

Een Gecontroleerde Studie om het Effect te Bepalen van de Behandeling met Rood en Bijna-Infrarood Licht op Patiënttevredenheid, Vermindering van Fijne Lijntjes, Rimpels en Huidoneffenheden, en Toename van de Dichtheid van het Intradermale Collageen

Alexander Wunsch¹ en Karsten Matuschka²

Abstract

Doel: Het doel van deze studie was de veiligheid en werkzaamheid te onderzoeken van twee nieuwe lichtbronnen voor toepassing op grote gebieden en op het hele lichaam, voor polychrome, niet-thermische fotobiomodulatie (PBM) ter verbetering van het huidgevoel en het aanzicht van de huid. **Achtergrondgegevens:** Van niet-thermische fotoverjonging, laser en ledlicht is aangetoond dat deze lichtbronnen veilig en effectief zijn. Lasers en leds kunnen echter ook een aantal nadelen hebben, als gevolg van de stipvormige (puntvormige) emissie-eigenschappen en hun smalle spectrale bandbreedtes. Omdat de actiespectra voor weefselregeneratie en weefselherstel uit meer dan één golflengte bestaan, hebben we onderzocht of het gunstig is een polychroom spectrum te gebruiken dat een breder spectraal gebied voor huidverjonging en huidreparatie bestrijkt. **Materiaal en methode:** In totaal namen 136 vrijwilligers deel aan deze prospectieve, gerandomiseerde en gecontroleerde studie. Van deze groep werden 113 proefpersonen op willekeurige wijze ingedeeld in vier behandelgroepen en twee keer per week behandeld met 611-650 of 570-850 nm polychroom licht (genormaliseerd voor $\sim 9 \text{ J/cm}^2$ in het gebied van 611-650 nm) en vergeleken met de controlegroep ($n = 23$). In alle behandelgroepen werd de stralingsintensiteit en de duur van de behandeling gevarieerd. Bij aanvang van de studie en na dertig sessies zijn gegevens verzameld waaronder blinde evaluaties van klinische fotografie, echografische densiteitsmetingen van het collageen, geautomatiseerde digitale profilometrie, en een beoordeling van de patiënttevredenheid. **Resultaten:** De behandelde proefpersonen waren van mening dat de huidteint en het huidgevoel significant verbeterd waren. Dat gold ook voor de profilometrisch beoordeelde oneffenheden van de huid en de echoscopisch gemeten collageendichtheid. De blinde klinische evaluatie van foto's bevestigde de significante verbetering in de interventiegroepen ten opzichte van de controlegroep. **Conclusies:** Er werden geen voordelen van breedband polychroom PBM gevonden ten opzichte van het alleen rood licht spectrum. Voor beide nieuwe lichtbronnen, die nog niet eerder gebruikt werden voor PBM, werd echter een werkzaam effect en veiligheid aangetoond voor huidverjonging en de toename van intradermaal collageen vergeleken met de controlegroep.

Inleiding

Het veranderen van de cellulaire functie door middel van laag niveau, non-thermaal ledlicht wordt fotobiomodulatie (PBM) of laag niveau lichttherapie (LLL) genoemd en is een medische behandelingsmethode van toenemend klinisch belang.¹ Door de combinatie van een hoge mate van penetratie in de huid² en absorptie door componenten van de ademhalingsketen is het licht in het spectrale bereik van 600 tot 1300 nm effectief voor het bevorderen van wondgenezing, weefselreparatie en huidverjonging.³⁻⁵ In tegenstelling tot traumatische ablatieve (bijvoorbeeld laser resurfacing) en niet-ablatieve (bijvoorbeeld intens gepulseerd licht, hoogenergetisch gepulseerd licht [IPL]) huidverjongingsmethoden die tot secundair weefselherstel leiden door het veroorzaken van gecontroleerde schade aan de epidermis of de dermis, is PBM niet traumatisch en wordt de eerste destructieve stap overgeslagen door direct regeneratieve processen in de huid te stimuleren. De werkingsmechanismen van PBM omvatten verhoogde cellulaire proliferatie, migratie en adhesie.⁶ Belangrijke celtypen voor huid- en weefselregeneratie zijn fibroblasten, keratinocyten en immuuncellen (mestcellen, neutrofielen en macrofagen), die kunnen worden gestimuleerd met specifieke golflengten die diep in het weefsel doordringen.⁷ De bekende ernstige bijwerkingen van traumatische huidverjongingsprocedures, zoals ontsteking, onaangename pijnperceptie en langdurige sociale down time,⁸ zijn onbekend bij PBM; PBM is met succes toegepast om de vaak voorkomende symptomen van laser resurfacing en IPL-behandeling te verminderen.⁹ In de afgelopen decennia is gebleken dat foton-emitters, zoals lasers of leds, doeltreffende lichtbronnen zijn voor PBM, hetgeen aantoont dat niet het technische type lichtbron maar de behandelingsparameters, zoals golflengte, stralingssterkte en fluentie, waarschijnlijk verantwoordelijk zijn voor de effecten.¹⁰ Vanwege hun stipvormige (puntvormige) emissie-eigenschappen en smalle spectrale bandbreedte kunnen laser- en led-lichtbronnen echter ook een aantal nadelen hebben. Omdat de actiespectra voor weefselregeneratie en weefselherstel uit meer dan één golflengte bestaan,^{7,11} kan het gunstig zijn om een polychroom spectrum toe te passen dat een breder spectraal gebied voor huidverjonging en huidherstel bestrijkt. In een prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met 136 vrijwilligers onderzochten we de veiligheid en werkzaamheid van een nieuwe niet-thermische, niet-ablatieve, niet-traumatische, polychrome low-level lichtbehandelingsmethode, met een focus op aangenaam huidgevoel, verbeterd aanzicht van de huid, toename van intradermaal collageen en zichtbare vermindering van fijne lijntjes en rimpels.

Materialen en methoden

¹Medical Light Consulting, Heidelberg, Duitsland.

²JK-International GmbH, Windhagen, Duitsland.

Tussen januari en december 2012 voerden we een gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie uit. Tabel 1 geeft een overzicht van de baseline-kenmerken (t0) van de groepen proefpersonen.

De proefpersonen waren tussen de 27 en 79 jaar oud. Insluitingscriteria waren het vermogen om zichzelf zelfstandig te positioneren om het apparaat te gebruiken, het vermogen om de behandeling te begrijpen, een ondertekende toestemmingsverklaring, en motivatie om aan het onderzoek te blijven deelnemen. De uitsluitingscriteria waren lichamelijke en psychische ziektes die tot twijfel zouden kunnen leiden over het vermogen om toestemming te geven, voorafgaande behandeling met rood licht binnen 6 maanden vóór de aanvang van de studie, recente invasieve cosmetische procedures zoals Botox gedurende de 12 maanden vóór de aanvang van de studie, acute of eerdere huidkanker, acute huidziekte die dermatologische behandeling vereist, bestaande of geplande zwangerschap, lactatie, geschiedenis van fotogevoeligheid of recent gebruik van medicatie die fotogevoeligheid veroorzaakt, epilepsie, en de neiging tot flauwvallen. Alle deelnemers gaven langs schriftelijke weg geïnformeerde toestemming voor deze studie, die werd goedgekeurd door de Ethische commissie van het medisch genootschap (Landesärztekammer) Baden-Württemberg, Stuttgart, Duitsland. Het onderzoek werd uitgevoerd in overeenstemming met de Verklaring van Helsinki (DoH/Oct2008). Na onderzoek van de in- en uitsluitingscriteria en de daaropvolgende verklaring van geïnformeerde toestemming werd elke deelnemer met behulp van een geautomatiseerd randomiseringsproces ingedeeld in een van de vier groepen. Groep 5 werd vooral gerekruteerd uit medewerkers van het JK-bedrijf zonder randomisatie en diende als controlegroep. Groepen 1-4 werden tweemaal per week behandeld, met 30 behandelingen in totaal, te beginnen in januari 2012. Om de invloed van seizoensgebonden veranderingen te minimaliseren, werd het tijdsinterval voor de datacollectie tussen de aanvang van de studie (baseline, t0), t15, t30 en het follow-up onderzoek beperkt tot één maand. De datacollectie bij aanvang werd voltooid in februari 2012, en alle vrijwilligers hadden in juni 2012 de behandeling voltooid (t30).

De controlegroep kreeg geen enkele behandeling, aangezien de therapie niet blind kan worden uitgevoerd, en een imitatielichtbron zonder enig effect bestaat waarschijnlijk niet. De controlegroep vrijwilligers nam alleen deel aan de klinische metingen, en in deze groep zijn subjectieve parameters zoals huidgevoel en huidteint niet bevestigd. Vanwege de vergelijkbare spectrale lampkenmerken voor groepen 1 en 2 en groepen 3 en 4, werden voor de evaluatie groepen 1 en 2 gecombineerd tot de 'medium druk lamp-groep' [energetische lichttechnologie (ELT)], en groepen 3 en 4 werden samen geëvalueerd als de 'lage druk lamp-groep' [rood licht technologie (RLT)] om grotere groepen te verkrijgen en daarmee een hogere statistische waarde. Desalniettemin maakte de onderverdeling in groepen 1-4 de vergelijking van de resultaten mogelijk op verschillende behandelingsparameters, zoals spectrale verdeling, stralingssterkte en fluentie. Na elke behandeling (t1-t30), werd een vragenlijst ingevuld over de verdraagbaarheid van de behandeling. Er werden digitale foto's gemaakt en klinische metingen gedaan, en om de huidteint en het huidgevoel op de basislijn (t0) en na 15 (t15) en 30 behandelingen (t30) te bepalen, werden subjectieve vragenlijsten gebruikt.

De daarop volgende datacollectie van de subjectieve en klinische parameters werd uitgevoerd op t30 + 6 maanden.

Tabel 1. Baselinekenmerken (t0) van de Groepen Proefpersonen

	RLT (n = 57)	ELT (n = 48)	Controls. (n = 23)
Sekse			
Vrouw	49/86,0%	34/70,8%	15/65,2%
Man	8/14,0%	14/29,2%	8/34,8%
Leeftijd ^a	46,2 ± 9,0	48,6 ± 9,8	44,4 ± 10,2
Gewicht ^a	72,9 ± 15,22	73,4 ± 13,7	73,7 ± 13,4
Huidteint (subjectief) ^b	4,54 ± 1,92	4,87 ± 2,02	
Huidgevoel (subjectief) ^b	5,33 ± 2,04	5,24 ± 2,18	
Oneffenheid van de huid (R _a) ^b	15,29 ± 4,20	14,84 ± 4,04	11,79 ± 2,17
Score collageenintensiteit ^c	20,40 ± 6,55	18,96 ± 3,54	23,22 ± 7,36
Rimpelbeoordeling expert			
Geen/ondiepe of fijne rimpels	14/24,6%	17/35,4%	5/21,7%
Matige rimpels	20/35,1%	11/22,9%	6/26,1%
Prominente of diepe rimpels	13/22,8%	11/22,9%	9/39,1%
Geen meerderheidsstem	10/17,5%	9/18,8%	3/13,0%

^aWaarden geven ± SD aan op t0.

^bWaarden geven ± SD aan op t0; een lage score duidt op een goede waarde.

^cWaarden geven ± SD aan op t0; een lage score duidt op een goede waarde.

^dMeerderheidsstem van drie blinde expertbeoordelaars, gebaseerd op de Modified Fitzpatrick Wrinkle Scale. RLT, rood licht technologie; ELT, energetische lichttechnologie.

Tabel 2. Kenmerken van Behandleenheden, Lichtbronnen en Toepassingsparameters

	Behandleenheden (groepen 1 – 4)			
	ELT 2	ELT 30	C 46 zon	CVT/RVT
Technologie	Energetisch licht (ELT)	Energetisch licht (ELT)	Rood licht (RLT)	Rood licht (RLT)
Lamptype	Medium druk	Medium druk	Lage druk	Lage druk
Behandelingsgebied	Deel van het lichaam	Hele lichaam	Hele lichaam	Hele lichaam
Behandelingspositie	Half achterover	Horizontaal	Horizontaal	Verticaal
Stralingssterkte (611–650 nm)	7,1 mW/cm ²	10,4 mW / cm ²	5,9 mW/cm ²	13,3 mW/cm ²
Totale stralingssterkte (570–850 nm)	42,8 mW/cm ²	54,8 mW / cm ²	10,3 mW/cm ²	23,4 mW/cm ²

Behandelingsduur	20 min	15 min	25 min	12 min
Behandelingsdosis (611–650 nm)	8,5 J/ cm ²	9,4 J/ cm ²	8,9 J/ cm ²	9,6 J/ cm ²
Totale stralingsblootstelling (570–850 nm)	51,4 J/ cm ²	49,3 J/ cm ²	15,5 J/ cm ²	16,8 J/ cm ²

Lichtbronnen

Voor de uitvoering van deze studie werden vier units met twee verschillende soorten polychrome lichtbronnen (lage druk versus medium druk lampen) gebruikt. In Tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de lamptechnologieën, de lamptypes, het behandelingsgebied (het gehele lichaam of een deel), spectrale waarden, sessieduur en behandelingsdosis voor de units die in deze studie werden gebruikt.

Met behandelingsunits 2, 3 en 4 vond bestraling van het hele lichaam plaats, die gelijktijdig de ventrale en dorsale oppervlakken van hoofd, nek, romp, bovenste ledematen en onderste ledematen bestreek. Met de units voor volledige lichaamsbestraling 2 en 3 was het mogelijk om de patiënt in een horizontale, liggende positie te behandelen, terwijl unit 4 was ontworpen als een cabine voor een behandeling in verticale houding. Unit 1 was ontworpen voor de lokale behandeling van het gezicht en het decolletégebied waarbij de patiënt in een stoel zat in een half achterovergeleunde stand. Units 1 en 2 waren uitgerust met medium druk gasontladingslampen in combinatie met spectraal selectieve reflectoren en bijbehorende filtersystemen, om spectrale emissie in de golflengten <570 en> 850 nm te elimineren; deze units werden aangeduid als ELT. Units 3 en 4, aangeduid als RLT, waren voorzien van een lage druk gasontladingslamp met fluorescentiebuizen die een spectrale emissiepiek leverde die overwegend binnen het bereik van 611-650 nm lag. Vanwege de verschillende spectrale eigenschappen en stralingsintensiteiten werd het spectrale gebied tussen 611 en 650 nm gebruikt voor de berekening van behandelingsinvloeden. Binnen dit golflengtevenster valt 632,8 nm, wat een belangrijke golflengte is bij LLLT en PBM, en de dominante golflengte van een HeNe-laser. De spectrale dosisverdeling van de ELT- en RLT-lichtbronnen wordt getoond in Fig. 1, waarbij de doses van beide lichtbronnen voor het gebied van 611-650nm genormaliseerd zijn tot 100%. Voor dit spectrale bereik werden de behandelingsdoses constant gehouden, terwijl stralingssterktes en behandelingsduur voor alle vier behandelgroepen gevarieerd werden. Dit werd gedaan om binnen de gegeven parametrische grenzen de toepasbaarheid van de Bunsen-Roscoe-wet van wederkerigheid te onderzoeken.

Alle eenheden emitteerden vrijwel geen erythemogene Uv-straling (na verschillende uren van blootstelling werd geen minimale dosis erytheem bereikt, vergelijkbaar met de Uv-uitstoot van fluorescerende lampen voor algemene verlichtingstoepassingen).

Metingen

Het voornaamste doel van de studie was de verbetering van de subjectieve huidteint en het huidgevoel. De vrijwilligers werd gevraagd om hun mate van instemming aan te geven met de verklaringen in de vragenlijst door het markeren van een positie op een 10 cm lange, ononderbroken zwarte lijn tussen twee eindpunten die diende als een visuele analoge schaal (VAS). De secundaire doelstelling was de verbetering van de meetparameters door gebruik te maken van een DermaLab Combo (Cortex Technology, Hadsund, Denemarken), een computerondersteund systeem voor huiddiagnostiek voorzien van een roterende, ultrasone sensor met een hoge resolutie (20 MHz) voor de bepaling van veranderingen in de intradermale collageendichtheid, gemeten als een score voor de collageenintensiteit (CIS). Een Primos^{lite} digitaal fringe projectiesysteem (GFM Messtechnik, Berlijn, Duitsland) werd gebruikt om de objectieve rekenkundige oneffenheid (R_a) van het huidoppervlak in het periorbitale gebied te meten.

Fotografie

De digitale foto's voor de blinde rimpelbeoordeling werden genomen met een Nikon D5100 camera uitgerust met een Nikkor AF 50 mm 1: 1,4 lens (Nikon Corporation, Chiyoda, Tokyo, Japan) en een Walimex RFL-3 ringlicht (Walser GmbH & Co KG, Burgheim, Duitsland).

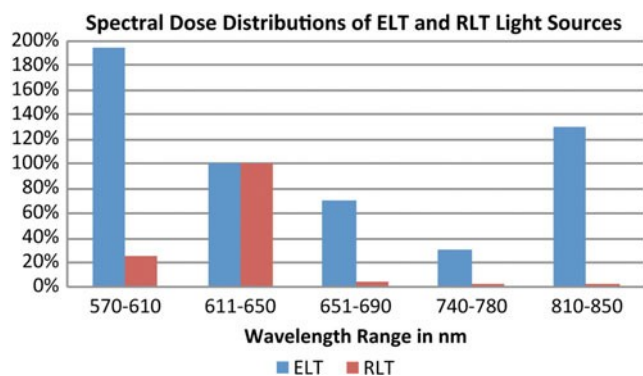


FIG. 1. Spectrale dosisverdelingen van lichtbronnen met energetische lichttechnologie (ELT) en rood licht technologie (RLT). Relatie tussen dosering en golflengtebereik voor ELT- en RLT-lichtbronnen, genormaliseerd naar het spectrale bereik 611-650 nm. Gekleurde balken geven de spectrale doses in percentages weer.

Beoordeling van de subjectieve effectiviteit

De subjectieve effectiviteitsparameters werden door de proefpersonen zelf beoordeeld op de basislijn (t0), na 15 (t15) en 30 (t30) behandelingen, en na t30 + 6 maanden, met behulp van de 10 cm lange analoge schaal (VAS) voor de verbeteringen in de huidteint en het huidgevoel. Deze parameters werden niet beoordeeld in de controlegroep.

Beoordeling van de objectieve klinische parameters

Het echografisch onderzoek met een hoge resolutie maakte het mogelijk om zichtbare veranderingen in collageendichtheid en numerieke waarden voor de CIS te verkrijgen waarmee de dichtheid van de intradermale collageenvezel wordt weergegeven. Met behulp van profilometrie werd een numerieke waarde verkregen voor de R_a van het te onderzoeken huidgebied.

Beoordeling door de onderzoeker

De klinische foto's die verkregen waren op t0 (baseline) en t30 zijn geanalyseerd door drie onafhankelijke artsen die geen inzage hadden gekregen in de klinische patiëntgegevens. De onderzoekers kregen de opdracht om de gerandomiseerde sets klinische foto's genomen op t0 en t30 in de volgorde van vóór / na de behandeling te leggen. De rimpeldiepte op de baseline volgens de Modified Fitzpatrick Wrinkle Scale (MFWS)¹² en de mate van rimpelvermindering na de behandeling moest na het op volgorde leggen van de foto's worden beoordeeld. De gezamenlijke oordelen van de onderzoekers werden geclassificeerd volgens de volgende meerderheidsregels: als twee of drie deskundigen op dezelfde manier stemden, werd dit samengevat als 'overeenstemming'; als de oordelen van alle drie deskundigen verschillend waren, werd dit geclassificeerd als 'geen verandering'.

Statistische methoden

In de tabellen zijn de data weergegeven als gemiddelden ± standaarddeviaties. Vergelijking van de veranderingen in huidgevoel, huidteint, oneffenheden en collageendichtheid vanaf de baseline tot t30 tussen de verschillende behandelingsgroepen (inter-groep vergelijkingen) werden uitgevoerd met behulp van een lineair model, met de baselinewaarde van elke vrijwilliger als een covariant. Intra-groep-verschillen vanaf de baseline tot de waarden bij t30 werden bepaald met behulp van de Mann-Whitney-Wilcoxon-test. Om de beoordeling van rimpelverschillen tussen groepen te vergelijken, werd de χ^2 -test gebruikt. Binnen groepen hebben we de hypothese van gelijke kansen op verbetering en verslechtering getest met behulp van binomiale testen. Alle testen waren tweezijdig, en p -waarden <0,05 werden als statistisch significant beschouwd.

Resultaten

Patiëntkenmerken

Aanvankelijk werden 144 vrijwilligers geworven voor de proef. Na randomisatie verschenen acht vrijwilligers niet op de eerste afspraak; om die reden was het totale aantal patiënten in de studie uiteindelijk 136. Vijf vrijwilligers zijn gestopt met deelname vanwege onverenigbaarheid met hun verplichtingen en gebrek aan tijd. Eén vrijwilliger kon de behandeling niet afmaken omdat hij/zij antibiotica kreeg voorgeschreven, wat een van de criteria voor uitsluiting was; één vrijwilliger stopte met deelname vanwege verhuizing; en één deelnemer miste meer dan vier behandelingen wegens een langer verblijf in een kuuroord. Uiteindelijk voltooiden 128 vrijwilligers de behandeling en de follow-up evaluatie, van wie 57 werden behandeld met RLT en 48 met ELT, en 23 vrijwilligers behoorden tot de controlegroep. De vrijwilligers in de RLT- en ELT-groepen waren vergelijkbaar met betrekking tot leeftijd, gewicht, huidteint, huidgevoel, oneffenheden van de huid, en intradermale collageendichtheid. Het percentage vrouwen was in de ELT-groep lager dan in de RLT-groep. De vrijwilligers hadden een iets hogere gemiddelde collageendichtheid en een lagere gemiddelde oneffenheid van de huid.

Bijwerkingen

Geen van de vrijwilligers haakte af vanwege een bijwerking. Tijdens de studie en de follow-up-fase werden geen ernstige bijwerkingen geconstateerd. Eén vrijwilliger met teleangiëctasieën in het gezicht bemerkte na de eerste behandelingen een verhoogde zichtbaarheid daarvan, en besloot gedurende de rest van de behandelingsserie de zones in kwestie met een concealer te beschermen tegen de lichtinvloeden. Bij één vrijwilliger ontstond roodheid van littekenweefsel van een veertig jaar oude kniewond die waarschijnlijk werd gereactiveerd door de ELT-30 behandeling. Het litteken is binnen een week volledig genezen en de behandelingen werden daarna zonder onderbreking voortgezet.

Beoordeling van de effecten

In Figuur 2 worden twee reeksen van collageenechografie getoond die de stijging van de collageendichtheid laat zien van t0 tot t30 voor elke proefpersoon in de RLT-groep en de ELT-groep. Klinische fotografie toonde zichtbare veranderingen aan in de rimpels en de oneffenheid van de huid. In Figuur 3 is een voorbeeld te zien van één proefpersoon uit elke behandelgroep, waarbij de status op de baseline (t0) en die op t30 kunnen worden vergeleken.

In Tabel 3 zijn de resultaten van de t30 - t0 metingen voor elke parameter in de verschillende patiëntengroepen samengevat, evenals die voor beoordeling van de rimpels door de deskundigen. Met behulp van intra-groepvergelijkingen is nagegaan of de verschillen tussen t30 en t0 voor elke patiëntgroep afzonderlijk een gemiddelde van nul hadden.

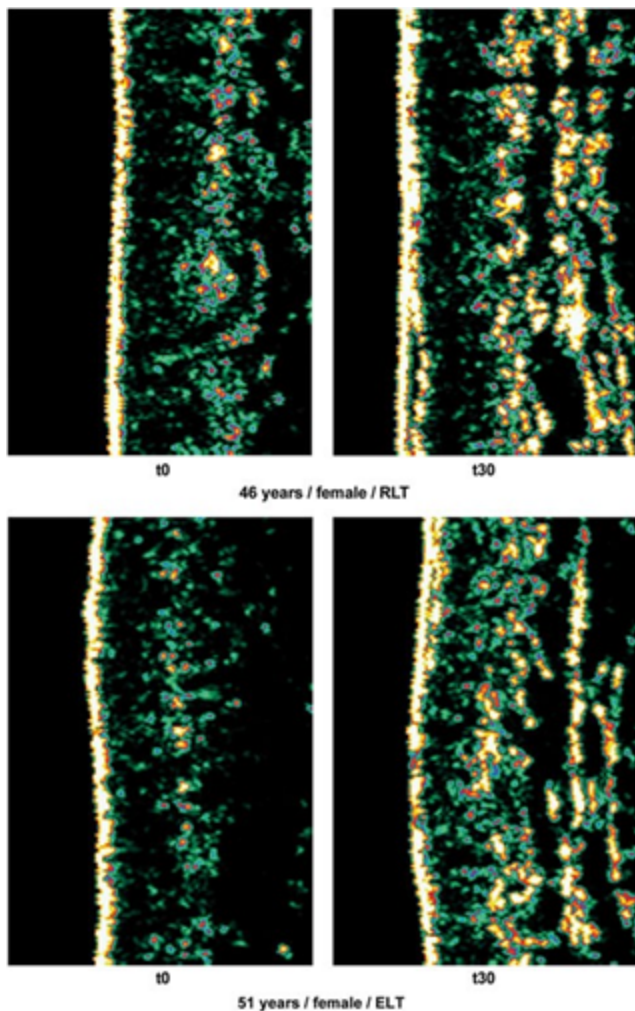


FIG. 2. Voorbeelden van collageenechografie.

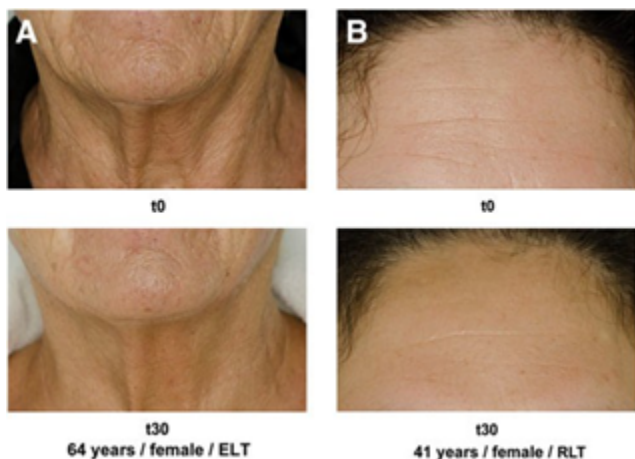


FIG. 3. Voorbeelden van patiëntfotografie. (A) 64-jarige vrouw, energetische lichttechnologie (ELT). (B) 41-jarige vrouw, rood licht technologie (RLT).

Intra-groep-vergelijkingen, t30 - t0. In de RLT- en ELT-groepen verbeterden huidteint, huidgevoel, score voor collageendichtheid, oneffenheden van de huid en de rimpelstatus significant ($p < 0,001$, Tabel 3). Het huidgevoel, de huidteint, en veranderingen in oneffenheden waren in alle groepen significant ($p < 0,001$, covariantieanalyse) gecorreleerd met de uitgangswaarden. De controlegroep daarentegen vertoonde geen significant verschil in collageendichtheid, en aanzienlijke verslechtering van de huidoneffenheid en de rimpelstatus. Deze resultaten worden in Figuur 4 meer gedetailleerd beschreven. In deze figuur worden baselinemetingen op de x-as en de bijbehorende toename of afname van de t30-waarden op de y-as voor de verschillende behandelingsgroepen in verschillende kleuren weergegeven. In Figuur 4A, B en D liggen bijna alle ELT- en RLT-punten onder de baseline x-as = 0,00, wat aangeeft dat het huidgevoel, de huidteint en de oneffenheid voor bijna alle vrijwilligers is verbeterd ($p < 0,01$). In Figuur 4C (CIS) is het

baseline-effect niet significant, terwijl de toename van de CIS dat wel is ($p < 0,001$), en waarden boven de x-as geven aan dat er sprake is van verbetering.

Vergelijking van de groepen. Voor de belangrijkste parameters met betrekking tot de werkzaamheid, de huidteint en het huidgevoel werden geen significante verschillen tussen de RLT- en ELT-groepen gezien. De status van de collageendichtheid, oneffenheid en rimpels waren significant verschillend voor de drie groepen, zoals is weergegeven in Tabel 3. Er was geen verschil tussen de RLT- en ELT-groepen, maar er was wel een verschil tussen beide groepen vergeleken met de controlegroep, zoals weergegeven met de blauwe punten in Figuur 4C en 4D.

Analyse van de subgroepen. Om te bepalen of de twee RLT-behandelgroepen en de twee ELT-behandelgroepen verschillende resultaten vertoonden, zijn de resultaten voor de twee groepen vergeleken. De RLT-subgroepen bestonden uit 25 vrijwilligers die CVT/RVT gebruikten en 32 die C46 zon gebruikten. Er waren geen verschillen tussen de twee groepen wat betreft huidteint, huidgevoel, oneffenheden, collageendichtheid en toestand van de rimpels. Al deze parameters verbeterden tussen t0 en t30 significant (gegevens niet getoond). Voor de twee ELT-groepen werden zeer vergelijkbare resultaten verkregen, met 27 vrijwilligers in ELT 30 en 21 vrijwilligers in ELT 2.

De RLT-groep bestond uit een lager percentage mannelijke vrijwilligers dan de ELT-groep en de controlegroep. In elk van de RLT- en ELT- subgroepen en in de controlegroep werden eventuele sekseverschillen met betrekking tot de respons op de PBM-behandeling voor de belangrijkste parameters getest met de Mann-Whitney U test. Daarbij werden geen significante verschillen gevonden ($p > 0,1$ voor alle tests). De opname van sekse als een extra covariant in de covariantieanalyse resulteerde in zeer vergelijkbare p -waarden voor de tests die dienden om de onderzoeksgroepen onderling te vergelijken; dit vergeleken met de analyse waarin geen rekening gehouden werd met sekse. Alleen voor de toename van collageen waren sekse en behandeling beide wel significant.

Tabel 3. Vergelijking van de Resultaten voor t30 – t0 Tussen en Binnen Behandelgroepen

	<i>Intra-groep</i> <i>RLT (n = 57)</i>	<i>p-waarde</i>	<i>ELT (n = 48)</i>	<i>Intra-groep</i> <i>p-waarde</i>	<i>Controle</i> <i>(n = 23)</i>	<i>Intra-groep</i> <i>p-waarde</i>	<i>Inter-groep</i> <i>p-waarde</i>
--	---	-----------------	---------------------	---------------------------------------	------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

BELT STUDIE

Huidteint (subjectief) ^a	-1,29-1,98	<0,001	-1,72-2,35	<0,001			0,064
Huidgevoel (subjectief) ^a	-1,01-2,30	<0,001	-1,65-2,17	<0,001			0,167
Oneffenheden (R_a) ^a	-1,79-2,46	<0,001	-1,58-2,22	<0,001	0,95-1,45	0,003	0,003
Score Collageendichtheid ^b	5,75-4,54	<0,001	6,40-5,17	<0,001	-0,26-5,09	0,84	<0,001
Beoordeling rimpels door expert ^c		<0,001		<0,001		<0,001	<0,001
Beter	40/69%		36/75%		1/4%		
Gelijk	8/14%		7/15%		5/22%		
Slechter	10/17%		5/10%		17/74%		

^aWaarden geven gemiddelden \pm SD aan van het verschil $t_{30} - t_0$; negatieve getallen geven verbetering aan.

^aWaarden geven gemiddelden \pm SD aan van het verschil $t_{30} - t_0$; positieve getallen geven verbetering aan.

^cMeerderheidsstem van drie blinde deskundige beoordelaars, χ^2 -test voor vergelijkingen tussen groepen, binomiale test voor intra-groep vergelijkingen. Analyse van covariantie voor de vergelijking tussen groepen, one sample Wilcoxon-test voor de intra-groep vergelijkingen.

RLT, rood licht technologie; ELT, energetische lichttechnologie.

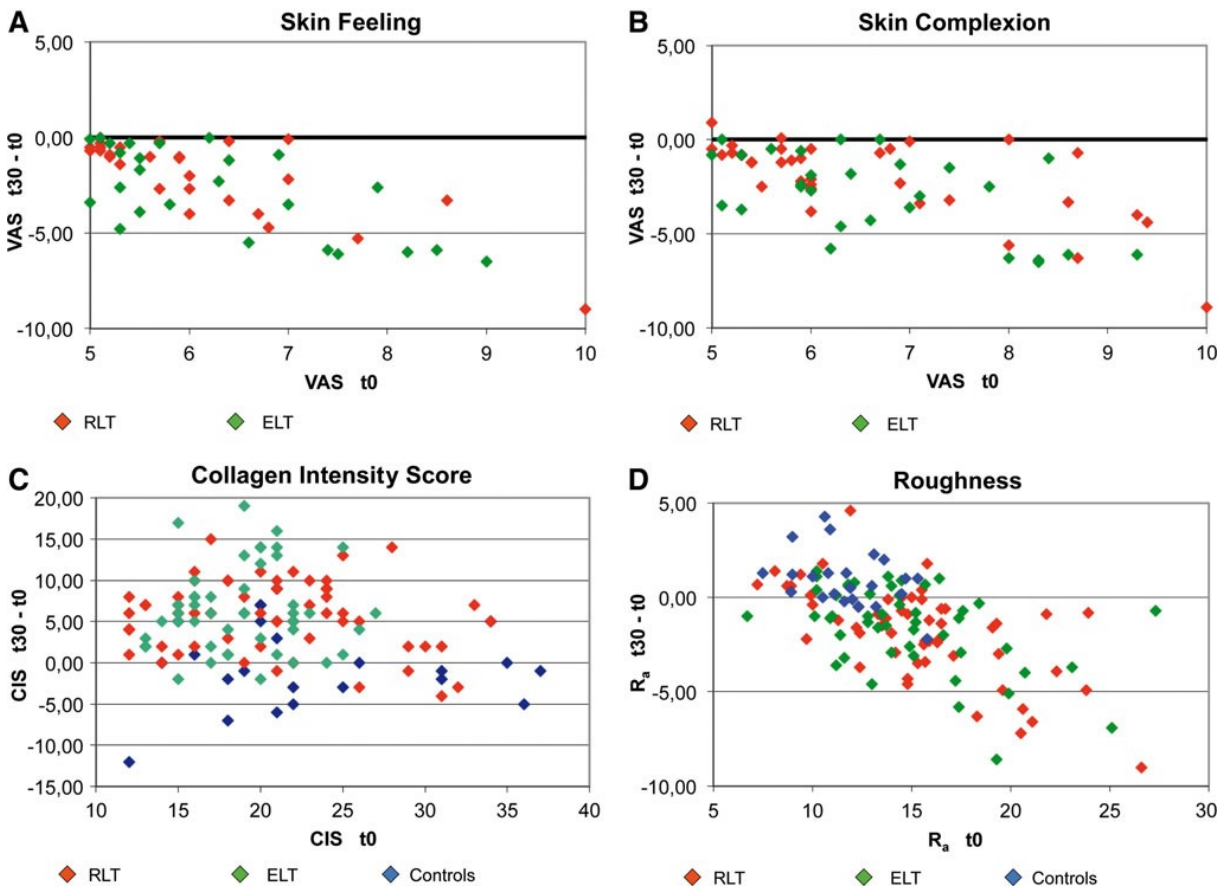


FIG. 4. Resultaten voor $t_{30} - t_0$. Veranderingen $t_{30} - t_0$ (y-as) zijn weergegeven in relatie tot de baseline-waarde t_0 op de x-as. Voor A, B en D geven punten onder de x-as verbetering weer; voor C geven punten boven de x-as verbetering weer. Naarmate de baseline-waarden hoger zijn, nemen de verschillen op $t_{30} - t_0$ tussen de rood licht technologie (RLT) en de energetische lichttechnologie (ELT) af.

Follow-uponderzoek

De resultaten op de langere termijn resultaten werden geanalyseerd voor alle proefpersonen die beschikbaar waren voor het follow-uponderzoek in november / december 2012. In totaal 52 van de 77 proefpersonen die deelnamen aan het follow-uponderzoek waren gestopt na 30 behandelingen, 18 vrijwilligers bleven doorgaan tot een totaal van 45 behandelingen, en 7 vrijwilligers ontvingen in totaal 60 behandelingen (t_{60}). Om de effecten op de lange termijn te analyseren, werd getest of de t_{60} -metingen van huidgevoel, huidteint, score voor collageendichtheid (CIS) en oneffenheden (R_a) beter waren dan de t_0 -metingen voor de groep vrijwilligers met 30 behandelingen. Alle vrijwilligers hadden significant

BELT STUDIE

betere resultaten op t60 (Wilcoxon testen $\leq 0,001$ voor alle proefpersonen). De verschillen tussen t60 - t0 waren als volgt: voor huidgevoel gemiddeld 0,99, SD 1,95; voor huidteint gemiddeld -1,00, SD 2,10; voor CIS gemiddeld 5,10, SD 7,56; en voor R_a gemiddeld -0,64, SD 3,53. Zoals verwacht waren deze verschillen minder groot dan op t30. Slechts zeven vrijwilligers zetten de behandeling met goede resultaten nog 30 behandelingen voort, hetgeen deels het gevolg kan zijn van een selectiebias. De werkzaamheid op langere termijn moet daarom systematisch worden geëvalueerd in vervolgstudies. Tijdens de follow-up periode werden geen uitgestelde bijwerkingen gezien.

Discussie

Het gebruik van LED-lichtbronnen met 590, 633 en 830 nm golflengte voor athermische fotoverjonging waarbij alleen gebruik gemaakt wordt van licht, is in de afgelopen jaren snel toegenomen. Van andere golflengten is aangetoond dat deze effectief zijn bij het veranderen van cellulaire functies, zoals 570,¹³ 620, 680, 760, en 820 nm.¹⁴ De behandelingsdoses variëren aanzienlijk, variërend van 0,1 J/cm² voor 590 nm ledlicht met een specifieke sequentie van pulsing,¹⁵ tot 126 J/cm² voor 633 nm continue ledlicht.^{16,17} De kracht van het licht varieert meestal tussen 1 en 1000 mW, afhankelijk van het type lichtbron en de toepassing.¹ Bestaande vergelijkingen van de werkzaamheid van de verschillende apparaten die door artsen geconsulteerd kunnen worden, zijn aan de auteurs van dit artikel niet bekend.

Deze studie is de eerste prospectieve klinische studie waarin de veiligheid en de werkzaamheid wordt onderzocht van nieuwe lichtbronnen voor huidverjonging en de stimulering van de synthese van huidcollageen gebaseerd op het gebruik van lage druk en medium druk gasontladinglampen. In tegenstelling tot lasers en leds is met deze lichtbronnen gelijktijdige behandeling mogelijk met een speciaal spectrum dat bestaat uit verschillende spectrale frequenties die effectief zijn bij PBM. In vergelijking met de initiële waarden en de controlegroep was er bij de vrijwilligers sprake van een aanzienlijke verbetering van hun persoonlijke beoordeling van het huidgevoel en de huidteint, van de klinische resultaten zoals vastgesteld op basis van collageendichtheid en metingen van huidoneffenheden, en van de vermindering van fijne lijntjes en rimpels zoals beoordeeld door drie blinde beoordelaars op basis van de vergelijking van foto's op t0 en t30.

In eerdere studies werd een verband gevonden tussen fibroblastactiviteit en dermale matrix remodellingsprocessen, met een toename van de intradermale collageendichtheid en verminderde tekenen van veroudering.¹⁸ De voorgestelde onderliggende mechanismen zijn onder andere de fotostimulatie van terminale moleculen in de elektrontransportketen en de daaropvolgende concentratiestijging van adenosinetrifosfaat (ATP),¹⁴ samen met de selectieve lichtgestuurde activering van watermoleculen,¹⁹ waardoor metabolische uitwisseling wordt gestimuleerd en de ionentransportsystemen in cellulaire membranen worden beïnvloed.²⁰ Gedetailleerde analyse van de gen-expressieprofielen in menselijke fibroblasten liet een invloed zien van lage intensiteit rood licht met een 628-nm op 111 verschillende genen die betrokken zijn bij cellulaire functies, zoals celproliferatie, apoptose, respons op stress, metabolisme van eiwitten, vetten en koolhydraten, metabolisme van mitochondriale energie, DNA-synthese en -reparatie, functies gerelateerd aan antioxidanten, en functies gerelateerd aan cytoskeleton- en cel-celinteractie.²¹ Onlangs is een specifieke rol van reactieve zuurstofverbindingen (ROS) bij toenemende fibroblastproliferatie en -motiliteit gerapporteerd, wat suggereert dat de toename van ROS via fotodynamische therapie de cellulaire functies van dermale fibroblasten kan verbeteren, via specifieke mitogene geactiveerde proteïne kinase (MAPK) signaalwegen *in vitro*.²² Er is veel onderzoek gedaan naar de door licht geïnduceerde vorming van vrije radicalen in de menselijke huid, en daaruit is gebleken dat rood licht bij golflengten van 620 en 670 nm de concentratie van ROS zelfs doet toenemen zonder de invloed van externe photosensitizers.²³

Omdat fibroblasten verantwoordelijk zijn voor de productie van collageen bij wondgenezing, dermale remodellering en weefselherstel, hebben we besloten om ons voor ons onderzoek te richten op verhoogde collageendichtheid als surrogaatmarker voor fibroblastactiviteit en af te zien van invasieve monitoringsmethoden als histologisch onderzoek van huidbiopten. De echografische beoordeling van collageen wordt beschreven als een bruikbare, niet-invasieve methode voor het monitoren van de huiddichtheid tijdens het verouderingsproces.²⁴

Om de mogelijke reactivering van een meer dan veertig jaar oude kniewond te kunnen verklaren die tijdens de ELT-behandeling bij één vrijwilliger plaatsvond, is waarschijnlijk meer inzicht nodig in de stimulerende effecten van 660 nm golflengte laserlicht op littekenfibroblasten²⁵. De invloed van PBM op littekenweefsel zou dan ook nader onderzocht moeten worden.

Sommige auteurs benadrukken het belang van verschillende golflengten voor optimale resultaten.^{16-18,26-28} In onze studie waren de verschillen tussen de RLT- en ELT-behandelingen wat betreft de klinische uitkomsten en patiënttevredenheid niet significant, wat lijkt aan te geven dat ondanks spectrale verschillen beide lichtbronnen evenredig effectief waren met betrekking tot de doelstellingen van deze studie. Verder onderzoek van de behandelingsparameters is noodzakelijk.

De beoordeling van klinische fotografie liet een opmerkelijke verslechtering van de fijne lijntjes en rimpels tussen t0 en t30 in de controlegroep zien, een onverwacht resultaat voor een behandelingsduur van slechts twaalf weken. Een mogelijke verklaring zou de seizoensgebonden variatie van de huidgesteldheid in de winter en zomer en de invloed van zonnestraling kunnen zijn, aangezien uit de klinische fotografie ook bleek dat er sprake was van huidpigmentatie als gevolg van blootstelling aan zonlicht.

We zagen een tendens dat ELT /RLT-behandeling voor wat betreft de toename van de collageendichtheid bij vrouwelijke vrijwilligers tot betere resultaten leidde. Deze sekse-specifieke reactie kon waarschijnlijk verklaard worden door fysiologische verschillen tussen de mannelijke en vrouwelijke huid^{29,30} op endocriene en extracellulaire matrixniveaus. Wel moeten sekse-specifieke verschillen in vervolgonderzoek in meer detail onderzocht worden.

Conclusies

RLT- en ELT-behandelingen kunnen op grote oppervlakken en op het hele lichaam toegepast worden voor huidverjonging en voor verbetering van het huidgevoel en de huidteint. De toepassing van RLT en ELT biedt een veilige, niet-ablatieve, niet-thermische, niet-traumatische fotobiomodulatiebehandeling van huidweefsel die tot hoge

BELT STUDIE

patiënttevredenheidscores leidt. RLT en ELT kan een uitbreiding zijn van het spectrum van mogelijke anti-verouderingsbehandelingen dat beschikbaar is voor patiënten die op zoek zijn naar milde en aangename huidverjongingsmethoden waarbij alleen gebruik gemaakt wordt van licht.

Dankwoord

Wij danken dr. Christine Fischer, Heidelberg voor hulp en advies met betrekking tot de statistische analyse van onze data. Wij danken ook alle vrijwilligers voor hun deelname aan deze studie. Deze studie werd volledig gefinancierd door JK-Holding GmbH, Windhagen, Duitsland. Alle materialen, lichtbronnen, en evaluatieapparatuur werden verstrekt door de sponsor.

Disclosure Statement van de auteur

De hoofdonderzoeker (Alexander Wunsch) kreeg van de sponsor de opdracht om de studie uit te voeren en werd daarvoor door de sponsor gecompenseerd. De auteurs hebben middelen ontvangen om het onderzoek voor te bereiden, uit te voeren en te evalueren.

Bibliografie

1. Chung H., Dai T., Sharma S., Huang Y.Y., Carroll J., and Hamblin M. (2012). The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann. Biomed. Eng.* 40, 516–533.
2. Anderson R.R., and Parrish J.A. (1981). The optics of human skin. *J. Invest. Dermatol.* 77, 13–19.
3. Gupta A.K., Filonenko N., Salansky N., and Sauder D.N. (1998). The use of low energy photon therapy (LEPT) in venous leg ulcers: a double-blind, placebo-controlled study. *Dermatol. Surg.* 24, 1383–1386.
4. Minatel D.G., Frade M.A., Franca S.C., and Enwemeka C.S. (2009). Phototherapy promotes healing of chronic diabetic leg ulcers that failed to respond to other therapies. *Lasers Surg. Med.* 41, 433–441.
5. Barolet D., Roberge C.J., Auger F.A., Boucher A., and Germain L. (2009). Regulation of skin collagen metabolism in vitro using a pulsed 660 nm LED light source: clinical correlation with a single-blinded study. *J. Invest. Dermatol.* 129, 2751–2759.
6. Huang, Y.Y., Chen, A.C.H., Carroll, J.D., and Hamblin, M.R. (2009). Biphasic dose response in low level lighthotherapy. *Dose Response* 7, 358–383.
7. Calderhead R.G. (2007). The photobiological basics behind light-emitting diode (LED) phototherapy. *Laser Ther.* 16, 97–108.
8. Papadavid E., and Katsambas A. (2003). Lasers for facial rejuvenation: A review. *Int. J. Dermatol.* 42, 480–487.
9. Khoury J.G., and Goldman M.P. (2008). Use of light-emitting diode photomodulation to reduce erythema and discomfort after intense pulsed light treatment of photodamage. *J. Cosmet. Dermatol.* 7, 30–34.
10. Smith K.C. (2005). Laser (and LED) therapy is phototherapy. *Photomed. Laser Surg.* 23, 78–80.
11. van Breugel H.H., and Barr P.R. (1992). Power density and exposure time of He-Ne laser irradiation are more important than total energy dose in photo-biomodulation of human fibroblasts in vitro. *Lasers Surg. Med.* 12, 528–537.
12. Shoshani D., Markovitz E., Monsterey S.J., and Narins D.J. (2008). The Modified Fitzpatrick Wrinkle Scale: A clinical validated measurement tool for nasolabial wrinkle severity assessment. *Dermatol. Surg.* 34, 85–91.
13. Vinck E.M., Cagnie B.J., Cornelissen M.J., Declercq H.A., and Cambier D.C. (2005). Green light emitting diode irradiation enhances fibroblast growth impaired by high glucose level. *Photomed. Laser Surg.* 23, 167–171.
14. Karu T.I. (2010). Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. *IUBMB Life* 62, 607–610.
15. Weiss R.A., McDaniel D.H., Geronemus R.G., and Weiss M.A. (2005). Clinical trial of a novel non-thermal LED array for reversal of photoaging: clinical, histologic, and surface profilometric results. *Lasers Surg. Med.* 36, 85–91.
16. Russell B.A., Kellett N., and Reilly L.R. (2005). A study to determine the efficacy of combination LED light therapy (633 nm and 830 nm) in facial skin rejuvenation. *J. Cosmet. Laser Ther.* 7, 196–200.
17. Sadick N.S. (2008). A study to determine the efficacy of a novel handheld light-emitting diode device in the treatment of photoaged skin. *J. Cosmet. Dermatol.* 7, 263–267.
18. Lee S.Y., Park K.H., Choi J.W., et al. (2007). A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded, and split-face clinical study on LED phototherapy for skin rejuvenation: Clinical, profilometric, histologic, ultrastructural, and biochemical evaluations and comparison of three different treatment settings. *J. Photochem. Photobiol. B.* 88, 51–67.
19. Santana-Blank L., Rodríguez-Santana E., and Santana-Rodríguez K.E. (2012). Photobiomodulation of aqueous interfaces as selective rechargeable bio-batteries in complex diseases: personal view. *Photomed. Laser Surg.* 30, 242–249.
20. Calderhead R.G., Kubota J., Trelles M.A., and Ohshiro T. (2008). One mechanism behind LED phototherapy for wound healing and skin rejuvenation: Key role of the mast cell. *Laser Therapy* 17, 141–148.

BELT STUDIE

21. Zhang Y., Song S., Fong C.C., et al. (2003). cDNA microarray analysis of gene expression profiles in human fibroblast cells irradiated with red light. *J. Invest. Dermatol.* 120, 849–857.
22. Jang Y.H., Koo G.B., Kim J.Y., Kim Y.S., and Kim Y.C. (2013). Prolonged activation of ERK contributes to the photo-rejuvenation effect in photodynamic therapy in human dermal fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.* 133, 2265–2275.
23. Zastrow L., Groth N., Klein F., et al. (2009). The missing link—light-induced (280–1,600 nm) free radical formation in human skin. *Skin Pharmacol. Physiol.* 22, 31–44.
24. Crisan D., Crisan M., Moldovan M., Lupsor M., and Badea R. (2012). Ultrasonographic assessment of the cutaneous changes induced by topical flavonoid therapy. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 5, 7–13.
25. Webb C., Dyson M., and Lewis W.H. (1998). Stimulatory effect of 660 nm low level laser energy on hypertrophic scar-derived fibroblasts: possible mechanisms for increase in cell counts. *Lasers Surg. Med.* 22, 294–301.
26. Baez F., and Reilly L.R. (2007). The use of light-emitting diode therapy in the treatment of photoaged skin. *J. Cosmet. Dermatol.* 6, 189–194.
27. Vinck E.M., Cagnie B.J., Cornelissen M.J., Declercq H.A., and Cambier D.C. (2003). Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation. *Lasers Med. Sci.* 18, 95–99.
28. Goldberg D.J., Amin S., Russell B.A., Phelps R., Kellett N., and Reilly L.A. (2006). Combined 633-nm and 830-nm led treatment of photoaging skin. *J. Drugs Dermatol.* 5, 748–753.
29. Giacomoni P.U., Mammone T., and Teri M. (2010). Gender-linked differences in human skin. *J. Dermatol. Sci.* 55, 144–149.
30. Oh, J.H., Kim Y.K., Jung J.Y., et al. (2011). Intrinsic aging- and photoaging-dependent level changes of glycosaminoglycans and their correlation with water content in human skin. *J. Dermatol. Sci.* 62, 192–201.

Correspondentieadres:
Alexander Wunsch
Hirschgasse 11
69120 Heidelberg
Germany

E-mail: praxis@alexanderwunsch.de