

Alternde Lippen sind wenig attraktiv. Volumen- und Konturverlust stehen im Vordergrund. Mit Restylane Lipp™

wurden die Gelpartikel der NASHA™-Technologie darauf abgestimmt so flexibel zu sein um der natürlichen Beweglichkeit der Lippen lange Zeit stand zu halten. Das flexible Gel führt zu einer der Form vorgegebenen Lippenverschönerung ohne Fremdkörpergefühl (Abbildung 3). Kontrollierte klinische Studien zeigen die Sicherheit und Wirksamkeit von Restylane® [21]. Bei 40 von der Autorin durchgeführten Lippeninjektionen, stellte sich bei 10 Behandelten mit trockenem Lippenrot (z. B. bei atopischem Ekzem als auch bei Cheilitis actinica) nach Restylane Lipp™-Injektion eine deutliche Feuchtigkeitszunahme des Lippenrotes ein. Atopiker mit trockenen Lippen profitierten von dieser Anwendung. Es kann ein spürbar erhöhter Feuchtigkeitsgehalt der Lippe und eine deutlich weniger rissige Lippentextur verzeichnet werden.

Technik

In den Lippenrand und entlang des gesamten Lippenrotes wird Restylane Lipp™ der naturgegebenen Form folgend an den M. orbicularis oris angrenzend bis zur Trocken-Nassgrenze der Mucosa linear und parallel injiziert. Die Injektion beginnt bds. an den Mundwinkeln mit insgesamt 4–6 Injektionseintrittsstellen. Die Injektionsnadeln sollte zur Einsparung von Injektionszugängen eine Länge von 29 mm und 27 Gauge haben. Insgesamt wird 1 Amp. Restylane Lipp™ verwendet. Nach der Injektionsbehandlung kann eine individuell Schwellung von 2–5 Tagen bestehen, die sich komplett zurückbildet. Wiederholungsintervalle belaufen sich auf 9–14 Monate.

2 Restylane Vital™ – Ästhetischer Benefit im Gesicht, Hals- und Nacken, Dekolleté-Region mit und ohne BoNT-A-Kombinationen

Restylane Vital™ basiert auf einer Viskoselösung aus mehr als 1 000 000 1 %-igen stabilisierten NASHA-Gelpartikeln mit der unveränderten Hyaluronsäurekonzentration von 20 mg/ml und schwachen Stabilitätsbindungen.

Das Hyaluronsäure-Gel legt mit dieser isovolemischen Zerlegung in der Dermis eine Hyaluronsäure-Reserve an, die neben einer Hydratationszunahme zu einer Verbesserung der Elastizität und Spannkraft führt. In der Studie von M.

Kerscher konnten diese Parameter deutlich dargelegt werden [26].

Der revitalisierende Effekt bietet eine ergänzende Methode im Angebot des NASHA™-Augmentationsspektrums des Gesichtsgewebes. Bisher nur schwer oder gar nicht behandelbare Regionen wie Dekolleté-, Hals-, Nackenregion, Hand- und Fußrücken, sind dieser Methode zugänglich [28]. Auch nach einem chirurgischen Facelift kann mit Restylane Vital™ eine das Liftingresultat unterstützende effektvolle Langzeittherapie eingeleitet werden. Die Kombination mit einem vorausgehenden BoNT-A-Lift ist möglich. Erfahrungsgemäß ist die erste Anwendung 14 Tage nach einem BoNT-A-Lift zur Abschätzung der BoNT-A-Erfolges zu empfehlen.

Restylane Vital™




















Gesicht-, Hals-, Dekolleté-Region

In einer Gruppe (10 Patienten, 52–61 LJ) Restylane Vital™ behandelte Gesicht-, Hals-, Nacken- und Dekolleté-Regionen mit übermäßiger UV-Exposition und zum Teil durch UV-Abusus induzierter mittelgradiger bis schwerer solarer Elastose konnte eine sichtbare Zunahme der Elastizität und Spannkraft der Haut verzeichnet werden. Diese Optimierung der Textur mit Anstieg des Feuchtigkeitsgrades der betroffenen Hautareale nach Restylane Vital™ konnte für 6–9 Monate erzielt werden.

Technik Gesicht-, Hals-, Dekolleté-Region und Behandlungsablauf

Bei der Mikropunktur-Technik mit Restylane Vital™ werden mit einer 30 Gauge Nadel stecknadelkopfgroße Depots im Abstand von 1 cm wie ein Schachbrettmuster über die gewünschte Fläche in 3–4 Wochen Abständen in die mittlere bis tiefe Dermis injiziert (Abbildung 12c). Die Injektionsnadel kann während einer Behandlung 3 Mal gewechselt werden. Empfohlen werden drei bis vier Sitzungen, danach sind Effekt erhaltende Wiederholungsinjektion nach 6 oder 12 Monaten angeraten. In unserem Zentrum erzielen wir in der Hals- und Dekolleté-Region nur mit Restylane Vital™ alleine, aber auch bei fortgeschrittenen Hals- und Dekolleté-Lichtalterungsprozessen mit Kombinationsbehandlungen gute Resultate. Zu Beginn erfolgen intradermale BoNT-A-Injektionen in die horizontalen und vertikalen Hals-Falten und -Bänder

Tabelle 2: Mehr als nur ein „Filler“, Hyaluronsäure (NASHA™). Neue ästhetische und medizinische Indikationen.

Aussergewöhnliche Lokalisationen	Außergewöhnliches Indikationsspektrum	NASHA™		
		Restylane® Vital	Restylane®	Restylane® Perlane
Ohrregion	Ohrläppchen Volumen- u. Kontur-Gabe			
	Deformitäten-Korrekturen erweiterter Ohrlöcher			
	Präauriculäre Falten			
Augenregion Brauen Augenringe	Augenbrauanhebung			
	Behebung von Unterlidveränderungen Ausgleichen von Rinnen und Stufen			
Nase	Nasenflügel: Kontur- und Formverschönerung			
	Nasenhöckerbegradigung Brillenaufgestellen (z.B. Furchen an der Nasenwurzel)			
	Korrekturen nach rekonstruktiven Tumoroperationen			
Hände und Füße	Ekzeme/ Exsikkationsekzeme			
Hand- und Fussrücken	Aktinische Elastose			
Kleinzehenregion	Kleinzehenformgebung Begradigung schmerzhafter Kleinzehengelenke			
	Unterstützung des orthopädischen und rheumatologischen Druckentlastungskonzeptes			
Klavus (Hühneraugen)	Druckschmerz, Schmerzen beim Laufen			
Klavus interdigitalis	Amputationsstumpf			
Kallus (Schwielen)	Andere Druckstellen z.B. Ellenbogen			

Quelle: Dr. Petra Becker-Wegerich, Schweiz

(Platysma) und anschließend injizieren wir schachbrett-musterartig in die mittlere Dermis Restylane Vital™-Mikrodepos. Zusätzlich können Fraxel-Laser-Behandlungen die Resultate optimieren. Zur Behandlung der Cutis rhomboidica im Nackenbereich bewähren sich regelmäßige Intervalle von 6 Monaten als Dauerbehandlung.

Restylane Vital™ – Außergewöhnliche Indikationen – Hand- und Fußrücken: kleine Fallzahlen aus der Praxis zeigen Benefit

Bei zehn an den Handrücken behandelten Patienten, zwei einhergehend mit chronischem Austrocknungsekzem zeigte sich ein Rückgang der Ekzeme vier Wochen nach Restylane Vital™-Mikro-

punkturbehandlungen mit sichtbar gebesserter Turgor der Haut. Diesen Benefit verzeichnen ebenso vier behandelte Golfspielerinnen mit aktinischer Elastose der Handrücken.

Vier andere Patienten mit Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthrosen, davon eine mit chronischer Polyarthrit (CP) und ausgeprägtem Behandlungswunsch

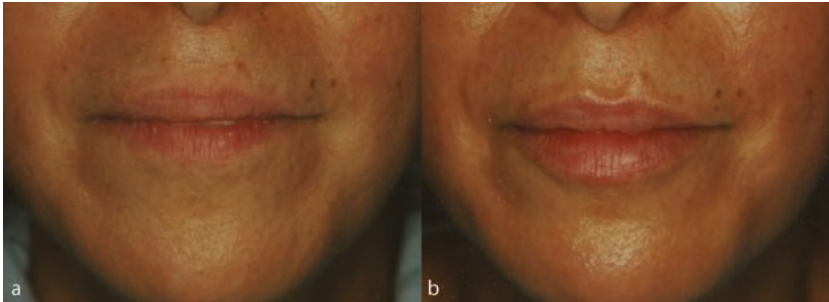


Abbildung 3: (a, b) Fallbeispiel: Volumen- und Konturschwache UV-geschädigte Lippen. Restylane Lipp Behandlung einer Atopikerin mit Langzeitsonnenschäden bei sichtbar UV-geschädigtem trockenem Lippenrot vor und 14 Tage nach Lippenvolumenaufbau, Philtrumbasisformung, Lippenrandkonturierung.

aufgrund der typischen „Aussackung“ über den Handrücken, waren auf ausdrücklichen eigenen Wunsch behandelt worden. Die Patientin mit der CP wurde 2 Wochen vorab über die Kontraindikation bei der Anwendung von Autoimmunerkrankungen informiert. Eine Eigenfettimplantation kam für sie trotzdem nicht in Frage. Sie lehnten das vom plastischen Chirurgen vorgeschlagene Lipofilling zur Defektauffüllung der Handrückenregion ab. Der hohe Leidensdruck und die unter einer Langzeitglukokortikosteroid- und Methotrexattherapie entstandenen Schäden der Haut und die Deformitäten (Atrophie der Mm. interossei) der Gelenke stigmatisierte die Patienten. Wir entschieden uns aufgrund der Stigmatisierung auch hier eine Behandlung durchzuführen. Eine 15-minütige Restylane Vital™-Behandlung mit der Zelttechnik wurde unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Die Resultate sind ästhetisch bahnbrechend, die Patientinnen sehr zufrieden (Abbildung 4a–c). Auch hier sind Langzeitverläufe zu beobachten und es werden Studien mit größeren Fallzahlen angestrebt.

Empfehlung bei Freizeitsport

Seither empfiehlt die Autorin auch den Sportbegeisterten bestimmter Sportarten

(Tennis, Golf) einhergehend mit andauernder Sonnenexposition der Hände neben dem obligaten modernen Lichtschutzpräparaten und Handschuhschutz beidseits 6-monatige Restylane™ Vital-Behandlungen anzuwenden.

Technik in Hand- und Fuß-Region zur Revitalisierung und Rejuvenation

Hier bevorzugen wir die unter Abbildung 12c beschriebene Mikropunktur unter Aussparung der Gefäße mit 1 cm Abstand werden stecknadelkopfgröße Depots in die mittlere bis untere Dermis injiziert. Danach wird der Injektionsort (Handrücken, Fußrücken) 5–10 Minuten mit einem gekühlten Gel leicht massiert. In den genannten Gebieten können dann Erhaltungsinjektionen in drei bis sechs und dann in zwölfmonatigen Abständen erfolgen.

Technik bei eingefallenen Handrücken mit Elastose und Verlust des subkutanen Fettgewebes

Der Handrücken wird oberhalb der Fascia dorsalis manus entlang der Sehnenfächer in der unteren Dermis direkt an der Grenze zu der Subkutis ohne Beeinträchtigung der Gefäße (speziell der Venen) mit Restylane Vital™ aufgepolstert. Sichtbare unschöne durch die

Haut scheinende Sehnen und Venen lassen sich so weniger erkennen. Venen- oder Nervenverletzungen während der Depotinjektionen kommen bei präziser Injektion selten vor.

Behandlungsablauf Handrücken

Die Behandlungen können ohne lokale Cremeanästhesie erfolgen. Es genügt eine gründliche feucht-kühle Abreibungen der gesamten Fläche mit in Desinfektionslösung getränkten Eiskompressen.

Die Dermis wird zwischen Daumen und Zeigfinger zeltartig angehoben, sodass der Eindruck besteht man könne hindurchschauen. Bei einer guten OP-Lampe, die seitlich hinter den Handrücken eingestellt werden kann, ist das auch fast möglich. Dann wird in die Basis unterhalb der zeltförmig angehobenen unteren Dermis-Subkutis-Grenze die gewünschte Menge Hyaluronsäure injiziert. Die Venen können von der Seite gesichtet werden und so durch manuelles zur Seite schieben ausgespart werden (Abbildung 4a).

Wir empfehlen die Verteilung bohnen-großer Portionen Restylane Vital™ mit je 1,5 cm Abstand (Abbildung 14, 4a). Je Handrücken reicht eine Ampulle. Auch zylinderartige lineare Injektionen in der Dermis-Subkutis-Grenze entlang der ausgedünnten, oft als hässlich empfundenen Sehnenfächer, bei sehr mageren, schlanken Frauenhänden führen zur optimaler Oberflächenbeschaffenheit. Umgehend nach der Injektion empfehlen wir zur Verteilung der Portionen eine dezente Druckmassage mit einer Creme oder einem Gel. Mittels Daumen und Zeigfinger wird das Material so sanft entlang der Sehnenverläufe ausgestrichen.

Behandlungsablauf Fußrücken

Diese o. g. Methode kann auch an den Fußrücken z. B. nach Sonnenbränden

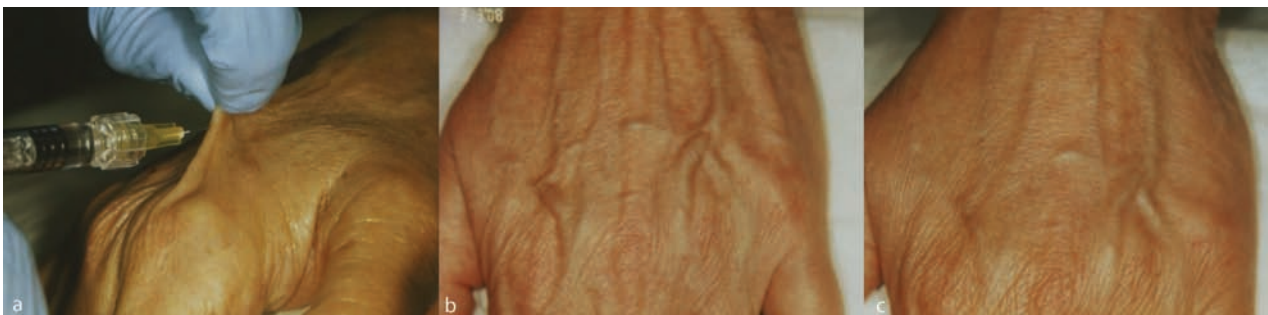


Abbildung 4: (a) Zelttechnik mit Restylane Vital™ an den Handrücken. (b, c) Alternder Handrücken mit deutlich unästhetischer Sehnen- und Venenzeichnung und aktinischer Elastose vor und 2 Wochen nach Restylane Vital™-Zelttechnikinjektion.

oder bei Elastose der Dermis der Fußrücken eingesetzt werden.

Die Fußrücken-Region benötigt ca. 2 Spritzen, 2 ml Restylane Vital™. Wiederholungen empfehlen wir alle 4–6 Monate je nach Elastose Grad und subkutanem Fettgewebsverlust. Nach unseren Erfahrungen reichen zur Aufrechterhaltung des Resultates Injektionsintervalle von 8 Monaten aus.

Es entsteht eine gleichmäßige Hauttextur und eine geschmeidige Hand- und Fußrückenhaut. An den Injektionsstellen treten ab und zu punktförmige Rötungen auf ganz selten kann eine Handrückenvene rupturieren und Hämatome hinterlassen. In allen bisher behandelten Arealen sind in unserem Patientinnengut noch keine Hämatome aufgetreten.

Die Fuß- oder Handrückengröße und das Defizit des subkutanen Fettgewebes lassen die benötigte Menge an HA einschätzen. Meist genügen je Sitzung 1–2 Ampullen Restylane Vital™ pro Hand, abgestimmt auf die Handflächengröße.

Cave: Präzise und langsame Injektion nach Vorgabe der Zelttechnik, ohne Hin- und Herbewegung der Injektionsnadel. Bei unsachgemäßer Injektion können immer kutane oder subkutane Verletzungen mit Schädigung der Nervenäste oder Gefäße herbeigeführt werden. Bei Angaben eines plötzlichen spitzen Schmerzempfindens oder bei der Ruptur einer Vene sollte die Injektion umgehend abgebrochen werden.

Aussicht

Die Mikropunktur-Technik mit Restylane Vital™ bietet eine optimale Ergänzung zur Vitalisierung der Dermis im Gesicht und an anderen Regionen. Mit dem Einsatz von Restylane Vital™ ästhetisch störende Veränderungen der Subkutis einhergehend mit licht- oder medikamentös geschädigter Cuits beeinflussen zu können bietet den Betroffenen erstmals eine nicht invasive und erschwingliche Option. Abzuwägen wäre, ob nicht nur bei stark lichtgeschädigter, vorgealterter Haut sondern evtl. auch bei Exsikkationsekzem, chronischen irritativen Handekzemen, aber auch bei atopischem Ekzem, Restylane Vital™ sinnvoll ergänzend in ein Behandlungskonzept eingebunden werden kann. Hier sind weiterführende kontrollierte Studien anzustreben.

3 Restylane Perlane™ – Kleine Depots mit großer Wirkung in schwierigen Regionen

3a) Eingefallene Augenringe

Dunklere Augenringe wirken noch unschöner, wenn sich eine Rinne abzeichnet.

Technik zur Verbesserung der periorbitalen Region – Augenringe

Entlang des Orbitarandes können tief supraperiostal perlengroße Restylane Perlane™-Portionen abgegeben werden. So verstreichen die Übergänge und die Rinne. Eine andere Technik, die weniger Hämatome hinterlässt, ist eine einzige Injektion je Unterlidseite mit einem lateralen Zugang durchgeführt mit einer längeren Injektionsnadel (29 mm, 27 Gauge), die knapp oberhalb entlang dem supraperiostalen Orbitaunterlidrand vorgeschoben wird. Beim zurückziehen der Nadel wird langsam und kontinuierlich ein 10 mm–20 mm schmaler Streifen Restylane Perlane™ über dem Orbitarandknochen von medial nach lateral abgegeben. Der Vorteil ist, dass nur ein Zugang benötigt wird und weniger Hämatomgefahr besteht.

Im Unterlidbereich kann nur ein zufrieden stellendes Resultat erzielt werden, wenn keine mittelgradige bis schwere Blepharochalasis besteht. Eine Einstufung der Laxizität durch den SNAP- und Distraction-Test ist obligat. Bei BoNT-A-Vorbehandlungen in der Unterlidregion ist Vorsicht geboten: Die Kombination mit Restylane Perlane™-Injektionen kann bereits bestehende Unterlidödeme potenzieren. Die zusätzliche HA-bedingte Hydratation und die BoNT-A induzierte Verminderung der natürlichen Muskelpumpe führt zur Reduktion der üblichen natürlichen Lymphdrainage.

Cave: Nicht über dem M. orbicularis oculi platzieren und das Septum orbitale respektieren.

3b) Laterale hängende Augenbrauen – Lateraler Augenbrauentiefstand

Die laterale Augenbrauen- und Oberlidregion, zählt bei beginnender Oberlidptose durch Nachlassen der Hebekapazität der Frontalmuskulatur zu einer der häufigsten als unästhetisch empfundenen Schönheitsmakel. Sollten operative Eingriffe wie ein endoskopisches frontotemporales Stirnlift und die Blepharoplastik abgelehnt werden, gibt es wenige nicht invasive Kombinationen. Mit BoNT-A und Restylane Perlane™

kann eine schnelle und sichere Anhebung der lateralen Brauen und Oberlidregion erzielt werden.

Technik zur Anhebung der lateralen Augenbrauenregion

Hier führt eine am lateralen Orbitarand der Oberlides fächerförmige in Streifen abgegebene Restylane Perlane™ -Injektion in die untere Dermis individuell an die Laxizität der Haut angepasst zu einer Augmentation der lateralen Augenbrauenregion. Eine zusätzliche Anhebung kann durch Mikroinjektionen BoNT-A erzielt werden. Die Anwendung zweier Techniken (Fächertechnik im Sandwichverfahren) mit zwei unterschiedlich großen Gelpartikeln wie Restylane Perlane™ in die untere Dermis und Restylane® in die mittlere Dermis führen zu einem langanhaltenden Hebeeffekt dieser schwierigen Region. So kann ein etwaiger operativer Eingriff sinnvoll hinausgeschoben werden.

Cave: Injektionsrichtung nach cranial, immer oberhalb des lateralen Orbitarandes (os frontale) unter strenger Beachtung des randständigen lateralen Anteiles der Glandula lacrimalis, pars orbitalis und der Incisura supraorbitalis.

4 Außergewöhnliche ästhetische Indikationen

Die Vielfalt der Einsatzmöglichkeiten von NASHA™

In unserer Sprechstunde blicken wir auf 10 Jahre Anwendungserfahrung mit der nicht-animierten, stabilisierten Hyaluronsäure (NASHA™) zurück. In dieser Zeit entwickelten sich außergewöhnliche ästhetische wie auch therapeutische Einsatzgebiete. Die Kenntnisse der Funktionen der Hyaluronsäure als Schlüsselfunktion bei Reparaturmechanismen der Haut und seiner Bedeutung in der Wundheilung veranlasste uns NASHA™ bei therapieresistenten Hautveränderungen einzusetzen (Tabelle 2).

Die Lokalisationen reichen von der Nasenrücken und -Flügelregion, den Ohrfläppchen bis hin zum Plantar- und Kleinzehenbereich.

4a) Turbo-Nasenkorrekturen ohne Skalpellen – Nasenmakel

(Brillenaufgedellen, kleine Nasenhöcker, unschöne Nasenflügel)

Eine schonende nicht-invasive Option ästhetisch störender oder stigmatisierender

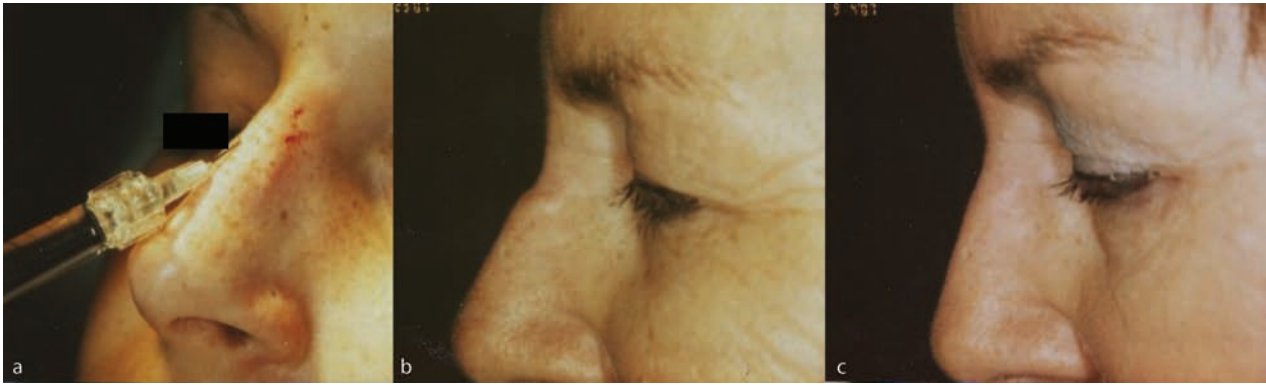


Abbildung 5: (a) Injektion von Hyaluronsäure zur Formung einer filigraneren Nase und Behebung des Nasenhöckers. (b, c) Nasenhöcker und Brillenauf-lagedelle vor und nach 15 Minuten Behandlungszeit mit Restylane Perlane™ – eine ausgeglichene ebene Nasenrückenfläche.

Makel der Nase zu behandeln, bietet die Nasen-Modellierung und -Konturformung mit Restylane Perlane™ und Restylane®.

NASHA™ erlaubt eine gezielte Behebung von kleinen, mittelgroßen und je nach Formgabe auch großen Höckernasen, eine Abrundung von zu spitzen Nasen und eine Auffüllung von Einbuchtungen und Dellen durch tägliche Brillenauf-lage an der Nasenwurzelregion. Ebenso kann eine Modellierung von Nasenflügeln (z. B. eingefallene oder asymmetrische Nasenflügel) durchgeführt werden.

Vor jeder Behandlung ist durch eine ausführliche Anamnese zu klären, ob zurückliegende operative Naseneingriffe vorliegen. Aktuelle funktionelle Störungen der Nase sind immer auszuschließen und können nicht mit Hyaluronsäure korrigiert werden. Eine Zusammenarbeit mit den Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgen als auch Hals-Nasen-Ohren-Kollegen zur ausführlichen Abklärung kann vor der Festlegung der Behandlungsstrategie nötig sein.

4b) Abfallende Nasenspitze – BoNT-A mit Restylane Perlane™ kombinieren

Eine Kombination mit BoNT-A gestattet dem geübten Anwender die Möglichkeit nach unten zeigende Nasenspitzen wieder höher oder gerade stehen zu lassen. Der natürliche anatomische Winkel von 130 Grad, kann zusätzlich mit einer Restylane Perlane™-Injektion modelliert werden.

Ein Injektionspunkt Botulinumtoxin A in minimaler Dosis 3–5 U Dysport®, 1–2 U Vistabel®, Botox®, Xeomin® wird in den septalen depressorischen Muskel unterhalb des Nasensteges injiziert und führt so zu einer Nasenspitzenanhebung [19, 24].

Technik und Behandlungsablauf mit Restylane Perlane™

Vor der Behandlung wird lokal eine anästhesierende Creme (z. B. Emla®, Ane-Stop®) unter Folie (Tegaderm®) aufgetragen, die nach 45 Min. mit einer desinfizierenden Lösung entfernt wird. Sehr schmerzempfindliche Patienten können eine Stunde vorab eine systemische Analgesie mittels Paracetamol® (500–1000 mg/ 1–2 x 1-Tablette) einleiten. Restylane Perlane™ wird so am gewünschten Ort in die untere Dermis positioniert um die gewünschte Nasenform zu modellieren (Abbildung 5a–c).

Eine Kenntnis der Gefäßversorgung der Nasenregion ist obligat. Gefäßinjektionen sind kontraindiziert. Die häufigste Nebenwirkung sind Hämatome, die sich nach 10 bis 14 Tagen abgebaut haben. Nach dem Eingriff sind die behandelten Areale individuell für 3–7 Tage gerötet und leicht geschwollen. Sauna und Solariumbesuche sollten für 14 Tagen nach dem Eingriff gemieden werden. Patienten mit sehr dünner Haut müssen von der Behandlung der Nase ausgeschlossen werden. Die Wiederholungsintervalle belaufen sich auf 8–14 Monate.

Vorteil der Methode ist die Variabilität eine Entscheidung zu treffen, zu welchem Zeitpunkt der Betroffene den operativen Eingriff machen lassen möchte oder weiterhin diese nicht invasiven Technik beibehalten will (Abbildung 5).

5 Restylane Perlane™.

Ohrläppchenrejuvenation – Ein kleiner Eingriff mit großer Wirkung!

Im Zuge des Alterungsprozesses sind an den Ohrläppchen diverse Veränderungen zu verzeichnen. Das jugendliche Ohrläppchen ist ästhetisch wohlge-

formt, prall, saftig, rund und meist tropfenförmig.

Das dauerhafte Tragen schweren Ohrschmuckes, kann das Ohrläppchen in kleine ausgeleierte Lappen verformen. Auch in der Jugend gestochene Ohrlöcher können im Laufe des Alterungsprozesses unschöne Spuren hinterlassen, größer werden oder sogar ausreißen. Menschliche Ohrläppchen können frei (Abbildung 6, I a, b frei hängend vom Kopf) oder angewachsen (Abbildung 6, II a) sein. Die freihängenden Ohrläppchen kommen in der Bevölkerung häufiger vor als die angewachsenen. Erblich bedingte Fehlbildungen treten selten auf und können oft operativ korrigiert werden. Ein Hindernis zur ganzheitlichen Attraktivität können falsch positioniert gestochene oder ausgerissene Ohrlöcher darstellen (Abbildung 6, III a). Diese konnten bisher nur durch kleine operative Eingriffe korrigiert werden. Die altersbedingten Ohrläppchenveränderungen wurden von der Autorin folgendermaßen klassifiziert (Abbildung 6).

Drei Injektionstechniken zur Verschönerung der Ohrläppchen

In Abhängigkeit der Ohrläppchenform, Ohrläppchenkontur und Ohrlochdeformitäten kommen folgende drei Injektionstechniken von dorsal und ventral zur Ohrläppchenverschönerung zum Einsatz:

- Diagonale, lineare Technik
- Fächertechnik
- Zirkuläre Depottechnik

Ohrläppchen – Injektionstechnik 1–3 Diagonale lineare Technik (Abbildung 7)

- Volumenschwach
- Ausgedünnte Kontur
- Unschön geformtes Ohrloch



Abbildung 6: Ohrläppchen – Klassifikation. I a: nicht angewachsen, ästhetisch wohlgeformt, prall, saftig, rund, Tropfenform; I b: nicht angewachsen, volumenarm, schlaff, ovalär, ausgedünnte Randkontur, faltig; II a: angewachsen, unförmig mit und ohne Ausbuchtungen; II b: lang gezogen, U- oder V-förmig, volumendefizitär im Zentrum, angewachsen oder nicht angewachsen; III a: ausgeleierte Ohrlöcher. Die drei häufigsten unästhetischsten Formen sind: 1. Das normal geformte, aber volumenarme, schlaffe, nicht angewachsene Ohrläppchen mit ausgedünnter Randkontur (I b). 2. Das angewachsene unförmige Ohrläppchen (II a). 3. Das lang gezogene U- oder V-förmige Ohrläppchen mit einem Volumenverlust (II b).

Fächertechnik (Abbildung 8)

- Volumenschwach
- Feine Fältchen
- Ausgeleierte(s) Ohrloch(löcher)

Zirkuläre Depottechnik (Abbildung 9)

- Pralles Oberohrläppchen
- Aber stark ausgeleiertes fast ausgerissenes Ohrloch mit häufig sehr ausgedünntem Ohrläppchenrand
- Verhinderung des Abkippen des Ohringes

Behandlungsablauf

45 Minuten vor dem Behandlungsbeginn kann eine anästhesierende Creme aufgetragen werden. Die eigentliche Behandlungsdauer beträgt 15–20 Minuten. Direkt nach der Behandlung erscheinen die Ohrläppchen für 2 Tage leicht geschwollen und gerötet. Sie fühlen sich im wahrsten Sinne des Wortes heiß an (Abbildung 8b). Selten können blaue Fleckchen entstehen, die 2 Wochen später abgebaut sind.

Das von der Autorin entwickelte Ohrläppchenkonzept ist bei der Frau ab 40 schonend und effektiv zur Verjüngung, Formverschönerung und Konturgabe unästhetischer Ohrläppchen einsetzbar.

Ästhetische und medizinische Therapieoptionen

6 Klavi, schmerzhafte Druckstellen, unschön geformte Zehen

Hyperkeratosen an Zehen und Fußsohlen entstehen durch dauerhafte Fehlbelastungen oder -stellungen. Die häufigsten Lokalisationen sind an Digitus V, PIP-Gelenk II–IV dorsal, MT-II- und -III-Köpfchen plantar sowie bei Hallux valgus am medialen MT-I-Köpfchen. Die Ursache ist Druck meist bedingt durch enges Schuhwerk.

Fußdeformitäten wie Hammerzehen/Krallenzehen, oder andere Fehlstellungen

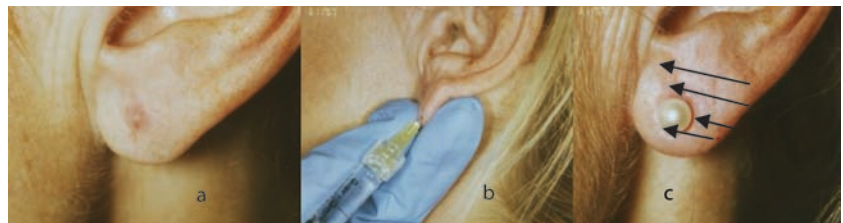


Abbildung 7: (a–c) Diagonale lineare Technik. Resultat direkt nach Injektion: Prall und wohlgeformtes Ohrläppchen vor und nach Restylane Perlane™.



Abbildung 8: (a–c) Fächertechnik. Vor der Behandlung, und das Resultat direkt nach Injektion Restylane Perlane™: Prall und faltenfreies Ohrläppchen mit stabilisierter Ohrlochumgebung.

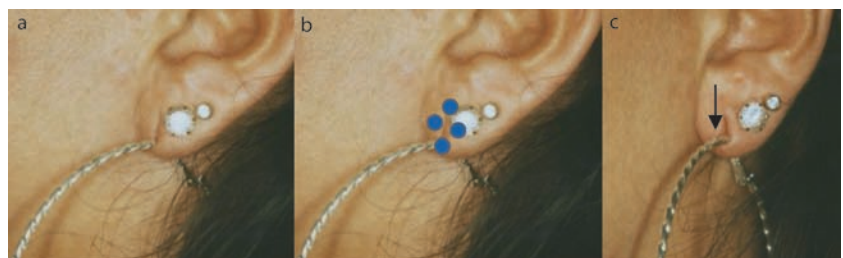


Abbildung 9: (a–c) Zirkuläre Depottechnik. Resultat direkt nach Injektion: Optische Ohrlochverkleinerung und Randverstärkung durch kreisförmige, punktuelle Depots mit Restylane Perlane™. Optimierung und Zentralisierung des Sitzes des Ohringes mit Restylane Perlane™.

treten häufig als Folge rheumatologischer oder orthopädischer Grunderkrankungen (Chronische Polyarthritis, Pes transversus, Pes planus) auf. Die rekurrende Lateraldeviation der Kleinzehen mit Klavi und schmerzhaften Plantarkeratosen stellen eine Herausforderung bei der Behandlung dieser Patienten dar (Abbildung 10a, b). Auch auf Grund der Schuhmode sind oft ohne die genannten Gelenkserkrankungen heute immer mehr junge Frauen und Männer betroffen. Das Tragen ho-

her Absätze und spitzer Schuhe führt zunächst zu wenig auffallenden Druckstellen, die ästhetisch stören und mündet in schmerzende Klavi, die jeden Schritt zu Qual werden lassen.

Behandlungsablauf

Diese Behandlung führen wir ebenso unter sterilen Bedingungen im OP durch. Nach ausgiebiger Desinfektion mit Cutasept F® tragen wir mit der Zehnerklinge bis zur Darstellung des zentralen

Dornes die Hornhaut (Stratum corneum) ab (Abbildung 10c).

Danach infiltrieren wir subcutan tief zirkulär je nach Schmerzempfindlichkeit mit Xylocain 1 %. Anschliessend injizieren wir zirkulär tief subkutan um den Dorn (Klavus) herum bohnen-grosse Depots Restylane Perlane™ (Abbildung 13). Je nach Lokalisation auch direkt oberhalb der Plantaraponeurose, der Septen oder der Fascia dorsalis pedis (Abbildung 10d). Eine schmerzfreie Abheilung ist in 2–4 Wochen erreicht (Abbildung 10e). Die acht behandelten Patienten sind heute nach 24–36 Monaten rezidiv- und schmerzfrei. Eine orthopädische Beratung und Dauerdruckentlastung durch Pelotteneinlagen sind anzustreben.

7 Narben- und Formkorrekturen nach rekonstruktiven Tumoroperationen in der Gesichtregion

Durch zusätzliche Injektionen minimaler Hyaluronsäuredepots können nach plastisch chirurgischen und rekonstruktiven Operationen Texturveränderungen, Konturunebenheiten, Niveaudifferenzen bei Transplantaten und Lappenplastiken als auch andere Narbenunregelmässigkeiten behoben werden.

Auch hier sind fundierte Kenntnisse der Dermis, ihrer Beschaffenheit und Funktion an den Behandler gestellt. Dies ermöglicht die Einschätzung der richtigen Positionierung und Menge des Füllmaterials. Z. B. ist vor dem Entschluss zu einer Injektion in das Nasenareal die genaue Kenntnis der Dermis in dieser Region gefordert. A. Häring zeigt in seiner Dissertation über die dreidimensionale Rekonstruktion der Nase in plastinationshistologischen Schnitten der Nase, dass die Anzahl der holokrinen Drüsen für die Hautdicke bestimmend ist. In der kaudalen Hälfte der Nase liegen deutlich mehr Talgdrüsen, die Haut ist dort dick und adhären mit der Muskelschicht verbunden [29, 30]. Die stärkste Ausprägung findet sich im Nasenflügelfurchenbereich. Die durchschnittliche Dicke der Haut beträgt hier 1,25 mm, die Nasenflügelfalte weist die dünnere drüsenärmere Haut auf. Durch diese Kenntniss der dreidimensionalen Rekonstruktionen der Hautareale ist die Einordnung der Injektionslokalisationen in der Dermis exakt möglich [30, 31]. Diese Darstellung der exakten Kenntnis der Struktur und Dicke der Haut der Nasenregion unterstützte unseren Entschluss



Abbildung 10: (a, b) Rheumatische Vorfußdeformität mit begleitender Onychodystrophie und subungualen Hyperkeratosen. (b) Detailaufnahme: Hyperkeratotische Schwiele über dem proximalen Interphalangealgelenk der Kleinzeh III mit durch Fehlstellung bedingtem schmerzhaften Klavus der proximalen Gelenkfläche der Kleinzeh IV und beginnend im Bereich der distalen V. Kleinzehenspitze. (c–e) Beispiel eines Vorfußklavus der rechten medialen Plantarregion vor und 2 Wochen nach Hyaluronsäure- (Restylane Perlane™-Depots) Injektionstherapie. (e) Darstellung einer rezidiv- und schmerzfreien Abheilung.

auch bei operierten Nasen (z. B. durch Tumorsanierung und Defektdeckung mittels Lappenplastiken) Hyaluronsäure mit der Mikroinjektionstechnik sicher einzusetzen [28, 31]. Bei den uns zugewiesenen Patienten konnte ein unebenes Texturrelief der Haut, sowie die Narben ausgeglichen und harmonisiert werden [31] (Abbildung 11a–e). So wurde stigmatisierten Patienten ihr Lebensalltag erheblich erleichtert.

8 NASHA™ Injektionstechniken

Seit 10 Jahren werden zur Volumenaugmentation und Glättung von Linien (sleep lines), feinen und mittleren Fältchen bis hin zu tiefen Falten unterschiedliche Techniken eingesetzt. Diese Vielfalt wird durch die unterschiedlichen Gelpartikelgrößen mit niedrigem Molekulargewicht

und hoher Konzentration von 20 mg NASHA™ pro ml ermöglicht. Ästhetisch-korrektive Maßnahmen können mit > 1 000 000 bis 1000 Partikel pro ml Gel zugeschnitten auf die jeweilige Gewebeschichten der Dermis sicher und gezielt durchgeführt werden (Tabelle 1). Dermatologische Kenntnisse des Aufbaus der Dermis und Epidermis, als auch der anatomisch angrenzenden Strukturen (Muskeln, Septen, Fascien, subkutantes Fettgewebe) ist obligat um die Vielzahl an Einsatzmöglichkeiten mit NASHA™ einzustufen und umsetzen zu können.

Basistechniken und spezielle Techniken (Abbildung 12)

Die lineare Technik und serielle Punkttechnik kommen am häufigsten zum Einsatz (Abbildung 12a, b). Die Fächertechnik

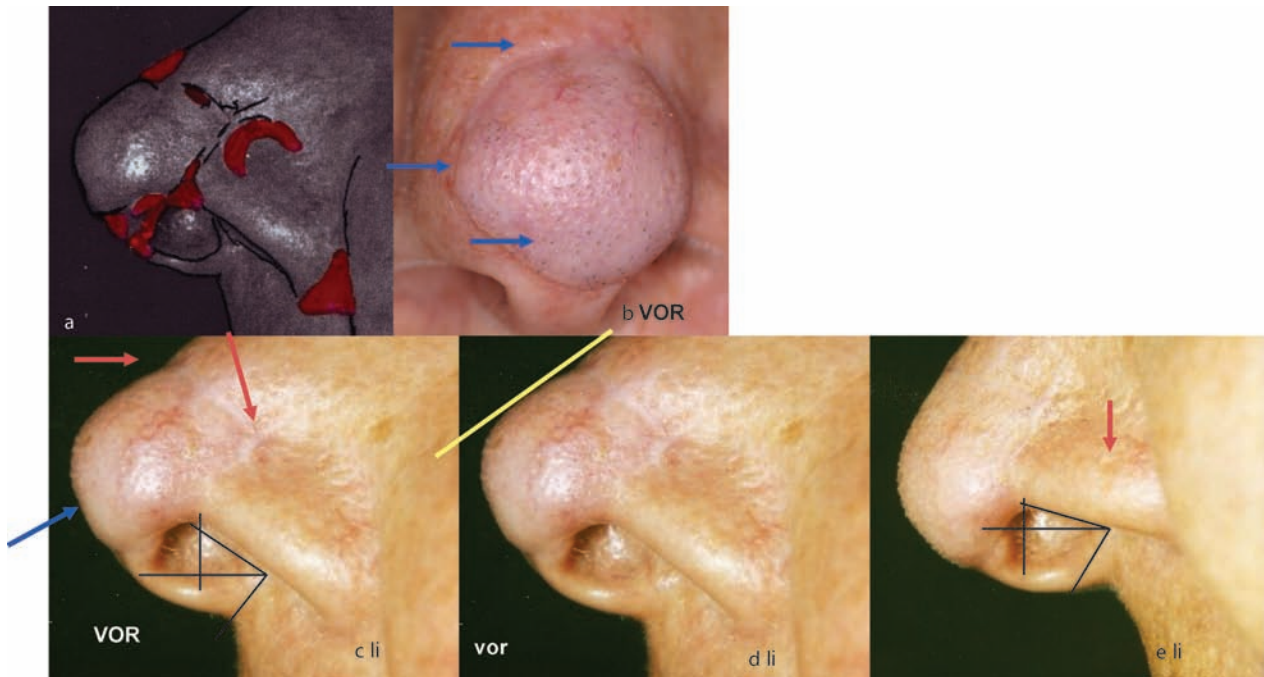


Abbildung 11: (a) Planung der Positionierung der Hyaluronsäure-Mikrodepos im gesamten Nasenspitzen- und Flügelareal nach vollendeter BCC-Tumor-sanierung und Rekonstruktion mittels gestieltem Stirnlappen (rote Markierungen zeigen die Injektionsareale an). (b–e) Schrittweise Verbesserung der Nasenform und Textur mit Restylane® und Restylane Perlane™. (b) Frontalansicht der defektgedeckten behaarten Nasenspitze nach Composit graft und Reposition eines Stirnlappens vor Laserepilation. (c) Zirkuläres Ausgleichen der Steps der Lappenumgebung und Formung einer ästhetischen Nasenspitze. (d) Begradigung der narbigen Verziehungen und Einbuchtung im Flügelbereich. (e) Verkleinerung der durch Zug des Lappens unförmigen Nasenöffnung und Optimierung der Rundungen des Nasenspitzen- und -flügelrandes.

wird zur Anhebung tiefer Falten bevorzugt, um durch Volumenverlust entstandene Schatten im Gesicht auszugleichen z. B. im proximalen nasolabialen Dreieck und in der Mundwinkelregion (Abbildung 12d). Bei tieferen Volumendefekten und größeren Weichteildefekten (z. B. im oberen lateralen und medialen Wangenbereich, HIV-assoziierte Lipatrophie) wird die Criss-Cross-Technik (Abbildung 12e) oder Sandwich-Technik (Abbildung 12f) eingesetzt. Die Sandwich-Technik beginnt in der unteren Dermis-Subkutisgrenze mit Restylane Perlane™-Injektion, darüber folgt die Restylane®-Injektion in die mittlere Dermis. Dann kann Restylane Touch™ in die obere Dermis noch zusätzlich injiziert werden. Die Restylane Vital™ Mikropunktions-technik beläuft sich immer auf die Abgabe stecknadelkopfgroßer Depots in die mittlere oder untere Dermis [19, 24, 28, 31–33].

9 Neue innovative Techniken

Zirkuläre Depot-Technik (Abbildung 13)

Zelttechnik (Abbildung 14)

10 Nebenwirkungen

Wie bei jedem injizierbaren Füllmaterial kann es auch auf NASHA™ zu Neben-

wirkungen kommen. Unterschieden werden können häufige und seltene, akut, subakute und verzögert auftretende Nebenwirkungen.

Vorübergehend auftretende Nebenwirkungen

- Erythem
- Ödem
- Akneiforme Papeln oder Pusteln

Erythem und Ödem sind vorübergehende akute Nebenwirkungen, wie sie bei allen Hyaluronsäurepräparaten auftreten können. Dies gilt auch für die selteneren subakut auftretenden akneiformen Papeln und Pusteln.

Seltene Nebenwirkungen

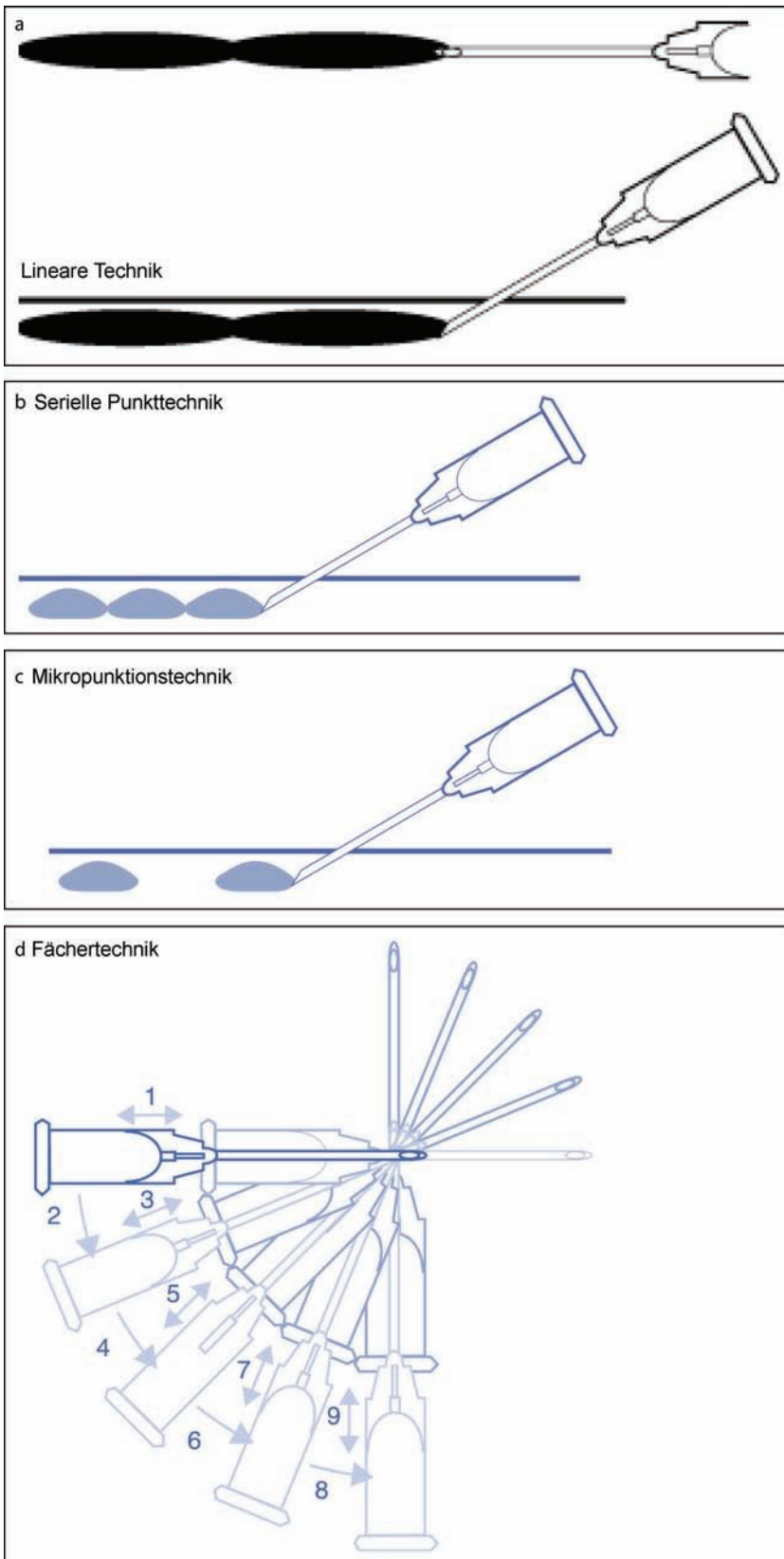
- Knötchen, infiltrierte Knoten
- Blaugraues Material, schimmert bei unkorrekter Injektionsebene durch die Dermis
- Abszesse

Die Ursachen für diese seltenen Nebenwirkungen sind nicht ganz klar. Diskutiert werden nicht erkannte oder nach Injektion einsetzende Autoimmunphänomene sowie eine Fehlplatzierung der jeweiligen NASHA™ Partikelgrößen in die nicht dafür vorgesehene Dermis-

schicht. Eine Fehlplatzierung oder eine Überkorrektur kann auch zu einem relativen bzw. absoluten Zuviel des Füllers führen, das strenggenommen keine Nebenwirkung sondern eine fehlerhafte Injektion darstellt.

Injektionsfehler schnell beheben

Je nach Größe werden Hyaluronsäure-Gelpartikel zur Faltenauffüllung in die obere, mittlere und untere Dermis injiziert. Ist die Dermis zu dünn und weist eine starke elastotische Schädigung auf, kann bei nicht Einhalten der für die Gelgröße vorgesehenen Injektionsebene das injizierte Material zu hoch in der Dermis liegen und hellgraublau durch die Haut schimmern. Ebenso kann bei grobporiger Haut (ausgebrannte Akne, Komedomen) das Material auch bei korrekter Injektionstechnik und -ebene (wie z. B. bei Restylane Perlane™) die untere Dermis durch die Follikelöffnungen in die obere Dermis treten. Dort kommt es dann zu unästhetischen blaugrauen Pseudokomedomen (Abbildung 15). Blaugrau farbige durchscheinende Gelpartikel, wie z. B. diese Pseudokomedomenartigen Einschlüsse aber auch während der Injektion entstandene Knötchen und Knoten lösen sich unter



gezielter Injektion von Hyaluronidase z. B. Hylase® (Fa. Dessau), 150 I.E. in 0,9 %iger physiologischer Natriumchloridlösung 1 ml gelöst, innerhalb von 48–72 Stunden auf [11, 34, 35].

Zu hohe Implantationen von Restylane Vital™ z. B. bergen die Gefahr von verbleibenden kleinen schachbrettartig angeordneten Depots in sich, die sich in der oberen Dermis nicht immer ganz

abbauen und liegen bleiben können. Um den schnellen Abbau zu erzielen kann auch hier Hyaluronidase in einer Konzentration von 150 I.E. Hylase® (Fa. Dessau) in 1 ml 0,9 %iger Natriumchloridlösung physiologischer NaCl-Lösung gelöst, je nach Knötchengröße 0,025–0,05 ml direkt in die Knötchen injiziert werden. Innerhalb von 24–72 Stunden verschwinden die Knötchen und somit auch die Farbveränderungen.

Behebung von Spättypreaktionen und Fremdkörpergranulomen (Typ IV)

Erfahrungsgemäß treten immunologische Reaktionen der Typ IV-Allergien wie Fremdkörpergranulome sehr selten auf [7, 8, 36, 37, 38] (Abbildung 16). In der Literatur finden sich in den Publikationszusammenstellungen sehr unterschiedliche Angaben der ausgewerteten Fallzahlen. Alijotas-Reig führt 2007 auf, dass in Europa die Prävalenz zwischen 0,7–0,04 % liegt. In seiner aktuellen Publikation [8] ist eine aus seinen eigenen Daten erstellte theoretische Prävalenz der verzögerten Fremdkörperreaktionen durch Hyaluronsäuren hervorgerufen, von circa 0,05 % angegeben [8]. In unserer ästhetischen Sprechstunde blicken wir auf zehn Jahre Anwendungserfahrung mit der nicht-animaleschen, stabilisierten Hyaluronsäure (NASHA™) zurück. Eine erste, bis 2008 in unserem Patientengut einzige Unverträglichkeitsreaktion beobachteten wir nach unserer Behandlung 2000. Im Nasolabialdreieck entwickelte sich acht Wochen nach Restylane Perlane™-Augmentation eine sichtbare derbe Knotenbildung. Es wurden zuvor nie ästhetische Eingriffe oder Injektionen vorgenommen. Zeitgleich entwickelte die Patientin eine Hashimoto-Thyreoiditis und sprach auch auf die Botulinumtoxin-A-Injektionen nicht mehr an. Wir exzidierten die Knoten, danach war die Patientin bis heute erscheinungsfrei.

Bei den auf NASHA™ im Gegensatz zu den permanenten Materialien sehr selten auftretenden Typ IV-Reaktionen sollte aus unserer Sicht immer eine sofortige Therapie eingeleitet werden. Abwartende Haltung ist hier kontraindiziert. Multiple Therapien, intraläsionalen Glukokortikosteroid- und 5-Fluorouracil-Injektionen sowie enorale Antibiose, Hydroxychloroquine, Xanthin-Oxidase-Hemmer (z. B. Allopurinol), Antihistaminika und

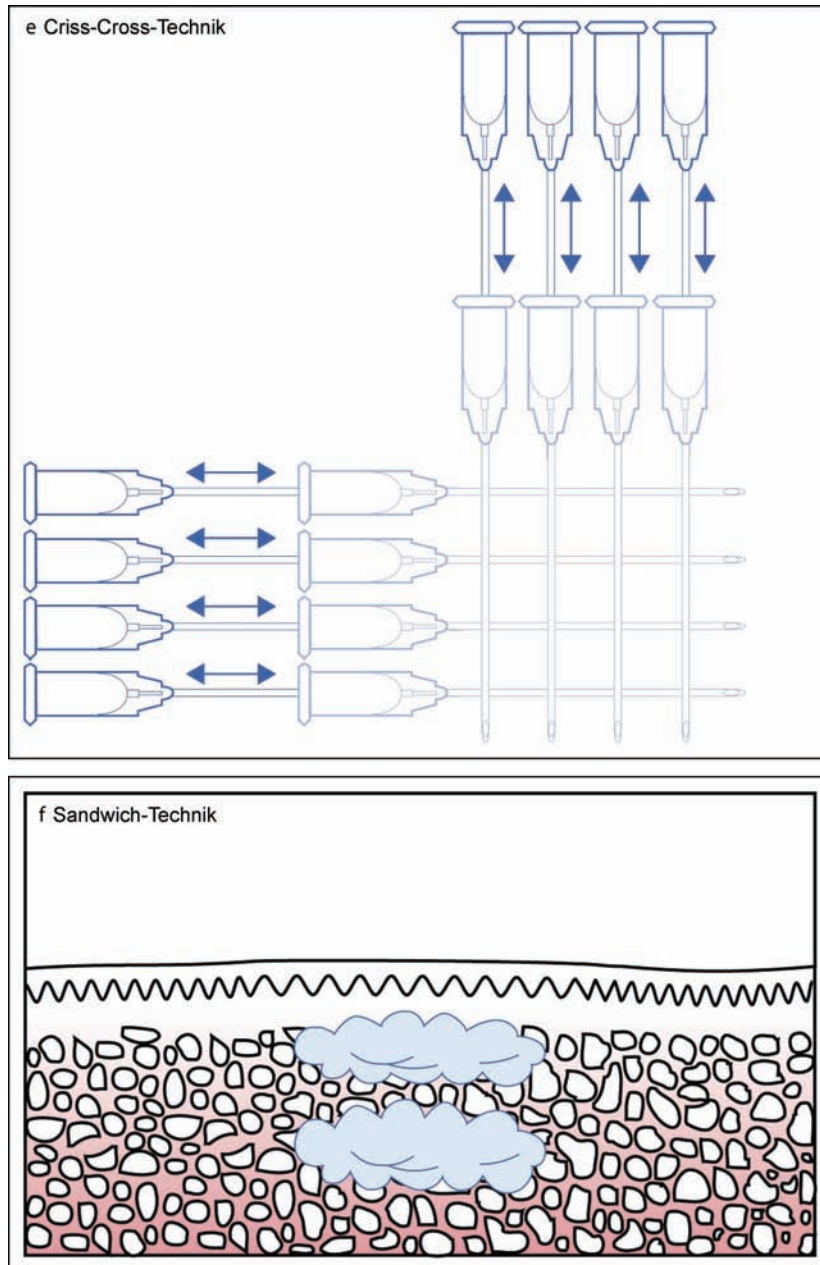


Abbildung 12: (a–f) Sechs bekannte Basistechniken. (a) Lineare Technik; (b) Serielle Punkttechnik; (c) Mikropunktionstechnik mit 1 cm Abstand; (d) Fächertechnik; (e) Criss-Cross-Technik; (f) Sandwich-Technik.

antiinflammatorische Medikamente als auch lokale Makrolid-Immunomodulatoren z. B. Tacrolimus, werden zur Rückbildung der Symptome und Fremdkörpergranulome empfohlen [7, 8, 36, 37]. Hier müssen engmaschige Kontrollen durchgeführt werden da bei Typ IV-Reaktionen, gerade bei den permanenten Filler-Präparaten, oft mit Langzeitbehandlungen gerechnet werden muss. Für eine sichere und letztendlich effektvolle Therapie gibt es bis heute keine allgemein gültigen Richtlinien. Bei sichtbaren harten Konten ist der Versuch einer kompletten chirurgischen Sanierung möglich,

ansonsten ist der frühe Therapiebeginn unter engmaschigen Verlaufskontrollen der Entwicklung der Fremdkörpergranulome empfehlenswert.

Schwere granulomatöse Typ IV-Reaktionen können auch mit systemischen Komplikationen assoziiert sein: Arthralgien, Arthritis, Fieber, und Muskelschmerzen ähnlich schweren grippalen Symptomen, Mund- und Augentrockenheit, als auch mit anderen autoimmun- oder immumedierten systemischen Symptomen. Hier sollte immer eine ausführliche internistische Abklärung (z. B.: ANA's, ENA's, ACE, CRP und LDH)

zum Ausschluss evtl. zeitgleich auftretender Autoimmunerkrankungen oder Erkrankungen aus dem granulomatösen Formenkreis, eingeleitet werden. Bei Systembeteiligung ist eine Behandlung in Abhängigkeit von der Gesamtsymptomatik und der ggf. zugrunde liegenden Erkrankung durchzuführen.

Bei unserer zweiten 49-jährige Patientin traten im Juli 2008 acht Monate nach Zelttechnik-Injektion einer halben Ampulle Restylane Vital™ mit 1,5 cm Abstand verteilt über den rechten Handrücken an den Injektionsstellen subkutane Knoten auf. Korrelierend schubhafte generalisierte Gelenk- und Muskelschmerzen mit grippalen Symptomen, die persistieren. Die nahe gelegenen Lymphknoten in den Abflussgebieten rechts waren unauffällig. Am behandelten Handrücken zeichnen sich palpable, nicht druckdolente, paravasal gelegene 1 cm große, erythematöse indurierte Knoten ohne epidermale Beteiligung ab (Abbildung 16a). Die biopsierten Knoten zeigen dermatohistopathologisch ein typisches Bild für eine granulomatöse Fremdkörperreaktion Typ IV (Abbildung 16d). Zweimalige Hyaluronidase-Injektionen innerhalb von drei Tagen direkt in die Knoten injiziert, erbrachte ein geringes Abflachen des Knotens Nr. 1 und Nr. 2 (Abbildung 16c Knoten 1 und 2).

Diese zweite Kasuistik zeigt eindrucksvoll, dass Hylase® bei bestehender Fremdkörpergranulombildung doch, wenn auch nur gering, eine begrenzte Wirksamkeit hat. Hylase® eignet sich vor allem bei Überkorrekturen und Fehlplatzierungen des Materials und nicht wo die immunologische Reaktion im Vordergrund steht. Bei der Patientin bleibt der weitere Verlauf abzuwarten. Da es sich bei NASHA™ um ein abbaubares Produkt handelt, ist mit einem günstigeren Verlauf zu rechnen, als z. B. bei einem permanenten dermalen Filler.

11 Empfehlung zur Vermeidung von iatrogenen Komplikationen

- Patientengut exakt auswählen
- Patientenangaben überprüfen
- Zur Patientensicherheit sollten bereits vorhandene semipermanente und permanente Füllmaterialien nur nach strenger Abwägung mit abbaubaren Fillern an der gleichen Lokalisation injiziert werden
- Bei Autoimmunerkrankungen generell Behandlung verneinen und nur bei

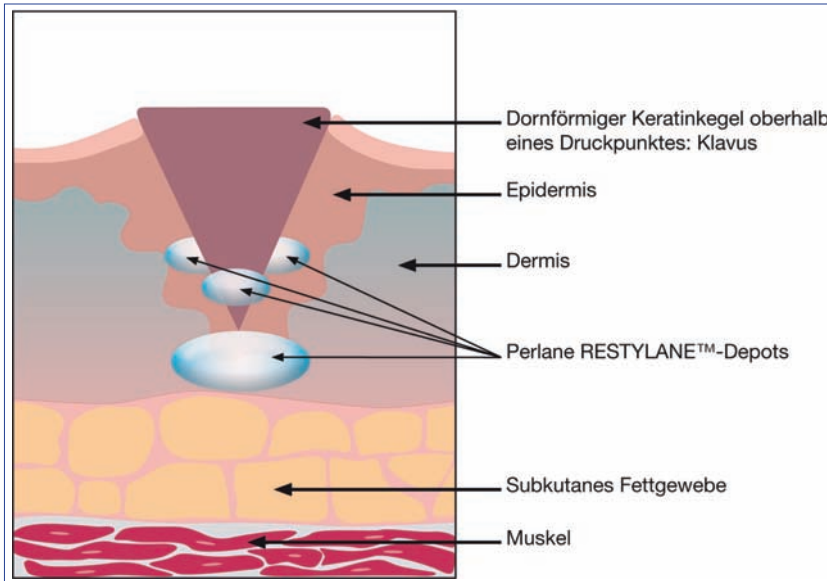


Abbildung 13: Zirkuläre Depots – Technik zur Behandlung von Klavi und anderen Druckstellen.

ausdrücklichem Behandlungswunsch der Patienten mit hohem Leidensdruck und deren Einwilligung behandeln. Hier ist präzises Arbeiten und eine exakte Dokumentation durchzuführen

- Regelmäßige Verlaufskontrollen
- Erstellung eines Nebenwirkungsregisters (falls welche auftreten)
- Zusammenarbeit mit Forschungszentren zur Detektion der genauen Ursachen der Füllmaterialien-Nebenwirkungen und Entwicklung neuer möglicher Therapieansätze

12 Obligate Voruntersuchungen und Abklärungen

- Gerinnungshemmende Medikamente (ASS, Macumar)
- Koagulopathie, Vitamin E
- Autoimmunerkrankungen
- Herpes simplex
- Semipermeable oder permanente Implantate oder Füllmaterialien in den vorausgegangenen Behandlungsjahren oder andere Gesichtbehandlungen
- Andere plastisch-chirurgische Eingriffe (vorausgegangene oder geplante)
- Allergische oder anaphylaktische Reaktionen

- Vorausgegangene Fremdkörpergranulome oder Injektionszwischenfälle
- Infektionen (Pyodermien, Abszesse, Phlegmone, Erysipel)

13 Vorbereitung

- Bei positiver Herpesanamnese: Herpesprophylaxe vor geplanter Lippenaugmentation bei häufig rezidivierenden Herpesinfektionen in Erwägung ziehen
- Make up-freie desinfizierte Hautoberfläche
- Optimale Lokal- und /oder Leitungsanästhesie
- Ausreichende Kühlung (feuchte Kompressen) nach der Behandlung
- Ausreichende Erklärung der Verhaltensregeln nach der Behandlung (Anleitungsformular mitgeben)
- Kontrolltermin nach 2 Wochen zur Sicherheit und evtl. Nachbesserung

14 Don't do it

- Injizieren unterschiedlicher Füllmaterialien in engmaschigen Abständen an selber Stelle
- Zusatzinjektionen bei unbekanntem Füllmaterialien (nur bei sehr strenger Indikationsstellung z. B. einem entstellenden Befund)
- **Cave:** Dismorphophobe Patienten mit häufigem Arztwechsel

Die Sicherheit der Patienten geht vor Schönheit. Psychologische Beratung dezent gemeinsam mit der Patientin bzw. dem Patienten anstreben.

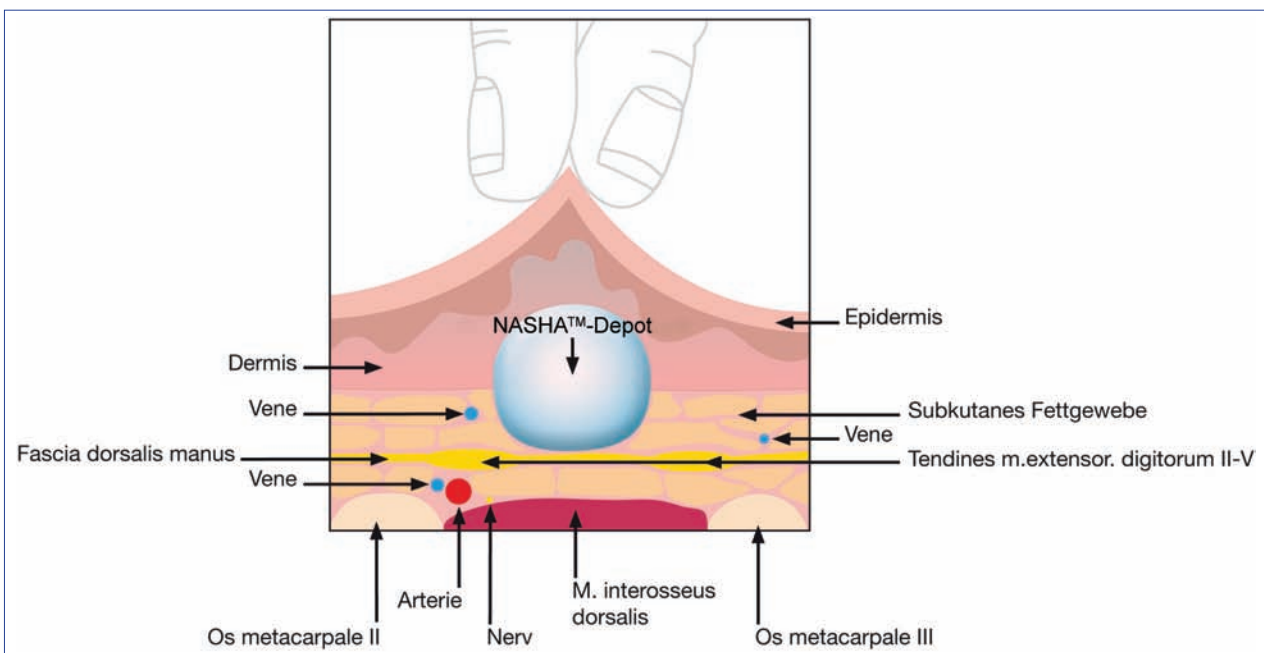


Abbildung 14: Zelttechnik zur Behandlung der Handrücken (z. B. Atrophie der Mm. interossei) und solarer Elastose.



Abbildung 15: (a) Pseudokomedomen nach Injektion von Restylane Perlane™ bei grobporiger Hautstruktur im Mundwinkelbereich. (b) Hylase®-Injektion mit einer 30 Gauge Nadel 2 mm direkt in das Follikel-Infundibulum. (c) Komplettes Verschwinden der graublauen Veränderungen 12 Stunden nach Hylase®-Injektion.

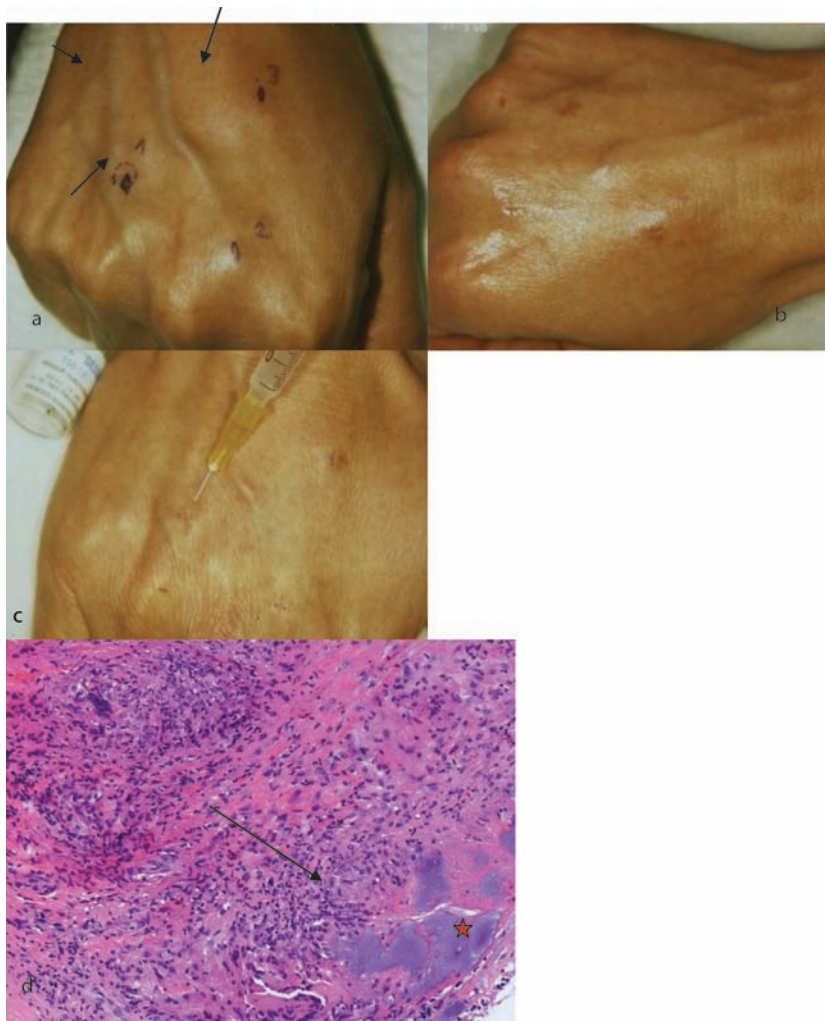


Abbildung 16: (a–c) Probenbiopsien (1–3 zeigen die Markierungen der Biopsiestellen im Zentrum der drei Knoten entnommen). (b) 2 Wochen nach den tiefen Probeexzisionen zeigte sich keine Veränderung der Knoten. (c) Hylase®-Injektionen in das Zentrum der drei Knoten wurde vorgenommen. (d) Granulomatöses Infiltrat (Pfeil) mit mehrkernigen Riesenzellen um Ablagerungen von Hyaluronsäure (Stern); HE-Färbung (Präparat PD Dr. med. Werner Kempf, Kempf und Pfaltz, Histologische Diagnostik, Zürich).

15 Nachbehandlung

Die 3 S-Regel einhalten bis Erytheme, Ödeme und Irritationen abgeklungen sind:

- keine Sauna
- keine Sonnenbäder
- kein Solarium

16 Obligat

Beauty-Filler-Pass mit Eintrag an jede/n Patienten/in mit folgenden Angaben abgeben:

- Produktname
- Allergien (z. B. Medikamente: Ja/ Nein)
- Vorbehandlung mit abbaubaren, semipermanenten oder permanenten

Fillern: Benennung des Produktes und der Lot Nr., falls bekannt

- Herpes-Infektionen oder andere Viruserkrankungen Ja/ Nein
- Injektionsdaten

Alle Patienten sollten im Aufklärungsgespräch informiert werden, dass sie sich, bei eventuell auftretenden Nebenwirkungen nach Füllmaterial-Injektionen mit dem zuständigen Arzt in Verbindung setzen sollten, um die Nebenwirkungen zu besprechen und eine Therapie einleiten zu können.

Fazit

Mit der NASHA™-Technologie steht eine durch multiple Langzeitstudien belegte sichere Hyaluronsäure mit der Option einer Vielzahl ästhetischer und medizinischer Einsatzgebiete zur Verfügung. Der geübte und informierte Dermatologe hat so die Möglichkeit sein Praxis- und Klinik-Spektrum nicht nur in der ästhetischen Dermatologie sondern auch in den Gebieten der Wundheilung, Laser- und postoperativen Dermatologie zu ergänzen.

Im Klinik- und Praxisalltag erweisen sich innovative ästhetische und medizinische Therapien mit NASHA™ durch den geringen Zeitaufwand und die fehlende Invasivität als sehr gut. Den Patienten kann so nach multiplen erfolglosen Therapien z. B. bei schmerzhaften Klavi, nach rekonstruktiven Operationen mit entstehenden Narben oder Texturunregelmäßigkeiten eine sichere effiziente Option mit ästhetisch und medizinisch zufriedenstellendem Resultat angeboten werden.

Bei sehr selten auftretenden verzögerten Nebenwirkungen wie der hier dargestellten Typ IV-Fremdkörpergranulom-Reaktion ist ein individuelles Vorgehen und Therapieregime angezeigt. Um den Stellenwert kasuistischer Therapieerfolge zu

etablieren, sollten insgesamt weitere evidenzbasierte Studien auch mit kleinen Fallzahlen initiiert, unterstützt und präsentiert werden.

Mit der NASHA- Produktpalette gelingt es die immer häufiger von den ausführlich informierten PatientInnen geforderten Behandlungswünsche zu erfüllen, zumal vor dem Hintergrund, dass minimal invasive Eingriffe ohne Skalpell immer beliebter werden.

Interessenkonflikt

Nach Erarbeitung der Techniken unterstützte die Fa. Q-Med GmbH die grafische Erstellung der Zeichnungen und Tabellen sowie die Arbeit. Seit 2000 leitet die Autorin Workshops und hält Vorträge für die Fa. Q-Med GmbH gegen Honorar.

Korrespondenzanschrift

Dr. med. Petra Becker-Wegerich
Spezialärztin FMH für Dermatologie
VOD Dermatochirurgie
Lasertherapie FMS
Ästhetik- und Laserzentrum Zürichsee
Dorfstraße 94
CH-8706 Meilen
Tel.: +41-44-925-30 33
Fax: +41-44-925-20 25
E-Mail: petra.becker-wegerich@hin.ch
Internet: www.laserepilation.ch

Literatur

- 1 Q-Med AB. NASHA Product Monograph, Uppsala, Sweden: Q-Med AB, 2000.
- 2 Carruthers A, Carruthers J. Non-animal based hyaluronic acid fillers: scientific and technical considerations (2007). *Plast Reconstr Surg* 6 Suppl:33-40.
- 3 Clark CP 3rd. Animal based hyaluronic acid fillers: scientific and technical considerations (2007). *Plast Reconstr Surg* 6 Suppl: 27-32.
- 4 Duranti F, Salti G, Bovani B, Calandra M, Rosati ML. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation: a clinical and histological Study. *Dermatol Surg* 1998; 24:1317-1325.
- 5 Fiedman PM, Mafong EA, Kauvar ANB, Gernemus RG. Safty data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2002; 28(6):491-494.
- 6 Price RD, Berry MC, Harshad A, Navsaria, Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *Journal of Plastic, Recostructive & Aesthetic Surgery* 2007; 60, 1110-1119.
- 7 Bergeret-Gally C. Comparison of Resorbable Soft Tissue Fillers. *Aesthetic Surg J* 2004; 24: 33-46.
- 8 Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V. Delayed immune-mediated adverse effects relates to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, longterm follow-up and review of the literature. *Journal compilation, JEADV* 2008, 22, 150-161.
- 9 Williams H, Naldi L, Bigby M, Herxheimer A, Diepgen T, Rznay B. Evidence-based Dermatology. Second Edition. Blackwell BMJ Books, London 2008; ISBN: 9781405145183.
- 10 Schanz S, Schippert W, et al. Arterial embolization cause by injection of Hyaluronic acid Restylane. *Br J Dermatol* 2002; 146:928-929.
- 11 Soparkar CNS, Patrinely JR, Tschen J. Erasing Restylane. *Ophthalmic Plastic and reconstructive Surgery Vol. 20, No. 4, 317-318.*
- 12 Narins RS, Brandt F, Leyden J, Lorenc ZP, Rubin M, Smith S. A randomised, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane® versus Zyplast® for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surgery* 2003; 29(6): 588-595.
- 13 Lindqvist C, Tveten S, Bondevik BE, Fagrell D. A randomized, evaluator-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Perlane® versus Zyplast® in the correction of nasolabial folds. *Plast Reconstr Surg* 2005 Jan; 115(1): 282-289.
- 14 Carruthers A, Carey W, De Lorenzi C, Remington K, Schachter D, Shapra S. A randomized, double-blind comparison of the efficacy of two hyaluronic acid derivatives, Restylane Perlane and Hylaform®, in the treatment of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2005; 31(11) Part 2: 1591-1598.
- 15 Rao J, Chi GC, Goldman MP. Clinical comparison between two hyaluronic acid-derived fillers in the treatment of nasolabial folds: hylaform versus restylane. *Dermatol Surg* 2005; 31:1587-90.
- 16 Narins RS, Brandt FS, Lorenc ZP, Maas CS, Monheit GD, Smith SR, McIntyre S. A randomized, multicenter study of the safty an efficacy of Dermicol-P35- and non-animal-stabilized haluronic acid gel for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2007 Dec; 33 Suppl. 2: S213-21.
- 17 Narins RS, Brandt FS, Lorenc ZP, Maas CS, Monheit GD, Smith SR. Twelve-month persistency of a novel ribose-cross-linked collagen dermal filler. *Dermatol Surg* 2008 Jun; 34 Suppl 1:S31-9.
- 18 Wang F, Garza LA, Kang S, Varani J, Orringer JS, Fisher GJ, Voorhees JJ. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. *Arch Dermatol* 2007 Feb; 143 (2): 155-163.
- 19 De Maio M, Rzany B. *Injectable Fillers in Aesthetic Medicine*, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 2006.
- 20 Bachmann F, Rzany B. *Ästhetische Medizin Medizin des Mannes: Anwendung von injizierbaren Hyaluronsäurepräparaten zur Falten- und Volumenaugmentation*. *Kosmet Med* 2008 (2): 66-72.
- 21 Olenius M. The first clinical study using a new biodegradable implant for the treatment of lips, wrinkles, and folds. *Aesth Plast Surg* 1998; 22:97-101.
- 22 Reinmüller J. Monophasische Hyaluronsäurefiller. Eine neue Ära der Gewebeaugmentation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008, Suppl. 2, Band 6, S1-S2.
- 23 De Lorenzi C, Swift A, Solish N, Weinberg M. A multicenter study of the efficacy and safty of subcutaneous Restylane® in aesthetic facial contouring: an interrim report. *Dermatol Surg* 2006; 32(2): 208-215.
- 24 Carruthers J, Carruthers A. A prospective, randomized, parallel group study analyzing the effect of BTX-A (Botox®) and nonanimal sourced hyaluronic acid (NASHA, Restylane®) in combination compared with NASHA™ (Restylane®) alone in severe glabellar rhytides in adult female subjects: treatment of severe glabellar rhytides with a hyaluronic acid derivative compared with the derivative and BTX-A. *Dermatol Surgery* 2003; 29(8): 802-80.
- 25 Materasso, Carruthers JD, Jewell ML: Consensus recommendations for soft-tissue augmentation with

- nonanimal stabilized hyaluronic acid (Restylane) *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(3 Suppl): 3S-34S; discussion 35S-43S.
- 26 Kersch M, Bayram J, Reuther T. Rejuvenating influence of a stabilized hyaluronic acid-based gel of non-animal origin on facial skin aging. *Dermatol Surg* 2007 (accepted for publication).
- 27 Mast Bruce A. et al. Hyaluronic acid degradation products induce neovascularization and fibroplasia in fetal rabbit wounds. *Wound Rep Reg* 1995; 3:66-72.
- 28 Becker-Wegerich PM. Mikroinjektionen mit Botulinumtoxin A in Kombination mit Hyaluronsäure. *Plastische Chirurgie* 2006 (3): 126-129.
- 29 Häring A, Busch L, Hoch J. Dreidimensionale Rekonstruktion der Nase mittels plastinationshistologischer Schnittbildserien. 33. Jahrestagung der VDPC/ 7. Jahrestagung der VDÄPC, 2002, Heidelberg, Abstract (Vortragspreis).
- 30 Häring A (2005). Topographische Anatomie der Nase und dreidimensionale Darstellung auf der Basis plastinationshistologischer Schnittserien. Inaugurationsdissertation; Medizinische Fakultät der Universität Lübeck.
- 31 Becker-Wegerich PM, Wyss M. Aussergewöhnliche Indikationen von Botulinumtoxin A nach rekonstruktiver und plastischer Chirurgie. *Plastische Chirurgie* 2007 (1): 35-40.
- 32 Nuwahid Marwan. Fishbone: Neue Unterspritzungstechnik zur Behandlung tiefer Nasolabialfalten mit Hyaluronsäure. *Kosmet Med* 2007 (5): 250-251.
- 33 Krutmann, Diepgen, Billmann-Krutmann. *Hautalterung. Grundlagen, Prävention, Therapie*. 2. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2008 ; ISBN: 978354076820329.
- 34 Brody HJ. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacements. *Dermatol Surg* 2005;31:893-897.
- 35 Lambros V. The use of hyaluronidase to reverse the effects of hyaluronic acid fillers. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 277.
- 36 Hönig JF, Brink U, Karabiowska M. Severe granulomatous allergic tissue reactions after hyaluronic acid injections in the treatment of facial lines and its surgical corrections. *J Craniofac Surg* 2003; 14: 197-200.
- 37 Christensen L, Breitling V, Jannsen M, Vuust J, Hogdall E. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesthetic Plast Surg* 2005.
- 38 Christensen L. Normal and Pathologic Tissue Reactions of Soft Tissue Gel Fillers. *Dermatol Surg* 2007. Volume 33; 2:168-175.