

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Dissertation

15.06.2011

Meike Streker

Fachbereich Chemie, Studiengang Kosmetikwissenschaft

Dissertation

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach
intradermaler Injektion mittels eines neuartigen Injektors an Gesicht, Hand und
Dekolleté

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor philosophiae (Dr. phil.)

vorgelegt dem Fachbereich Chemie, Studiengang Kosmetikwissenschaft
der Universität Hamburg

von

Meike Streker

Gutachter: 1. Frau Prof. Dr. med. Martina Kerscher
 2. Herr Prof. Dr. Volkmar Vill

Tag der Disputation: 26.08.2011

„Schönheit ist ein gar willkommener Gast“

(J.W. von Goethe)

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1. Grundlagen	11
1.1.1 Chemische Eigenschaften von Hyaluronsäure	11
1.1.2 Die Biologische Funktion von Hyaluronsäure	14
1.1.3 Die Bedeutung von Hyaluronsäure in der Haut	17
1.2 Hyaluronsäure als Füllmaterial in der ästhetischen Medizin	18
1.3 NASHA™-Technologie	20
1.3.1 Restylane Vital™ Light	21
1.3.2 Sicherheit	22
2. Fragestellung	23
3. Material und Methoden	24
3.1 Aufbau der Studie	24
3.2 Patientenkollektiv	27
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	28
3.3.1 Einschlusskriterien	28
3.3.2 Ausschlusskriterien	28
3.3.3 Studienspezifische Ausschlusskriterien:	29
3.3.4 Ausschlusskriterien im Studienverlauf	29
3.4. Studienmedikation	30
3.5 Behandlungsplan	32
3.6 Wirksamkeitsparameter	34
3.6.1 Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) anhand standardisierter Fotografie	34
3.6.2 Blinded Live Evaluation der Hautqualität	36
3.6.3 Elastizitätsmessung mittels Cutometrie	37
3.6.4 Struktur und Textur der Haut	41
3.6.5 Patientenfragebogen	44
3.7 Sicherheitsparameter	45
3.7.1 Patiententagebuch	45
3.7.2 Adverse Events und Serious Adverse Events	46
3.8 Biostatistik	48
4. Ergebnisse	49

4.1 Probandinnen	50
4.2 Technische Daten	51
4.3 GAIS Evaluation durch die Probandinnen	53
4.3.1 GAIS Gesicht	53
4.3.2 Dekolleté	56
4.3.3 Hand	59
4.4 GAIS Independent Evaluator	62
4.4.1 Gesicht.....	62
4.4.3 Hand	68
4.5 Fotodokumentation als Basis der GAIS	71
4.5.1 Gesicht.....	71
4.5.2 Dekolleté	77
4.5.3 Hand	79
4.6. Verblindetes Live-Rating.....	83
4.7. Auswertung des Probandinnenfragebogens.....	85
4.7.1 Gesicht.....	85
4.7.2 Dekolleté	89
4.7.3 Hand	93
4.8. Biophysikalische Messverfahren	97
4.8.1 Elastizitätsparameter der Haut	97
4.8.2. Hautrauigkeit.....	99
4.9. Probandentagebücher.....	100
4.10. AEs und SAEs.....	102
5. Diskussion	103
Zusammenfassung.....	116
Abstract	118
Literatur.....	120
Abbildungsverzeichnis.....	125
Tabellenverzeichnis	128
Danksagung	129
Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Erklärung an Eides statt.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Anlage	

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AMG	Arzneimittel Gesetz
CRO	Clinical Research Organization
CTA	Clinical Trail Agreement
EZM	Extrazelluläre Matrix
FDA	Food and Drug Assosiation
GAG	Glykosaminoglykane
GAIS	Global Aesthetic Improvement Scale
GÄCD	Gesellschaft für Ästhetische Chirurgie Deutschland e.V.
GCP	Good Clinical Practice
HS	Hyaluronsäure
NASHA	Non Animal Stabilized Hyaluronic Acid
SAE	Serious Adverse Event

1. Einleitung

In der heutigen westlichen Gesellschaft werden ärztliche Interventionen zur Erhaltung eines jünger wirkenden äußeren Erscheinungsbildes immer häufiger nachgefragt und wahrgenommen. Zurückzuführen ist die zunehmende Akzeptanz kosmetischer und chirurgischer Behandlung bei mobilen und gesunden Menschen im mittleren und höheren Alter auf die Diskrepanz zwischen einem jünger erlebten Lebensgefühl und dem gleichzeitig unvermeidlich alternden Körper.

Eine herausragende Rolle spielen chemische und physikalische Behandlungen der Haut, die keine lange Heilungszeit benötigen. Im September 2010 veröffentlichte die Gesellschaft für Ästhetische Chirurgie Deutschland (GÄCD) die neusten Zahlen der aktuellen Mitgliederbefragung. Demnach stieg die Zahl der sogenannten minimal-invasiven Verfahren mit Fillern und Botulinumtoxin A im Vergleich zu 2008 um 50% (Abbildung 1). Damit steht die Rejuvenation und Augmentation mit Fillern erstmalig an erster Stelle.

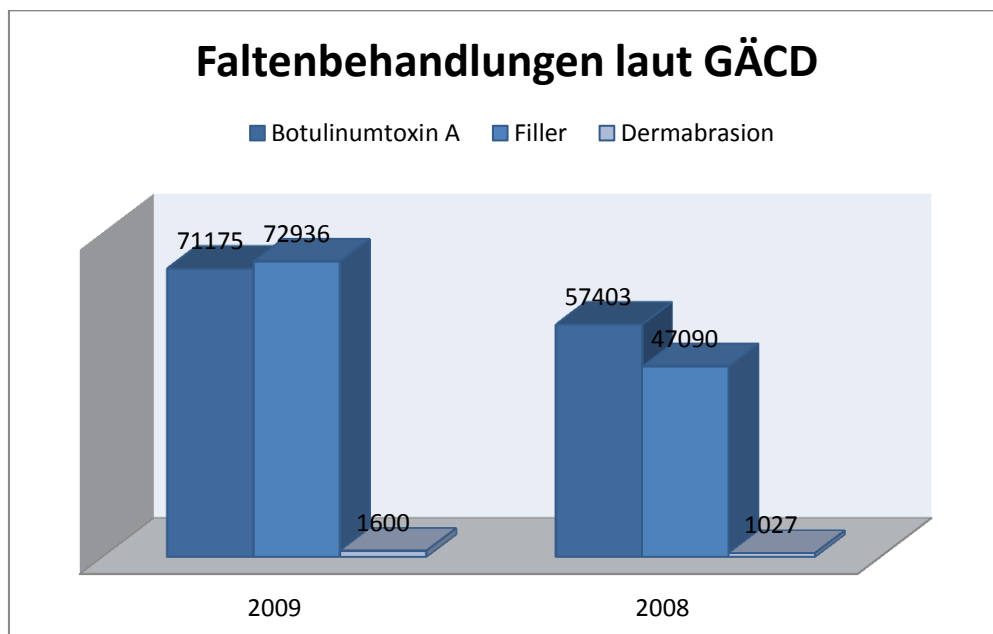


Abbildung 1: Durchschnittliche Faltenbehandlung 2008 und 2009 laut Befragung von 460 GÄCD-Mitgliedern

Der Vorteil injizierbarer Füllmaterialien gegenüber anderen Methoden liegt in der Ersetzbarkeit von Substanzdefekten, die durch die Abnahme der Menge an Fettgewebe und stützendem Bindegewebe verursacht werden. Füllmaterialien werden bei tiefen Falten, wie den Nasolabial- oder Mentolabialfalten, aber auch zum Aufbau von Lippen und insbesondere zur Rejuvenation einzelner Partien, wie den Wangen und dem Handrücken, eingesetzt. Die Behandlungen werden als minimalinvasiv definiert, da sie im Gegensatz zu einem Lifting ein deutlich geringeres Risikoprofil aufweisen und in einer ambulanten Behandlung durchführbar sind. Die Dauerhaftigkeit ist dabei materialabhängig.

Aufgrund des relativ unkomplizierten Eingriffs und des sofort sichtbaren Ergebnisses erfreuen sich Filler einer zunehmenden Beliebtheit. Dem europäischen Markt stehen heute 94 Präparate von 21 verschiedenen Herstellern zur Verfügung [1]. Der enorme Zuwachs ist nicht zuletzt darauf zurückzuführen, dass Füllmaterialien nicht dem Arzneimittelgesetz unterliegen, sondern als Medizinprodukt lediglich eine CE-Zertifizierung benötigen. Wenngleich im gesetzlichen Rahmen keine klinischen Studien notwendig sind, so findet sich in der wissenschaftlichen Literatur eine Vielzahl klinischer Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit von injizierbaren Füllmaterialien.

Füllmaterialien wurden erstmalig in Form von autologem Fett durch Neuber im Jahre 1893 eingesetzt [2]. Es folgte Paraffin zum Auffüllen von Falten oder Kontureinsenkungen, was jedoch Jahre später zu schweren Komplikationen führte [3, 4]. Der verbreitete Einsatz von Silikonen ab den 1950er Jahren wurde 1991 von der Food and Drug Administration (FDA) aufgrund des extremen Nebenwirkungsrisikos verboten. Revolutioniert wurde der Markt durch die Einführung bovines Kollagens im Jahr 1981. Kaum 10 Jahre später kam es zu einer erneuten Revolution durch die Entwicklung injizierbarer Hyaluronsäure [5].

Erstmals wurde bereits 1934 von dem deutschen Mediziner und Wissenschaftler Karl Meyer und seinem Assistenten John Palmer ein Polysaccharid mit mukoiden Eigenschaften im Glaskörper des Rinderauges entdeckt und charakterisiert [6]. Den Namen Hyaluronsäure leiteten sie von dem griechischen Wort „gläsern“ -hyaloid- und dem Bestandteil Glucuronsäure ab.

Hyaluronsäure (HS) ist die einzige bekannte polymere Substanz, die sowohl in höheren Organismen als auch in Wildstämmen einiger Mikroorganismen sowie in einer mit dem doppelsträngigen DND-Virus PBCV infizierten Chlorella-Alge vorkommt [7]. Die Anwesenheit von Hyaluronsäure bestimmt die rheologischen Eigenschaften der Synovialflüssigkeit des Kammerwassers im Auge und der Lymphflüssigkeit. Sie ist verantwortlich für die Aufrechterhaltung des Wasserhaushaltes im Körper. Ferner ist ihre Anwesenheit im Bindegewebe und in der extrazellulären Matrix von großer physiologischer Bedeutung. Im Alter nimmt sowohl die Menge als auch die Qualität der Hyaluronsäure ab und ihre Funktion als wasserbindende Substanz ist eingeschränkt. Während bei 19 – 47-Jährigen der Hyaluronsäuregehalt 0,33% beträgt, ist er bei 60-Jährigen nur noch mit 0,015% und bei 70-Jährigen mit 0,007% nachweisbar [8]. Ohne ausreichenden Gehalt an HS in der Epidermis und insbesondere in der Dermis ist auch eine Kollagenneubildung und Kollageneinlagerung nicht möglich. Daher stellt die Rejuvenation und Augmentation von Falten mit HS eine zentrale Säule der Faltentherapie dar. Im Bereich der resorbierbaren Füllmaterialien hat HS den höchsten Stellenwert erreicht. Dies ist zurückzuführen auf das geringe Risiko- und Nebenwirkungspotential und nicht zuletzt auf die fehlende Antigenität.

Innerhalb der derzeit verfügbaren Hyaluronsäurepräparate nimmt die sogenannte Non Animal Stabilized Hyaluron Acid (NASHA™) eine Sonderrolle ein. Seit der Markteinführung 1996 sind sowohl Wirkung als auch Sicherheit in einer Vielzahl klinischer Studien dokumentiert. Damit gilt die Produktereihe um Restylane®, die alle auf der nicht-animalischen HS basieren, in der evidenzbasierten Medizin als Goldstandard.

Neben dem wachsenden Angebot an Präparaten ist eine Weiterentwicklung im Injektionsverfahren seit 2009 zu beobachten. Neuartige Injektionssysteme sollen das Injektionsverfahren dem Therapeuten vereinfachen und die Ergebnisse durch präzise Dosierungen optimieren. Durch mechanische Verfahren wird die HS automatisch in die Haut injiziert. Lediglich die Eindringtiefe wird durch den Therapeuten selbst definiert. Auf diese Weise soll die Injektion und der damit verbundene Kraftaufwand beim Durchdrücken des Gels durch die Nadel erleichtert

werden. Weniger injektionsbedingte Nebenwirkungen sowie ein vermindertes Schmerzempfinden sollen mittels des Injektorsystems garantiert sein.

Ziel der in dieser Dissertation vorgestellten Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit eines hyaluronsäurehaltigen Fillers nach Injektion mit einem neuartigen Injektorsystem zu evaluieren.

1.1. Grundlagen

1.1.1 Chemische Eigenschaften von Hyaluronsäure

Chemisch gesehen zählt Hyaluronsäure und seine deprotonierten Formen, die Hyaluronate, zu den Glycosaminoglycanen (GAG), eine Untergruppe der Polysaccharide. Sie besteht aus einer Vielzahl durch glykosidische Bindungen (1,3) linear verknüpfter Grundeinheiten (Abbildung 2). Die Grundeinheiten setzen sich aus β -D-Glucuronsäuremonomeren und N-Acetyl- β -D-Glucosamin zusammen, die über (1,4-) Bindungen verknüpft sind. Eine durchschnittliche HS-Kette zählt bis zu 10.000 Disaccharide mit einem molekularen Gewicht zwischen 2×10^5 und 10^7 Dalton [9, 10].

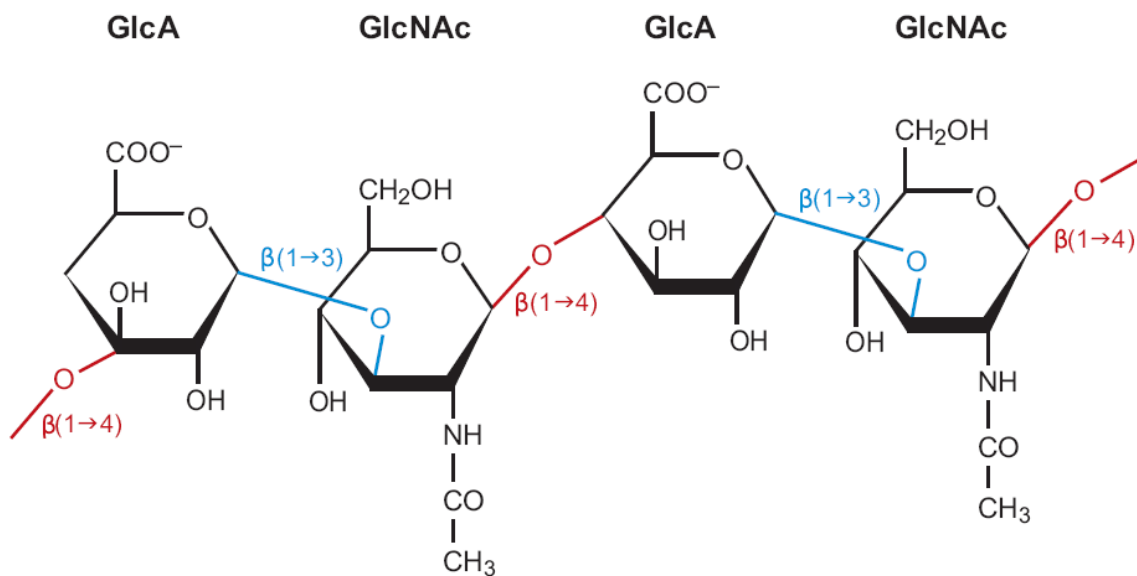


Abbildung 2: Strukturformel der Hyaluronsäure [10]

Aufgrund der zahlreichen Hydroxylgruppen ($-\text{OH}$) und der unter physiologischen pH-Bedingungen praktisch vollständig dissoziierten Carboxylgruppen (COO^-) bindet HS mit hoher Affinität Wasser [11].

Die negativen Ladungen der Carboxylgruppen bewirken in wässriger Lösung, aufgrund der gleichartigen Ladung, eine Abstoßung der naheliegenden Grundeinheiten. Balacs und Laurent haben in diesem Zusammenhang festgestellt, dass die Lösungen die Tendenz haben, bei Erweiterung der Kettenabschnitte immer mehr Wasser zu binden. Die HS nimmt in einem geschlossenen Behältnis bei einer semipermeablen Wand so viel Wasser auf, bis ein Gegendruck entsteht. Im Gewebe dienen die Gewebemembranen als semipermeable Wand, der Gegendruck wird als Gewebespannung wirksam [12]. Dieser Eigenschaft verdankt die HS ihren Stellenwert bei der Auffüllung von Gewebedefekten.

Neben der polyanionen Struktur besitzt die HS im gelösten Zustand weitere herausragende Eigenschaften, die sie für unterschiedlichste medizinische, pharmakologische und kosmetische Anwendungen favorisieren. Über die Carboxylanionen bindet eine 2%ige Lösung 98% Wasser unter Bildung mukoider Lösungen mit Eigenschaften eines Gels [13]. Bei dem „Gel“ handelt es sich um eine echte Lösung, die viskoelastische und pseudoplastische Eigenschaften unter physiologischen Bedingungen aufweist. Damit folgen HS und ihre Derivate in ihren physikalischen Eigenschaften weder der klassischen Verhaltensweise von Flüssigkeiten noch der von Festkörpern, was für den heutigen Einsatz in der ästhetischen Medizin entscheidend ist [14, 15].

Die Eigenschaften der HS, insbesondere das Wasserhaltevermögen und das rheologische Verhalten konzentrierter HS-Lösungen werden auch dadurch bestimmt, dass sich die Konformeren durch Verknotungen und Verschlingungen verknüpfen und dadurch ein praktisch unendliches dreidimensionales Netzwerk entsteht. Das Strukturphänomen der Knotenbildung trägt zur Viskosität der HS bei. Das Lösen dieser Bindung kann zu einem Abfall der Viskoseeigenschaften führen, was beispielsweise beim Durchfließen der Kanüle beim Spritzen beobachtet wurde [16]. Ebenso führt die Einwirkung von UV-Licht, Gamma-Strahlung und Ultraschall zu Kettenbrüchen, weshalb eine direkte Sonneneinstrahlung auf ein frisch injiziertes Gewebe vermieden werden sollte [17,18].

Die Biosynthese der HS erfolgt im Gegensatz zu anderen GAGs nicht intrazellulär, sondern an der Zytoplasmamembran von drei membranständigen Synthasen, den

Hyaluronsäuresynthasen 1-3 (HAS1-3).

Der Abbau der HS erfolgt ebenfalls enzymatisch an der Zelloberfläche mittels Hyaluronidasen bis zum Stadium kurzer Ketten, die sodann internalisiert und zu Grundbausteinen degradiert werden. Die hieraus resultierende Halbwertszeit ist organabhängig und beträgt für die Haut unter physiologischen Bedingungen ca. 24 Stunden.

1.1.2 Die Biologische Funktion von Hyaluronsäure

HS kommt in chemisch identischer Form in den Geweben und Körperflüssigkeiten aller Wirbeltiere vor [19,20]. Sie wird von der Zellmembran aller Körperzellen, insbesondere der Zellen des embryonalen Bindegewebes, synthetisiert und kommt ubiquitär im Körper vor. Eine besonders hohe Konzentration an HS ist in den Bindegeweben, der extrazellulären Matrix (EZM), der Nabelschnur, der Gelenkflüssigkeit, dem Knorpelgewebe, der Haut und dem Glaskörper nachzuweisen (Tabelle 1) [21].

Tabelle 1: Vorkommen der Hyaluronsäure [21]

Gewebetyp	Konzentration; mg/l oder Menge
Kammerflüssigkeit des Auges	0,1 – 0,4
Synovialflüssigkeit	3 – 4
Nabelschnur	3
Haut eines Erwachsenen (Dermis und Epidermis)	7 – 8 g Gesamtmenge, 50% der Gesamtmenge
Matrix von Keratinozyten	4
Streptokokken-Submerskultur	bis zu 8g/l Kultur

50 % des gesamten HS-Gehalts befindet sich in der Dermis und Epidermis. Dabei findet sich ein großer Teil in der EZM. Durch verschiedene HS-bindende Proteine auf den Zelloberflächen der EZM, trägt sie zum Aufbau eines mechanisch belastbaren, dreidimensionalen Netzwerkes zwischen Zellen und Kollagenfasern bei. Eine Reihe von Krankheiten, wie Entzündungskrankheiten, pulmonale und vaskuläre Erkrankungen sowie die Entwicklung und Manifestierung von Tumoren sind mit Veränderung des HS-Stoffwechsels verbunden [19, 22, 23, 24].

Weitere biologische Funktionen übt HS über spezifische Interaktionen mit Hyaluronan-Bindungsproteinen aus. Die am besten erforschten Rezeptoren sind in diesem Zusammenhang der CD44, der „lymphocyte homing receptor“ und der Rezeptor für Hyaluronic Acid Mediated Motility (RHAMM). Der CD44 Rezeptor beeinflusst die Synthese der Bindegewebszellen, so dass es zu einer erhöhten Zelldifferenzierung kommt [25, 26]. Über den RHAMM wird die Zellmigration bei der

Wundheilung gefördert. Beide Rezeptoren sind in der Lage die Mobilität der Bindegewebszellen zu regulieren [27, 28]. Weitere Rezeptoren sind bis heute identifiziert (Tabelle 2), durch deren Interaktion mit der HS Signaltransduktionswege initiiert und die Zellwanderung und -proliferation reguliert werden. Dabei variiert die jeweilige Funktion der HS nach Interaktion mit einem der Rezeptoren und ist abhängig von der Größe der HS-Fragmente [29-33]. Eine experimentelle In-vitro-Studie indizierte durch die exogene Zugabe von HS zu einer dermalen Fibroblastenkultur die Stimulation der DNS-Synthese mit einem konsekutiven Anstieg der Zellzahl von über 20% [34]. Die Ergebnisse sind in Bezug auf eine verminderte Fibroblastenaktivität einer gealterten Haut äußerst wertvoll. In einer weiteren aktuellen Studie von Wang et al konnte nachgewiesen werden, dass die Kollagensynthese über eine Aktivierung der Fibroblasten nach dermalen Injektion von quervernetzter HS stimuliert wird [35]. In dem In-vivo Seitenvergleich wurde eine auf der NASHA™-Technologie basierende HS und an der kontralateralen Seite die Trägersubstanz Kochsalzlösung 0,9% bei 11 gesunden Probanden dreimal in den Unterarm injiziert. Nach 4 und 13 Wochen wurden Biopsien entnommen und mittels immunhistochemischer Analyse, quantitativer Polymerase-Kettenreaktion und Elektromikroskopie untersucht. Anhand genetischer Marker konnte die Neusynthese von Kollagen in den Arealen, nach Injektion mit der HS, nachgewiesen werden. Detektiert wurde in den Proben neu synthetisiertes Typ-I Prokollagen. Parallel wurde an den Untersuchungsterminen ein, im Vergleich zu den mit NaCl-Lösung injizierten Bereichen, erhöhter Level von Prolyl-4-Hydroxylase nachgewiesen. Das Enzym tritt vermehrt in Fibroblasten auf, die aktiv Prokollagen produzieren. Daneben wurden erhöhte Werte von Wachstumsfaktoren, die die Kollagensynthese in der Haut stimulieren nachgewiesen. Die Autoren konnten sowohl 4 Wochen als auch 13 Wochen nach Injektion mit NASHA™ zahlreiche gedehnte Fibroblasten, eingebunden in Bindegewebsstränge um das injizierte Areal, ausmachen. Viele der Zellen enthielten raues endoplasmatisches Retikulum, was ebenso auf eine erhöhte Kollagensynthese deuten lässt. Weitere klinische Studien in diesem Bereich sind äußerst wünschenswert, da so neben dem kosmetischen Aspekt die Injektion mit NASHA™ auch einen therapeutischen Nutzen erhält.

Ferner haben Presti und Scott festgestellt, dass HS aufgrund ihres spezifischen Molekulargewichts eine Schutzfunktion auf die Fibroblasten im Sinne eines Radikalfängers ausübt und somit einer Prävention der Zellalterung dient [36].

Die weitreichenden biologischen Funktionen von HS werden auch in Bezug auf die Wundheilung deutlich. Neben ihrer topischen Anwendung zur Verbesserung der Wundheilung zeigt sie in klinischen Studien eine Effektivität bei akuter Radioepithelitis sowie venösen Beingeschwüren und diabetischem Fuß [9]. In einer Gelformulierung zur Behandlung aktinischer Keratosen wird HS als Teil eines topischen Drug-Delivery-Systems für den Arzneistoff Diclofenac eingesetzt [37].

Zusätzliche biologische Funktionen wie z. B die Förderung der Wundheilung, die Bindung von biologisch aktiven Proteinen oder eine Rolle als Diffusionsmodulator von Substanzen sowie HS als Leitsubstanz für Zellmigration, Schutz vor Entzündungsreaktionen und viele mehr werden diskutiert, sind aber klinisch noch nicht erwiesen.

Tabelle 2: Humane Hyaluronsäurerezeptoren

Rezeptor	Bezeichnung
CD44	Lymphocyte homing receptor
Layilin	Transmembrane proein
HARE	Hyaluronan receptor for endocytosis
LYVE	Lymphatic vessel endothelial
RHAMM	Hyaluronan-mediated motility receptor; DC168
TLR4	Toll-like receptor 4
TLR2	Toll-like receptor 2
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
LEC-R	Liver endothelial cell clearance receptor

1.1.3 Die Bedeutung von Hyaluronsäure in der Haut

Hyaluronsäure kommt sowohl in der EZM der Dermis als auch der Epidermis vor. Ein besonders hohes Vorkommen der HS ist im Stratum Basale zu verzeichnen. Gleiches gilt für den Bereich der papillaren Dermis, die an die Epidermis angrenzt, wobei die dermale Konzentration der epidermalen stark überlegen ist. Mit zunehmendem Verlauf in die retikuläre Dermis nimmt die HS-Konzentration ab.

HS weist aufgrund ihrer chemischen Struktur ein hohes Wasserbindevermögen auf und sorgt so für die Hydratation der Haut.

Epidermal ist die HS in die Zellversorgung eingebunden und dient zur Aufrechterhaltung der extrazellulären Bereiche, um die Diffusion von Nährstoffen zu den Zellen hin bzw. den Abtransport von Abbauprodukten zu gewährleisten. Ferner wird HS mit hauteigenen Schutzmechanismen in der Epidermis in Verbindung gebracht. Sie fungiert als Radikalfänger gegenüber radikalen Sauerstoffspezies, sowohl epidermal als auch dermal, die beispielsweise durch Einwirkung von UV-Strahlung induziert werden und wirkt somit extrinsischer Hautalterung entgegen [9].

Bei der gealterten Haut ist die epidermale HS stark reduziert und teilweise kaum vorhanden. Die Ursachen dieser starken Reduktion sind bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Im Vergleich zu einer 19jährigen hat eine 70jährige Frau eine um 98% geringere HS-Konzentration [38]. Folge ist eine verminderte Wasserspeicherungsfähigkeit mit dem Ergebnis trockener, rauer Haut, dem Einsinken des Stratum corneums sowie geringerer Elastizität und Spannkraft. Im klinischen Bild imponieren Falten [39]. Diese Prozesse werden verstärkt durch die hormonelle Hautalterung der Frau. Postmenopausal kommt es in den ersten 5 Jahren zu einer 30%igen Reduktion der Kollagenfasern, der elastischen Fasern und der dermalen Grundsubstanz [40, 41].

Der verminderte HS-Gehalt induziert zusammen mit dem Verlust an Elastin und der interstitiellen Kollagenvernetzung eine Atrophie der EZM mit einer verminderten Rückstellkraft der Haut und einer Gewebeschlaffheit. Ferner führt die Abnahme von HS in der Dermis zum Verlust von Wasserbindungsvermögen sowie Elastizität und somit zu Faltenbildung und Verdünnung der Haut.

1.2 Hyaluronsäure als Füllmaterial in der ästhetischen Medizin

Die der Ästhetik zur Verfügung stehenden HS-Präparate unterscheiden sich grundsätzlich nicht in ihrer Herstellung. Die Unterschiede liegen in der Herkunft, der Quervernetzungstechnologie, der Eigenschaften der Gele und der HS-Konzentration. Bei der Entwicklung geeigneter HS-Präparationen steht eine größere Verweilzeit bei möglichst gleichen oder verbesserten viskoelastischen Eigenschaften im Vordergrund. Die HS wird dazu chemisch verändert, so werden weitere Konstituenten mit speziellen physiologischen Wirkungen wie einer lubrifizierenden Wirkung oder einer inhibitorischen Wirkung eingefügt. Dabei ist es häufig notwendig Kompromisse zwischen radikalfangender, lubrifizierender und viskoelastischer Wirkung, Verweilzeit und der mit dem intakten Hyaluronsäuremolekül verbundenen Biokompatibilität einzugehen [41]. Viele der neueren Präparate enthalten chemisch vernetzte wasserunlösliche Hyaluronsäure-Gele. Die Gele werden zerkleinert und mit einer wässrigen Lösung, häufig HS, suspensiert.

Balazs gelang es bereits 1979 durch ein chemisches Verfahren zur Quervernetzung mit Divinylsulfon ein HS-Hydro-Gel herzustellen [42]. Vorteil gegenüber nativer HS war die erheblich gesteigerte Resistenz gegen Biodegradation und somit eine gesteigerte Haltbarkeit der Effekte. Das chemisch vernetzte HS-Gel wurde unter dem Handelsnamen Hylan G-F zur Behandlung der Kniegelenksarthrose eingesetzt. Hylan G-F wurde mit veränderten viskoelastischen Eigenschaften zu Hylan B modifiziert und erstmalig 1990 zur Augmentation von Falten eingesetzt. Hylan B kam 1996 unter dem Handelsnamen Hyaloform® als erste Generation HS-basierter Filler auf den Markt.

Die zweite Generation der HS-Filler wurde im Gegensatz zur ersten Generation nicht tierisch gewonnen, sondern aus *Streptococcus equi* und mit 1,4-Butanediol-Diglyceridylether (BDDE) chemisch vernetzt. Es resultierte ein Hydrogel mit erhöhten viskoelastischen Eigenschaften. Die nicht-animalische, stabilisierte HS (NASHA™) wurde 1996 unter dem Handelsnamen Restylane® eingeführt und erhielt 2003 als erste HS-basierte Füllsubstanz für ästhetische Behandlungen die Zulassung der FDA [43]. Durch die Vernetzung gelingt es beispielsweise, die ungenügend hohe

Verweilzeit von nichtvernetzter Hyaluronsäure in der Haut von etwa 2 bis 3 Tagen auf mehr als ein Jahr zu erhöhen.

Mit der Einführung von Puragen® folgte 2001 die dritte Generation HS-Filler. Die ebenfalls aus streptogener Quelle stammende HS wird mittels 1,8-Diepoxyoctane quervernetzt [44].

2004 kam das erste monophasische Präparat als vierte Generation auf dem Markt. Auch hier wird die HS aus streptogener Quelle gewonnen. Quervernetzt wird, wie bei Restylane® mit BDDE, jedoch führt die spezielle Quervernetzungstechnik zu einer deutlich geringeren Viskoelastizität, weshalb es auch ohne Fragmentierung durch englumige Kanülen injiziert werden kann. Es entsteht eine kohäsive polydense Matrix (CPM), die auch im Gewebe bestehen bleibt. Die Einführung des ersten monophasischen Präparates erfolgte 2005 unter dem Handelsnamen Belotero® [45]. Wenngleich es bis heute eine Vielzahl an HS-Fillern auf dem Markt gibt, unterscheiden sie sich ausschließlich in HS-Konzentration, viskoelastischen Eigenschaften und Partikelgröße.

Bis heute ist Restylane® das meisteingesetzte HS-Präparat mit über 10 Millionen Behandlungen weltweit seit 1996 [42]. Die Gewinnung der HS erfolgt aufgrund der starken Nachfrage fermentativ, in sogenannten mikrobiellen Kapsel-HS, durch biotechnische Fermentation in einem intensiv gerührten Fermentorsystem. Die so gewonnene Hyaluronsäure, auch als non-animal-stabilized-hyaluronic-acid (NASHA™) bezeichnet, ist vollständig identisch mit der Vertebraten-HS und enthält darüber hinaus keine nachteiligen Begleitstoffe bzw. infektiöses Material wie Hepatitis-, HIV- oder BSE-Erreger.

1.3 NASHA™-Technologie

NASHA™ ist das Akronym für Non-Animal-Stabilized Hyaluronic Acid, patentiert durch die Firma Q-med, Uppsala, Schweden. Aufgrund des Einflusses der Quervernetzung auf die Biokompatibilität, werden bei der NASHA™-Technologie immer nur kleinste Mengen an Quervernetzungen (1%) eingesetzt [42]. Trotz geringer Mengen wird eine optimale Stabilisierung bei minimaler Modifikation (max 1%) des Hyaluronsäure-Moleküls erreicht. Die Stabilisierung basiert auf einer minimalen Bindung zwischen benachbarten Hyaluronsäuremolekülen. Dadurch entsteht eine dreidimensionale Gelmatrix, das NASHA™-Gel (Abbildung 3). Anschließend werden Gelpartikel verschiedener Größen für unterschiedliche ästhetische und medizinische Anwendungen hergestellt. Durch die sanfte Stabilisierung der HS wird ihre Halbwertszeit in der Haut um ein vielfaches von nur wenigen Tagen bis zu einigen Monaten, in einigen Fällen bis zu Jahren erhöht [42, 46, 47, 48].

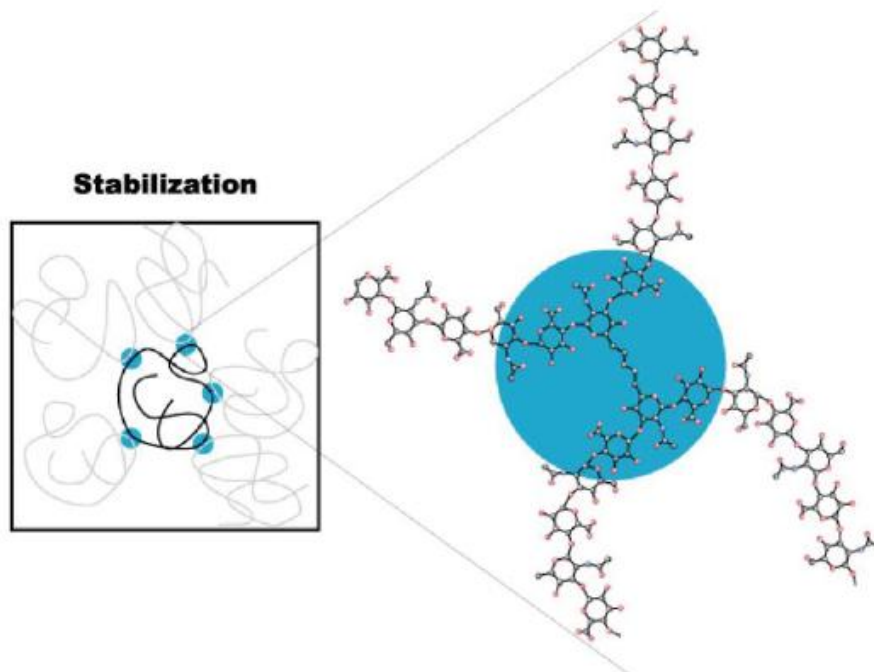


Abbildung 3: Stabilisierung von NASHA durch Quervernetzung [46]

1.3.1 Restylane Vital™ Light

Restylane Vital™ Light besteht laut Hersteller aus hochreiner Hyaluronsäure in Verbindung mit der oben beschriebenen NASHA™ Technologie, die sich in zahlreichen weiteren Produkten der Firma wiederfindet. Der Unterschied zu den anderen Produkten wie Restylane®, Restylane® Touch oder Restylane Vital™ besteht in der Konzentration an NASHA™. Während ältere Produkte 20mg/ml beinhalten, verfügt Restylane Vital™ Light über 12mg/ml. Sowohl Restylane®, Restylane® Touch als auch Restylane Vital™ wurden bereits umfangreichen biologischen Testverfahren unterzogen, um Aussagen über die Zytotoxizität, Genotoxizität, Sensibilisierung und Irritationen bei lokaler oder systemischer Toxizität zu machen. Aufgrund der umfassenden Ergebnisse erfüllen die Produkte hinsichtlich ihrer Biokompatibilität alle Anforderungen eines Medizinproduktes. Entsprechend der Gleichartigkeit der Produkte wurde für Restylane Vital™ ausschließlich ein In vitro Zytotoxizität-Test vorgenommen.

Hyaluronsäure hat eine enorme Wasserbindungsfähigkeit, weshalb die Platzierung kleiner Mengen in der mittleren bis tiefen Dermis die Fähigkeit der Haut Wasser zu binden verbessert. Restylane Vital™ Light wird insbesondere zur Hautverjüngung bei sonnengeschädigter Haut sowie sehr dünner Haut eingesetzt. Des Weiteren zählen der Erhalt des Feuchtigkeitsgleichgewichtes der Dermis und ein frischer Hautton zu den Indikationen. Eine Erstbehandlung mit Restylane Vital™ Light sieht drei Sitzungen in einem Abstand von jeweils 4 Wochen vor. Auffrischungsbehandlungen werden je nach Beschaffenheit des Bereichs, der Injektionstiefe, der Gewebebelastung sowie dem Implantationsbereich empfohlen. Die Erkenntnisse basieren auf einer Pilotstudie von Bayerhammer et al. Bereits nach einer Injektion wurden positive Ergebnisse hinsichtlich der Hautbeschaffenheit deutlich. Vollständige Ergebnisse wurden jedoch erst vier Wochen nach der letzten Injektion erreicht [49].

1.3.2 Sicherheit

Seit der Einführung von Restylane® im Jahr 1996 wurden zahlreiche klinische Studien und histologische Untersuchungen erhoben [50, 51, 52]. Bis 2008 wurden mehr als 10 Millionen Behandlungen weltweit durchgeführt. Da es sich bei Hyaluronsäure um einen körpereigenen Baustein handelt, ist sie im Allgemeinen sehr verträglich. Als Füllmaterial wird sie -wie bei Restylane®- in einer modifizierten quervernetzten Form eingesetzt, so dass der Abbau im Gewebe herabgesetzt wird und eine längere Haltbarkeit besteht. Trotz allgemein guter Verträglichkeit wurden auch für Hyaluronsäure Unverträglichkeitsreaktionen wie Entzündungen, Rötungen, Induration und Abszesse in der Literatur beschrieben [52, 53]. Die Rate von Nebenwirkungsreaktionen 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 überprüft werden. Bisher zeigen die gesammelten Daten, dass insbesondere die Reaktionen entzündlicher Art sehr selten sind [52, 53, 54, 55]. Auch andere Reaktionen sind laut Bergeret-Galley eher selten. Hinsichtlich der umfassenden Datenlage gilt Restylane® aus Sicht der evidenzbasierten Medizin als Produkt der Wahl [56].

2. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die vergleichende Evaluierung der Effekte nach Injektion eines hyaluronsäurehaltigen Fillers mit der unbehandelten konträren Körperhälfte. Injiziert wurde im unteren Gesichtsdrittel, am Dekolleté und am Handrücken. Als primärer Zielparameter galt die Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS), erhoben durch die Patienten selbst sowie durch einen verblindeten Evaluator. Als sekundärer Zielparameter galt die Evaluierung der Hautqualität mittels biophysikalischer Messverfahren und klinischen Score ermittelt durch verblindeten Evaluator und Patienten. Ferner wurde die Sicherheit der Behandlung mittels Adverse Event Report (AE) und Patiententagebuch dokumentiert.

Hyaluronsäure wird langjährig für ästhetische Zielsetzungen eingesetzt. Es liegen Daten vor, die zeigen, dass die Injektion von HS zu einer Verbesserung der Hautqualität im Allgemeinen führt und eine hohe Patientenzufriedenheit mit sich bringt. Das zu untersuchende Produkt wurde erstmals mittels eines Injektorsystems injiziert. Dadurch soll sowohl für den Patienten als auch für den Therapeuten optimiert werden. Vordergründig sind eine minimierte Verletzungsgefahr und eine präzise Verteilung der HS. Um den therapeutischen Nutzen des eingesetzten Injektors zu evaluieren, wurden eventuelle technische Probleme bei jedem Injektionstermin in die jeweilige Patientenakte eingetragen.

3. Material und Methoden

3.1 Aufbau der Studie

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um einen randomisierten, verblindeten, intraindividuellen, monozentrischen Halbseitenvergleich an 30 weiblichen Probanden mit deutlichen Zeichen der Hautalterung. Die Studiendauer war auf 9 Monate festgelegt. Injiziert wurde gemäß einem Behandlungsplan dreimal in einem 4wochen Rhythmus. Vor Beginn der Studie erfolgte ein Screening durch den Prüfarzt, bei dem die Patienten aufgeklärt und gemäß Ein-, bzw. Ausschlusskriterien für geeignet befunden wurden. Traten innerhalb des Screenings Visite (Visite 1) und der Visite 2 (Baseline) keine Änderungen auf, die die Ein-, bzw. Ausschlusskriterien betrafen, erfolgte die Erstbehandlung an allen drei Behandlungsarealen mittels Mikroinjektionen durch das Injektorsystem. Sowohl an den Injektionsterminen als auch an den Folgeterminen 12, 20, 28 und 36 Wochen nach Injektion wurden die Effekte evaluiert (Tabelle 3). Der Verlauf der Studie wurde sowohl vom zuständigen Prüfarzt als auch von einem unabhängigen Mediziner überwacht. Die Mediziner überprüften die prospektiv geplanten Zwischenergebnisse auf ihre Sicherheit und Effektivität, nachdem die Hälfte der Studienzeit verstrichen war. Das Datenmanagement und die statistischen Analysen erfolgten zum einen durch das Studienpersonal, zum anderen durch ein externes, nicht an der Studie beteiligtes Institut (Fishawack Communications, Knutsford, UK).

Die Studie wurde nach den Richtlinien des Clinical Trail Agreement (CTA), dem Studienprotokoll Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice (GCP)) und notwendigen Regulatorien durchgeführt. Die GCP-Richtlinien dienen als Standard zur Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien. Sie sind seit August 2004 im deutschen Arzneimittelgesetz verankert und sollen die gegenseitige Anerkennung klinischer Daten durch Zulassungsbehörden in der EU, Japan und den USA fördern. Wichtigstes Dokument sind die Leitlinien der GCP (ICH Topic E6) (Tabelle 4). Zusammengefasst sind die Hauptanliegen von GCP der Schutz des Patienten, Sicherheit, Rechte, Wohlbefinden sowie Datenqualität. Die Genehmigung der Studie unterlag der Ethikkommission Hamburg, die sich auf die

Deklaration von Helsinki 1964 bezieht. Sowohl das Erheben, der Zugriff und das Bearbeiten der medizinischen Daten als auch die persönliche Daten der Probanden unterliegen den medizinischen Gesetzen und den oben aufgeführten Leitlinien.

Tabelle 3: Studiendesign

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6	Visite 7	Visite 8
	Screening	Baseline 1. Behandlung	2. Behandlung	3. Behandlung	Follow up Visiten			
Zeitraum	≤ 2 Wochen vor Baseline	Tag 0	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 20	Woche 28	Woche 36
Einverständniserklärung	X							
Ein-/ Ausschlusskriterien	X	X						
Demographische Daten, Anamnese, ärztliche Untersuchung mit Hautzustandbestimmung	X							
Hautalterungsanalyse	X							
Randomisierung		X						
Behandlung 1,2,3		X	X	X				
Biophysikalische Messungen		X	X	X	X	X	X	X
Standardisierte Fotografie		X	X	X	X	X	X	X
GAIS			X	X	X	X	X	X
Patientenfragebogen		X			X	X	X	X
Live Bewertung der Effekte durch verblindeten Evaluator					X	X	X	X
Abfragen nach Begleitmedikation sowie Änderung in den Pflegegewohnheiten	X	X	X	X	X	X	X	X
Aushändigen der Patiententagebücher		X	X	X				
Einsammeln der Patiententagebücher			X	X	X			
Dokumentation unerwünschter Zwischenfälle		X	X	X	X	X	X	X

Tabelle 4: Inhalte der ICH-GCP-Guideline (E6)

Inhalte der ICH-GCP-Leitlinien (E6)	
1.	Glossar
2.	Die Prinzipien von ICH-GCP
3.	Ethik-Kommission
4.	Prüfarzt
5.	Sponsor
6.	Prüfplan und Änderungen (Amendments)
7.	Prüfarztbroschüre
8.	Essentielle Dokumente zur Durchführung einer klinischen Studie

3.2 Patientenkollektiv

Für die Studie wurden 42 weibliche Probanden gescreent. 31 hautgesunde Probandinnen wurden in die Studie aufgenommen. 11 der gescreenten Probandinnen konnten aufgrund von Nichterfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien gemäß dem Studienprotokoll nicht eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter betrug $53,3 \pm 7,7$ Jahre. 17 der 30 Probandinnen gaben an postmenopausal zu sein. 14 von 30 Probandinnen hatten bereits in der Vergangenheit eine Anwendung im minimalinvasiven Bereich durchführen lassen (Tabelle 5).

Die ausgewählten Probandinnen wurden anhand eines Randomisierungsplans (s. Anhang) entweder an der rechten oder linken Seite im Gesicht, an der Hand und am Dekolleté behandelt.

Zwei Probandinnen brachen die Studie vorzeitig, aus nicht studienspezifischen Gründen, ab.

Tabelle 5: Überblick der vorangegangenen Behandlungen der Patientinnen

Vorangegangene dermatologische Behandlungen	n	%
Keine	19	63,3
Botulinumtoxin A	7	23,3
Non-permanente Filler	6	20
Laserbehandlungen	1	3,3

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

3.3.1 Einschlusskriterien

Die zur Studie zugelassenen Probandinnen mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Unterzeichnen der Einverständniserklärung
- Frauen im Alter zwischen 40 und 65 Jahren
- sichtbare Zeichen der Hautalterung, beispielsweise verminderte Elastizität der Haut, verminderter Turgor, aktinische Elastose, Falten

3.3.2 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien kamen zur Anwendung:

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- zurückliegende Krebserkrankungen
- zurückliegende oder aktuelle Therapie mit Chemotherapeutika, Immunsuppressiva oder Kortikoiden
- vorliegende Schwangerschaft oder Stillzeit
- keine adäquate Kontrazeption
- Teilnahme an weiteren klinischen Studien
- bekannter Alkohol- oder Drogenmissbrauch
- jegliche Art von Erkrankungen, die aus Sicht des Prüfarztes einen Einschluss in die Studie ausschließen (bspw. chronische Erkrankungen, Hauterkrankungen, wie atopische Dermatitis oder Hämophilie)

3.3.3 Studienspezifische Ausschlusskriterien:

- stark lichtgeschädigte Haut
- akute Hauterkrankungen in den Behandlungsarealen, wie periorale Dermatitis, seborrhoisches Ekzem oder Rosacea
- zurückliegende oder akute Kollagenose
- bekannte Überempfindlichkeit gegen Hyaluronsäure
- begleitende Therapie mit Thrombolytika oder Antikoagulantien
- Behandlungen mit nicht permanenten Füllmaterialien, Botulinumtoxin A, Laser, Mesotherapie oder die Anwendung eines chemischen Peelings innerhalb der letzten 12 Monate
- Revitalisierungsbehandlungen mit bspw. Hyal System® oder Restylane Vital® in den letzten 12 Monaten
- Anwendung von Retinsäure innerhalb der letzten 6 Monate
- Behandlung mit permanenten Füllmaterialien
- unrealistische Erwartungshaltung gegenüber der Behandlung
- geplante oder andauernde Gewichtsreduzierung
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Oberflächenanästhetikum Emla®
- Raucher

3.3.4 Ausschlusskriterien im Studienverlauf

- Widerruf der Patienteneinwilligung
- weitere Studienbeteiligung nach Beurteilung durch Prüfarzt nicht akzeptabel bzw. zumutbar
- mangelnde Compliance
- eintretende Schwangerschaft

3.4. Studienmedikation

Das injizierte Produkt ist ein hyaluronsäurehaltiger Filler der Firma Q-med (Uppsala, Schweden; Restylane Vital™ Light). Das Produkt basiert aus nicht-animalischer, stabilisierter Hyaluronsäure und wird mittels der beschriebenen NASHA™-Technologie hergestellt. Restylane® ist seit 2003 von der FDA zugelassen und in einer Vielzahl an Studien hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit dokumentiert [57-60]. Restylane Vital™ Light setzt sich aus 12mg / ml stabilisierter HS zusammen.

Injiziert wurde mittels eines neuartigen Injektorsystems in die mittlere bis tiefe Dermis mit einer 30 G Nadel (Abbildung 4). Die Injektion



Abbildung 4: Darstellung des eingesetzten Injektorsystems

mittels des Injektorsystems soll insbesondere die Behandlung dünner Haut, wie Dekolleté und Hand, vereinfachen. Der Injektor ist mit 2ml vorgefüllt, was eine Konzentration von 12 mg/ml NASHA™ entspricht. Er ermöglicht eine kontrollierte Dosierung von 10µl und kann somit insgesamt ca. 200 Dosen liefern. Pro Patientin wurden durchschnittlich 2 Injektoren verwendet.

Das Injektionsgerät muss vor jeder Behandlung präpariert werden. Dazu wird zunächst die Lieferkappe abgeschraubt und die Nadel fest an das Gerät angeschraubt. Im Anschluss muss das Gerät gespannt werden. Dafür wird das Injektorsystem mit einer Hand am Gehäuse festgehalten und mit der anderen Hand der Drehkopf im Uhrzeigersinn bis zum Anschlag gedreht. Nach Entfernen der Schutzkappe der Nadel wird der Auslöser des Gerätes gedrückt, bis ein Klickgeräusch zu hören ist. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt, bis ein kleiner Tropfen des Gels an der Nadelspitze austritt. Das Gerät ist injektionsbereit. Während der Injektion muss das Injektorsystem neu gespannt werden. Die Notwendigkeit eines erneuten Spannens ist daran zu erkennen, dass die Verabreichung des

Produktes länger als 3 Sekunden dauert oder der Auslöser beim Drücken nicht mehr reagiert.

3.5 Behandlungsplan

Die Injektionen erfolgten an den Visitentagen 2, 3 und 4 in einem 4Wochen-Rhythmus. Injiziert wurde nach Wunsch einer vorangegangenen Hautoberflächenanästhesie an allen drei Lokationen intradermal gemäß Randomplan. Es wurde jeweils nur eine Körperhälfte behandelt. Die serielle Punkttechnik mittels Injektorsystem ermöglicht eine kontrollierte Dosierung von 10µl (Abbildung 5). Der Bereich der Behandlung folgte einem festgelegten Behandlungsschema (Abbildung 6). Sowohl vor als auch nach der Injektion wurden die behandelten Areale durch Coldpacks gekühlt, um den Injektionsschmerz zu mindern und die Gefahr eventueller Hämatombildungen zu minimieren



Abbildung 5: Injektion mittels Injektorsystem

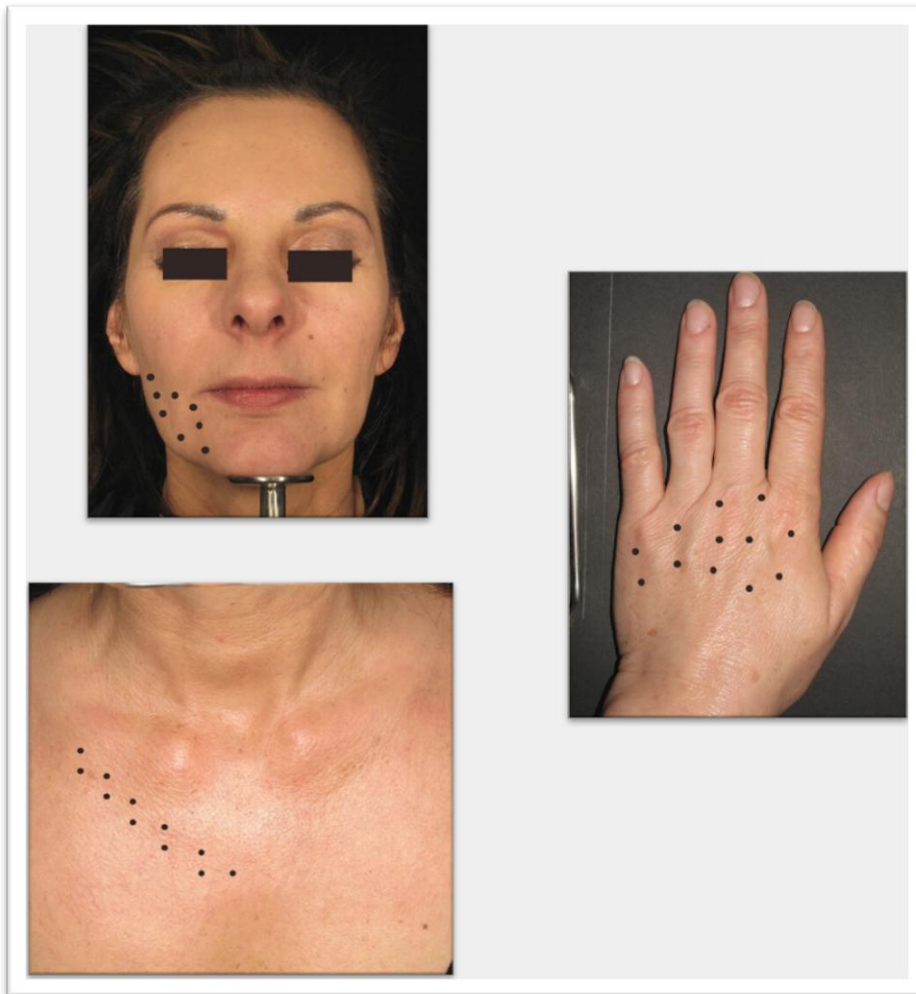


Abbildung 6: Behandlungsschemata im Gesicht, an der Hand und am Dekolleté

3.6 Wirksamkeitsparameter

3.6.1 Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) anhand standardisierter Fotografie

Die Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) ist ein klinischer Score zur Bewertung ästhetischer Veränderungen nach minimalinvasiven Behandlungen. Sie dient der Objektivierung und Quantifizierung subjektiver Einschätzungen der Hautqualität nach der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert [57]. Die GAIS beruht auf einer fünfstufigen Skala, wobei Stufe 0 einer starken Verbesserung, Stufe 4 dagegen einer Verschlechterung gegenüber der ursprünglichen Erscheinung entspricht (Tabelle 6) [57]. Erstmals beschrieben ist die GAIS in der Arbeit von Narins et al, bei der Restylane mit einem kollagenhaltigen Filler zur Behandlung der Nasolabialfalten verglichen wurde. Bis heute hat sich die GAIS in ästhetischen Studien, insbesondere im minimalinvasiven Bereich, durchgesetzt [57-64]. Eine Bewertung der Ergebnisse mittels klinischen Scores ist sowohl für den Behandler als auch für den Patienten effektiv, da das äußere Ergebnis in der ästhetischen Dermatologie eine starke Wertung hat.

Bewertet wurde anhand klinischer Bilder nach standardisierter Fotodokumentation.

Die Fotodokumentation wurde mit dem FotoFinder System[®] durchgeführt. Das System verfügt über eine Technologie, durch die alle Einstellungen von Kamera und Computer gesteuert werden. So ist gewährleistet, dass die Einstellungen immer gleich sind. Mittels der sogenannten Ghost-Funktion lassen sich fast identische Folgeaufnahmen reproduzieren. Durch das transparente Erscheinen der Umrisse der letzten Aufnahme kann der Proband millimetergenau ausgerichtet werden. Die Bilder erscheinen chronologisch und können so durch die Probanden bewertet werden.

Sowohl die Patienten, als auch der verblindete Evaluator beurteilten die behandelte und die unbehandelte Seite, um eventuelle Placeboeffekte auszuschließen

(Tabelle 7). Bewertet wurde jeweils nach der Fotodokumentation vor den Injektionen bzw. vor den biophysikalischen Messungen. Der Score wurde an den Tagen V3, V4, V5, V6, V7 und V8 eingesetzt.

Tabelle 6: Global Aesthetic Improvement Scale [57]

Bewertung	Definition
Erhebliche Verbesserung	Optimales kosmetisches Behandlungsergebnis
Starke Verbesserung	Deutliche Verbesserung des Erscheinungsbildes gegenüber dem Ausgangszustand, jedoch nicht in jeder Hinsicht optimal
Verbesserung	Offensichtliche Verbesserung des Erscheinungsbildes gegenüber dem Ausgangszustand
Keine Veränderung	Das Erscheinungsbild entspricht im Wesentlichen dem Ausgangszustand
Verschlechterung	Das Erscheinungsbild ist schlechter als der Ausgangszustand

Tabelle 7: Dokumentationsblatt der GAIS gemäß dem CRF

Linke Seite		Rechte Seite	
4	Erhebliche Verbesserung	4	Erhebliche Verbesserung
3	Starke Verbesserung	3	Starke Verbesserung
2	Verbesserung	2	Verbesserung
1	Keine Veränderung	1	Keine Veränderung
0	Verschlechterung	0	Verschlechterung

3.6.2 Blinded Live Evaluation der Hautqualität

Das verblindete Live Rating dient der Objektivierung der Hautqualität der behandelten Areale. Ab Visite 5, 4 Wochen nach der letzten Injektion, musste sich der unabhängige, verblindete Experte zu jedem Termin entscheiden, welche Körperhälfte aus seiner Sicht mit dem Prüfprodukt behandelt wurde und in eine hierzu vorgegebene Tabelle eintragen (Tabelle 8).

Live Ratings sind insbesondere bei ästhetischen Studien von hoher Bedeutung, da so Ergebnisse in Realität evaluiert werden können. Evaluationen anhand von klinischen Bildern eignen sich ebenso, können jedoch bei falscher Kamera- oder Lichteinstellung eine verfälschte Realität widerspiegeln.

Tabelle 8: vergebene Tabelle für den verblindeten Rater

Welche Seite hat äußerlich die bessere Hautqualität?
Rechte Seite
Linke Seite
Kein Unterschied in beiden Seiten

3.6.3 Elastizitätsmessung mittels Cutometrie

Zur Bestimmung der Elastizität und Viskoelastizität der Haut wurde das Cutometer MPA 580[®] der Firma Courage & Khazaka Electronic GmbH eingesetzt. Das Messprinzip setzt sich aus zwei Komponenten zusammen. Zunächst wird ein Unterdruck erzeugt, der zwischen 20 und 500 mmbar variabel einstellbar ist. Dabei ist zwischen 4 verschiedenen Messmodi, die den Unterdruck generieren, zu wählen. Während Messmodi 2 – 4 unterschiedlich stark ansteigenden und abfallenden Unterdruck erzeugen, gewährleistet Messmodus 1 einen konstanten Unterdruck und hat sich weltweit in der Literatur als üblicher Messmodus durchgesetzt [65, 66, 67]. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Unterdruck von 450 mmbar eingestellt, bei jeweils einer Ansaug- und Relaxationszeit von 1 Sekunde und 5 Wiederholungen.

Die Sonde des Cutometers beinhaltet die Messoptik und die Auswertungselektronik. Sie ist durch einen Spezial-Luftschlauch mit dem Gerät verbunden. Das Messsystem besteht aus einem Lichtsender und einem Lichtempfänger sowie zwei gegenüberliegenden Glasprismen, die das Licht vom Sender zum Empfänger leiten. Die Lichtintensität variiert auf Grund der Eindringtiefe in die Haut. Durch den Unterdruck wird die zu messende Hautstelle in die 2 mm Ø große Öffnung der Sonde gezogen. Eine Druckfeder in der Sonde sorgt für einen konstanten Druck auf der Haut während der Messung. Anschließend wird der Unterdruck abgeschaltet und die Haut kehrt in ihre ursprüngliche Form zurück. Die Eindringtiefe der Haut in die Öffnung wird durch ein optisches Messsystem berührungslos erfasst. Der Widerstand der Haut, der zum Einsaugen durch den negativen Druck benötigt wird und die Fähigkeit der Haut wieder in die Ausgangsposition zurückzugelangen, werden als Kurven am Ende jeder Messung schematisch dargestellt. Die Kurve besteht sowohl in der Ansaug-, als auch in der Relaxationsphase aus zwei Teilen:

- Ansaugphase: Der erste Teil ist der elastische Teil (U_e) der Ansaugphase und zeigt nahezu einen senkrechten Anstieg der Kurve. Er ist die Differenz zwischen maximaler Dehnung der Haut und Dehnung nach einer Sekunde bei normalem Druck ($U_e = U_f - U_v$). Im zweiten Teil flacht die Kurve immer mehr ab, bis sie zum Ende der Ansaugphase ihre maximale Auslenkung erreicht hat. Der zweite flache Teil der Kurve wird als viskoelastischer Anteil der Haut definiert (U_v) und stellt die Differenz der Dehnung der Haut nach einer Sekunde und der Maximaldehnung dar. Am Ende der Ansaugphase weist die Kurve die maximale Auslenkung auf. Somit ist die maximale Dehnbarkeit der Haut (U_f) als Summe von Elastizität und Viskoelastizität erreicht ($U_f = U_e + U_v$). Nach Beenden der Ansaugphase wird der Druck auf 0 mbar zurückgesetzt.
- Relaxationsphase: Im ersten Teil ist ein senkrecht abfallender Kurvenverlauf zu beobachten. Die Retraktion ist der elastische Teil U_r . Der zweite, sich gegen Null abflachende Teil, wird als viskoelastischer Teil ($U_a - U_r$) beschrieben [68,69]. U_a ist als Differenz zwischen maximaler Dehnung der Haut und Dehnung der Haut nach einer Sekunde bei Normaldruck definiert. Bei sehr junger Haut sind die Strecken U_r und U_f nahezu identisch. Bei Altershaut hingegen ist die Strecke U_r erheblich kürzer. Die Strecke $U_f - U_a$ gibt die gesamte Eigenkraft der Haut zur Rückbildung wieder.

Die abgebildeten Kurven ermöglichen die Berechnung verschiedener Parameter (Abbildung 7 und 8). Der wichtigste Parameter zur Bestimmung der Gesamtelastizität der Haut ist dabei R2, der durch das Verhältnis von U_a/U_f gekennzeichnet ist [68]. Er gibt das Verhältnis an, das zwischen maximaler Amplitude und Fähigkeit der Rückbildung besteht. Je näher er an 1 (100%) ist, desto elastischer ist die Haut. Die Gesamtausdehnung der Haut beim Einsaugen in die Messsonde U_f wird durch die Messgröße R0 im Cutometerprogramm repräsentiert. Die Größen der Ansaugphase, der Relaxationsphase sowie eine Verknüpfung aus beiden Parametern interpretieren weitere elastische Eigenschaften der Haut. Die Ansaugphase wird durch den Quotienten R6 (U_v/U_e), der viskoelastischen Eigenschaft wiedergegeben, die Rückbildungsphase durch R7 (U_r/U_f) der biologischen Elastizität. Die Verknüpfung beider Kurvenanteile ist durch den Quotienten R5 (U_r/U_e), der elastischen Eigenschaft, gekennzeichnet.



Abbildung 7: Abbild des Kurvenverlaufs des Cutometers

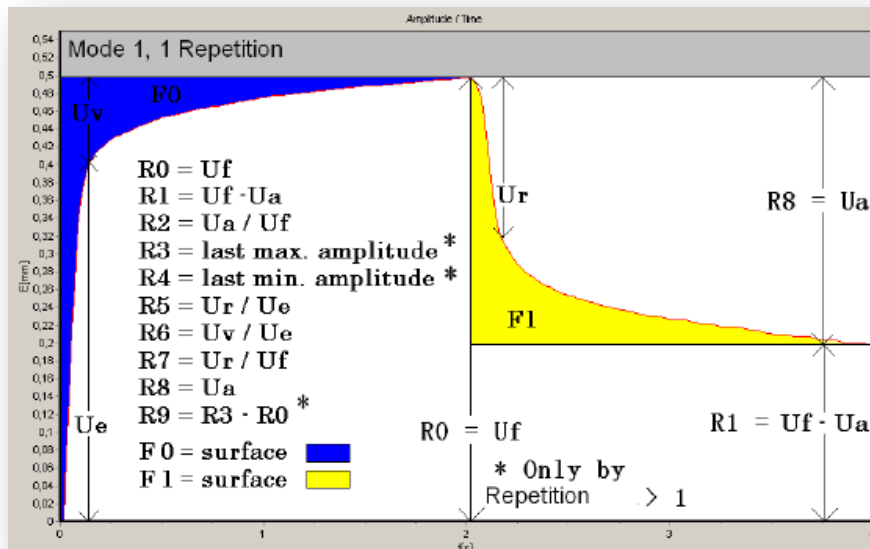


Abbildung 8: Darstellung der einzelnen Phasen während der Messung

3.6.4 Struktur und Textur der Haut

Die Charakterisierung der Hautoberfläche erfolgt über die SELS-Methode (Surface Evaluation of Living Skin, Visioscan[®], Courage and Khazaka Electronic GmbH Köln), welche auf der photographischen Darstellung lebender Haut unter Speziallicht, elektronischer Verarbeitung und Analyse des Bildes basiert [70]. Im Gegensatz zu herkömmlichen Farbvideokameras besitzt das in der vorliegenden Studie eingesetzte Messverfahren Visioscan[®] einen speziellen s/w Videosensorchip mit hoher Auflösung, ein Objektiv und eine UVA Lichtquelle [71]. Zwei Halogenidstrahler, die sich gegenüberliegen, beleuchten die Haut einheitlich. Das Lichtspektrum und seine Intensität und Anordnung wurden so gewählt, dass nur das Stratum corneum, ohne Reflexionen aus tieferen Hautschichten, dargestellt wird. Dieses Speziallicht vermeidet fast alle unerwünschten Reflexionen der Haut und bringt ein scharfes, nicht glänzendes Bild von Haut und Haaren hervor (Abbildung 9). Die Messfläche beträgt 6x8 mm. Das Hautbild wird von einer eingebauten CCD-Kamera aufgenommen und kann durch einen Bildspeicher in 265 Grauwerten Pixel für Pixel dargestellt werden, wobei 0 schwarz und 255 weiß ist. Anschließend erfolgt die elektronische Auswertung der Direktaufnahme in 4 klinischen Hautparametern, denen die Grauwertverteilung des jeweiligen Bildes zugrunde liegt:

- SEr = Rauigkeit (roughness): Die Hautrauigkeit wird aus dem Verhältnis der dunklen Punkte bzw. aller Bildpunkte kleiner als der Farbschwellwert aus dem Programm-Setup und der Summe der Nulldurchgänge berechnet. Je kleiner der ermittelte Wert, desto geringer die Hautrauigkeit.
- SEsc = Schuppigkeit (scaling): Zur Ermittlung der Schuppigkeit der Haut werden alle hellen bzw. sämtliche Bildpunkte, deren Farbwert größer als der Schwellenwert aus dem Programm-Setup ist, ermittelt und ins Verhältnis zur Gesamtpunktzahl gesetzt. Je kleiner der berechnete Wert ist, desto geringer ist die Hautschuppigkeit, was Rückschlüsse auf eine bessere Hautdurchfeuchtung im Stratum corneum zulässt. Daher wird dieser Parameter auch als Maß für den Trockenheitsgrad des Stratum corneums herangezogen.

- SEsm = Glätte (smoothing): Die Hautglätte berechnet sich aus der mittleren Faltenbreite und der Faltentiefe. Aufgrund zahlreicher mitzumessender Artefakte in der Faltentiefe wird dieser Teil aus der „Histogrammfunktion“ des Querbilds eruiert. Mit dem so ermittelten Wert kann eine Aussage über den Spannungszustand der Haut getroffen werden. Dabei gilt, je größer der Wert, desto glatter die Haut bzw. desto besser ihr Spannungszustand.
- SEw = Faltigkeit (wrinkle): Der SEw-Parameter wird aus der Anzahl und dem Verhältnis der horizontalen und vertikalen Falten sowie aus der Faltenbreite kreiert und steigt proportional mit der Faltenbreite und deren Anzahl an. Je mehr Falten vorhanden und je breiter diese ausgeprägt sind, desto höher ist der Ergebniswert.
- Rauigkeitsparameter R1-R5 (roughness): Die Rauigkeitsparameter R1, R2, R3, R4 und R5 stammen aus der technischen Oberflächenkunde und wurden zur Charakterisierung maschinell gefertigter Materialoberflächen entwickelt [72]. Sie beschreiben die Abweichung des tatsächlichen Profils von einer nominalen, z.B. planen Oberflächen. Anhand der Rauigkeits-Parameter wird die Tiefe starker bis feiner Falten ermittelt. Je geringer die Faltentiefe desto kleiner die zu ermittelnden Rauigkeits-Parameter.

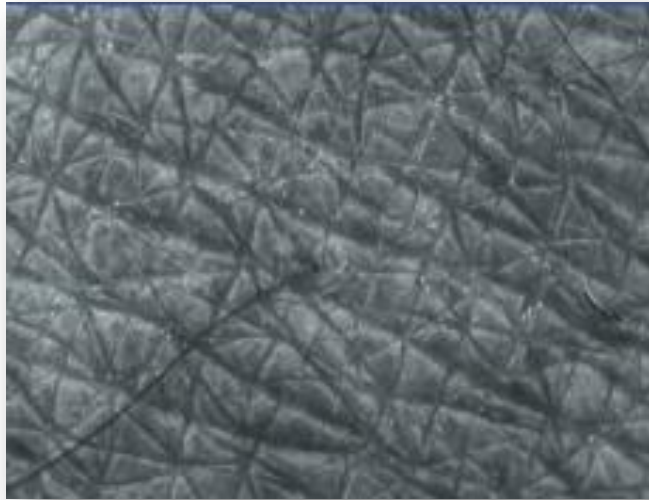


Abbildung 9: Beispiel einer Aufnahme der Hautoberfläche mittels Visioscan

3.6.5 Patientenfragebogen

Zur Evaluation der Patientenzufriedenheit sowie der subjektiv empfundenen Hautqualität wurde ein Patientenfragebogen eingesetzt (s. Anhang). Ab Visite 5, 4 Wochen nach der letzten Injektion, wurden alle Patienten gebeten, den Fragebogen eigenständig auszufüllen. Jedes behandelte Areal wurde dabei autonom betrachtet.

Neben klinischen Parametern werden, wie auch die bereits beschriebenen GAIS, im Bereich ästhetisch klinischer Studien vermehrt patientenbasierte Messgrößen eingesetzt. Eine der wichtigsten Ergebnisgrößen ist die Patientenzufriedenheit. Sie kann mit Hilfe von Patientenfragebögen erfasst werden.

In der vorliegenden Studie sollten ferner Rehydrierung, Elastizität sowie Weichheit der Haut an Gesicht, Hand und Dekolleté durch die Patienten beurteilt werden. Überdies wurde nach dem Empfinden in Bezug auf Schimmer, Frische, Verjüngung und Struktur gefragt. Die Probandinnen wurden gebeten, an allen Folgeterminen, die Haut nach der Behandlung mit Restylane Vital™ Light zu beschreiben. Darüber hinaus wurde gefragt, ob die Behandlung die Erwartungen der Probandinnen erfüllen konnte und wie zufrieden sie mit der Haut nach der Behandlung sind.

3.7 Sicherheitsparameter

3.7.1 Patiententagebuch

An den Visiten 2, 3 und 4 nach den Injektionen wurde ein Patiententagebuch durch das Studienpersonal ausgehändigt. Um eventuelle Nebenwirkungen zu dokumentieren, wurden die Probandinnen gebeten, das Tagebuch bis einschließlich 14 Tage nach Injektion zu führen. Die Patiententagebücher dienten der Dokumentation von Nebenwirkungen und Hautirritationen und somit zur Evaluierung der Sicherheit des Injektionsverfahrens.

Folgende Parameter wurden von den Probandinnen in dem Tagebuch erfasst:

- Hämatom
- Rötung
- Schwellung
- Schmerz (einschließlich Brennen)
- Empfindlichkeit
- Jucken
- Wölbung

Nachstehende Parameter mussten für jedes behandelte Hautareal separat ausgefüllt werden. Zur Wahl standen bei jedem Parameter

- keine Reaktion
- leichte
- mäßige
- starke

Die Probandinnen wurden aufgefordert, die Tagebücher zum nächstfolgenden Untersuchungstermin wieder mitzubringen.

3.7.2 Adverse Events und Serious Adverse Events

Zur Evaluierung der Sicherheit wurden gemäß GCP alle unerwünschten Ereignisse (Adverse Events (AE)) sowie eventuelle schwerwiegende Ereignisse (serious Adverse Events (SAE)) während des gesamten Studienzeitraums dokumentiert.

Gemäß dem Arzneimittelgesetz (AMG) § 4; GCP-V§3 wird als AE jedes unerwünschte klinische Ereignis verstanden, das den Patienten während der gesamten Zeit einer klinischen Studie betrifft, ungeachtet der Kausalität.

Dazu zählt jedes nachteilige Vorkommnis, das einem Patienten widerfährt und das nicht notwendigerweise in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Studie bzw. der Studienmedikation oder der Behandlung steht. Hierzu zählen auch jegliche infektiöse Erkrankungen, wie eine Rhinitis oder ein grippaler Infekt sowie jede Veränderung des Allgemeinzustandes oder von Laborwerten des Patienten. Alle Ereignisse und unerwünschten Reaktionen, die während des Studienzeitraums auftreten oder sich während der Studie verschlechtern, müssen dokumentiert werden [73].

Als schwerwiegendes Ereignis werden alle Ereignisse definiert, die kurzfristig oder dauerhaft die Gesundheit eines Patienten gefährden können, unabhängig der Kausalität. Hierzu zählen alle Ereignisse, die beispielsweise zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung des Patienten führen. Ferner zählen alle Ereignisse, die zu einer Klinikeinweisung führen oder Folge einer Überdosierung sind. Krebserkrankungen und angeborene Anomalien oder Geburtsfehler zählen ebenfalls zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und bedürfen einer Dokumentation. Alle Ereignisse, die hier nicht aufgeführt sind, jedoch den Patienten gefährden und medizinische oder chirurgische Interventionen erfordern, fallen ebenfalls unter SAE.

Um wirklich alle Ereignisse zu dokumentieren, wurden die Probandinnen vor jeder Untersuchung zu ihrer Gesundheit und nach eventueller Medikamenteneinnahme durch den Prüfarzt befragt. Des Weiteren wurden sie aufgefordert, bei eventueller Erkrankung oder Medikamenteneinnahme das Studienpersonal zu informieren.

Alle AEs wurden dokumentiert und an die Clinical Research Organisation (CRO) weitergeleitet. SAEs waren unverzüglich zu melden.

Somit war eine lückenlose Dokumentation aller medizinischen Ereignisse während des gesamten Studienzeitraums gewährleistet.

3.8 Biostatistik

Zur Datenanalyse wurde zunächst die deskriptive Statistik ausgewertet. Sie dient der Zusammenfassung und übersichtlichen Darstellung quantitativer Aspekte. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte durch den Kolmogorow-Smirnow-Test. Nachdem eine Normalverteilung evaluiert wurde, wurde die statistische Auswertung mit dem nichtparametrischen t-Test durchgeführt. Der t-Test wird eingesetzt, um die arithmetischen Mittelwerte zweier Gruppen miteinander zu vergleichen und zu entscheiden, ob ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zufällig zu erklären oder als signifikant einzustufen ist [74]. Es wurde ein Signifikanzniveau $p < 0,05$ zugrunde gelegt. Für die Durchführung der Tests und die Erstellung der Grafiken wurde das Statistikprogramm SPSS12.0 für Windows verwendet [75].

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich grob in drei Abschnitte aufteilen: Der erste Abschnitt befasst sich mit den subjektspezifischen und technischen Ergebnissen. Da es sich bei dem Injektorsystem um ein neuartiges Injektionsverfahren handelt, sollte zunächst geklärt werden, in wieweit es technische Probleme gab. Auch musste subjektspezifische Faktoren und Injektionsvolumina bei der Auswertung berücksichtigt werden.

Der zweite Abschnitt behandelt die Wirksamkeit der injizierten Hyaluronsäure. Die Komplexität der Wirksamkeit erforderte den Einsatz subjektiver Messinstrumente wie den GAIS und ein Patientinnenfragebogen sowie nichtinvasiver Messverfahren an der Haut durch die Ermittlung der Hauttopographie und –elastizität.

Der letzte und dritte Abschnitt zielt auf die Sicherheit des Verfahrens. Neben der Auswertung möglicher unerwünschter Ereignisse fließt die Evaluation der Patiententagebücher hier mit ein.

4.1 Probandinnen

Die Daten von 28 Probandinnen konnten in die Auswertung einfließen. Alle demografischen Daten, die beim Screening aufgenommen wurden, sind in Tabelle 9 aufgeführt. Zwei Probandinnen brachen die Studie vorzeitig nach der ersten Behandlung ab. Eine Probandin erschien nach dem Screening nicht mehr. Für alle ausgeschiedenen Probandinnen wurden keine unerwünschten Ereignisse nach GCP dokumentiert.

Tabelle 9: Demographische und medizinhistorische Daten der Probandinnen

Zusammenfassung	
Durchschnittsalter	53,0
Hormontherapie:	
Ja	40%
Nein	60%
Postmenopausal	
Ja	60%
Nein	40%
Vorherige dermatologische Behandlungen (länger als 12 Monate) :	
Botulinumtoxin Injektion	14,8%
Non-permanent Filler	14,8%
Laserbehandlung	3,7%
keine	66,7%

4.2 Technische Daten

Gemäß Randomplan wurden 15 Probandinnen an der linken Gesichtshälfte, der linken Dekolletéseite und an der linken Hand behandelt und 14 an den jeweils rechten Lokalisationen. Insgesamt wurden 167 Injektoren über den Studienzeitraum eingesetzt. Das durchschnittlich injizierte Gesamtvolumen betrug $4,1 \pm 0,9$ ml. Im Gesicht wurden durchschnittlich 1,5 ml, an der Hand 1,0ml und am Dekolleté 1,5 ml injiziert (Tabelle 10-12).

Tabelle 10: verwendete Injektionsvolumina an der Gesichtshälfte

n = Population; % = % von 30

Volumen	1,0		1,2		1,5		insgesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
V2	6	20	1	3,3	23	76,6	30	100
V3	0	0	0	0	27	100	27	100
V4	0	0	0	0	27	100	27	100

Tabelle 11: verwendete Injektionsvolumina an der Hand

n = Population; % = % von 30

Volumen	0,5		1,0		insgesamt	
	n	%	n	%	n	%
V2	1	3,3	29	96,7	30	100
V3	0	0	27	100	27	100
V4	0	0	27	100	27	100

Tabelle 12: verwendete Injektionsvolumina am Dekolleté

n = Population; % = % von 30

Volumen	0,5		1,0		1,5		2,0		insgesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
V2	1	3,3	2	6,7	24	80,0	3	10	30	100
V3	0	0	0	0	27	100	0	0	27	100
V4	0	0	0	0	27	100	0	0	27	100

Alle Injektionen verliefen ohne Komplikationen in Bezug auf das Injektionsverfahren. Es gab zu keinem Injektionstermin technische Schwierigkeiten mit dem Injektorsystem.

4.3 GAIS Evaluation durch die Probandinnen

Die statistische Auswertung des subjektiv ermittelten kosmetischen Ergebnisses mittels der Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) ergab eine signifikante Verbesserung an den Behandlungsarealen im Gesicht, am Dekolleté und an der Hand im Vergleich zu den jeweiligen unbehandelten Arealen.

4.3.1 GAIS Gesicht

Im behandelten Gesichtsareal (Abbildung 10-12) empfanden 60% der Probandinnen nach der ersten Behandlung keine Änderungen. 4 Wochen nach der 2. Behandlung waren es 76% die eine Verbesserung feststellen konnten. Weitere 4 Wochen, nach der letzten Injektion, waren es 96%. 20% der Probanden gaben an eine „erhebliche Verbesserung“ feststellen zu können und 24% sahen eine „starke Verbesserung“. An Visite 6 sahen 84% eine Verbesserung des behandelten Areals. An Visite 7 konnten 72% eine Verbesserung erkennen, an Visite 8, 28 Wochen nach der letzten Injektion, stellen 68% der Probanden eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangszustand der Haut fest.

An Visite 4 waren es 2 Probandinnen, die „keine Veränderung“ feststellten bzw. eine „Verschlechterung“ wahrnahmen. Eine Probandin nahm 7 Tage nach der 2. Behandlung eine „Verschlechterung“ an allen Untersuchungsterminen war (Tab. 25 und 26).

Die Verbesserung des ästhetischen Erscheinungsbildes der Haut war an dem behandelten Areal im Gesicht an allen Visiten im Vergleich zum unbehandelten Areal signifikant. An der Visite 3 konnten 40% eine Verbesserung im behandelten und 4% im unbehandelten erkennen ($p < 0,05$). An Visite 4 nahmen 76% eine Verbesserung im behandelten und 0% im unbehandelten Gesichtsbereich wahr ($p \leq 0,001$). An Visite 5 konnten 96% und an Visite 6 84% eine Verbesserung im behandelten Areal erkennen ($p \leq 0,001$). Im unbehandelten Bereich waren es 4% der Probandinnen. An den Visiten 7 und 8 konnte keine der Probandinnen eine Verbesserung im unbehandelten Areal erkennen. Im behandelten Areal nahmen an Visite 7 72% und an Visite 8 68% eine Verbesserung der Haut wahr ($p \leq 0,001$).

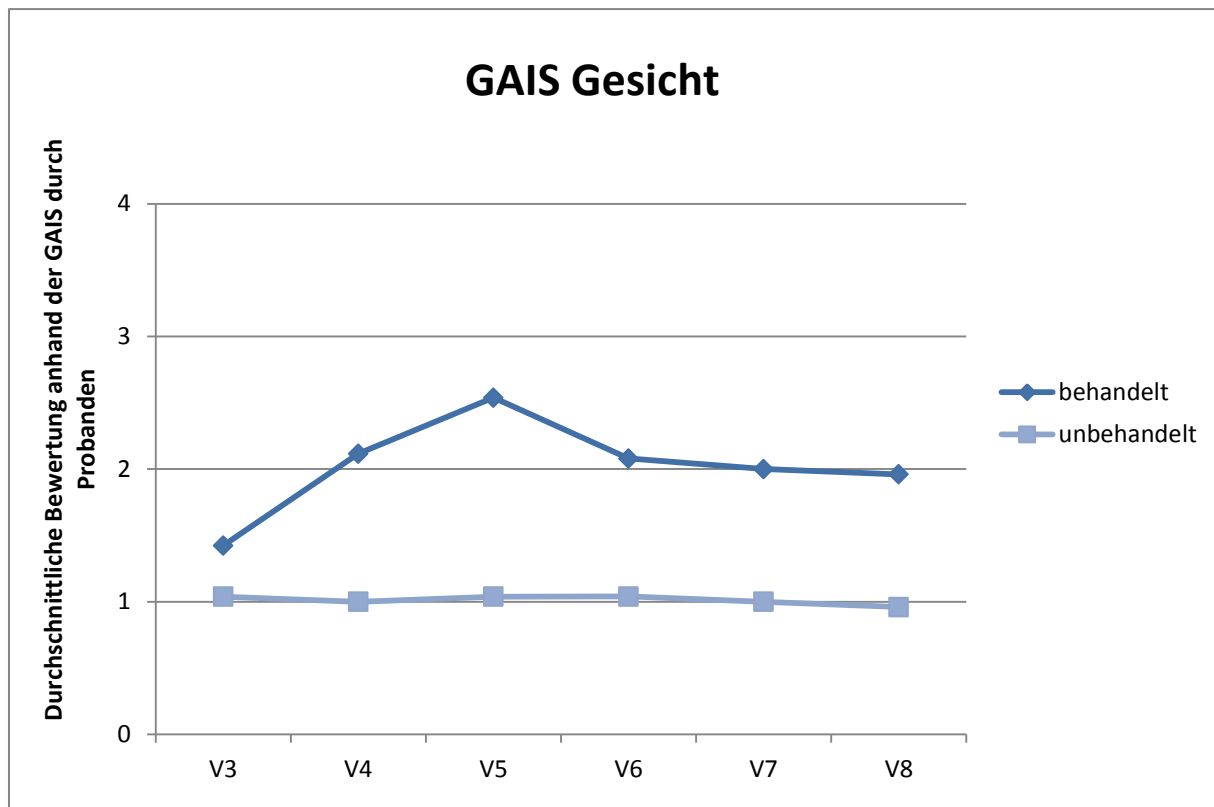


Abbildung 10: Absolute Veränderung des behandelten Gesichtsareals gemäß GAIS durch Probanden

0 = Verschlechterung; 1 = keine Veränderung; 2 = Verbesserung; 3 =starke Verbesserung; 4 = erhebliche Verbesserung

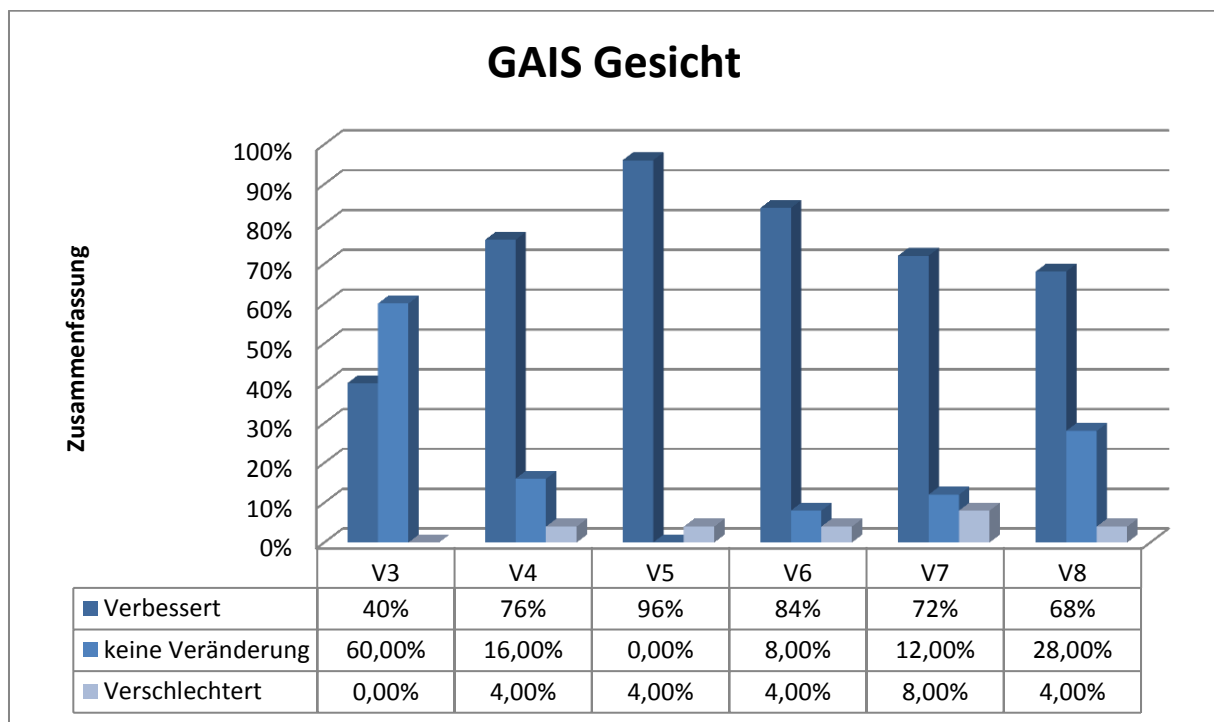


Abbildung 11: Relative Veränderung des behandelten Gesichtsareals gemäß GAIS

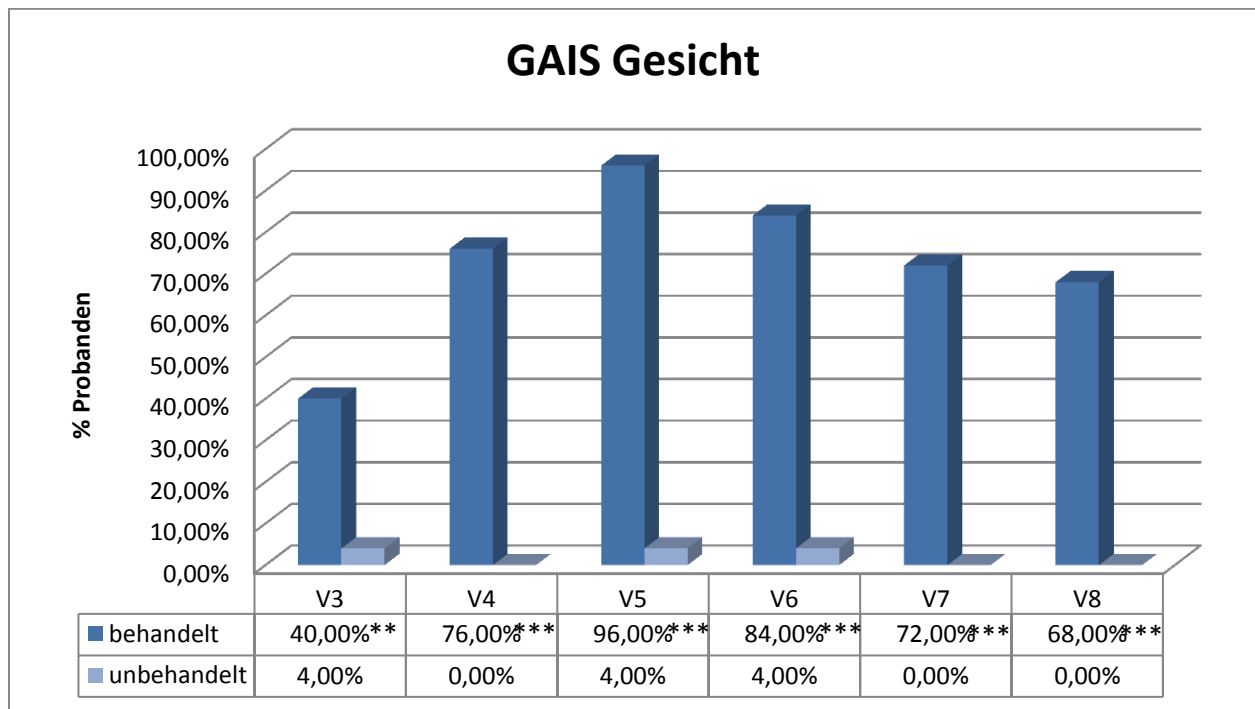


Abbildung 12: Vergleich der relativen Verbesserung des Hauterscheinungsbildes gemäß GAIS im behandelten und unbehandelten Gesichtsareal; **= $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$

4.3.2 Dekolleté

Die Auswertung der Wirksamkeit und Effektivität mittels GAIS durch die Probanden ergab für das Dekolleté ebenfalls eine Verbesserung (Abbildung 13-15). 4 Wochen nach der letzten Injektion an Visite 5 war die Haut im behandelten Gesichtsareal bei 30,77% verbessert. Insgesamt stellten 42,31% der Probandinnen eine Verbesserung fest. 28 Tage nach der ersten Behandlung sahen 34,62% eine Verbesserung der behandelten Haut, an der letzten Visite nach 36 Wochen waren es 23,08%, die eine Verbesserung feststellen konnten.

Die Verbesserung des ästhetischen Erscheinungsbildes der Haut vergleichend behandeltes und unbehandeltes Areal im Dekolleté war an den Visiten 4, 5, 6, 7, und 8 signifikant. An der Visite 3 konnten 23,08% eine Verbesserung im behandelten und 3,85% im unbehandelten Areal erkennen ($p < 0,05$). An Visite 4 nahmen 38,46% eine Verbesserung an der behandelten und 0% an der unbehandelten Dekolletéhälfte wahr ($p < 0,01$). An Visite 5 konnten 42,31% und an Visite 6 46,16% eine Verbesserung im behandelten Areal erkennen ($p < 0,01$). An den Visiten 5,6, 7 und 8 konnte keine der Probandinnen eine Verbesserung im unbehandelten Areal erkennen. Im behandelten Areal nahmen an Visite 7 42,31% und an Visite 8 38,46% eine Verbesserung der Haut wahr ($p < 0,01$).

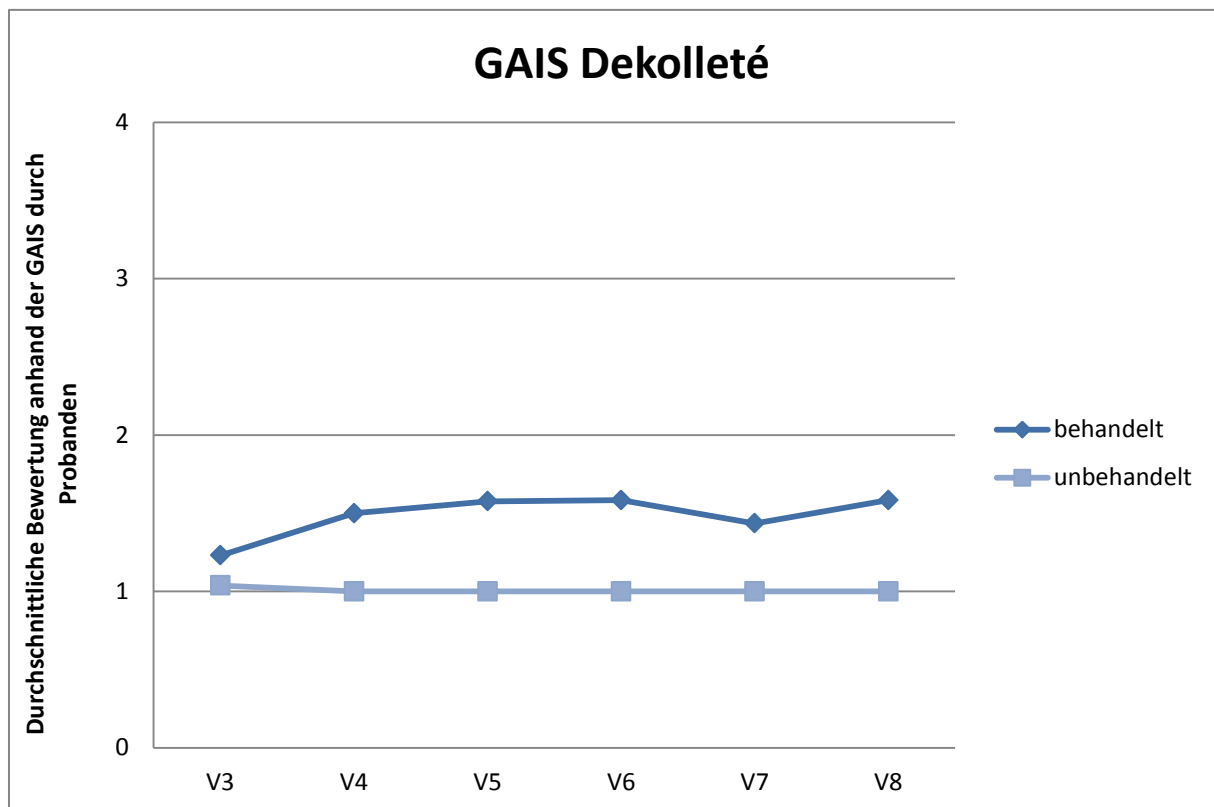


Abbildung 13: Absolute Veränderung des behandelten Areals im Dekolleté gemäß GAIS durch Probanden

(0 = Verschlechterung; 1 = keine Veränderung; 2 = Verbesserung; 3 =starke Verbesserung; 4 = erhebliche Verbesserung)

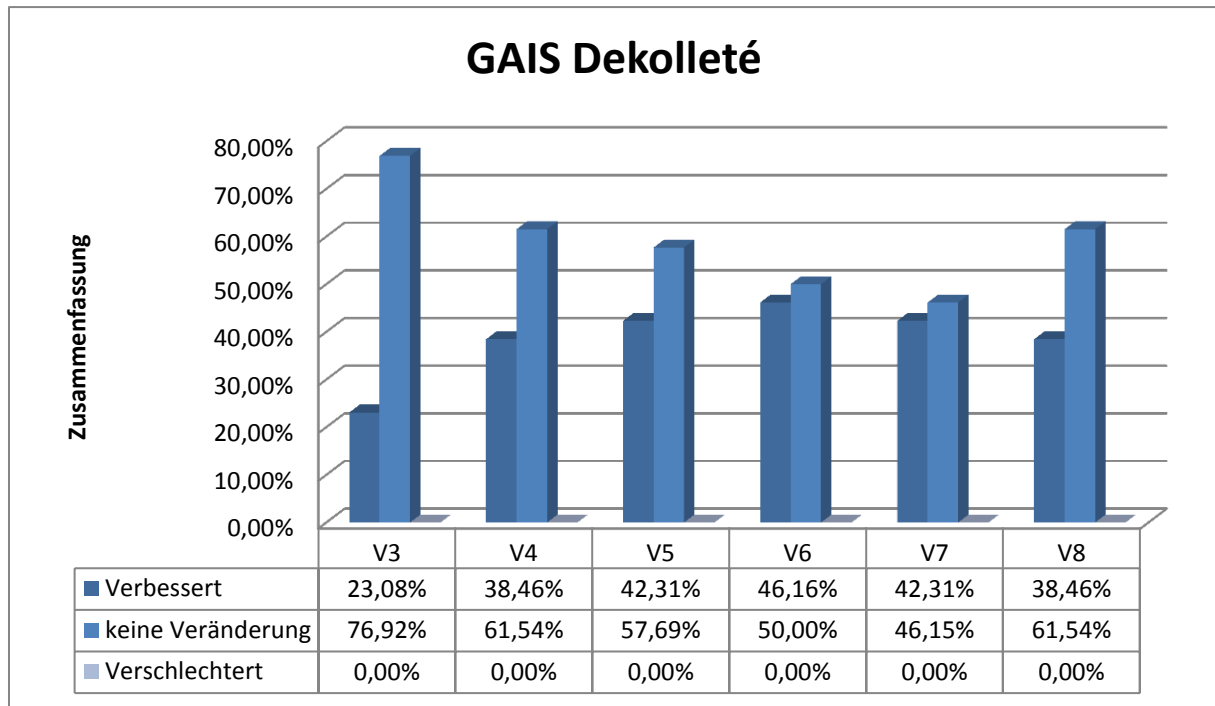


Abbildung 14: Relative Veränderung des behandelten Areals im Dekolleté

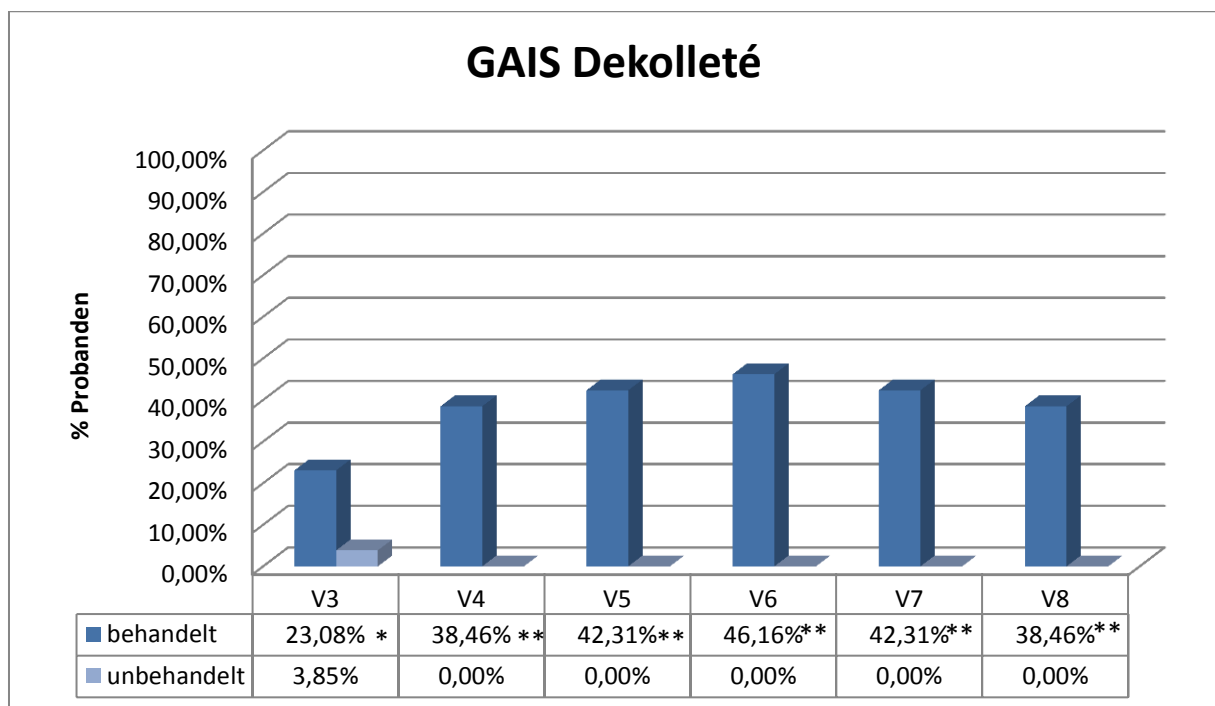


Abbildung 15: Vergleich der relativen Verbesserung des Hauterscheinungsbildes gemäß GAIS im behandelten und unbehandelten Areal im Dekolleté; * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$

4.3.3 Hand

Die Auswertung der GAIS, bezogen auf die behandelte Hand (Abbildung 16-18), ergab eine subjektive Optimierung an Visite 4, 4 Wochen nach der 2. Behandlung. 69,23% der Probanden gaben an, eine Verbesserung der Haut an der behandelten Hand wahrzunehmen. Davon empfanden 19,23% die Verbesserung als stark und 11,54% als erheblich. Eine weitere Steigerung des Behandlungserfolges konnte 4 Wochen nach der letzten Injektion festgestellt werden. 73,08% der Probandinnen perzipierten eine Verbesserung, davon 23,08% eine „starke“ und 19,23 eine „erhebliche Verbesserung“. An Visite 6 waren es 76,92% der Probanden, die eine Verbesserung sahen. 19,23% beurteilten die Verbesserung als stark. An den Visiten 7 und 8 waren es 65,39% bzw. 57,69% der Probanden die eine Verbesserung sahen. An beiden Visiten konnten 11,54% eine „erhebliche Verbesserung“ der Haut ausmachen.

Die Verbesserung des ästhetischen Erscheinungsbildes der Haut war im Vergleich zu der unbehandelten Hand an der behandelten Hand an den Visiten 4, 5, 6, 7 und 8 signifikant. An der Visite 3 konnten 34,62% eine Verbesserung an der behandelten und 0% an der unbehandelten Hand erkennen ($p < 0,05$). An Visite 4 nahmen 69,23% eine Verbesserung an der behandelten und 7,69% an der unbehandelten Hand wahr ($p \leq 0,001$). An Visite 5 konnten 73,08% eine Verbesserung an der behandelten und 3,85% an der unbehandelten Hand feststellen ($p \leq 0,001$). An Visite 6 nahmen 76,92%, an Visite 7 65,38% und an Visite 8 57,69% eine Verbesserung an der behandelten Hand wahr ($p \leq 0,001$). An den Visiten 6, 7 und 8 konnte keine der Probandinnen eine Verbesserung im unbehandelten Areal erkennen.

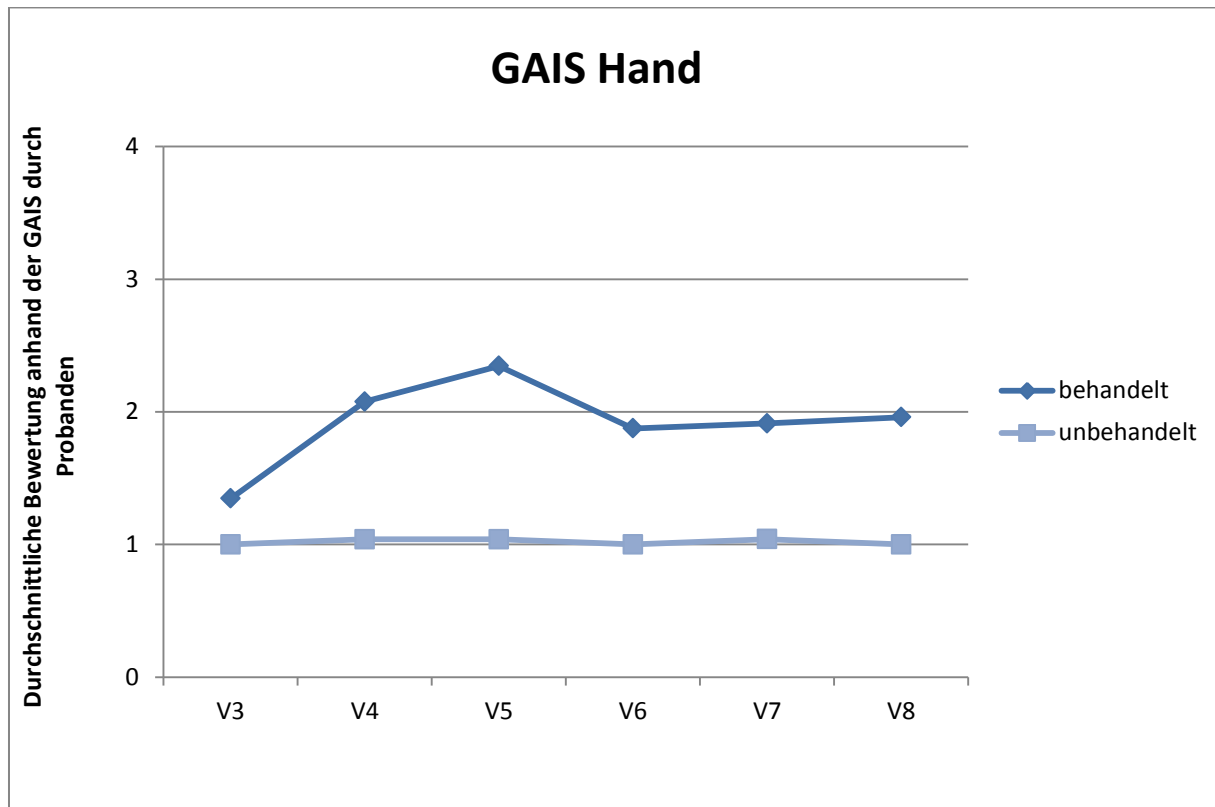


Abbildung 16: Absolute Veränderung der behandelten Hand gemäß GAIS durch Probanden

(0 = Verschlechterung; 1 = keine Veränderung; 2 = Verbesserung; 3 =starke Verbesserung; 4 = erhebliche Verbesserung)

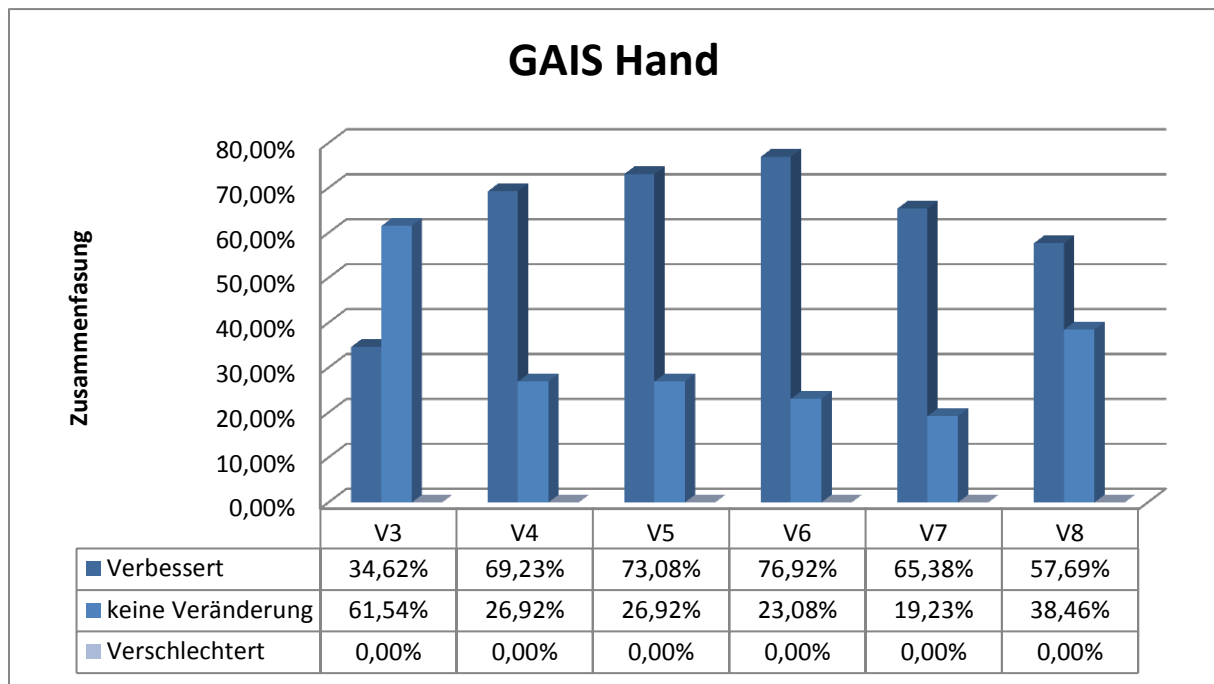


Abbildung 17: Zusammenfassung der Auswertung der GAIS an der Hand

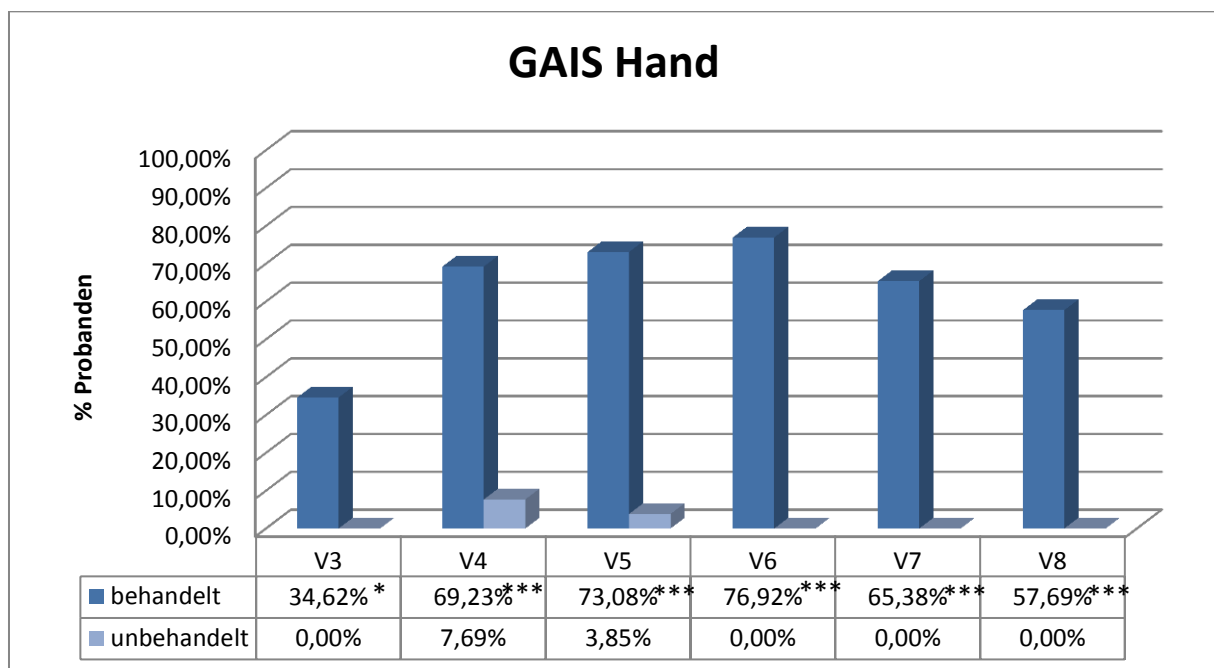


Abbildung 18: Vergleich der relativen Verbesserung des Hauterscheinungsbildes gemäß GAIS an der behandelten und unbehandelten Hand; * = $p < 0,05$, *** = $p \leq 0,001$

4.4 GAIS Independent Evaluator

Die statistische Auswertung des kosmetischen Ergebnisses, ermittelt durch den verblindeten Experten mittels Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS), ergab für alle behandelten Areale (Gesicht, Dekolleté, Hand) eine signifikante Verbesserung nach dreimaliger Injektion mit dem Hyaluronsäurepräparat.

4.4.1 Gesicht

Das behandelte Gesichtsareal wurde nach der ersten Injektion durch den unabhängigen Experten zu 70,37% als verbessert angesehen (Abbildung 19 - 21). Bei 8 Probandinnen konnte er nach der ersten Behandlung eine starke Verbesserung wahrnehmen. 4 Wochen nach der 2. Behandlung war bei einer Probandin keine Veränderung zu erkennen. Bei 11 Probandinnen konnte eine „starke“ und bei 3 Probandinnen eine „erhebliche Verbesserung“ im Vergleich zum Ausgangsbefund dokumentiert werden. An Visite 5, 4 Wochen nach 3maliger Behandlung mit NASHA™, war bei allen Probandinnen im behandelten Gesichtsareal eine Verbesserung bei zu erkennen. An Visite 6 konnte bei 24 Probandinnen im behandelten Areal eine Verbesserung durch den verblindeten Rater wahrgenommen werden. 20 Wochen nach Behandlung war bei 21 Probandinnen eine Verbesserung zu evaluieren. Am Abschlusstermin, 28 Wochen nach Behandlung, war die ästhetische Verbesserung durch den verblindeten Evaluator bei 20 Probandinnen festzustellen.

Im Vergleich zur unbehandelten Gesichtshälfte war die Verbesserung an der behandelten Hälfte über den gesamten Studienzeitraum signifikant ($p \leq 0,001$). An Visite 3 konnte der verblindete Evaluator im Rating gemäß GAIS bei 70,37% eine Verbesserung im behandelten Areal feststellen. An Visite 4 und 5 nahm er bei 96,3%, an Visite 6 bei 88,89%, an Visite 7 bei 77,78% und an Visite 8 bei 70,37% eine Verbesserung wahr. Im unbehandelten Areal konnte er an keinem Untersuchungstermin eine Verbesserung des Hauterscheinungsbildes erkennen.

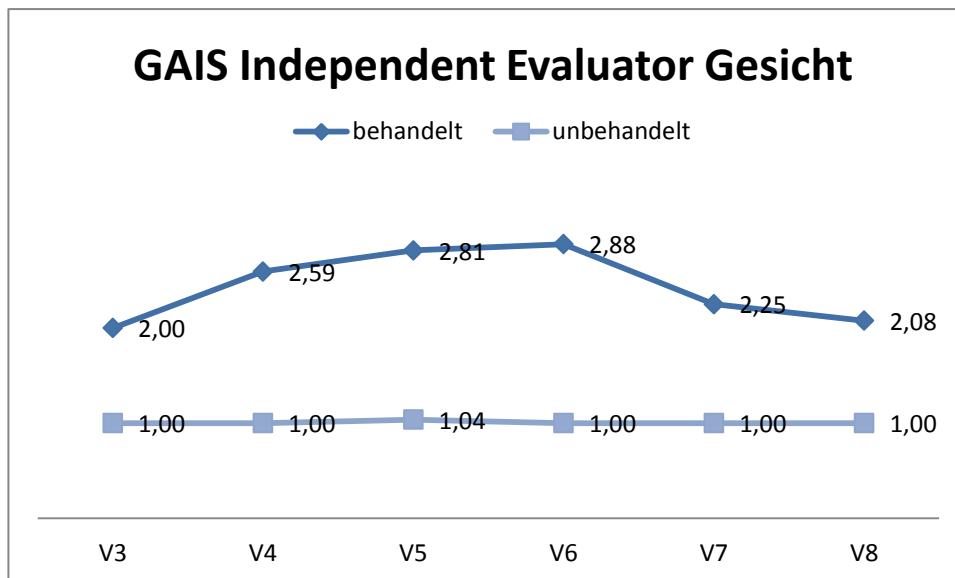


Abbildung 19: Absolute Veränderung des behandelten Gesichtsareals mittels GAIS durch unabhängigen Experten

(0 = Verschlechterung; 1 = keine Veränderung; 2 = Verbesserung; 3 =starke Verbesserung; 4 = erhebliche Verbesserung)

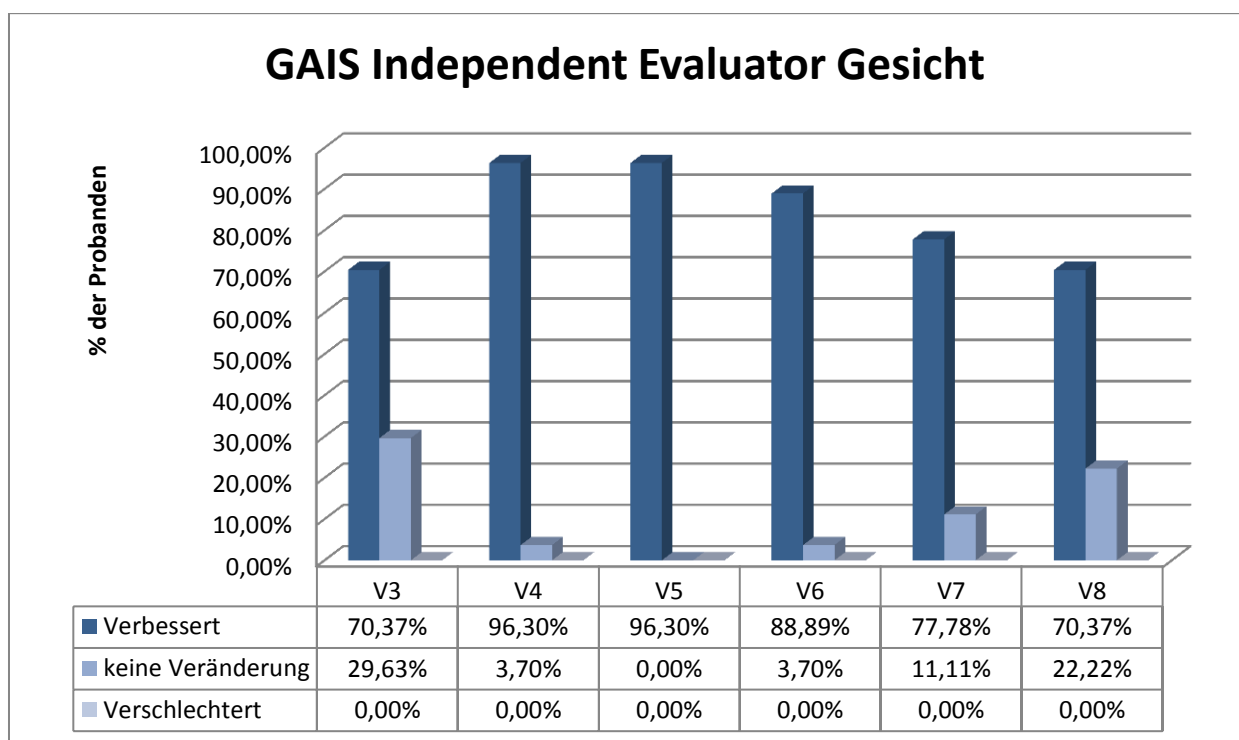


Abbildung 20: Relative Veränderung des behandelten Gesichtsareals durch unabhängigen Experten mittels GAIS

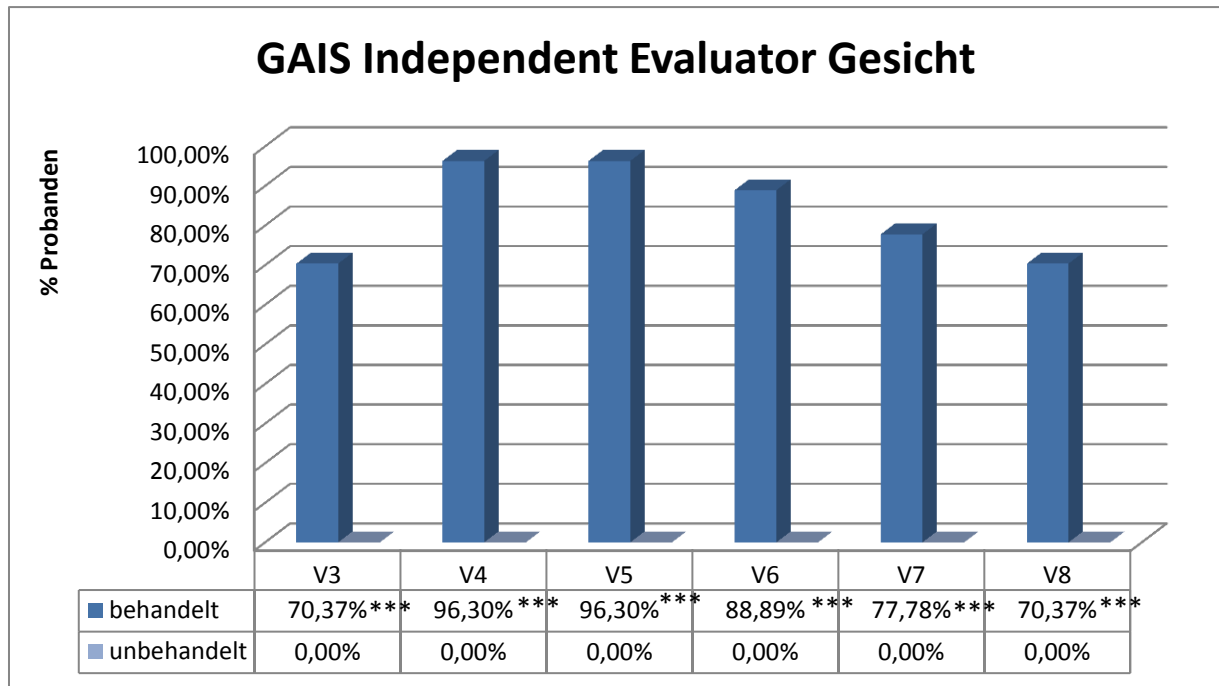


Abbildung 21: Vergleich der relativen Verbesserung des Hauterscheinungsbildes gemäß GAIS im behandelten und unbehandelten Gesichtsareal ermittelt durch den verblindeten Evaluator; ***= $p \leq 0,001$

4.4.2 Dekolleté

Die Auswertung der Evaluation mittels GAIS durch den unabhängigen Experten ergab für das behandelte Areal am Dekolleté eine Verbesserung an Visite 3 und 4 (Abbildung 22 - 24). Die Auswertung ergab eine Verbesserung an Visite 3 bei 44,44%, an Visite 4 bei insgesamt 62,96%, an Visite 5 74,07% sowie an Visite 6 bei 51,84%. An den Visiten 7 und 8 konnte eine Verbesserung bei 25,92% bzw. 14,81% festgestellt werden. Zu keinem Zeitpunkt ermittelte der unabhängige Experte eine Verschlechterung im behandelten Areal.

Im Vergleich zum unbehandelten Areal im Dekolleté war die Verbesserung im behandelten Areal an den Visiten 3, 4, 5 und 6 signifikant. An Visite 3 konnte der verblindete Evaluator im Rating gemäß GAIS bei 44,44% eine Verbesserung im behandelten Areal feststellen ($p < 0,01$). An Visite 4 bei 62,96%, an Visite 5 74,07%, an Visite 6 bei 51,85% ($p \leq 0,001$), an Visite 7 bei 25,93% ($p < 0,05$) und an Visite 8 bei 14,81% eine Verbesserung wahr. Im unbehandelten Areal konnte er an keinem Untersuchungstermin eine Verbesserung des Hauterscheinungsbildes erkennen.

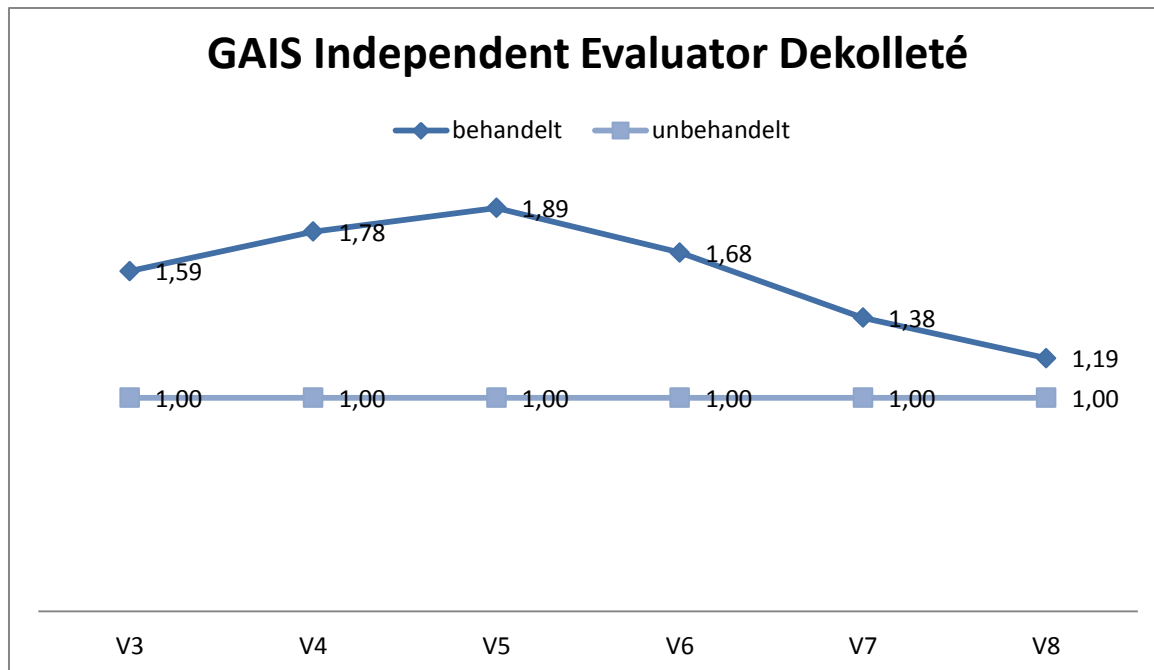


Abbildung 22: Absolute Veränderung des behandelten Areals im Dekolleté mittels GAIS durch unabhängigen Experten
(0 = Verschlechterung; 1 = keine Veränderung; 2 = Verbesserung; 3 =starke Verbesserung; 4 = erhebliche Verbesserung)

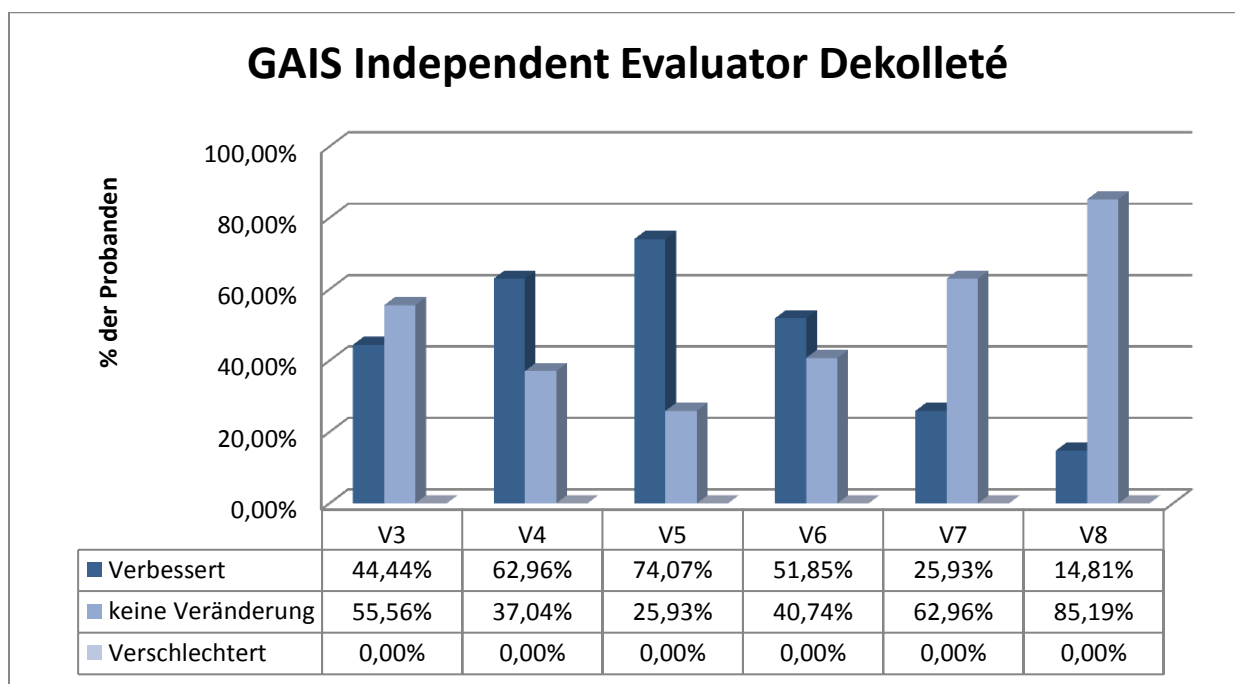


Abbildung 23: Relative Veränderung des behandelten Areals am Dekolleté durch unabhängigen Experten mittels GAIS

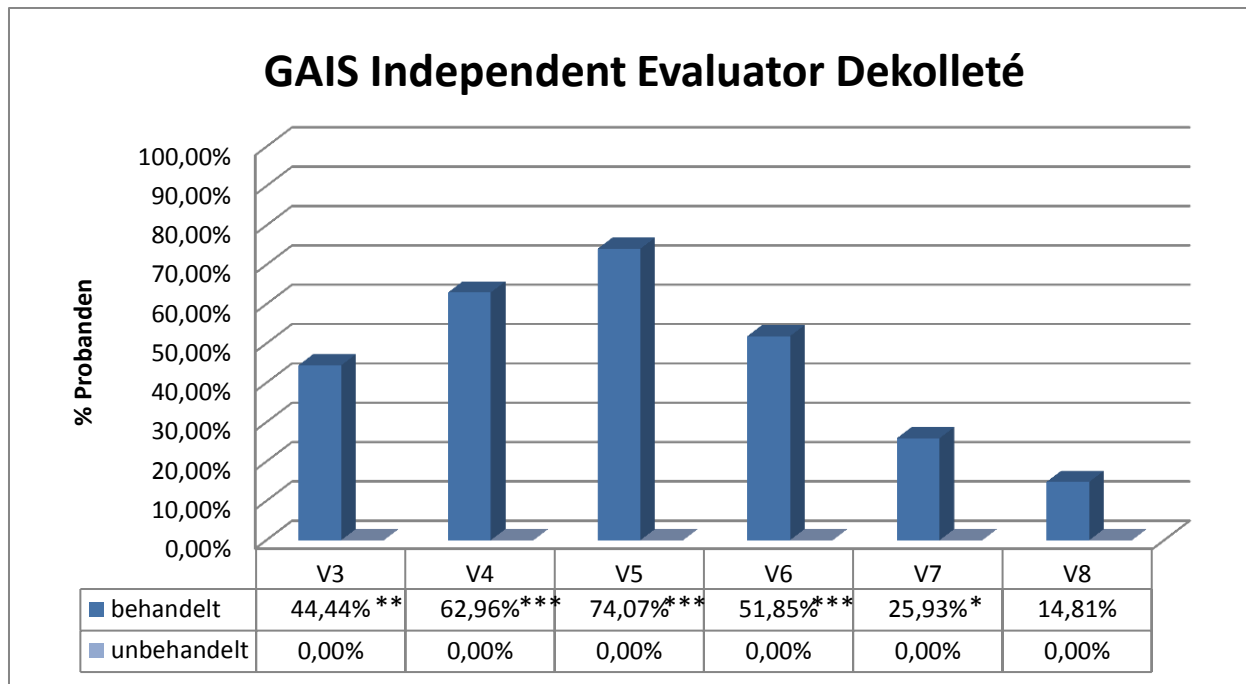


Abbildung24: Vergleich der relativen Verbesserung des Hauterscheinungsbildes gemäß GAIS im behandelten und unbehandelten Areal am Dekolleté ermittelt durch den verblindeten Evaluator; * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$; *** = $p \leq 0,001$

4.4.3 Hand

Die statistische Auswertung des Expertenratings mittels GAIS ergab für die behandelte Hand einer Verbesserung der Hautqualität (Abbildung 25 - 27). 4 Wochen nach der ersten Injektion kam es zu einer Verbesserung bei 51,85% der Probandinnen. 4 Wochen nach der 2. Injektion wurde mittels GAIS durch den unabhängigen Evaluator bei insgesamt 81,48% der Probandinnen eine Verbesserung festgestellt.

20 Wochen nach der letzten Behandlung lag die Verbesserung bei 77,77%. 28 Wochen nach Behandlung waren bei 9 Probandinnen an den Händen keine Unterschiede mehr festzustellen. Bei insgesamt 62,95% war an Visite 8 eine Verbesserung sichtbar.

Im Vergleich zur unbehandelten Hand war die Verbesserung an der behandelten Hand über den gesamten Studienzeitraum signifikant ($p \leq 0,001$). An Visite 3 konnte der verblindete Evaluator im Rating gemäß GAIS bei 51,85% eine Verbesserung an der behandelten Hand feststellen. An Visite 4 nahm der verblindete Evaluator bei 81,48%, an Visite 5 bei allen Probandinnen eine Verbesserung des Hauterscheinungsbildes der behandelten Hand wahr. An Visite 6 konnte er eine Verbesserung bei 88,89%, an Visite 7 bei 77,78% und an Visite 8 bei 62,96% feststellen. An der unbehandelten Hand konnte er an keinem Untersuchungstermin eine Verbesserung des Hauterscheinungsbildes erkennen.

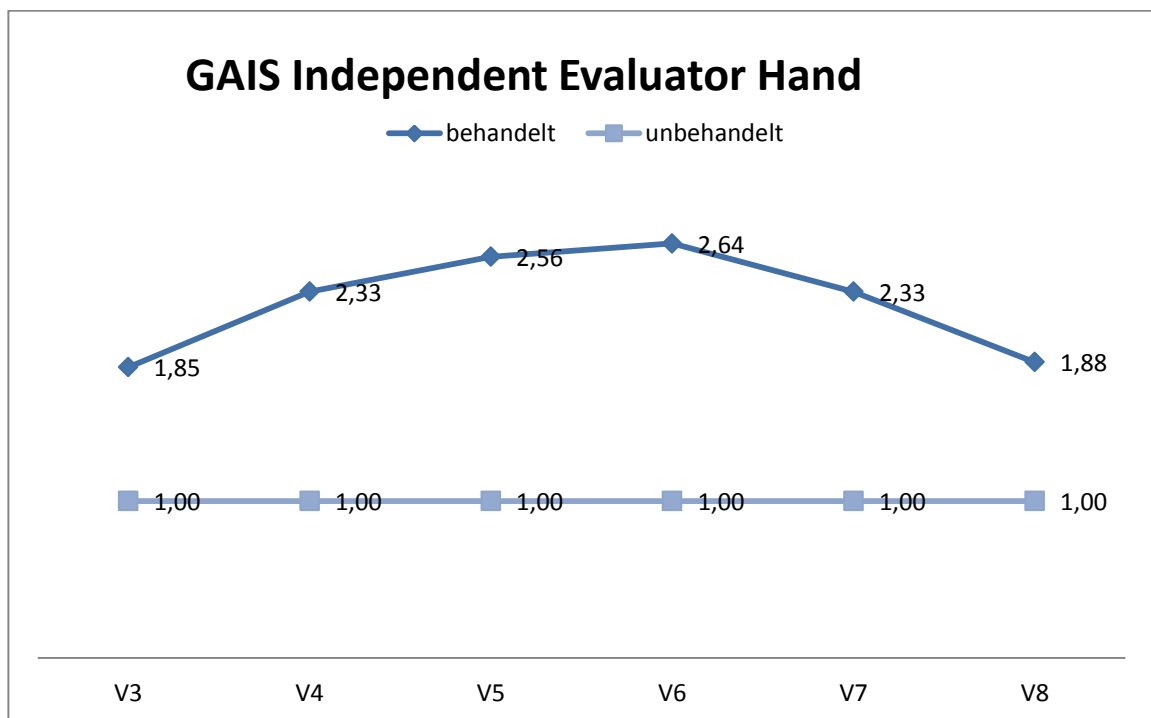


Abbildung 25: Absolute Veränderung der behandelten Hand mittels GAIS durch unabhängigen Experten

(0 = Verschlechterung; 1 = keine Veränderung; 2 = Verbesserung; 3 =starke Verbesserung; 4 = erhebliche Verbesserung)

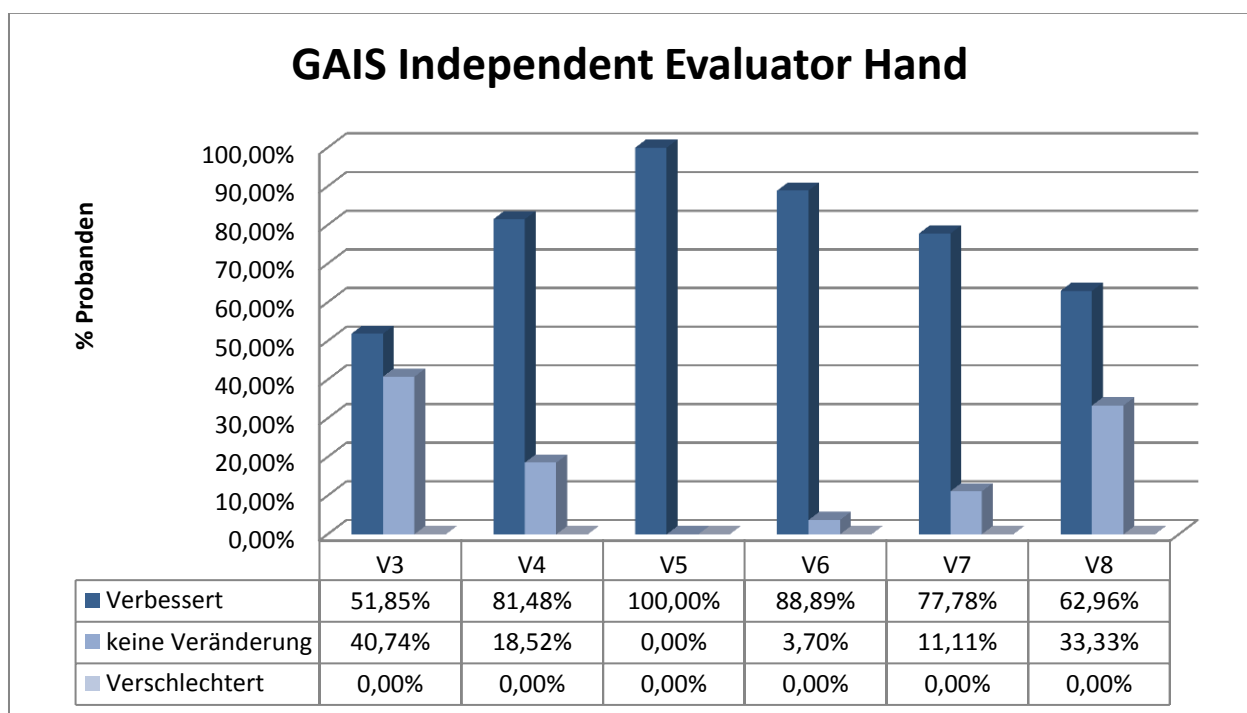


Abbildung 26: Relative Veränderung der behandelten Hand durch unabhängigen Experten mittels GAIS

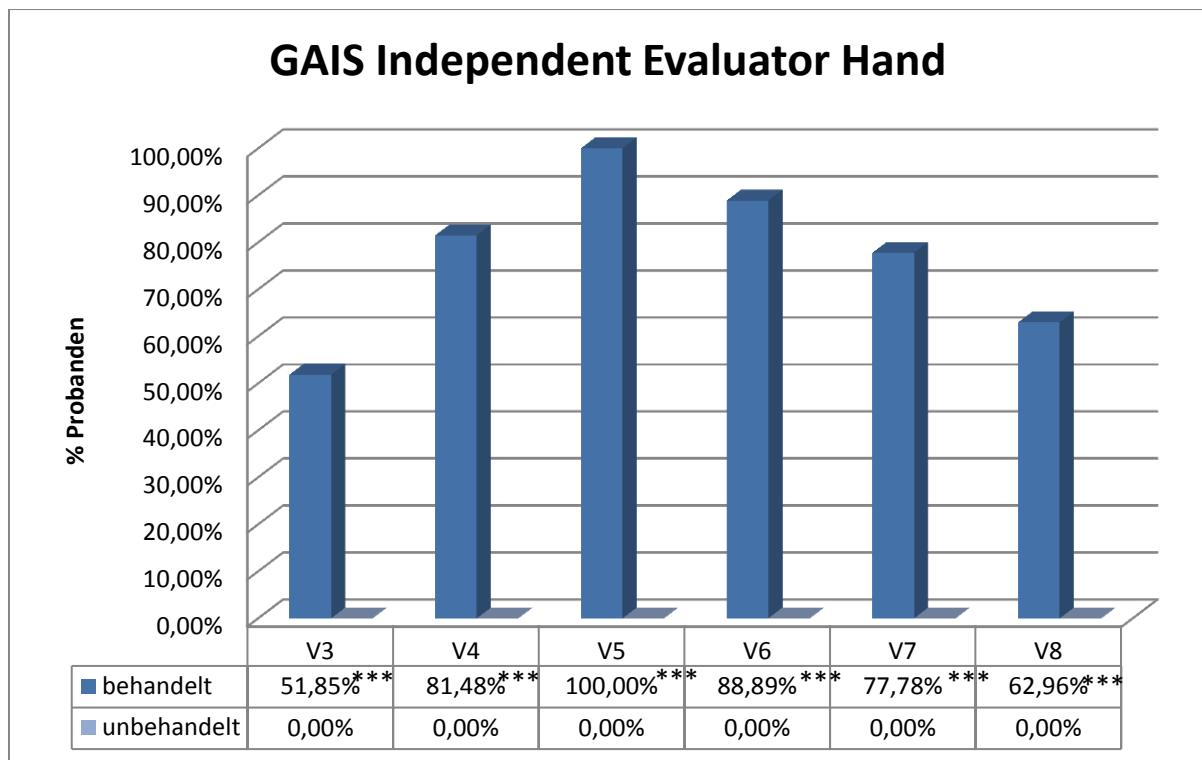


Abbildung 27: Vergleich der relativen Verbesserung des Hauterscheinungsbildes gemäß GAIS an der behandelten und unbehandelten Hand ermittelt durch den verblindeten Evaluator; ***= $p \leq 0,001$

4.5 Fotodokumentation als Basis der GAIS

Die standardisierte Fotografie diente der ästhetischen Beurteilung durch die Probanden selbst und durch den verblindeten Evaluators.

4.5.1 Gesicht

Die in Abbildung 28 bis 33 dargestellten Fotos sind eine Auswahl der Fotodokumentation des behandelten Gesichtsbereichs und zeigen eine visuell erkennbare Verbesserung der behandelten Bereiche im Gesicht.



Abbildung 28: Fotodokumentation der rechten Gesichtshälfte : V2) vor Behandlung; V3) 4 Wochen nach erster Injektion



Abbildung 29: Fotodokumentation der rechten Gesichtshälfte : V2) vor Behandlung; V4) 4 Wochen nach zweiter Injektion

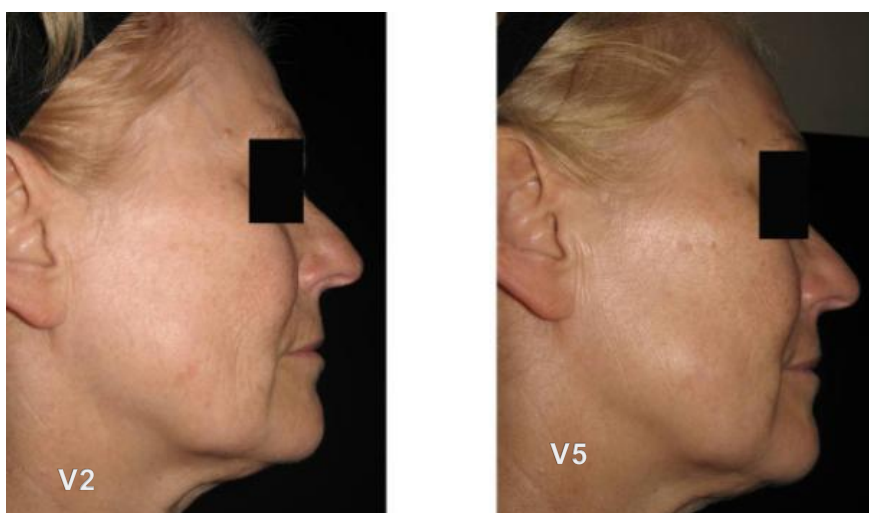


Abbildung 30: Fotodokumentation der rechten Gesichtshälfte : V2) vor Behandlung; V5) 4 Wochen nach dritter Injektion



Abbildung 31: Fotodokumentation des rechten Gesichtshälfte : V2) vor Behandlung; V6) 12 Wochen nach dritter Injektion



Abbildung 32: Fotodokumentation des rechten Gesichtshälfte : V2) vor Behandlung; V7) 20 Wochen nach dritter Injektion



Abbildung 33: Fotodokumentation des rechten Gesichtshälfte : V2) vor Behandlung; V8) 28 Wochen nach dritter Injektion

Abbildung 34 bis 39 zeigt den Vergleich zwischen behandelten und unbehandelten Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum von 36 Wochen.



Abbildung 34: Fotodokumentation an V3, 4 Wochen nach erster Injektion; links: unbehandelt; rechts: behandelt



Abbildung 35: Fotodokumentation an V4, 4 Wochen nach zweiter Injektion; links: unbehandelt; rechts: behandelt



Abbildung 36: Fotodokumentation an V5, 4 Wochen nach dritter Injektion; links: unbehandelt; rechts: behandelt

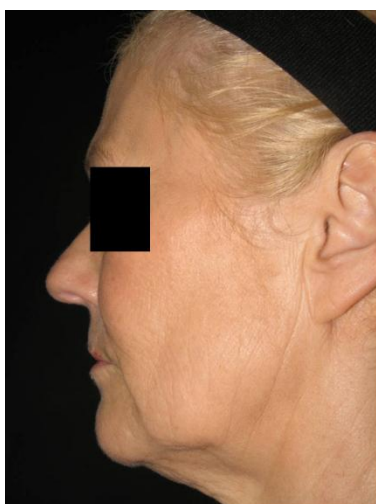


Abbildung 37: Fotodokumentation an V6, 12 Wochen nach letzter Injektion; links: unbehandelt; rechts: behandelt



Abbildung 38: Fotodokumentation an V7, 20 Wochen nach letzter Injektion; links: unbehandelt; rechts: behandelt



Abbildung 39: Fotodokumentation an V8, 28 Wochen nach letzter Injektion; links: unbehandelt; rechts: behandelt

4.5.2 Dekolleté

Fotodokumentation des Dekolletés über den gesamten Studienzeitraum (Abbildung 40- 45). Mittels klinischer Fotodokumentation sind Unterschiede zwischen behandelten Areal (rechts) und unbehandelten Areal(links) visuell nicht zu erkennen.



Abbildung 40: Fotodokumentation des Dekolletés: V2) vor Behandlung; V3) 4 Wochen nach erster Behandlung



Abbildung 41: Fotodokumentation des Dekolletés: V2) vor Behandlung; V4) 4 Wochen nach zweiter Behandlung



Abbildung 42: Fotodokumentation des Dekolletés: V2) vor Behandlung; V5) 4 Wochen nach dritter Behandlung



Abbildung 43: Fotodokumentation des Dekolletés: V2) vor Behandlung; V6) 12 Wochen nach dritter Behandlung



Abbildung 44: Fotodokumentation des Dekolletés: V2) vor Behandlung; V7) 20 Wochen nach dritter Behandlung



Abbildung 45: Fotodokumentation des Dekolletés: V2) vor Behandlung; V8) 28 Wochen nach dritter Behandlung

4.5.3 Hand

Die in den Abbildungen 38 bis 43 dargestellte Auswahl der Fotodokumentation zeigt eine behandelte Hand über den gesamten Studienverlauf. Eine Verbesserung der ästhetischen Erscheinung und der Hautbeschaffenheit ist im Verlauf der Studie visuell wahrzunehmen.



Abbildung 46: Fotodokumentation der Hand: V2) vor Behandlung ; V3) 4 Wochen nach erster Injektion



Abbildung 47: Fotodokumentation der Hand: V2) vor Behandlung ; V4) 4 Wochen nach zweiter Injektion



Abbildung 48: Fotodokumentation der Hand: V2) vor Behandlung ; V5) 4 Wochen nach dritter Injektion



Abbildung 49: Fotodokumentation der Hand: V2) vor Behandlung; V6) 12 Wochen nach dritter Injektion



Abbildung 50: Fotodokumentation der Hand: V2) vor Behandlung ; V7) 20 Wochen nach dritter Injektion



Abbildung 51: Fotodokumentation der Hand: V2) vor Behandlung ; V8) 28 Wochen nach dritter Injektion

Abbildung 52 bis 57 zeigt anhand der klinischen Fotodokumentation den Unterschied zwischen behandelter und unbehandelter Hand.



Abbildung 52: Vergleich unbehandelte Hand (links) vs behandelte Hand (rechts) an Visite 3, 4 Wochen nach erster Injektion



Abbildung 53: Vergleich unbehandelte Hand (links) vs behandelte Hand (rechts) an Visite 4, 4 Wochen nach zweiter Injektion



Abbildung 54: Vergleich unbehandelte Hand (links) vs behandelte Hand (rechts) an Visite 5, 4 Wochen nach dritter Injektion

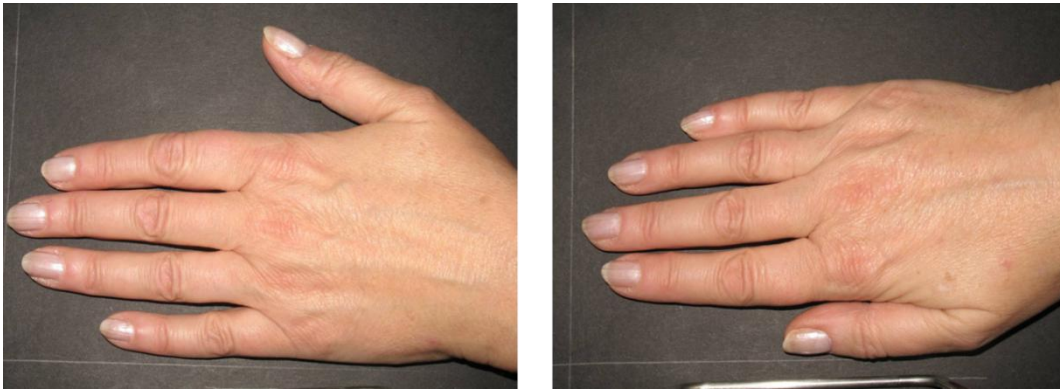


Abbildung 55: Vergleich unbehandelte Hand (links) vs behandelte Hand (rechts) an Visite 6, 12 Wochen nach dritter Injektion



Abbildung 56: Vergleich unbehandelte Hand (links) vs behandelte Hand (rechts) an Visite 7, 20 Wochen nach dritter Injektion



Abbildung 57: Vergleich unbehandelte Hand (links) vs behandelte Hand (rechts) an Visite 8, 28 Wochen nach dritter Injektion

4.6. Verblindetes Live-Rating

Die Ergebnisse des verblindeten Live-Ratings sind in Tabelle 13 und Abbildung 58 dargestellt. Sie umfassen alle drei Behandlungsareale, Gesichtshälfte, Dekolletéhälfte sowie die jeweilige Hand.

Bei 88,89% der Probanden konnte der verblindete Evaluator anhand der verbesserten Hautqualität einen Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Arealen sowohl an Gesicht, Dekolleté und Hand ausmachen. An Visite 5 konnte er bei 2 Probandinnen keinen Unterschied erkennen. Über den gesamten Studienzeitraum konnte bei nur einer Probandin kein Unterschied an allen drei behandelten Arealen ausgemacht werden. Bei 2 Probandinnen wurde die falsche Seite als behandelt definiert.

Tabelle 13: Verblindete Live Evaluation der Hautqualität

Visite	alle Areale zusammengefasst						
	richtige Einschätzung		falsche Einschätzung		kein Unterschied		Anzahl der Probandinnen
	n	%	n	%	n	%	n
V5	23	85,19%	2	7,41%	2	7,41%	27
V6	24	88,89%	2	7,41%	1	3,70%	27
V7	24	88,89%	2	7,41%	1	3,70%	27
V8	24	88,89%	2	7,41%	1	3,70%	27

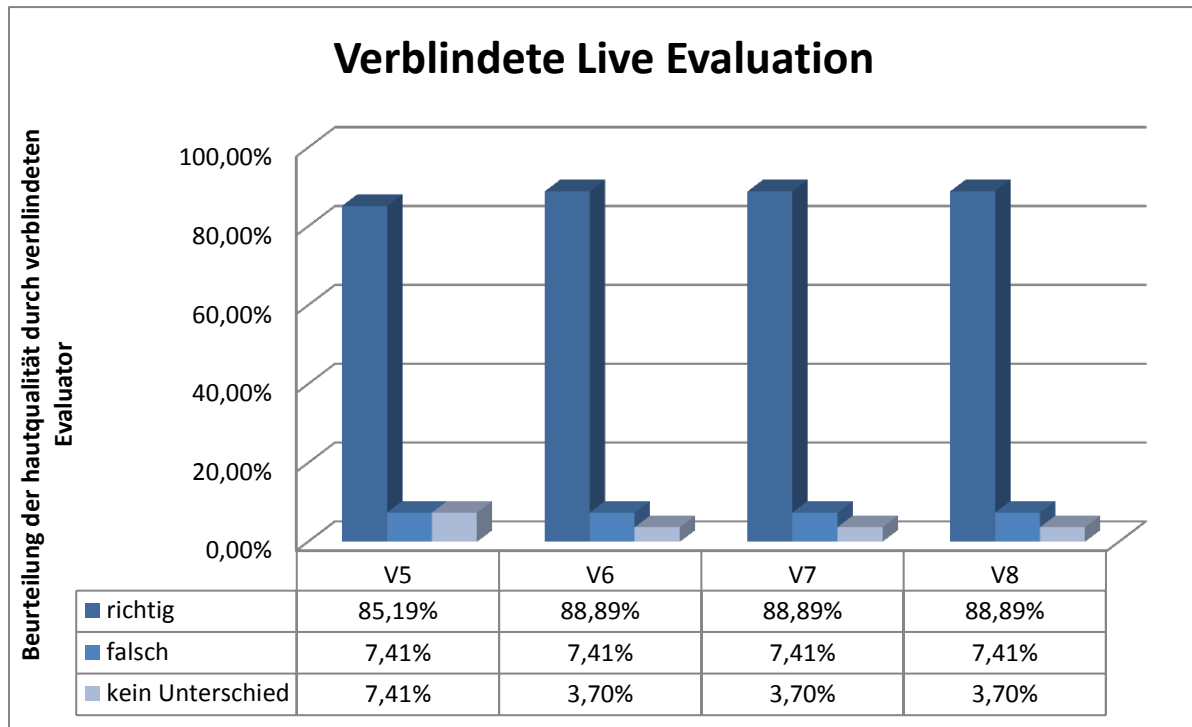


Abbildung 58: Verblindete Live Evaluation aller Areale. Prozentuales Ergebnis

4.7. Auswertung des Patientenfragebogens

4.7.1 Gesicht

Die Auswertung des Patientenfragebogens ergab für das Gesicht keine signifikante Verbesserung hinsichtlich der subjektiv empfundenen Rehydrierung, Elastizität und Weichheit des behandelten Areals (Abbildung 59).

An Visite 5 nahmen 55,58% der Probandinnen die Rehydrierung im behandelten Gesichtsareal als „etwas“ bzw. „viel verbessert“ war, an Visite 6 waren es 59,26%, an Visite 7 55,56% und an Visite 8 immer noch 48,15%.

Das subjektive Empfinden hinsichtlich der Hautelastizität zeigte an Visite 5 eine Verbesserung. Insgesamt 77,78% der Probandinnen gaben an, dass die Elastizität sich im behandelten Gesichtsareal verbessert hätte. An Visite 6 waren es 74,08%, an Visite 7 59,26 und an Visite 8 70,37%

55,55% der Probandinnen gaben 4 Wochen nach der letzten Injektion an, dass sich ihre Haut weicher anfühlt. An Visite 6 waren es 59,26%, an Visite 7 51,85% und an Visite 8 empfanden 66,66% ihre Haut als weicher.

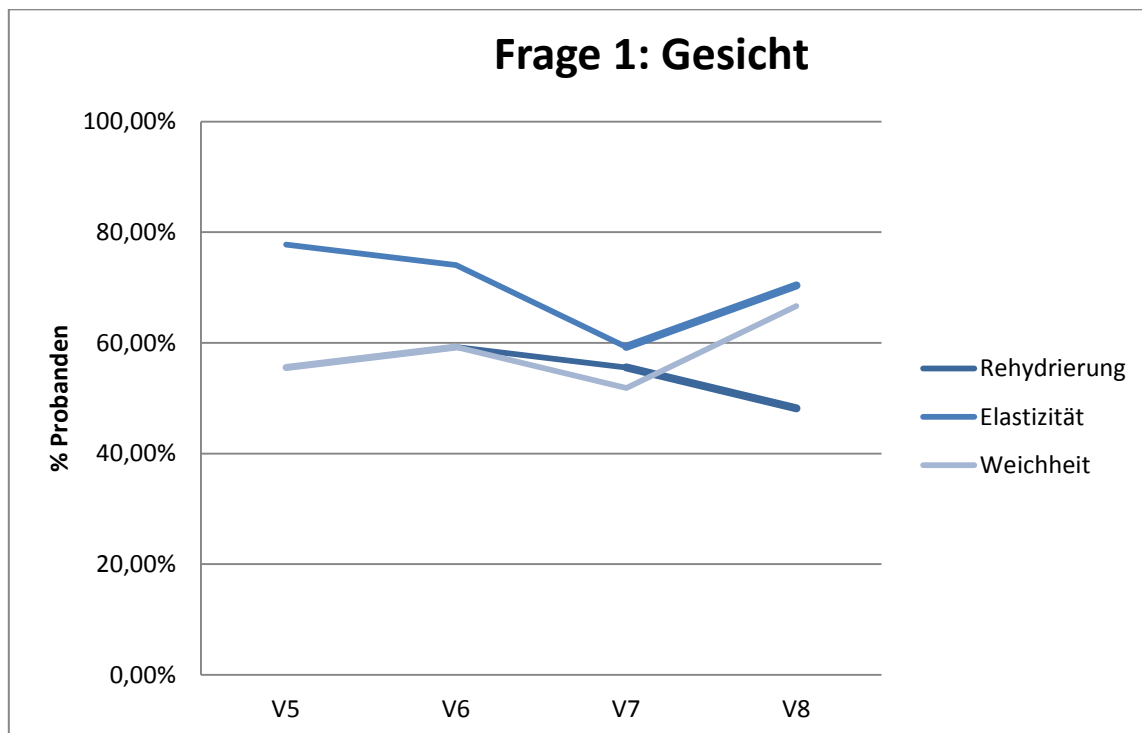


Abbildung 59: Verbesserung der Rehydrierung, Elastizität und Weichheit des behandelten Gesichtsareals

Frage 2 des Patientenfragebogens ergab in der Auswertung eine Verbesserung der subjektiv empfundenen Frische, Verjüngung und Struktur der behandelten Areale (Abbildung 60). Hinsichtlich des Schimmers der Haut konnten keine Verbesserungen festgestellt werden.

37,03% der Probanden gaben an Visite 5 an, eine Verbesserung hinsichtlich des Schimmers der Haut zu erkennen. An Visite 6 waren es 40,74%, an Visite 7 37,03% und an Visite 8 gaben 48,15% der Probanden an, dass der Schimmer der Haut „etwas“ bzw. „viel besser“ sei.

Die Frische wurde von 77,78% der Probandinnen 4 Wochen nach Behandlung als „etwas“ bzw. „viel besser“ wahrgenommen. An Visite 6 gaben 62,97%, an Visite 7 55,55% sowie an Visite 8 55,56% an, die behandelte Haut als frischer zu empfinden. 70,37% gaben an Visite 5 eine Verbesserung hinsichtlich der Verjüngung der Haut im behandelten Gesichtsareal wahrzunehmen, an Visite 6 70,37%, an Visite 7 48,15% und an Visite 8 62,96%.

Eine subjektive Verbesserung war auch hinsichtlich der Struktur der Haut festzustellen. 77,78% gaben 4 Wochen nach der letzten Behandlung an, dass die Struktur „etwas“, bzw. „viel besser“ sei; an den Visiten 6, 7 und 8 waren es 66,67%, 51,85% sowie 74,07%.

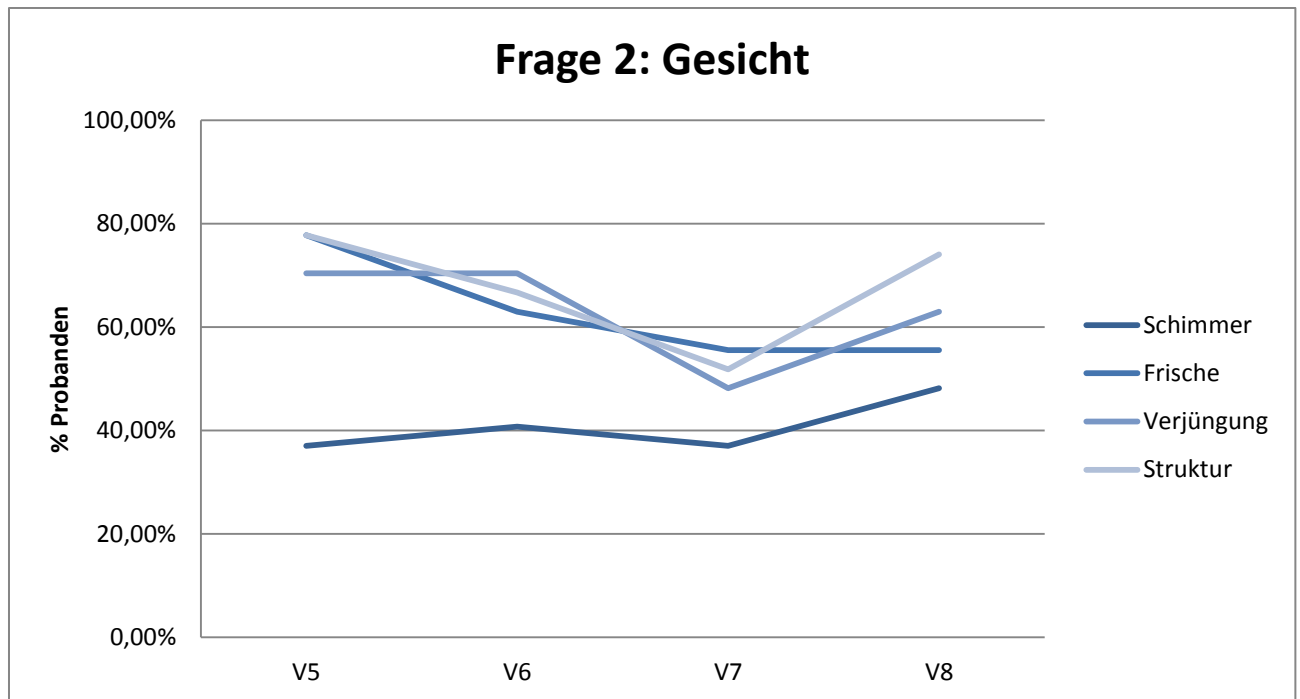


Abbildung 60: Verbesserung des Schimmers, der Frische, der Verjüngung und der Struktur an dem behandelten Gesichtsareal gemäß Patientenfragebogen

Frage 5 des Patientenfragebogens diente zur Ermittlung der Zufriedenheit hinsichtlich der Hautqualität. 85,19% der Probandinnen waren 4 Wochen nach der letzten Injektion mit ihrer Haut „zufrieden“ bzw. „sehr zufrieden“ (Abbildung 61). An Visite gaben 66,66% an zufrieden zu sein, an Visite 7 51,85% und an Visite 8 59,26%

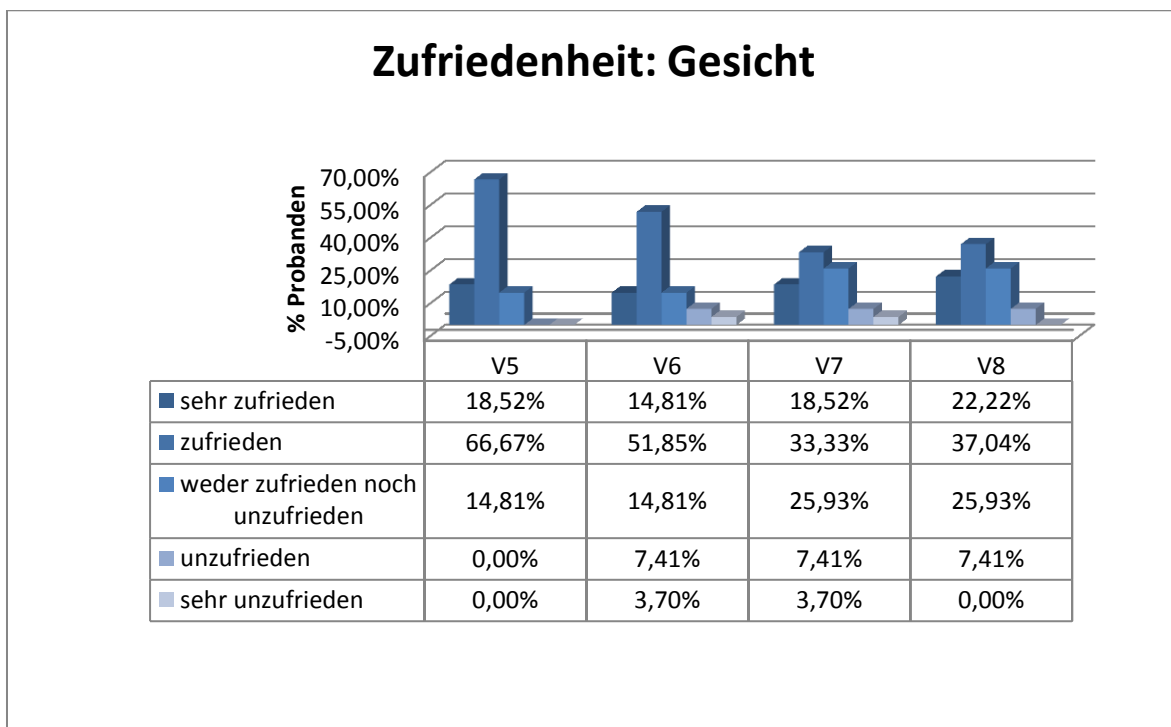


Abbildung 61: Angaben nach Zufriedenheit mit der Hautqualität im behandelten Gesichtsareal

4.7.2 Dekolleté

Die Auswertung des Patientenfragebogens bezogen auf das Dekolleté ergab durchschnittlich keine Änderung hinsichtlich der einzelnen Parameter. Zu keinem Zeitpunkt wurde eine Verschlechterung angegeben (Abbildung 62).

An allen 4 Visiten gaben mehr als die Hälfte der Probandinnen an, dass die Hautqualität in Bezug auf die Rehydrierung unverändert sei.

Hinsichtlich der Elastizität gaben mehr als die Hälfte der Probandinnen an allen 4 Visiten an, keine Veränderung zu bemerken.

An Visite 5 gaben 40,74% der Probandinnen an, dass die Haut „etwas weicher“ sei, als vor der Behandlung, 55,56% konnten keine Veränderung feststellen. An den Visiten 6,7 und 8 gaben 33,33%, bzw. 25,93% und 33,33% an, dass die Haut etwas bzw. „viel weicher“ im behandelten Areal sei.

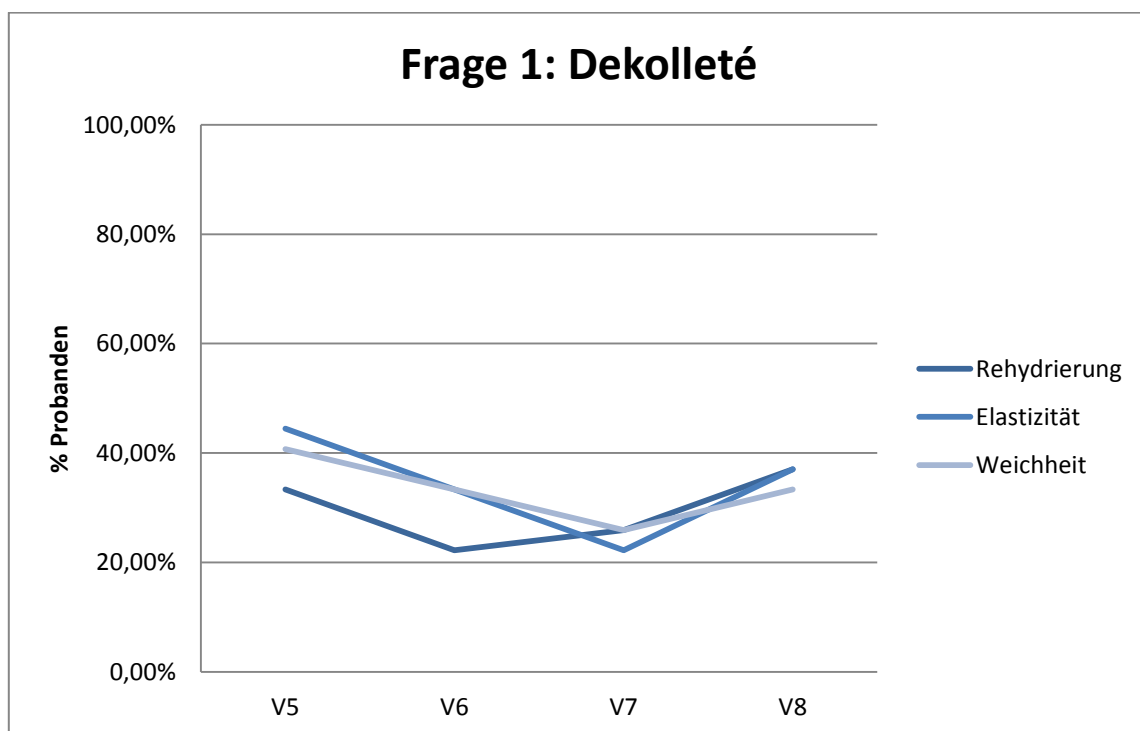


Abbildung 62: Verbesserung der Rehydrierung, der Elastizität und der Weichheit am behandelten Areal im Dekolleté

Die statistische Auswertung der Frage 2, bezogen auf das Empfinden der Haut nach der Behandlung, ergab keine Unterschiede. Alle 4 Parameter wurden durchschnittlich als unverändert empfunden (Abbildung 63).

25,93% nahmen 4 Wochen nach Injektion eine Verbesserung wahr. 12 Wochen nach letzter Injektion konnten 18,52% eine Verbesserung feststellen, an V7 und V8 waren es 22,22%

In Bezug auf die Frische gaben an Visite 5 33,33% der Probandinnen an, dass sich die Haut etwas verbessert habe. 66,67% konnten keine Veränderung feststellen. An den folgenden Visiten 6, 7 und 8 waren es 66,67%, 59,26% und 62,96% der Probandinnen, die keine Veränderung feststellen konnten. Eine Verbesserung stellten 25,92%, 22,22 sowie 25,92% der Probandinnen fest.

Einen verjüngenden Effekt konnten am Dekolleté an den jeweiligen Visiten 22,22%, 25,92%, 18,51% und 25,92% der Probanden feststellen. Alle anderen konnten visuell keine verjüngenden Effekte am Dekolleté ausmachen.

Hinsichtlich der Struktur der behandelten Haut im Dekolleté wurde an den Visiten 5, 6, 7 und 8 von 22,22%, 29,63%, 29,63% sowie 37,04% eine Verbesserung durch die Probandinnen wahrgenommen. An den Visiten 5 und 6 konnten jeweils 62,96% der Probanden keine Änderung in der Struktur der Haut erkennen, an den Visiten 7 und 8 waren es 44,44% bzw. 51,85%.

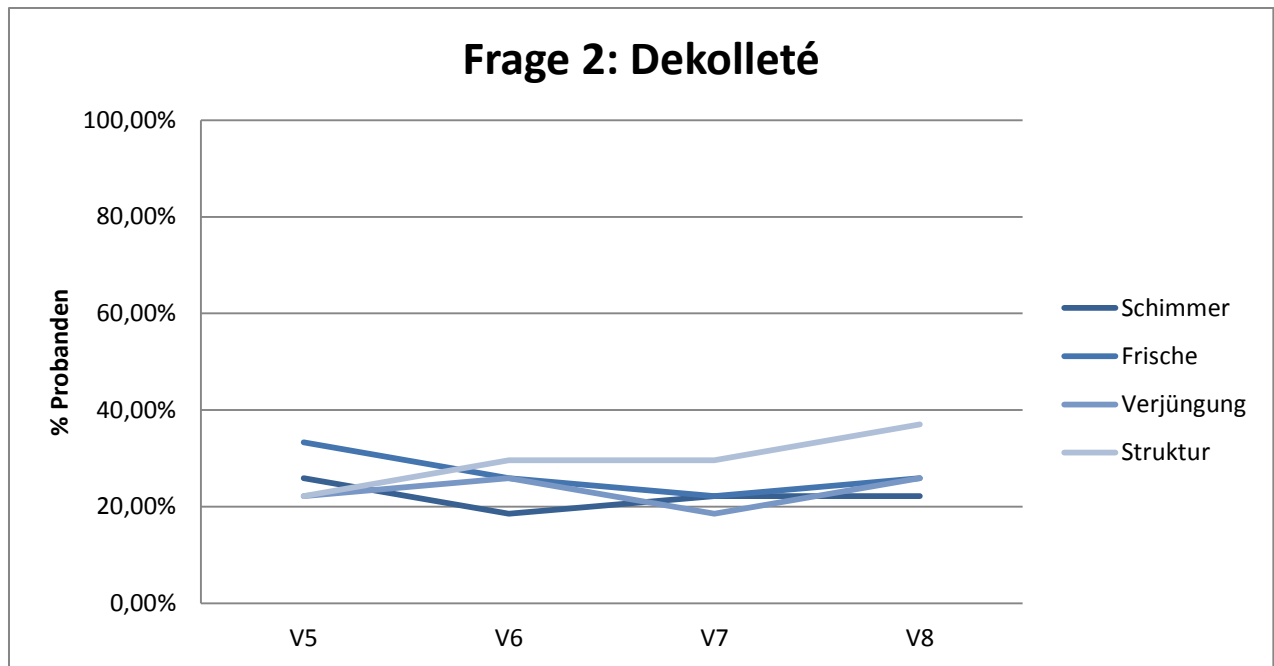


Abbildung 63: Verbesserung der Hautqualität des Behandelten Areals am Dekolleté hinsichtlich Schimmer, Frische, Verjüngung und Struktur

Abbildung 64 Auswertung der Probandenzufriedenheit hinsichtlich der Hautqualität im behandelten Areal im Vergleich zur Zufriedenheit vor der Behandlung. Durchschnittlich gab mehr als die Hälfte der Probanden an, „weder zufrieden noch unzufrieden“ mit Haut am Dekolleté nach der Behandlung zu sein.

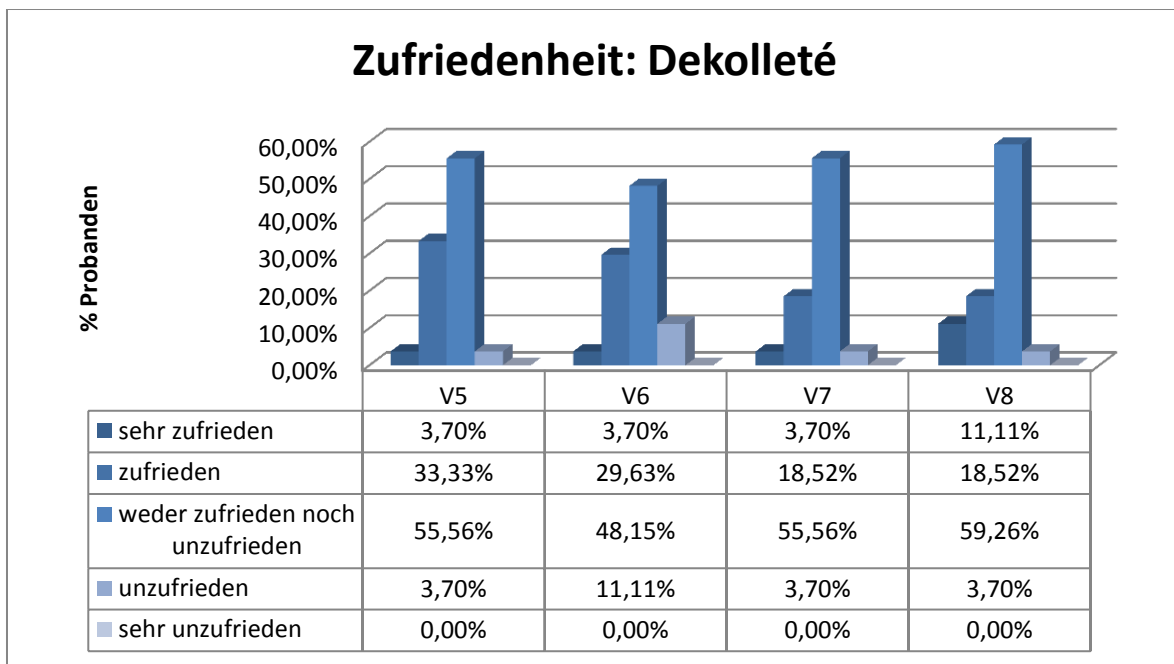


Abbildung 64: Subjektive Zufriedenheit der Probanden hinsichtlich der Hautqualität im behandelten Areal des Dekolletés

4.7.3 Hand

Die Auswertung der Fragebögen bezogen auf die Haut an der behandelten Hand ergab eine durchschnittliche Verbesserung hinsichtlich der Hautqualität. Die Probanden waren mit der Behandlung an der Hand zufrieden.

An Visite 5 4 Wochen nach der letzten Behandlung gaben 55,56% der Probanden an, dass sich die Rehydrierung an der behandelten Hand verbessert hätte (Abbildung 65). An den Visiten 6,7, und 8 waren es jeweils 66,66% bzw. 51,85% sowie 59,26%. „Keine Veränderung“ bemerkten an den Visiten 5 40,74%, 6 33,33%, 7 29,63% und 8 25,93%.

Eine Verbesserung der Elastizität konnten 62,97% an Visite 5 feststellen. An Visite 6 waren es 66,67%, an Visite 7 51,85% und an Visite 8 59,26%. Keine Veränderung stellten durchschnittlich ein Drittel der Probandinnen an allen 4 Visiten fest.

In Bezug auf die Weichheit der behandelten Hand gaben durchschnittlich zwei Drittel der Probanden an, eine Verbesserung festzustellen. An Visite 5 waren es 66,67%, an Visite 6 59,26%, an Visite 7 48,15% und an Visite 8 62,97%.

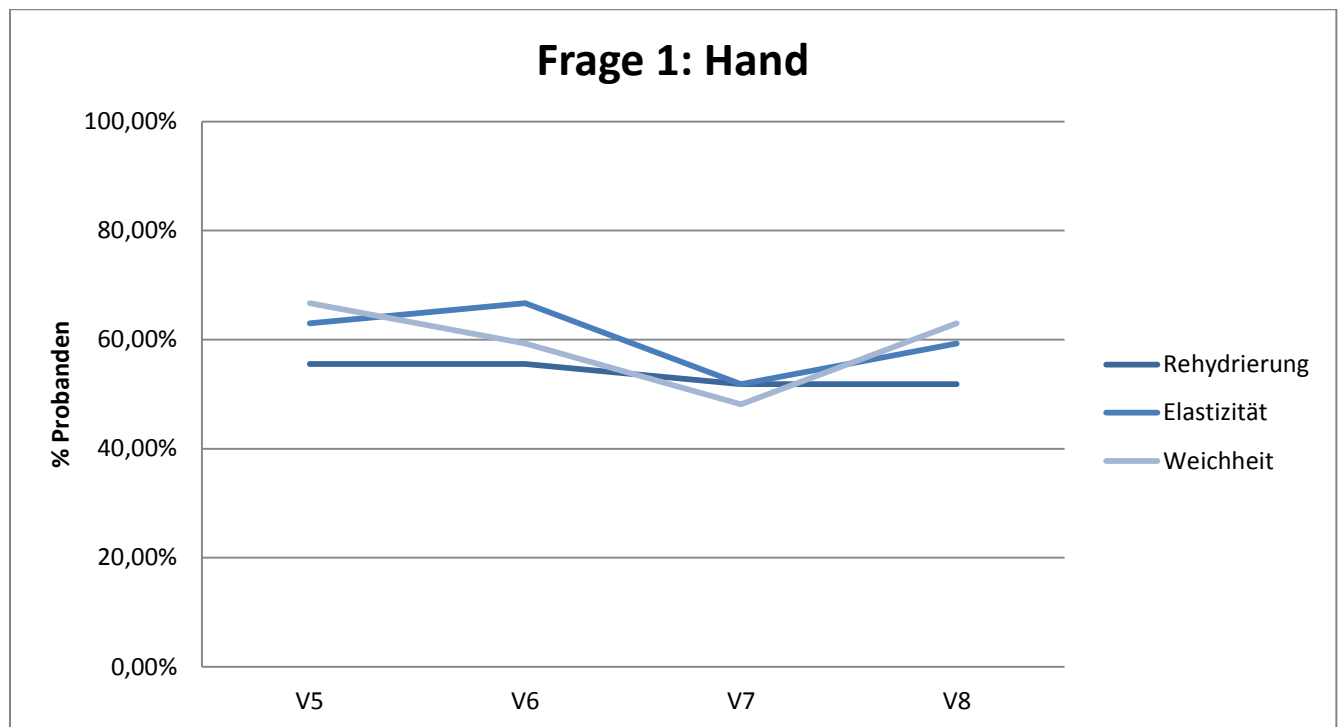


Abbildung 65: Verbesserung der Hautqualität an der behandelten Hand hinsichtlich Rehydrierung, Elastizität und Weichheit

Die Auswertung der Frage 2 des Probandenfragebogens in Bezug auf das äußere Erscheinungsbild der behandelten Haut an der Hand ergab eine Verbesserung der Parameter Schimmer, Frische, Verjüngung und Struktur (Abbildung 66).

An Visite 5 und 6 gaben 40,74% bzw. 25,93% der Probandinnen an eine Verbesserung hinsichtlich des Schimmers festzustellen, an Visite 7 waren es 37,04% und an Visite 8 48,14%.

Die Auswertung des Fragebogens ergab in Bezug auf die Frische, dass an Visite 5 59,26% der Probandinnen, an Visite 6 44,44%, an Visite 7 48,15% und an Visite 8 51,85% angaben eine Verbesserung im Aussehen der behandelten Hand feststellen zu können. Zu keinem Zeitpunkt wurde eine Verschlechterung durch die Probandinnen angegeben.

Die Hälfte der Probandinnen gab durchschnittlich an allen Visiten an, eine Verbesserung hinsichtlich der Verjüngung im Erscheinen der behandelten Haut an der Hand wahrnehmen zu können. An Visite 5, 4 Wochen nach der letzten Behandlung, waren es 51,85%, weitere 8 Wochen später an Visite 6 48,14% der Probanden, an Visite 7 48,15% und an der letzten Visite 59,26%.

Durchschnittlich 60% der Probanden konnten eine Verbesserung in der Struktur der behandelten Hand feststellen. An Visite 5 waren es 70,37%, an Visite 6 55,55%, an Visite 7 59,26% und an Visite 8 59,26%.

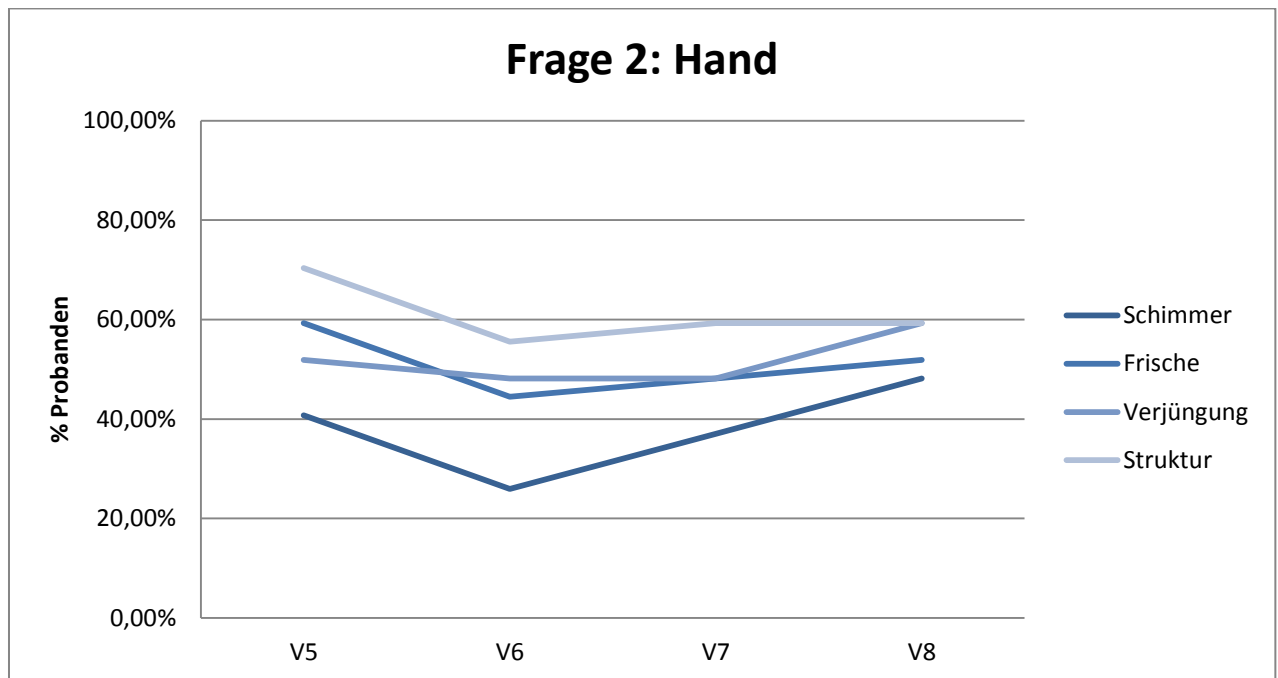


Abbildung 66: Verbesserung der Hautqualität an der Hand in Bezug auf Schimmer, Frische, Verjüngung und Struktur

Die Frage nach der Zufriedenheit mit der Haut an der behandelten Hand wurde von den Probanden positiv bewertet (Abbildung 67). 4 Wochen nach der letzten Behandlung waren 62,96% der Probanden zufrieden mit ihrer Haut. An Visite 6 waren es 51,85%, an Visite 7 ebenfalls 51,85% und an Visite 8 noch 48,15%.

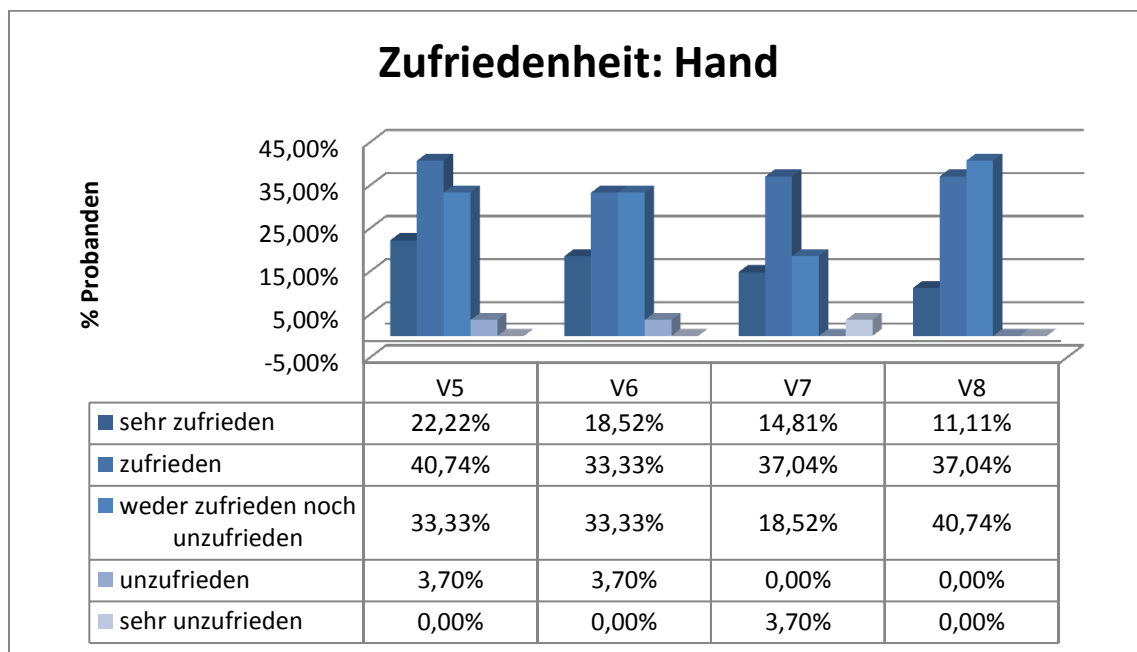


Abbildung 67: Zufriedenheit der Probanden mit der Haut an der behandelten Hand

4.8. Biophysikalische Messverfahren

Die Auswertung der biophysikalischen Messverfahren erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Arealen.

4.8.1 Elastizitätsparameter der Haut

Die Auswertung der einzelnen Messparameter des Cutometers ergab zu keinem Zeitpunkt einen Unterschied zum nicht behandelten Areal. Die Unterschiede, im Vergleich zur Ausgangsmessung, waren ebenfalls in allen Parametern nicht relevant. Zu keinem Zeitpunkt waren die Messergebnisse im Vergleich zum Ausgangswert signifikant (s. Anhang). Die Abbildung 68 zeigt beispielhaft den Verlauf der Parameter über den gesamten Studienzeitraum.

Sowohl im Gesicht, am Dekolleté als auch an der Hand konnten in den durch NASHA™ behandelten Arealen zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied in den Elastizitätsparametern in der statistischen Auswertung ermittelt werden. Ein Unterschied zwischen behandelten und nicht behandelten Areal konnte mittels Cutometrie nicht festgestellt werden.

Ferner konnte die gemessenen Daten von V8 nicht mit in die Auswertung einfließen. Nach einer Umstellung des Cutometerparameter waren die ermittelten Daten von V8 nicht mehr kompatibel mit den an den anderen Visiten erhobenen Daten.

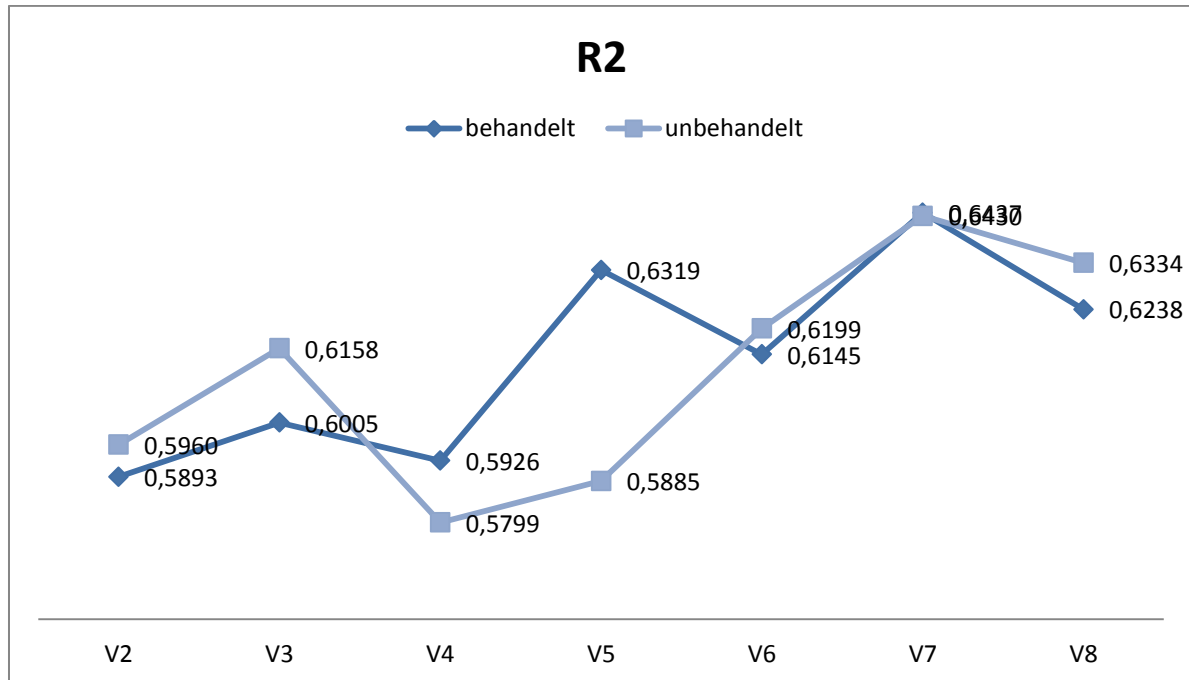


Abbildung 68: Veränderung der Gesamtelastizität (R2) des behandelten Gesichtsareals über den gesamten Studienzeitraum

4.8.2. Hautrauigkeit

Die Auswertung der SELS Parameter (Surface Evaluation of living Skin) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Areal (s. Anhang). Abbildung 69 stellt beispielhaft für alle Parameter den Verlauf des Parameters R2 über den gesamten Studienzeitraum dar.

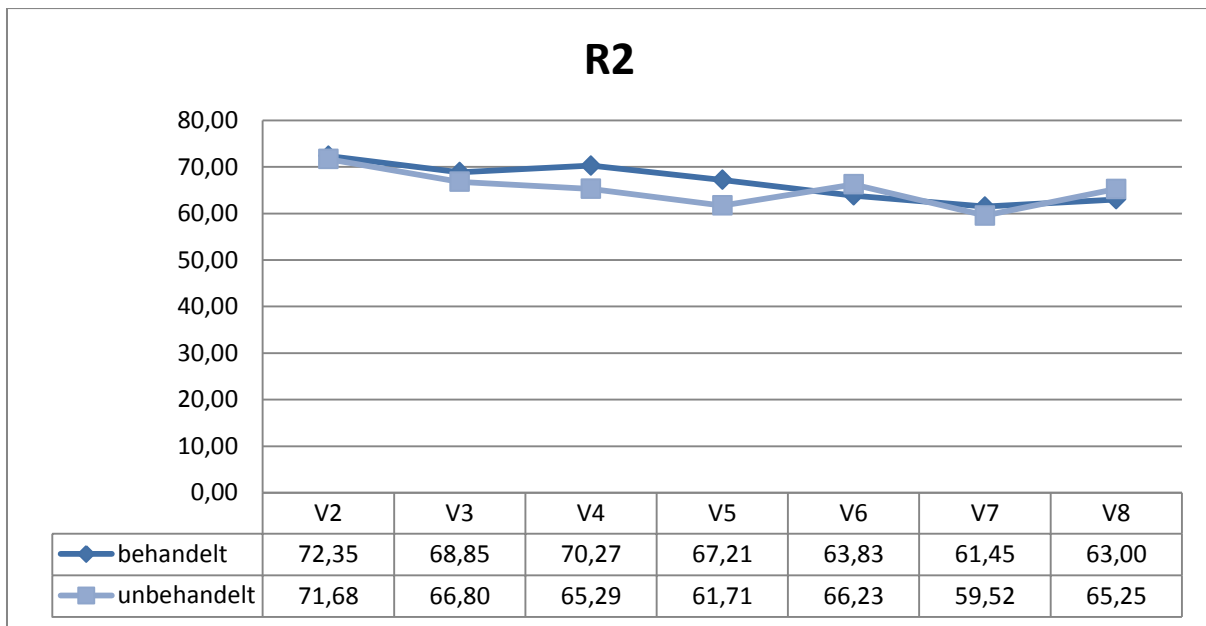


Abbildung 69: Maximale Rauhtiefe des behandelten Gesichtsareals über den gesamten Studienzeitraum

4.9. Patiententagebücher

Die Probandinnen wurden gebeten, ein Tagebuch 14 Tage lang nach Injektion zu führen, um eventuelle Nebenwirkungen zu dokumentieren. Wölbungen sowie leichte Schwellungen wurden insbesondere im Gesicht beobachtet. 74% bis 80% gaben an Rötungen in den Behandlungsarealen direkt nach der ersten Injektion zu haben.

Einen Tag nach Injektion nahmen durchschnittlich 60% bis 80% ein Brennen in den Behandlungsarealen wahr. Nach Auswertung der Tagebücher war festzustellen, dass das Brennen der Injektionsareale im Vergleich zu Rötungen länger anhielt.

5 Probandinnen gaben an, 14 Tage nach Injektion im Gesicht Nebenwirkungen wie Brennen, Knötchen, Rötungen oder Schwellungen wahrzunehmen. Bei drei Probandinnen persistierten an der Hand Knötchen und Brennen über den Zeitraum von 14 Tage und bei einer Probandin an der Hand.

Die Abbildungen 70 bis 72 zeigen die Auswertung der Patiententagebücher an den Behandlungsarealen an Gesicht, Dekolleté und Hand.

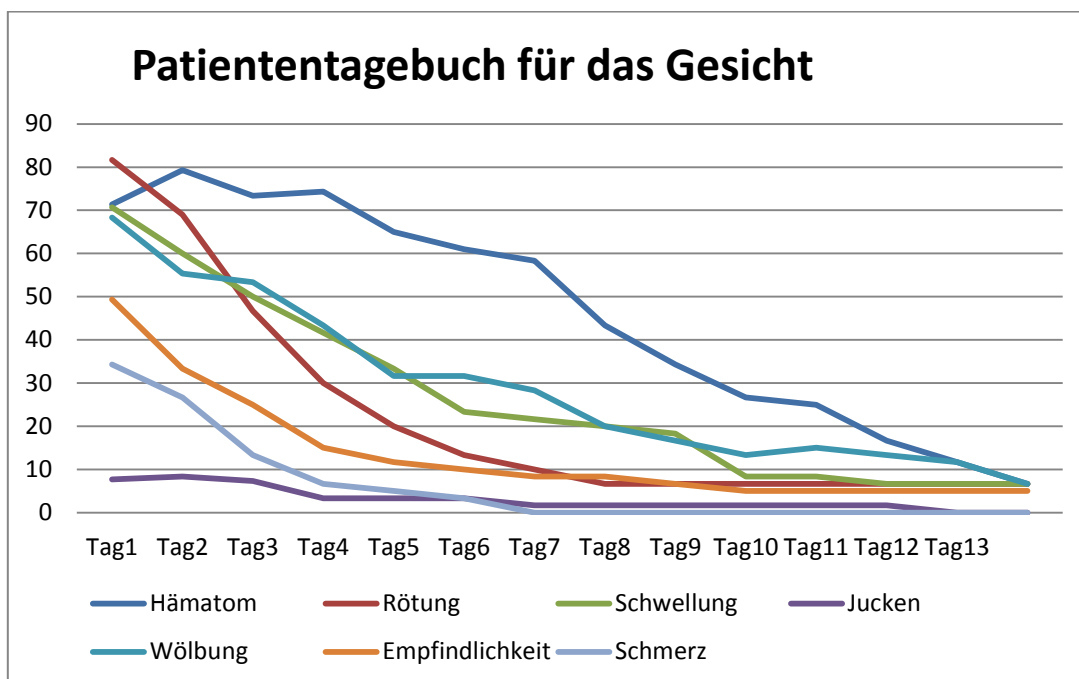


Abbildung 70: Relative Angaben der Probandinnen an Nebenwirkungen nach Injektion mit NASHA™ im Gesicht

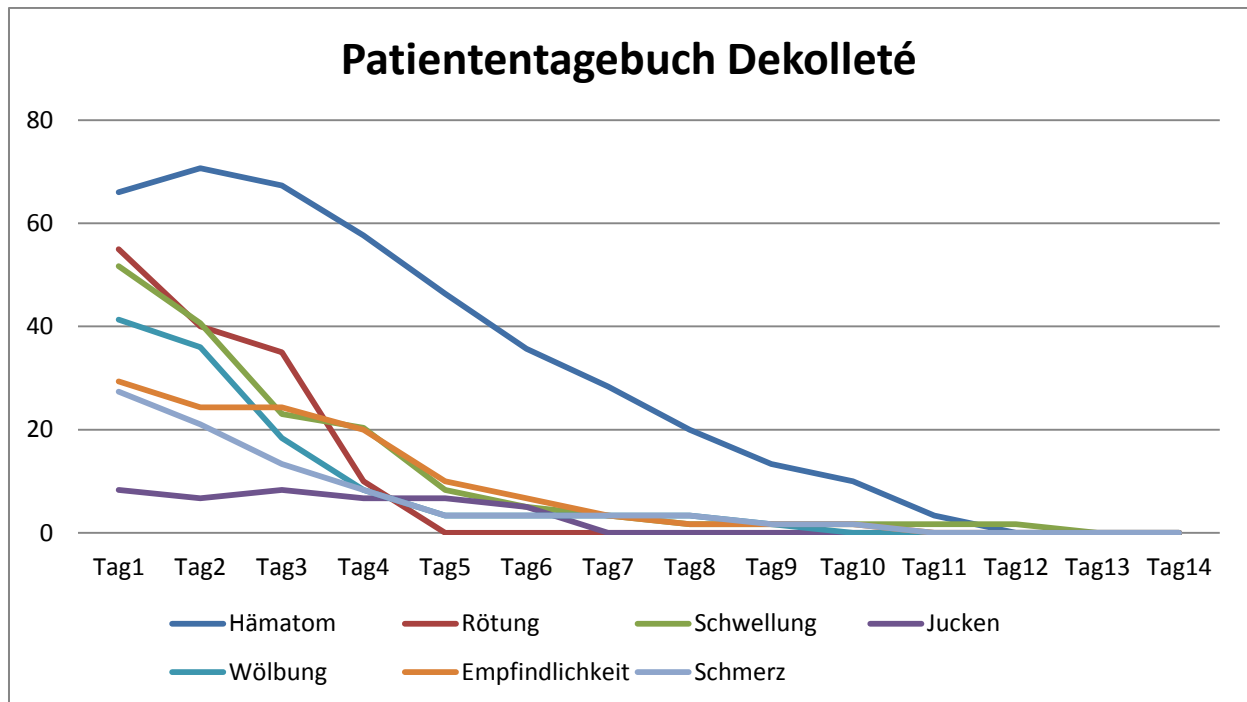


Abbildung 71: Relative Angaben der Probandinnen an Nebenwirkungen nach Injektion mit NASHA™ im Dekolleté

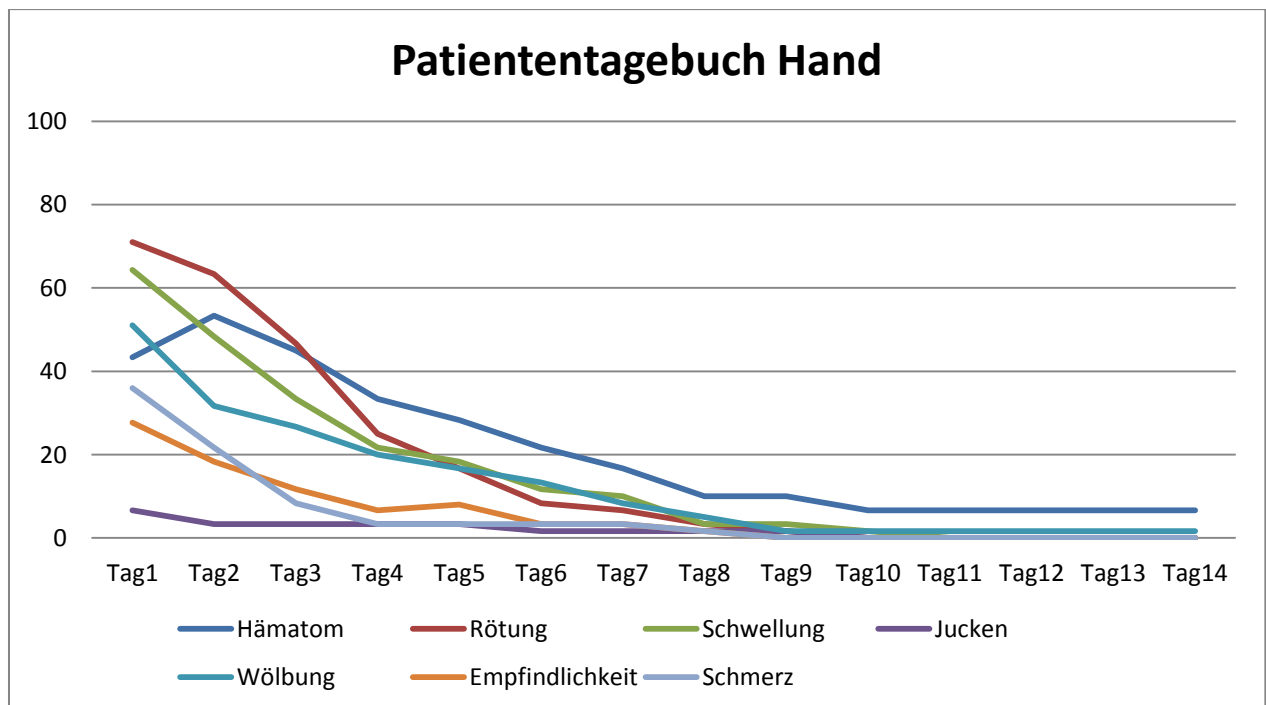


Abbildung 72: Relative Angaben der Probandinnen an Nebenwirkungen nach Injektion mit NASHA™ an der Hand

4.10 AEs und SAEs

Zur Evaluierung der Sicherheit wurden alle unerwünschten Ereignisse sofort dokumentiert. Die unerwünschten Ereignisse folgen, wie eingangs beschrieben, der Deklaration von Helsinki. Insgesamt wurden 14 unerwünschte Ereignisse dokumentiert, wobei eins als schwer definiert war und mit einem stationären Aufenthalt verbunden war (Tab. 14). Ein unerwünschtes Ereignis war studienspezifisch. Die Probandin hatte über einen Zeitraum von 12 Wochen an den drei Behandlungsarealen numulläre Beulen.

Tabelle 14: Zusammenfassung aller dokumentierten unerwünschten Ereignisse

	Anzahl der Probandinnen		Anzahl der Ergebnisse
	n	%	n
aufgezeichnete AEs	14	46,7	26
SAEs	1	3,3	1
AEs bedingt durch Studienmedikation / Injektion	1	3,3	1
davon SAEs	0	0	0
nicht Studienbedingte AEs	13	43,3	23
davon SAEs	1	3,3	1
Probandinnen ohne AEs	16	53,3	

5. Diskussion

In unserer heutigen alternden Gesellschaft werden immer häufiger ärztliche und nichtärztliche Interventionen zur Erhaltung eines jünger wirkenden äußeren Erscheinungsbildes wahrgenommen. Die zunehmende Akzeptanz bei mobilen und gesunden Menschen im mittleren und höheren Alter resultiert in einer Diskrepanz zwischen einem jünger erlebten Lebensgefühl und dem gleichzeitig unvermeidlich alternden Körper. Insbesondere an der Haut sind Alterserscheinungen wie Fältchen und der Verlust von Fett- und stützendem Bindegewebe in Form von Substanzdefekten sichtbar. Dabei ist der Wunsch nach einem ewigen jugendlichen Äußeren so alt wie die Menschheit selbst. Bereits bei den alten Ägyptern, im antiken Rom oder Griechenland, war ein jugendlicher Körper ebenso begehrt wie heute [76]. Minimalinvasive Verfahren wie der Einsatz von Botulinumtoxin A zur Faltenbehandlung, aber auch ablative und nicht ablative Laserbehandlungen sowie chemische Peelings, erfreuen sich einer großen Beliebtheit. Eine besondere Rolle im Bereich der minimalinvasiven Verfahren nehmen die sogenannten Dermalfiller ein. Nach dem Einsatz von bovinem Kollagen hat sich Hyaluronsäure in den letzten zwei Jahrzehnten als Mittel der Wahl durchsetzen können. Nicht zuletzt, da Hyaluronsäure ein wichtiger physiologischer Bestandteil der extrazellulären Matrix der gesunden Haut darstellt und somit die Gefahr einer allergischen Reaktion sehr gering gehalten ist.

Hyaluronsäure ist ein ubiquitär vorkommendes Polysaccharid, das sich durch eine hohe Wasserlöslichkeit bzw. durch ein hohes Wasserbindungsvermögen auszeichnet und essentiell für die kutane Hydrationshomöostase ist [11, 77]. Ferner nimmt HS eine gewichtige Rolle für Zellwachstum, Zellmigration und Zellmobilität, beim Aufbau der extrazellulären Matrix sowie für die selektive Diffusion verschiedener Stoffe im Gewebe ein und zählt zu den körpereigenen, nicht enzymatischen antioxidativen Schutzmechanismen [35, 78, 79]. Neben den genannten biochemischen Eigenschaften verdankt HS ihren Einsatz in der ästhetischen Dermatologie insbesondere aufgrund der Stimulation der Fibroblastenaktivität und der Fibroblastenproliferation mit einer verbundenen erhöhten Biosynthese von Kollagen und weiteren extrazellulären Bestandteilen [35].

Dem Markt steht heute eine Vielzahl an hyaluronsäurehaltigen Füllmaterialien zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihrer Struktur, der Partikelgröße, ihres Aufbaus und im Quervernetzungsgrad unterscheiden. Durch die Quervernetzung wird HS stark modifiziert, was eine Abweichung der natürlichen Form mit sich bringt. Der Vernetzungsgrad ist bei den verschiedenen zur Verfügung stehenden HS-Präparationen unterschiedlich. Bei der in der vorliegenden Studie verwendeten HS handelt es sich um eine mittels der NASHA™ -Technologie modifizierten HS. Das NASHA™ -Gel hat einen Modifizierungsgrad von ~ 1%, d.h. ein Vernetzungsmolekül pro 100 HS-Disacchariden. Höhere Modifizierungsgrade sind nicht wünschenswert, da so die Biokompatibilität des Produktes eingeschränkt wird und es zu Fremdkörperreaktionen wie beispielsweise Entzündungen oder Granulombildung kommen kann. Im Gegensatz zu anderen dem Markt zur Verfügung stehenden Präparationsfamilien zeichnet sich die NASHA™ Produktreihe durch unterschiedliche Gelpartikelgrößen aus. Somit wird je nach Gewebedichte und Volumengrad eine Vielfalt an Einsatzmöglichkeiten ermöglicht. Der isovolemische Aufbau soll einen über die Zeit konstanteren und länger erhaltenden Behandlungseffekt garantieren [47].

Insbesondere die Rejuvenationsbehandlungen mittels flächiger Mikroinjektionen haben sich in den vergangenen Jahren auch aufgrund zahlreicher wissenschaftlicher Kasuiken und Studien durchsetzen können [57, 77, 80]. Ziel einer flächigen Behandlung mit HS ist die Wiederherstellung der Rehydratation der Haut und eine damit verbundene Wiederherstellung der Hautelastizität und des Hautschimmers. Gemäß aktueller Attraktivitätsforscher stellt eine glatte und faltenlose Haut das wichtigste Einzelmerkmal aller Attraktivitätsmerkmale bei der Frau [76]. Eine gesunde Hauttextur steht für ein starkes Immunsystem. Fink et al konnten in einer randomisierten Studie belegen, dass Hauttextur und Weichheit ein Attraktivitätsmerkmal für Frauen stellt. Je glatter, ebenmäßiger und frischer die Haut, desto attraktiver werden Frauen von ihrem Umfeld wahrgenommen [81, 82, 83]. Furnman et al gehen noch weiter und stellen gemäß Ihrer Evaluationen die These auf, dass Hautalterung in Bezug auf die Attraktivität einer Frau gewichtiger ist, als das klassische Taillen-Hüft-Verhältnis, welches bisher bei der Partnerwahl im Bereich Attraktivitätsforschung als wichtigster Aspekt galt [84].

Demnach geht Hautalterung und der integrierte Verlust an Elastizität, Minderung des Turgors und Faltenbildung mit einem Verlust an Attraktivität einher. Da HS ein enormer Wasserspeicher ist, eignet sie sich hervorragend, um den genannten Zeichen der Hautalterung entgegen zu wirken.

Um ein optimales Ergebnis einer Rejuvenationsbehandlung zu erzielen, ist neben der richtigen Technik die gleichmäßige Dosierung von HS von enormer Wichtigkeit. Das in der vorliegenden Arbeit eingesetzte Injektorsystem soll dem Therapeuten die Behandlung empfindlicher Stellen mit dünner Haut, wie beispielsweise Hals, Dekolleté und Hände, vereinfachen. Eine zielgenaue Positionierung der Nadel in der gewünschten Tiefe und eine kontrollierte Dosierung von 10µl soll die Gefahr einer Überkorrektur mindern und das Behandlungsergebnis auch über große Hautbereiche gewährleisten [85]. Injektorsysteme finden sich seit ca. 2 Jahren vermehrt im Bereich minimal invasiver Verfahren. Die zunehmende Nachfrage und die stetige Forschung gehen mit der Suche nach dem bestmöglichen Füllmaterial und dem optimalen Injektionsverfahren einher.

In der vorliegenden Studie wurde das Handling des Injektorsystems durch den Investigator positiv bewertet. Zu keinem Zeitpunkt des Injektionsintervalls ergaben sich technische Probleme. Das Injektionsvolumen betrug im behandelten Gesichtsareal durchschnittlich 1,5ml, an den jeweils behandelten Händen 1,0ml und an der gemäß Randomplan behandelten Dekolletéhälfte 1,5ml.

2007 haben Kerscher et al in einer 24wöchigen monozentrischen, prospektiven Pilotstudie die Wirksamkeit einer flächigen mikropunktuellen Injektion mit NASHA™ evaluiert. Nach dreimaliger Injektion in einem 4wochen Rhythmus kam es zu einer signifikanten Verbesserung des äußeren Erscheinungsbildes und zu einer Optimierung der Hautbeschaffenheit [49]. Die Evaluation der Effekte erfolgte 4, 8 und 12 Wochen nach letzter Injektion mittels Cutomertie, Visioscan und Patientenfragebogen.

Williams et al. konnten in einem prospektiven, randomisierten Halbseitenvergleich nach 3maliger, flächiger Mikroinjektion mit NASHA™ an der Hand, eine ästhetische Verbesserung der Haut dokumentieren [86].

Die Auswertung der vorliegenden Daten ergab ebenfalls eine signifikante ästhetische Verbesserung aller behandelten Areale im Vergleich zu den unbehandelten kontralateralen Seiten.

40% der Probandinnen stellten bereits nach der ersten Behandlung eine ästhetische Verbesserung im Behandlungsareal des Gesichtes gemäß GAIS fest. 4 Wochen nach der 3. Behandlung war bei 96% der Probandinnen das behandelte Gesichtsareal „verbessert“ bzw. „sehr verbessert“. An Visite 8, 28 Wochen nach der letzten Injektion, nahmen 68% der Probandinnen immer noch eine ästhetische Verbesserung gegenüber dem Ausgangszustand der Haut wahr. Das unbehandelte Gesichtsareal war gegenüber dem unbehandelten über den gesamten Studienzeitraum signifikant verbessert ($p \leq 0,001$).

Die Behandlung an der Hand führte ebenfalls zu einem signifikant verbesserten Ergebnis gemäß GAIS über den gesamten Beobachtungszeitraum ($p \leq 0,001$). An Visite 4 nahmen 69,23% der Probandinnen und an Visite 5 73,08% eine ästhetische Verbesserung der behandelten Hand wahr. 20 bzw. 28 Wochen nach der letzten Injektion konnten 65,39% eine Verbesserung feststellen. Auch am Dekolleté führte die Rejuvenationsbehandlung mit NASHA™ zu einer subjektiv empfundenen Verbesserung des Hauterscheinungsbildes gemäß GAIS. Wie an den anderen Hautarealen unterschieden sich auch am Dekolleté behandelte und unbehandelte Areale abgesehen von V8 an allen Untersuchungsterminen signifikant ($p < 0,05$).

Die subjektive Bewertung des ästhetischen Ergebnisses stimmt mit der objektiven Bewertung des verblindeten, unabhängigen Bewerter überein. Alle Areale waren gemäß GAIS verbessert. Zu keinem Zeitpunkt wurde das unbehandelte Areal als verbessert eingestuft. Auch bei der Abschlussvisite, 28 Wochen nach der letzten Injektion, war eine objektive ästhetische Verbesserung der Areale festzustellen. Die Verbesserungen in den behandelten Arealen waren an allen Untersuchungsterminen signifikant gegenüber den unbehandelten Arealen ($p < 0,05$ / $p \leq 0,001$).

Die vorliegenden Ergebnisse und die Auswertung des verblindeten Liveratings, bei dem der Rater zu durchschnittlich 80% über den gesamten Studienzeitraum anhand einer verbesserten Hautqualität, das behandelte vom unbehandelten Areal unterscheiden konnte, lassen darauf schließen, dass die dreimalige Injektion mit NASHA™-Gel zu einem äußeren ästhetisch optimierten Ergebnis führt.

Zieht man die Ergebnisse einer ersten Studie von Anders Strand hinzu, werden die Daten von den vorliegenden Ergebnissen bestätigt [87]. In dem randomisierten Halbseitenvergleich wurden 30 hautgesunde Frauen an einer Seite des Gesichts, des Halses und am Dekolleté behandelt. Als Wirksamkeitsparameter wurden ebenfalls die GAIS eingesetzt. Die Probandinnen selbst konnten insbesondere im Gesicht eine deutliche ästhetische Verbesserung des behandelten Areal ausmachen. Über den gesamten Studienzeitraum war die Verbesserung im behandelten Areal gegenüber dem unbehandelten signifikant. Der verblindete Evaluator konnte hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Areal gemäß GAIS wahrnehmen. Behandelt wurde in der Studie von A. Strand mit 1 ml pro Körperareal in einem 2wochen Rhythmus. In der vorliegenden Studie wurde durchschnittlich ein Volumen von 1,5 ml dreimal in einem 4wochen Rhythmus injiziert. Die vorliegenden Ergebnisse gemäß GAIS deuten darauf hin, dass bei einer Rejuvenationsbehandlung mit NASHA™ ein Mindestvolumen von 1,5 ml pro Behandlung zu einem ästhetisch optimierten Hautbild führt, das sowohl subjektiv als auch objektiv evaluiert werden kann.

Die Auswertung der Fragebögen ergab, in Hinblick auf die Elastizität, für das behandelte Gesichtsareal eine starke Verbesserung. Auch an Visite 8, 28 Wochen nach der letzten Injektion, gaben noch über 70% der Probanden an, eine Verbesserung hinsichtlich der Elastizität feststellen zu können. Ähnlich verhält es sich für die Hand. Über 60% gaben durchschnittlich an allen Kontrollvisiten, einschließlich der Abschlussvisite, an, dass die Elastizität im behandelten Areal „etwas“ bzw. „viel besser“ sei. Nur für das Dekolleté konnten keine eindeutigen Unterschiede evaluiert werden.

Die weitere Auswertung des Patientenfragebogens ergab eine deutliche Zufriedenheit der Probandinnen mit dem Ergebnis der Behandlung. 85,19% der Probandinnen gaben an „zufrieden“ bzw. „sehr zufrieden“ mit dem Ergebnis im behandelten Gesichtsareal, 4 Wochen nach der letzten Injektion, zu sein. An der Abschlussvisite waren es immer noch über 50%. Vergleichbar ist das Ergebnis der Auswertung der Verjüngung im behandelten gegenüber dem unbehandelten Areal. Am Dekolleté konnte kein deutlicher Verjüngungseffekt seitens der Probandinnen festgestellt werden. Folglich gaben durchschnittlich mehr als die Hälfte an, weder „zufrieden“ noch „unzufrieden“ mit der Behandlung zu sein. Hingegen wurden die Ergebnisse an der Hand hinsichtlich der Verjüngung als verbessert wahrgenommen, was sich deutlich auf die Zufriedenheit mit der Behandlung auswirkte.

In der Untersuchung von Anders Strand wurde ebenfalls ein Patientenfragebogen zur Evaluierung der Ergebnisse eingesetzt [87]. 53% der Probandinnen waren mit der Behandlung im Gesicht zufrieden. 39% gaben an, auch mit der Behandlung am Hals zufrieden zu sein und ebenso 39% mit der Behandlung am Dekolleté.

Ähnliche Angaben wurden bezüglich des Aussehens der Haut gemacht. 61% waren nach der Behandlung mit dem Aussehen der Haut im Gesicht, 39% mit der am Hals und 33% mit der am Dekolleté zufrieden [87]. Die Auswertung der Patientenfragebögen in Bezug auf Hautstruktur und Verjüngung waren entsprechend den beschriebenen Daten.

Gemäß der Ergebnisse der vorliegenden Studie und den Daten von A. Strand geht eine Rejuvenationsbehandlung mit NASHA™ mit einer hohen Probandenzufriedenheit einher. Die Daten untermauern die Ergebnisse der subjektiv

empfundene, ästhetische Verbesserung der Behandlung gemäß GAIS, die einen deutlichen Mehrwert der Behandlung seitens der Patienten ausmacht.

Ferner unterstreichen die Ergebnisse des Probandenfragebogens vorangegangene Untersuchungen und die anatomischen Vorgänge nach multipler Injektion mit HS [77, 86, 87].

Auffällig ist die langanhaltende subjektiv empfundene Optimierung der Hautbeschaffenheit in Hinblick auf Verjüngung, Struktur, Weichheit und Elastizität sowohl im Gesicht, als auch an der Hand noch in Woche 36, 28 Wochen nach Injektion. Gleiches gilt für die Zufriedenheit mit der Behandlung. Besonders deutlich wird der langanhaltende Effekt betrachtet man die Auswertung der GAIS. Sowohl der verbildete Evaluator als auch die Probanden nahmen an Visite 8 immer noch eine Verbesserung war. Basierend auf vorangegangenen Studien konnte eine Wirkdauer von 18 Monaten von der FDA bestätigt werden [57, 80].

Zurückzuführen ist die Wirkdauer der NASHA™-Produkte auf die patentierte Technologie. Mittels minimaler Modifikation wird die eingesetzte HS optimal stabilisiert und vom Körper als endogene und natürliche Substanz erkannt. Die NASHA™ -Produkte unterscheiden sich hinsichtlich des Modifikationsgrades. Nord et al haben in einer Untersuchung zum Modifikationsgrad verschiedener hyaluronsäurehaltiger Füllsubstanzen festgestellt, dass NASHA™ nur einen Modifizierungsgrad von 1% hat, andere HS-Filler hingegen 5-9% [88].

Die mittels GAIS und Patientenfragebuch evaluierte Optimierung des äußeren Erscheinungsbildes der Haut nach Injektion von HS lässt sich anhand klinischer Aspekte bedingt durch das Alter erklären. Das Wasserbindevermögen der Haut ist, aufgrund der einhergehenden Depletion endogener HS, im Alter herabgesetzt. Daraus resultiert eine Einschränkung diverser physiologischen Funktionen in der Extrazellulären Matrix, aber auch ein verringerter Turgor, der sowohl zu einer verminderten Nährstoffversorgung als auch zur Ausprägung klinischer Merkmale gealterter Haut beiträgt [50, 89, 90]. Ferner verändert sich die Hautfelderung im zunehmenden Alter und es kommt durch Modifikationen der Hauthydratation sowie durch dermale Strukturveränderungen zur verstärkten Ausprägung der Spaltlinien [69, 70, 91, 92, 93]. Nach intradermaler Injektion mit HS bindet die Haut verstärkt Feuchtigkeit und ist gegenüber dehydrierenden Faktoren beständiger und kann so

ihre Fülle und Struktur bewahren [94]. Somit kann die Injektion von HS zu einer Verbesserung des Erscheinungsbildes der Haut führen, die deutlich mit dem bloßen Auge wahrzunehmen ist. Die vorliegenden Ergebnisse werden gestützt durch die Daten von Distant et al. Nach einer 3maligen Injektion von NASHA™ in den Oberarm kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Stratum corneum Hydration ($p < 0,5$ und $p < 0,01$) sowie der Hautdicke. Durch die Verbesserung der Hautparameter kam es auch zu einer Optimierung der ästhetischen Erscheinung des behandelten Areals [95].

Eine weitere gängige Arbeitshypothese ist, neben der wasserbindenden Eigenschaft der HS, eine Neusynthese von Kollagen bzw. Hyaluronsäure durch mechanische Dehnung [35, 96]. Sie wird gestützt durch eine aussagekräftige, unabhängige Studie von Wang et al bei der bei 11 Probanden Hyaluronsäure bzw. isotonische Natriumchloridlösung in den Oberarm injiziert wurde [35]. Nach 4 und 13 Wochen wurden jeweils Biopsien aus den behandelten Arealen entnommen. Mittels genetischer Marker konnte eine Neu-Produktion von Kollagen Typ I und II in den injizierten Arealen nachgewiesen werden. Gleichzeitig wurde an den Kontrollterminen ein erhöhter Level von Prolyl-4-Hydroxylase nachgewiesen. Das Enzym tritt vermehrt in Fibroblasten auf, die aktiv Prokollagen produzieren. Ferner konnten erhöhte Werte von Wachstumsfaktoren, die typischerweise die Kollagensynthese in der Haut stimulieren, nachgewiesen werden.

Durchaus interessant ist die Tatsache, dass an 4 und 13 Wochen nach Injektion um die mit NASHA™ behandelten Areale zahlreiche gedehnte Fibroblasten, die in Bindegewebsstränge eingebunden waren, nachgewiesen wurden.

In einer Vielzahl der Zellen waren raue endoplasmatische Retikula auszumachen, was auf eine erhöhte Kollagensynthese deuten lässt.

Die Stimulation der Kollagenneubildung mittels quervernetzter HS begründen die Autoren durch eine infolge der Injektion von HS hervorgerufene mechanische Dehnung der Dermis bei gleichzeitig hohem Flüssigkeitsniveau, was in einer Neuausrichtung der Fibroblasten und Kollagensynthese resultiert [35]. Das lässt darauf schließen, dass die De-novo-Kollagensynthese nicht auf der in zahlreichen Berichten beschriebenen Defektheilung bzw. Fremdkörperreaktion beruht. Diese Ansicht teilen auch Fisher et al., die 2008 in einer Übersichtsarbeit die Rolle, Funktion und Metabolismen der unterschiedlichen Kollagene im

Hautalterungsprozess übersichtlich dargestellt haben [97]. Fibroblasten werden unter mechanischem Stress angeregt mehr Kollagen zu bilden. In dem letzten Jahrzehnt, so die Autoren, ist durch die Implantation von Dermalfillern eine Möglichkeit entstanden, Fibroblasten mechanisch zu belasten und so zu einer vermehrten Kollagenneubildung beizutragen.

Infolge einer Verbesserung der Hydratation der Haut und eine induzierte Kollagenneubildung werden weitere hautphysiologische Faktoren beeinflusst. Distant et al beschreiben in ihrer Arbeit neben einer Optimierung des Turgors und einer sukzessiven Stärkung der Hautdicke auch eine Verbesserung der Bruttoelastizität nach Injektion mit NASHA™ [35].

Die elastizitätsverbessernde Wirkung und die Stärkung der Hautdicke nach multipler Injektion mit HS beruht auf der beschriebenen Wasserbindefähigkeit und einem Wiederaufbau der extrazellulären Matrix durch Substitution von HS [98, 99 ,100]. Eine Verbesserung der Hautphysiologie konnte bereits 2007 in der Pilotuntersuchung von Kerscher et al dokumentiert werden [49]. 2010 wurden weitere Daten der Pilotuntersuchung publiziert, die den Einfluss einer dreimaligen Injektion mit HS auf viskoelastische Eigenschaften der Haut darstellen [77]. Eine Optimierung der viskoelastischen Eigenschaften wird nach Reuther et al zu einem durch das Straffen der Haut, zum anderen durch die Optimierung der Rückstellkraft hervorgerufen [77].

Die in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Elastizitätsparameter, erhoben mittels Cutometrie, ergaben keinen Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Areal.

Die Auswertung der Parameter des Auflichtmikroskops ergab ebenfalls keinen Unterschied im Vergleich behandeltes respektive unbehandeltes Areal. Die mittels des Auflichtmikroskops aufgenommen Bilder bestätigen die Auswertung der Daten nicht. Die Haut wirkt 4 Wochen nach letzter Injektion homogener als vor Injektion. Die Fotos des Auflichtmikroskops flossen nicht in die Auswertung der Studie ein. Dennoch werden die Aufnahmen durch das subjektive Empfinden der Probanden hinsichtlich Struktur sowie Frische bestätigt. Durchschnittlich 60% der Probandinnen empfanden die behandelte Haut an Gesicht und an der Hand als weicher. Auch hinsichtlich des Schimmers gaben mehr als die Hälfte an, eine Verbesserung feststellen zu können.

Die biophysikalischen Daten stehen damit nicht im Einklang mit dem subjektiven Empfinden der Probanden.

Aufgrund der Ergebnisse vorangegangener Arbeiten war eine signifikante Verbesserung sowohl in Bezug auf die Elastizitätsparameter, als auch auf die Hautrauhigkeit zu erwarten [35, 87]. In den Arbeiten von Williams und Kerscher et al kam es nach intradermaler Injektion von HS zu einer signifikanten Minderung der Hautrauhigkeit [35, 87].

In der Studie von Williams et al wurde NASHA™ mit einem nativen Hyaluronsäurepräparat bei der Rejuvenationsbehandlung an der Hand verglichen [87]. 15 Probanden erhielten jeweils eine dreimalige Behandlung mit der nativen HS an der einen und mit NASHA™ an der kontralateralen Seite. Der R2 Parameter des eingesetzten Cutometers stieg nach Behandlung beider HS-Präparate. Nach Behandlung mit NASHA™ war die Verbesserung der Bruttoelastizität im Vergleich zum Ausgangswert 4 Wochen nach Injektion signifikant. Nach Behandlung mit der nativen HS konnte ebenfalls eine Verbesserung der Bruttoelastizität dokumentiert werden, jedoch war die Verbesserung nicht signifikant. Die Verbesserungen der Elastizitätsparameter konnten auch noch 24 Wochen nach Injektion gemessen werden. Die Ergebnisse von Williams et al bestätigen die Daten von Kerscher et al, die nach dreimaliger Injektion mit NASHA™ eine signifikante Verbesserung der Elastizitätsparameter im unteren Wangenbereich an 20 Probanden aufzeigen konnten.

Das in der vorliegenden Studie eingesetzte NASHA™ Gel, Restylane Vital™ Light, ist weicher als Restylane Vital™. Ferner zeichnet sich das eingesetzte Gel durch eine geringere Konzentration an HS von 12 mg/ml aus [42]. Daher lässt sich vermuten, dass die Ergebnisse der Elastizitäts- und Rauigkeitsparameter der vorliegenden Arbeit in der Beschaffenheit des Gels begründet und HS-bezogene Eigenschaften nach einer intradermalen Injektion an der Hautoberfläche mittels biophysikalischer Messverfahren nicht zu registrieren sind.

Eine weitere Erklärung der evaluierten biophysikalischen Messparameter lässt sich in der Viskosität finden. Das eingesetzte HS-Gel ist weniger viskos als andere Präparationen der NASHA™ Familie. Polymerwissenschaftler sprechen in diesem Zusammenhang von der Variable G' , ein Elastizitäts- beziehungsweise Speicherparameter, um die Härte eines Gels zu bestimmen [14]. G' ist abhängig von

der HS-Konzentration, von dem Quervernetzungsgrad, der Anzahl der quervernetzten HS und von spezifischen Herstellungsprozeduren. Filler die Partikel mit einer hohem G' beinhalten, lassen sich sehr viel schlechter bzw. mit einem viel höheren Kraftaufwand injizieren, als solche Gele, deren Partikel sich durch einen kleineren G' auszeichnen. Unvernetzte HS hat einen sehr geringen G' und lässt sich einfach injizieren, hat jedoch eine viel kürzere Verweildauer in der Haut.

Ob es eine direkte Korrelation mit der Viskosität respektive der Weichheit und Konzentration des verwendeten Gels gibt, kann an dieser Stelle aus wissenschaftlicher Sicht nicht klar geäußert werden. Um eine wissenschaftliche fundierte Aussage treffen zu können, bedarf es weiterer Studien mit dem Präparat.

Gemäß Williams et al sind in der ästhetischen Dermatologie sichtbare Effekte, bezogen auf eine Rejuvenation vordergründig, da dies die Prämisse der Patienten darstellt [87].

Zusammenfassend lässt sich bezogen auf die in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Wirksamkeitsparameter festhalten, dass die mikropunktueller Injektion mit NASHA™ nicht nur das äußere Erscheinungsbild der Haut verbessert, sondern auch die Haut revitalisieren kann und mit einer hohen Probandenzufriedenheit einhergeht. Betrachtet man die Verbesserung der Hautqualität in Bezug auf Hautschimmer und Hauttextur, so lässt sich gemäß Fink und Furman die These aufstellen, dass eine Behandlung mit NASHA™ die Attraktivität steigern kann [81, 82, 84].

Ferner bedingt die Kombination aus einem geringen Materialbedarf durch den Einsatz des Injektorsystems und einer längeren Wirkdauer als beispielsweise native HS, einen Mehrwert sowie einen höheren Komfort, durch eine geringe Anzahl an Touch-up-Behandlungen für die Probanden.

Seit 1996 ist NASHA™ Gegenstand einer Vielzahl klinischer Untersuchungen und Studien. Ferner ist Restylane mit weltweit über 10 Millionen Behandlungen eine der am häufigsten verwendeten dermalen Füllsubstanzen [42].

In der Literatur gibt es heute eine Vielzahl an dokumentierten Fallzahlen zur Sicherheit von NASHA™ [101 -106].

In der vorliegenden Studie kam es bei einer Probandin in allen drei behandelten Regionen zu einer mehrwöchigen Nebenwirkung in Form von Wölbungen. Die Wölbungen traten ca. 4 Wochen nach der dritten Behandlung mit dem Prüfprodukt auf. Nach einer Untersuchung mittels Sonografie wurde vermutet, dass es zu einer starken Reaktion des Bindegewebes gekommen ist. Aufgrund der relativen Fläche der Wölbungen konnte eine granulomatöse Veränderung ausgeschlossen werden. Da die Probandin sich durch die Wölbungen nicht beeinträchtigt fühlte, wurde von einer Biopsie abgesehen. Das Studienpersonal stand während der gesamten Zeit im ständigen Kontakt mit der Probandin, die regelmäßig über eine Verstärkung respektive Minderung der Wölbung berichtete. Ca. 8 Wochen nach Auftreten der Wölbungen war eine dezente Minderung zu erkennen. Weitere 8 Wochen später waren die Wölbungen gänzlich abgeklungen. Neben dem beschriebenen Fall kam es über den gesamten Studienzeitraum zu keinem unerwünschten bzw. schweren unerwünschten Ereignissen, die studien-, bzw. präparatebezogen waren. Auch die Auswertung der Patiententagebücher ergab keine Nebenwirkungsreaktionen, die nach einer intradermalen Injektion unkonventionell wäre. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Rötungen und Hämatome im Behandlungsareal direkt nach der Injektion.

In einer retrospektiven Studie von André wurden alle unerwünschten Ereignisse über einen Zeitraum von 4 Jahren dokumentiert und ausgewertet [106]. Die Daten der Studie zeigen, dass es bei der Injektion mit einem NASHA™-Präparat zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen kann, diese aber im Vergleich zu anderen Füllsubstanzen verschwindend gering sind.

Aufgrund der hohen Datenlage und stetig wachsenden Zahl publizierter Nachweise, bildet NASHA™ den Goldstandard an dem sich nachfolgende injizierbare Füllmaterialien vergleichen sollten und macht es auch aus Sicht evidenzbasierter Medizin zum Produkt der Wahl.

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Studie und die Daten zu Nebenwirkungsreaktionen nach Behandlung mit NASHA™, stellt NASHA™ eine äußerst sichere Option im Bereich der minimalinvasiven Verfahren dar. Neben dem guten Sicherheitsprofil zeigen die vorliegenden Daten, dass eine Rejuvenationsbehandlung mit NASHA™ nach Injektion durch das neuartige Injektorsystem eine deutliche ästhetische Verbesserung der Hautqualität mit einer Wirkdauer von mehr als 36 Wochen erzielt. Durch einen gezielten Behandlungsplan kann u.a. die Hautstruktur, -frische und -verjüngung zunehmend verbessert werden.

Zusammenfassung

Durch eine längere Lebenserwartung und dem Wunsch nach einem jungen, gesunden Äußeren ist die Nachfrage nach kosmetischen Verfahren gegen Zeichen der Hautalterung drastisch gestiegen. Minimalinvasive Verfahren wie ablative und nicht ablative Laserbehandlungen, der Einsatz von Botulinumtoxin A oder Dermalfiller haben in den vergangenen 10 Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen.

Insbesondere die Injektion mit NASHA™, einer Hyaluronsäure nicht tierischen Ursprungs, hat sich in den vergangenen 10 Jahren bewährt und ist in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit in zahlreichen Studien dokumentiert. Ferner hat die steigende Nachfrage an Rejuvenationsbehandlungen auch eine Suche nach dem optimalen Injektionsverfahren für den Therapeuten mit sich gebracht. Ziel der Studie war es die Wirksamkeit und Sicherheit eines hyaluronsäurehaltigen Fillers nach Injektion mit einem neuartigen Injektorsystem zu evaluieren.

In einem monozentrischen, randomisierten, intraindividuellen Halbseitenvergleich wurde jeweils das Gesicht, das Dekolleté und die Hand einer Körperhälfte gemäß Randomplan mittels eines neuartigen Injektorsystems mit NASHA™ flächig behandelt. Als Ausschlusskriterien galten u.a. starke Sonnenelastose oder extreme Hautalterung, akute Hauterkrankungen sowie ästhetisch, dermatologische Behandlung in den Behandlungsarealen in den vergangenen 12 Monaten. Behandelt wurde in einem 4wochen Rhythmus dreimal an einer Hälfte des Gesichts, des Dekolletés und an einer Hand. Injiziert wurde intradermal mittels Mikroinjektionen. Die jeweilige Kontralateraleseite diente als Kontrollareal.

Die Effekte wurden nach 4, 8, 12, 20, 28 und 36 Wochen evaluiert. Nach jeder Injektion wurde durch den Investigator das Handling des Injektorsystems beurteilt. Mittels Global Aesthetic Improvement Scale wurde die Hautqualität sowohl subjektiv durch die Probanden als auch objektiv durch einen verblindeten Rater anhand klinischer Fotos evaluiert. Ferner wurden die Probanden gebeten anhand eines Patientenfragebogens Veränderungen der Haut, u.a. in Bezug auf Elastizität, Weichheit, Frische und Verjüngung, zu beurteilen. Mittels biophysikalischen Messverfahren wurden Rauigkeit und Elastizität ermittelt. Die Sicherheit der

Behandlung wurde durch die Dokumentation eventueller AEs und SAEs sowie anhand eines Patiententagebuchs dokumentiert.

In die Studien konnten 30 kaukasische Frauen im Alter von 45 bis 60 Jahren eingeschlossen werden. Die Evaluation der Daten ergab eine signifikante Verbesserung der Hautqualität gemäß GAIS für die behandelten Areale im Vergleich zu den unbehandelten Arealen sowohl nach Evaluation durch die Probanden, als auch durch den verblindeten Rater. Die Auswertung der Patientenfragebögen ergab eine hohe Patientenzufriedenheit, die durch die Angaben hinsichtlich einer Verbesserung an Elastizität, Frische, Textur und Verjüngung untermauert wird.

Die Auswertung der biophysikalischen Daten ergab keine Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Areal

Neben der Verbesserung des Erscheinungsbildes der Haut, geht die dreimalige Intervallinjektion mit NASHA™ mit einer hohen Patientenzufriedenheit einher. Zu keinem Zeitpunkt der Studie kam es zu einem präparate- oder studienbezogenen unerwünschten Ereignis.

Somit ist festzuhalten, dass die dreimalige Injektion von NASHA™ mittels des vorgestellten Injektorsystems zu einer Verbesserung des ästhetischen Hauterscheinungsbildes führt und eine ebenso wirksame als auch sichere Behandlungsalternative darstellt.

Abstract

Longer life expectancy and a desire for a youthful, healthy exterior appearance have led to increase a demand for cosmetic procedures to reduce visible signs of aging. Regarding minimal invasive treatments like botulinum toxin A or ablative and non ablative laser treatments dermalfiller had become one of the populates procedures for augmentations and rejuvenation in the last decade.

Due to a variety of studies and case history today hyaluronic acid is the first choice for treating substance damage or wrinkles like nasolabial folds. Stabilized hyaluronic acid-based gel of non-animal origin manufactured using the patented NASHA™ technology has been used extensively in aesthetics since the last 10 years. This technology is more viscous than unmodified hyaluronic acid.

The demand of skin rejuvenations treatments has created a need for devices that may enhance the injection procedure for the clinician.

The aim of the study was to assess the efficacy and safety of the treatment with a new device injecting the NASHA-based for rejuvenation of skin on the face, décolletage and hand.

In the single-center, randomized, half-side study patients aged 45 to 60 years with visible signs of skin aging were included. Exclusion criteria included for example extensively photo-damaged or aged skin, active skin disease of inflammation in the treatment areas, use of any injectable revitalization preparations, tissue augmentation or other aesthetic therapies in the preceding 12 months. After randomization the prespecified aeras of the face, décolletage and hand were treated with NASHA™. Injection was by micropuncture technique into the dermis. For each treatment area, the contralateral side was left untreated as a control.

The treatment was repeated at week 4 and 8 and the subjects were followed up at the weeks 12, 20, 28 and 36. After each injection the investigator had to describe the handling of the injections system. The patients and a blinded rater were asked to asses the skin quality using the Global Aesthetic Improvement Scale. Patients and evaluator used clinical photographs of the subjects for the GAIS rating.

In addition the patients were asked up to visit 4 to use a patient questionnaire for rating their skin properties such as elasticity, softness, luminosity, freshness, aging and smoothness. A blinded live rater was asked to choose which side was treated.

Biophysical assessments including cotumetry and skin topography were performed at each visit to evaluate skin elasticity and skin roughness.

Safety was assessed by adverse events reporting and subjects diaries.

30 Caucasian women aged 45-60 years were included. After evaluations of all results GAIS improvements were recorded for significantly more of the treated areas compared with the corresponding untreated areas. Both patients and blinded evaluator reported the same improvements. Due to the patients satisfactions the highest satisfaction were mentioned by patients for the treatment of face and hand. All parameters including elasticity, smoothness etc. were increased.

Also the blinded live evaluator recognized all treated sides except of one patient.

The parameters of skin elasticity measured by the cutometer and the roughness parameters remained stable.

After evaluations of all reported adverse events and serious adverse events no treatment related advent was reported. All patients responded to the treatment. Only one patient had some side effects in terms of bumps in all treated areas. Other side effects were not reported except of hematomas after injection and some redness which the patients note down in their study related diaries.

A three session treatment with a NASHA [™] using an injector device is an effective and well tolerated treatment for rejuvenating aging skin. The subjects' and blinded evaluator evaluation of skin quality after treatment using the GAIS indicated a very high degree of satisfaction. This was true also in respect to the aging properties with were evaluated by the patients questionnaire. There were no treatment or study related side effects reported.

Literatur:

1. The european aesthetic guide, autumn 2010
2. Neuber, G. Fetttransplantation. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1893; 22:66.
3. Naoum C, Dasiou Plakida D. Dermalfiller materials and botulinum toxin: review. Int J Dermatol 2001; 40:609–621
4. Testimony of the FDA Commissioner, Dr. D. Kess, before the House of Representatives Human Resources Intergovernmental Relations Subcommittee, June 11, 1991, regarding „Promoting Drugs for Unproved Uses“
5. Pavicic T. Filler- ein Überblick. J Ästhet Chir 2009; 2: 15-22
6. Meyer K and Palmer J. The Polysaccharide of the Vitreous Humor. J. Biol.Chem 1934; 107:629-635
7. Graves MV, Burbank DE, Roth R, Heuser J, DeAngelis PL, Van Etten JL. Hyaluronan synthesis in virus PBCV-1- infected chlorella-like green algae. Virology 1999; 257: 15-23
8. Longas MO, Russell CS, He XY. Evidence for structural changes in dermatan sulfate and hyaluronic acid with aging. Carbohydr Res. 1987;15;159:127-36
9. Weindl G, Schaller M, Schäfer-Korting M, Korting HC. Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. Skin Pharmacol Physiol. 2004; 17:207-13.
10. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in tissue injury and repair. Annu Rev Cell Dev Biol. 2007; 23:435-61
11. Neudecker BA, Csoka AB, Mio K. Hyaluran: the natural skin moisturizer. In: elsner P, Maibach HI: Cosmeceuticals drugs vs cosmetics. 1. Auflage. New York: Marcel Dekker Verlag, 2000; 319-355.
12. Gibbs DA, Merrill EW, Smith KA, Balazs EA. Rheology of hyaluronic acid Biopolymers 1968; 6: 777-791
13. Levene PA and Lopez-Suarez J. Mucins and Mucoins. J. Biol. Chem. 1918; 36: 105-126
14. Ferry JD. Viscoelastic properties of polymers, 3rd Edition, New York: John Wiley & Sons 1980
15. Reinmüller J. Hyaluronsäure in der ästhetischen Medizin: Historie, Entwicklung und heutige Bedeutung. J Dtsch Dermatol Ges. 2008; 6:4-9
16. Westphal G, Fleischer LG. Eigenschaften von Hyaluronsäure. Parfümerie und Kosmetik 1996; 77: 342-346
17. Kubo K, Nakamura T, Takagaki K, Yoshida Y, Endo M. Depolymerization of hyaluronan by sonication. Glycoconj J. 1993; 10: 435-9
18. Hawkins CL, Davies MJ. Degradation of hyaluronic acid, poly- and monosaccharides, and model compounds by hypochlorite: evidence for radical intermediates and fragmentation. Free Radic Biol Med. 1998; 24:1396-1410
19. Jiang D, Liang J, Fan J. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan. Nat Med 2005; 11:1173–1179
20. Stern R, Maibach HI. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. Clin Dermatol 2008; 26:106–122
21. Wohlrab W, Neubert R, Wohlrab J (eds): Hyaluronsäure und Haut In: Trends Clin Exp Dermatol, Aachen, Shaker, 2004, vol 3
22. Menzel EJ, Farr C. Hyaluronidase and its substrate hyaluronan: biochemistry, biological activities and therapeutic uses. Cancer Lett 1998; 131:3–11
23. Noble PW. Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair. Matrix Biol 2002; 21:25–29

24. Stern R. Hyaluronidases in cancer biology. *Semin Cancer Biol* 2008;18:275–280
25. Slevin M, Krupinski J, Gaffney J, Matou S, West D, Delisser H, Savani RC, Kumar S. Hyaluronan-mediated angiogenesis in vascular disease: uncovering RHAMM and CD44 receptor signaling pathways. *Matrix Biol.* 2007;26:58-68. Epub 2006 Sep 19
26. Nehls V, Hayen W. Are hyaluronan receptors involved in three-dimensional cell migration? *Histol Histopathol* 2000; 15: 629–636.
27. Hamilton SR, Fard SF, Paiwand FF, Tolg C, Veisoh M, Wang C, McCarthy JB, Bissell MJ, Koropatnick J, Turley EA. The hyaluronan receptors CD44 and Rhamm (CD168) form complexes with ERK1,2 that sustain high basal motility in breast cancer cells. *J Biol Chem.* 2007; 282:16667-80
28. Turley EA, Austen L, Moore D, Hoare K. Ras-transformed cells express both CD44 and RHAMM hyaluronan receptors: only RHAMM is essential for hyaluronan-promoted locomotion. *Exp Cell Res.* 1993; 207:277-82
29. Gao F, Yang CX, Mo W, Liu YW, He YQ. Hyaluronan oligosaccharides are potential stimulators to angiogenesis via RHAMM mediated signal pathway in wound healing. *Clin Invest Med.* 2008; 31:E106-16
30. Scheibner KA, Lutz MA, Boodoo S et al. Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2. *J Immunol* 2006; 177:1272–1281
31. McKee CM, Penno MB, Cowman M et al. Hyaluronan (HA) fragments induce chemokine gene expression in alveolar macrophages. The role of HA size and CD44. *J Clin Invest* 1996; 98:2403–2413
32. Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: an information-rich system. *Eur J Cell Biol* 2006; 85:699–715
33. Yamawaki H, Hirohata S, Miyoshi T. Hyaluronan receptors involved in cytokine induction in monocytes. *Glycobiology* 2009; 19:83–92
34. Yoneda M, Yamagata M, Suzuki S, Kimata K. Hyaluronic acid modulates proliferation of mouse dermal fibroblasts in culture. *J Cell Sci* 1988; 90: 265-273
35. 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;143:155-63
36. Presti D, Scott JE. Hyaluronan-mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced hydroxyl (OH.) radicals is dependent on hyaluronan molecular mass. *Cell Biochem Funct.* 1994;12:281-8.
37. Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *JEADV* 2005;19:308- 318
38. Longas MO, Russel CS, He XY. Evidence for structural changes in dermatan sulfate and hyaluronic acid with aging. *Carbohydr Res* 1987; 159:127-136
39. Lapiere C. The aging dermis: The main cause for the appearance of old skin. *Br J Dermatol* 1990; 122, Suppl 35: 5-11
40. Brincat M, Moniz CF, Kabalan S, Versi E, O'Dowd T, Magos AL, Montgomery J, Studd JW. Decline in skin collagen content and metacarpal index after the menopause and its prevention with sex hormone replacement. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987; 94:126-9.
41. Bentley JP, Brenner RM, Linstedt AD, West NB, Carlisle KS, Rokosova BC, MacDonald N. Increased hyaluronate and collagen biosynthesis and fibroblast estrogen receptors in macaque sex skin. *J Invest Dermatol.* 1986; 87:668-73.
42. Q-med AB. NASHA: The Monograph. Uppsala, Sweden: Q-Med AB: 2001
43. Balazs EA. Ultrapure hyaluronic acid and its use. US patent 4141973, 1979
44. Zaoh XB, Fraser JE, Alexander C. Synthesis and characterization of a novel double crosslinked hyaluronan hydrogel. *J Mater Sci Mater Med* 2002; 13: 11-16
45. Reinmüller J. Monophasic dermal filler based on hyaluronic acid: a new era of tissue augmentation--introduction to the topic. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008; 6 Suppl 2:S1-3. German

46. Verpaele A, Strand A. Restylane SubQ, a non-animal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation of the mid- and, lower face. *Aesthet Surg J*. 2006; 26:S10-7
47. Clark CP 3rd. Animal-based hyaluronic acid fillers: scientific and technical considerations. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120:27S-32
48. Rohrich RJ, Ghavami A, Crosby MA. The role of hyaluronic acid fillers (Restylane) in facial cosmetic surgery: review and technical considerations. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120:41-54
49. Kerscher M, Bayrhammer J, Reuther T. Rejuvenating influence of a stabilized hyaluronic acid-based gel of nonanimal origin on facial skin aging. *Dermatol Surg*. 2008; 34:720-6
50. Matarasso SL, Carruthers JD, Jewell ML; Restylane Consensus Group. Consensus recommendations for soft-tissue augmentation with nonanimal stabilized hyaluronic acid (Restylane). *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117:3-34
51. 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
52. Fiedman PM, Mafong EA, Kauvar ANB, Gernnemus RG. Safty data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2002; 28:491-494
53. Bergeret-Gally C. Comparison of Resorbable Soft Tissue Fillers. *Aesthetic Surg J* 2004; 24: 33-46.
54. 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.
55. Price RD, Berry MC, Harshad A. Navsaria, Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *Journal of Plastic, Recostructive & Aesthetic Surgery* 2007; 60, 1110-1119.
56. Rzany B. Evidence und eminence. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008; 3:1-2
57. Narins RS, Brandt F, Leyden J, Lorenc ZP, Rubin M, Smith S. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg*. 2003; 29:588-95
58. Lindquist 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; 115:282-9
59. DeLorenzi C, Weinberg M, Solish N, Swift A. Multicenter study of the efficacy and safety of subcutaneous non-animal-stabilized hyaluronic acid in aesthetic facial contouring: interim report. *Dermatol Surg*. 2006; 32:205-11
60. Beer K. A randomized, evaluator-blinded comparison of efficacy of hyaluronic acid gel and avian-sourced hylan B plus gel for correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg*. 2007; 33:928-36
61. Bugge H, Negaard A, Skeie L, Bergersen B. Hyaluronic acid treatment of facial fat atrophy in HIV-positive patients. *HIV Med*. 2007; 8:475-82
62. Carruthers A, Carruthers J. Evaluation of injectable calcium hydroxylapatite for the treatment of facial lipoatrophy associated with human immunodeficiency virus. *Dermatol Surg*. 2008; 34:1486-99
63. Hoffmann K; Juvéderm Voluma Study Investigators Group. Volumizing effects of a smooth, highly cohesive, viscous 20-mg/mL hyaluronic acid volumizing filler: prospective European study. *BMC Dermatol*. 2009; 27:9:9
64. Feinstein, A.R. *Clinimetrics*. New Haven: Yale University Press. 1987
65. Dobrev H. Application of Cutometer area parameters for the study of human skin fatigue. *Skin Res Technol*. 2005; 11:120-2
66. Ezure T, Hosoi J, Amano S, Tsuchiya T. Sagging of the cheek is related to skin elasticity, fat mass and mimetic muscle function. *Skin Res Technol*. 2009; 15:299-305

67. Krueger N, Luebberding S, Oltmer M, Streker M, Kerscher M. Age-related changes in skin mechanical properties: a quantitative evaluation of 120 female subjects. *Skin Res Technol.* 2011; 17:141-8
68. Agache PG, Monneur C, Leveque JL, De Rigal J. Mechanical properties and Young's modulus of human skin in vivo. *Arch Dermatol Res.* 1980; 269:221-32
69. Leveque JL, de Rigal J, Agache PG, Monneur C. Influence of ageing on the in vivo extensibility of human skin at a low stress. *Arch Dermatol Res.* 1980; 269:127-35
70. Tronnier H, Wiebusch M, Heinrich U, Stute R. Surface evaluation of living skin. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 455:507-16
71. Courage und Khazaka electronic GmbH. Information und Bedienungsanleitung: Visioscan VC 98 FireWire und der Software SELS (Surface Evaluation of the Living Skin). 2005
72. Koehler MJ, Preller A, Kindler N, Elsner P, König K, Bückle R, Kaatz M. Intrinsic, solar and sunbed-induced skin aging measured in vivo by multiphoton laser tomography and biophysical methods. *Skin Res Technol.* 2009; 15:357-63
73. 12. Novelle AMG §4; GCP-V§3
74. Bortz J. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 6. Auflage, Springer, Berlin 2005
75. Bühl A. PASW-Einführung in die moderne Datenanalyse. 16. Auflage, 2009, Pearson Verlag
76. Gründel M. Ursachen von Attraktivität und ihre Bedeutung für die ästhetische Medizin. *J Ästhet Chir* 2010; 3: 23-29
77. Reuther T, Bayrhammer J, Kerscher M. Effects of a three-session skin rejuvenation treatment using stabilized hyaluronic acid-based gel of non-animal origin on skin elasticity: a pilot study. *Arch Dermatol Res.* 2010; 302:37-45
78. Silver FH, Seehra GP, Freeman JW. Viscoelastic properties of young and old human dermis: A proposed molecular mechanism for elastic energy storage in collagen and elastin. *J Appl Polym Sci* 2001; 86:1978–1985
79. Takema Y, Yorimoto Y, Kawai M et al. Age-related changes in the elastic properties and thickness of human facial skin. *Br J Dermatol* 1994; 131:641–648
80. Carruthers J, Carruthers A, Tezel A, Kraemer J, Craik L. Volumizing with a 20-mg/mL smooth, highly cohesive, viscous hyaluronic acid filler and its role in facial rejuvenation therapy. *Dermatol Surg.* 2010; 36:1886-92
81. Fink B, Neave N. The biology of facial beauty. *Int J Cosmet Sci.* 2005; 27:317-25
82. Fink B, Grammer K, Thornhill R. Human (*Homo sapiens*) facial attractiveness in relation to skin texture and color. *J Comp Psychol.* 2001; 115:92-9
83. Samson N, Fink B, Matts PJ. Visible skin condition and perception of human facial appearance. *Int J Cosmet Sci.* 2010 Jun;32(3):167-84
84. Furnham, A., Mistry, D. and McClelland, A. The influence of age of the face and the waist to hip ratio on judgements of female attractiveness and traits. *Pers. Individ. Diff.* 36, 1171–1185 (2004).
85. Anido J, Bonne V, Castano P, Colognate L, Milotich-Goberna OA, Strand A. Primary testing of a new single use injector for Restylane Vital™ Light. Q-med, 2009 Uppsala Sweden
86. Williams S, Tamburic S, Stensvik H, Weber M. Changes in skin physiology and clinical appearance after microdroplet placement of hyaluronic acid in aging hands. *J Cosmet Dermatol.* 2009; 8:216-25
87. Strand A. Stabilized hyaluronic acid-based gel of non-animal origin for skin rejuvenation: face, neck and décolletage. Pno 727, IMCAS 2010
88. Nord L, Emilson A, Stureson C, Kenne AH. Degree of modification of hyaluronic acid dermal filler. 18th congress of EADV Berlin 2009
89. Frank P, Gendler E. Hyaluronic acid for soft-tissue augmentation. *Clin Plast Surg* 2001; 28:121–6

90. Ghersetich I, Lotti T, Campanile G, et al. Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging. *Int J Dermatol* 1994; 33:119–22
91. Kersch M. 2. Auflage Dermatokosmetik. Steinkopff, Darmstadt 2009
92. Corcuff P, Lévêque JL. Age-Related Changes in Skin Microrelief Measured by Image Analysis. In: Lévêque JL, Agache (Hrsg.). *Aging Skin: properties and functional changes*. Dekker, New York, 1993; 179-197
93. Heinrich U, Tronnier H. Die Hautoberflächenstrukturanalyse. *TW Dermatologie* 1991; 21:54-61
94. Kablik J, Monheit GD, Yu L, Chang G, Gershtovich J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2009; 1:302-12
95. Distant F, Pagani V, Bonfigli A. Stabilized hyaluronic acid of non-animal origin for rejuvenating the skin of the upper arm. *Dermatol Surg*. 2009; 35:389-93; discussion 394
96. Takemura M, Itoh H, Sagawa N. Cyclic mechanical stretch augments hyaluronan production in cultured human uterine cervical fibroblast cells. *Mol Hum Reprod* 2005; 11:659–665
97. Fisher GJ, Varani J, Voorhees JJ. Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications. *Arch Dermatol*. 2008; 144:666-72
98. Reinmüller J. Auf der Suche nach dem ultimativen Filler. *J Ästh Chir* 2009; 9: 9-13
99. Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid dermal fillers. *J Cosmet Laser Ther*. 2008; 10:35-42
100. Mandeville JT, Rubin PA. Injectable agents for facial rejuvenation; Botulinumtoxin and dermal filling agents. *Int Ophtakmol Clin* 2004; 44:189-212
101. Carruthers A, Carruthers J. Non-animal-based hyaluronic acid fillers: scientific and technical considerations. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120:33-40
102. Wolters M, Lampe H. Nicht-operative Faltenbehandlungen im Gesicht. *Plastische Chirurgie* 2003; 2:69-82
103. Taufig AZ, Szöke A, Künel W. Neue Strategie zur Erfassung intradermaler Reaktionen nach Implantation resorbierbarer Dermalfiller. *J Ästhet Chir* 2009; 2: 29-36
104. Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesth Plast Surg* 2003; 27: 345-366
105. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M (2006) Komplikationen nach Faltenunterspritzungen und ihre Behandlung. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 38:345-369
106. André P. Evaluation of the safety of a non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA -- Q-Medical, Sweden) in European countries: a retrospective study from 1997 to 2001. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18:422-5

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Durchschnittliche Faltenbehandlung 2008 und 2009 laut Befragung von 460 GÄCD-Mitgliedern	7
Abbildung 2: Strukturformel der Hyaluronsäure [10].....	11
Abbildung 3: Stabilisierung von NASHA durch Quervernetzung [46].....	20
Abbildung 4: Darstellung des eingesetzten Injektorsystems.....	30
Abbildung 5: Injektion mittels Injektorsystem.....	32
Abbildung 6: Behandlungsschemata im Gesicht, an der Hand und am Dekolleté.....	33
Abbildung 7: Abbild des Kurvenverlaufs des Cutometers.....	39
Abbildung 8: Darstellung der einzelnen Phasen während der Messung.....	40
Abbildung 9: Beispiel einer Aufnahme der Hautoberfläche mittels Visioscan.....	43
Abbildung 10: Absolute Veränderung des behandelten Gesichtsareals gemäß GAIS durch Probanden (0 = Verschlechterung; 1 = keine Veränderung; 2 = Verbesserung; 3 =starke Verbesserung; 4 = erhebliche Verbesserung).....	54
Abbildung 11: Relative Veränderung des behandelten Gesichtsareals gemäß GAIS	54
Abbildung 12: Vergleich der relativen Verbesserung des Hauterscheinungsbildes gemäß GAIS im behandelten und unbehandelten Gesichtsareal.....	55
Abbildung 13: Absolute Veränderung des behandelten Areal im Dekolleté gemäß GAIS durch Probanden;(0 = Verschlechterung; 1 = keine Veränderung; 2 = Verbesserung; 3 =starke Verbesserung; 4 = erhebliche Verbesserung).....	57
Abbildung 14: Relative Veränderung des behandelten Areal im Dekolleté.....	58
Abbildung 15: Vergleich der relativen Verbesserung des Hauterscheinungsbildes gemäß GAIS im behandelten und unbehandelten Areal im Dekolleté.....	58
Abbildung 16: Absolute Veränderung der behandelten Hand gemäß GAIS durch Probanden; (0 = Verschlechterung; 1 = keine Veränderung; 2 = Verbesserung; 3 =starke Verbesserung; 4 = erhebliche Verbesserung)	60
Abbildung 17: Zusammenfassung der Auswertung der GAIS an der Hand.....	61
Abbildung 18: Vergleich der relativen Verbesserung des Hauterscheinungsbildes gemäß GAIS an der behandelten und unbehandelten Hand.....	61
Abbildung 19: Absolute Veränderung des behandelten Gesichtsareals mittels GAIS durch unabhängigen Experten; (0 = Verschlechterung; 1 = keine Veränderung; 2 = Verbesserung; 3 =starke Verbesserung; 4 = erhebliche Verbesserung).....	63
Abbildung 20: Relative Veränderung des behandelten Gesichtsareals durch unabhängigen Experten mittels GAIS.....	63
Abbildung 21: Vergleich der relativen Verbesserung des Hauterscheinungsbildes gemäß GAIS im behandelten und unbehandelten Gesichtsareal ermittelt durch den verblindeten Evaluator.....	64
Abbildung 22: Absolute Veränderung des behandelten Areal im Dekolleté mittels GAIS durch unabhängigen Experten; (0 = Verschlechterung; 1 = keine Veränderung; 2 = Verbesserung; 3 =starke Verbesserung; 4 = erhebliche Verbesserung).....	66
Abbildung 23: Relative Veränderung des behandelten Areal am Dekolleté durch unabhängigen Experten mittels GAIS.....	66
Abbildung 24: Vergleich der relativen Verbesserung des Hauterscheinungsbildes gemäß GAIS im behandelten und unbehandelten Areal am Dekolleté ermittelt durch den verblindeten Evaluator....	67
Abbildung 25: Absolute Veränderung der behandelten Hand mittels GAIS durch unabhängigen Experten; (0 = Verschlechterung; 1 = keine Veränderung; 2 = Verbesserung; 3 =starke Verbesserung; 4 = erhebliche Verbesserung)	69
Abbildung 26: Relative Veränderung der behandelten Hand durch unabhängigen Experten mittels GAIS.....	69

Abbildung 27: Vergleich der relativen Verbesserung des Hauterscheinungsbildes gemäß GAIS an der behandelten und unbehandelten Hand ermittelt durch den verblindeten Evaluator.....	70
Abbildung 28: Fotodokumentation der rechten Gesichtshälfte : V2) vor Behandlung; V3) 4 Wochen nach erster Injektion.....	70
Abbildung 29: Fotodokumentation der rechten Gesichtshälfte : V2) vor Behandlung; V4) 4 Wochen nach zweiter Injektion.....	72
Abbildung 30: Fotodokumentation der rechten Gesichtshälfte : V2) vor Behandlung; V5) 4 Wochen nach dritter Injektion.....	72
Abbildung 31: Fotodokumentation des rechten Gesichtshälfte : V2) vor Behandlung; V6) 12 Wochen nach dritter Injektion.....	72
Abbildung 32: Fotodokumentation des rechten Gesichtshälfte : V2) vor Behandlung; V7) 20 Wochen nach dritter Injektion.....	73
Abbildung 33: Fotodokumentation des rechten Gesichtshälfte : V2) vor Behandlung; V8) 28 Wochen nach dritter Injektion	73
Abbildung 34: Fotodokumentation an V3, 4 Wochen nach erster Injektion; links: unbehandelt; rechts: behandelt	74
Abbildung 35: Fotodokumentation an V4, 4 Wochen nach zweiter Injektion; links: unbehandelt; rechts: behandelt.....	74
Abbildung 36: Fotodokumentation an V5, 4 Wochen nach dritter Injektion; links: unbehandelt; rechts: behandelt.....	75
Abbildung 37: Fotodokumentation an V6, 12 Wochen nach letzter Injektion; links: unbehandelt; rechts: behandelt	75
Abbildung 38: Fotodokumentation an V7, 20 Wochen nach letzter Injektion; links: unbehandelt; rechts: behandelt	75
Abbildung 39: Fotodokumentation an V8, 28 Wochen nach letzter Injektion; links: unbehandelt; rechts: behandelt	76
Abbildung 40: Fotodokumentation des Dekolletés: V2) vor Behandlung; V3) 4 Wochen nach erster Behandlung	77
Abbildung 41: Fotodokumentation des Dekolletés: V2) vor Behandlung; V4) 4 Wochen nach zweiter Behandlung.....	77
Abbildung 42: Fotodokumentation des Dekolletés: V2) vor Behandlung; V5) 4 Wochen nach dritter Behandlung	77
Abbildung 43: Fotodokumentation des Dekolletés: V2) vor Behandlung; V6) 12 Wochen nach dritter Behandlung	78
Abbildung 44: Fotodokumentation des Dekolletés: V2) vor Behandlung; V7) 20 Wochen nach dritter Behandlung	78
Abbildung 45: Fotodokumentation des Dekolletés: V2) vor Behandlung; V8) 28 Wochen nach dritter Behandlung	78
Abbildung 46: Fotodokumentation der Hand: V2) vor Behandlung ; V3) 4 Wochen nach erster Injektion	79
Abbildung 47: Fotodokumentation der Hand: V2) vor Behandlung ; V4) 4 Wochen nach zweiter Injektion.....	79
Abbildung 48: Fotodokumentation der Hand: V2) vor Behandlung ; V5) 4 Wochen nach dritter Injektion.....	79
Abbildung 49: Fotodokumentation der Hand: V2) vor Behandlung; V6) 12 Wochen nach dritter Injektion.....	80
Abbildung 50: Fotodokumentation der Hand: V2) vor Behandlung ; V7) 20 Wochen nach dritter Injektion	80
Abbildung 51: Fotodokumentation der Hand: V2) vor Behandlung ; V8) 28 Wochen nach dritter Injektion.....	80

Abbildung 52: Vergleich unbehandelte Hand (links) vs behandelte Hand (rechts) an Visite 3, 4 Wochen nach erster Injektion	81
Abbildung 53: Vergleich unbehandelte Hand (links) vs behandelte Hand (rechts) an Visite 4, 4 Wochen nach zweiter Injektion	81
Abbildung 54: Vergleich unbehandelte Hand (links) vs behandelte Hand (rechts) an Visite 5, 4 Wochen nach dritter Injektion	81
Abbildung 55: Vergleich unbehandelte Hand (links) vs behandelte Hand (rechts) an Visite 6, 12 Wochen nach dritter Injektion.....	82
Abbildung 56: Vergleich unbehandelte Hand (links) vs behandelte Hand (rechts) an Visite 7, 20 Wochen nach dritter Injektion.....	82
Abbildung 57: Vergleich unbehandelte Hand (links) vs behandelte Hand (rechts) an Visite 8, 28 Wochen nach dritter Injektion.....	82
Abbildung 58: Verblindete Live Evaluation aller Areale. Prozentuales Ergebnis	85
Abbildung 59: Verbesserung der Rehydrierung, Elastizität und Weichheit des behandelten Gesichtsareals	85
Abbildung 60: Verbesserung des Schimmers, der Frische, der Verjüngung und der Struktur an dem behandelten Gesichtsareal gemäß Patientenfragebogen	87
Abbildung 61: Angaben nach Zufriedenheit mit der Hautqualität im behandelten Gesichtsareal	88
Abbildung 62: Verbesserung der Rehydrierung, der Elastizität und der Weichheit am behandelten Areal im Dekolleté	89
Abbildung 63: Verbesserung der Hautqualität des Behandelten Areals am Dekolleté hinsichtlich Schimmer, Frische, Verjüngung und Struktur	91
Abbildung 64: Subjektive Zufriedenheit der Probanden hinsichtlich der Hautqualität im behandelten Areal des Dekolletés	92
Abbildung 65: Verbesserung der Hautqualität an der behandelten Hand hinsichtlich Rehydrierung, Elastizität und Weichheit	93
Abbildung 66: Verbesserung der Hautqualität an der Hand in Bezug auf Schimmer, Frische, Verjüngung und Struktur.....	95
Abbildung 67: Zufriedenheit der Probanden mit der Haut an der behandelten Hand	96
Abbildung 68: Veränderung der Gesamtelastizität (R2) des behandelten Gesichtsareals über den gesamten Studienzeitraum	98
Abbildung 69: Maximale Rauhtiefe des behandelten Gesichtsareals über den gesamten Studienzeitraum.....	99
Abbildung 70: Relative Angaben der Probandinnen an Nebenwirkungen nach Injektion mit NASHA™ im Gesicht	100
Abbildung 71: Relative Angaben der Probandinnen an Nebenwirkungen nach Injektion mit NASHA™ im Dekolleté.....	101
Abbildung 72: Relative Angaben der Probandinnen an Nebenwirkungen nach Injektion mit NASHA™ an der Hand	101

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3: Vorkommen der Hyaluronsäure [21]	14
Tabelle 4: Humane Hyaluronsäurerezeptoren	16
Tabelle 3: Studiendesign.....	25
Tabelle 4: Inhalte der ICH-GCP-Guideline (E6)	26
Tabelle 5: Überblick der vorangegangenen Behandlungen der Patientinnen	27
Tabelle 6: Global Aesthetic Improvement Scale [1]	36
Tabelle 7: Dokumentationsblatt der GAIS gemäß dem CRF	36
Tabelle 8: vergebene Tabelle für den verblindeten Rater.....	37
Tabelle 9: Demographische und medizinhistorische Daten der Probandinnen	51
Tabelle 10: verwendete Injektionsvolumina an der Gesichtshälfte; n = Population; % = % von 30.....	52
Tabelle 11: verwendete Injektionsvolumina an der Hand; n = Population; % = % von 30.....	52
Tabelle 12: verwendete Injektionsvolumina am Dekolleté; n = Population; % = % von 30.....	52
Tabelle 13: Verblindete Live Evaluation der Hautqualität.....	83
Tabelle 14: Zusammenfassung aller dokumentierten unerwünschten Ereignisse.....	102

Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie Frau Prof. Dr. med. Kerscher für ihre wunderbare Betreuung und Chance dieses Projekt zu realisieren.

Herrn Dr. Reuther für die Unterstützung während der Durchführung der Studie sowie Heike Buntrock und Doris Kraus.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann, der sehr viel Geduld und Verständnis aufbringen und viele Abende und Wochenenden auf mich verzichten musste. Dank seiner mentalen Unterstützung durch unermüdliches Korrekturlesen und seiner unerlässlichen Motivation, konnte ich die Arbeit in dieser Form finalisieren.

Meiner Oma möchte ich ebenfalls für das Korrekturlesen danken. Anstelle eines spannenden Romans, hat sie viele Abende die vorliegenden Zeilen gelesen.

Als letztes möchte ich meinen Eltern danken. Sie haben mich seit je her immer unterstützt, an mich geglaubt und mir den Willen und Ehrgeiz mitgeben, ohne den ein solches Projekt nicht zu schaffen ist!

Anlagen

Patienteninformation

Einverständniserklärung

Randomplan

Patientenfragebogen

Ergebnisse der Cutometerparamter-grafische Darstellung

Ergebnisse der Visioscanparamter-grafische Darstellung

Statistik (t-Test)

Patienteninformation



Universität Hamburg

UHH · Department Chemie · Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg

MIN-Fakultät
Department Chemie

Studiengang Kosmetikwissenschaft
Univ.-Prof. Dr. Martina Kerscher



PATIENTENINFORMATIONEN/EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Eine offene, randomisierte, monozentrische, intraindividuell kontrollierte, explorative Studie der Unbedenklichkeit der Anwendung und der Wirksamkeit zum Vergleich zwischen Restylane Vital™ Light und keiner Behandlung im Gesicht, Rückseite der Hände und im Dekolleté, unter Verwendung einer Injektionsvorrichtung

Prüfplannummer: 31GR0803

Prüfstelle: Universität Hamburg
Studiengang Kosmetikwissenschaft
Prüfarzt: Prof. M. Kerscher
Tel: 040-428 38 7235

Patientennummer:

TEILNAHME

Sie werden um die Teilnahme an einer Forschungsstudie ersucht. Bevor Sie entscheiden, ob Sie an der Studie teilnehmen möchten oder nicht, müssen Sie sich genügend Zeit nehmen, um diese Informationen, die den Zweck der Studie, ihre Durchführung, die Risiken und Vorteile, die sie beinhaltet, und die Erwartungen an Sie beschreiben, sorgfältig durchzulesen. Sie können auch mit Ihrer Familie und Ihren Freunden sprechen, bevor Sie sich entscheiden. Wenden Sie sich an uns in der Klinik (siehe unten), falls Ihnen etwas unklar ist oder wenn Sie mehr über die Studie erfahren möchten. Die Teilnahme an der Studie ist vollkommen freiwillig. Wenn Sie sich für eine Teilnahme entscheiden, können Sie dennoch jederzeit aus der Studie ausscheiden.

HINTERGRUNDINFORMATIONEN

Restylane Vital™ Light ist ein Gel, das für die Verjüngung der Haut entwickelt worden ist. Das Gel enthält stabilisierte nicht aus Tieren gewonnene Hyaluronsäure (Gel auf NASHA™-Basis). Es wird mithilfe vieler Injektionen, die jeweils nur sehr kleine Mengen umfassen, gleichmäßig in der Haut verteilt. Damit sollen der Feuchtigkeitshaushalt der Haut wiederhergestellt und die Struktur und Elastizität der Haut verbessert werden. Q-Med AB hat im Sektor Kosmetikprodukte eine Reihe von injizierbaren Gelprodukten auf NASHA™-Basis für die Korrektur von Fältchen und Falten im Gesicht, zur Lippenaugmentation, zur Konturierung von Gesicht und Körper und zur Hautverjüngung entwickelt. Mit diesen Produkten sind bislang mehr als 10 Millionen Behandlungen durchgeführt worden. Es sind

Universität Hamburg · Tor zur Welt der Wissenschaft

Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg · www.uni-hamburg.de

Probandeninformationen – Prüfplan-Nr. 31GR0803

1(11)

Ver. 4 – 02. June 2009 – Deutschland



Universität Hamburg

UHH · Department Chemie · Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg

MIN-Fakultät
Department Chemie

Studiengang Kosmetikwissenschaft
Univ.-Prof. Dr. Martina Kerscher



noch weitere Produkte auf Hyaluronsäurebasis für ästhetische Indikationen im Handel erhältlich. Hyaluronsäure ist ein natürlicher Bestandteil des Körpers und wie Restylane Vital Light abbaubar. Das bedeutet, dass die Behandlung nicht permanent ist und der Körper das Produkt langsam abbaut. Bei einem ähnlichen Produkt wurde etwa 6 Monate nach der Behandlung eine Verbesserung der Hautelastizität gezeigt.

Der Zweck dieser Studie ist die Beurteilung der Unbedenklichkeit der Anwendung und Wirksamkeit von Restylane Vital Light nach Gabe mit einer Injektionsvorrichtung auf gealterte Haut im Gesicht, auf den Händen und im Dekolleté. Eine Seite des Gesichts, eine Hand und eine Seite des Dekolletés wird jeweils mit Restylane Vital Light behandelt, während die andere Seite unbehandelt bleibt. Das Medizinprodukt wird vor Beginn der Studie die CE-Kennzeichnung erhalten, was bedeutet, dass es für die Anwendung in der EU zugelassen ist.

WIE WIRD DIE STUDIE DURCHGEFÜHRT?

Es werden insgesamt 30 Frauen behandelt. Wenn Sie sich für eine Teilnahme an der Studie entscheiden, müssen Sie im Lauf von etwa 9 Monaten 8 Mal ins Prüfzentrum kommen. Es werden drei Behandlungssitzungen im Abstand von jeweils 4 Wochen durchgeführt. Nach den Behandlungen werden 4 Nachuntersuchungen anberaumt. Sie sollten Ihre übliche Hautpflege, Ihr übliches Make-up und Ihre übliche Hautreinigung fortsetzen, und während der Studie dürfen keine neuen Produkte im Gesicht, auf den Händen und im Dekolleté verwendet werden.

Erster Klinikbesuch

Beim ersten Besuch werden Ihnen Fragen zu Ihrer Krankengeschichte und möglichen medizinischen Problemen und/oder Behandlungen gestellt, die Sie haben, um herauszufinden, ob Sie die Aufnahmekriterien für die Studie erfüllen.

Behandlungsbesuch 1

Die erste Behandlung kann bereits beim ersten Klinikbesuch erfolgen oder bis zu 2 Wochen später. Sie dürfen in den 6 Stunden vor dem Besuch keine Hautpflegeprodukte, kein Make-up und keine Reinigungsprodukte im Gesicht, auf den Händen und im Dekolleté anwenden. Es ist jedoch gestattet die Innenseite der Hand zu säubern während diesen 6 Stunden unter Verwendung von feuchten Wegwerftüchern, wie geliefert von Q-Med.

Vor der Behandlung werden die Elastizität und Oberflächentopographie der Haut mit spezifischen Geräten gemessen. Sie bleiben vor den Messungen mindestens 20 Minuten in einem Akklimatisierungsraum mit kontrollierter Temperatur und Feuchtigkeit. Die Messungen selber dauern etwa 10 Minuten. Vor der Behandlung werden Aufnahmen des Gesichts, der Hände und des Dekolletés gemacht. Diese Fotos werden Ihnen und einer verblindeten Person, die die Bilder auswertet, später als Referenz dienen. Welche Seite des Gesichts und des Dekolletés bzw. welche Hand behandelt wird, wird nach einem vordefinierten Plan per Zufallsverfahren bestimmt. Wenn Sie möchten, können Sie etwa eine Stunde vor der

Universität Hamburg · Tor zur Welt der Wissenschaft

Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg · www.uni-hamburg.de

Probandeninformationen – Prüfplan-Nr. 31GR0803

2(11)

Ver. 4 – 02. June 2009 – Deutschland



Universität Hamburg

UHH · Department Chemie · Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg

MIN-Fakultät
Department Chemie

Studiengang Kosmetikwissenschaft
Univ.-Prof. Dr. Martina Kerscher



Behandlung eine örtliche Betäubung mit EMLA Creme® erhalten. Die zu behandelnde Haut wird anschließend gereinigt und die Behandlung begonnen. Das Gel wird in sehr kleinen Mengen im Abstand von jeweils etwa 0,5 bis 1 cm injiziert. Bis zu 400 Injektionen werden im Laufe der Behandlung gegeben, verteilt über diesen Bereichen.

Dies kann schmerzhaft sein, besonders dann, wenn Sie sich dafür entschieden haben, keine EMLA Creme® zu verwenden. Sie werden während der etwa 30 Minuten dauernden Behandlung liegen.

Sie erhalten eine Tagebuchkarte zum Mitnehmen, und wir möchten Sie bitten, mögliche lokale Reaktionen nach der Behandlung, z. B. Blutergüsse, Rötung, Schwellung, Schmerz, Empfindlichkeit, Jucken und Blasenbildung darin einzutragen. Bitte füllen Sie die Tagebuchkarte in den 2 Wochen nach der Behandlung aus. Der gesamte Klinikbesuch wird etwa 2 Stunden dauern.

Behandlungsbesuch 2 und 3

Die Behandlung wird nach 4 und 8 Wochen wiederholt. Wir überprüfen Ihre Tagebuchkarte und fragen Sie nach Ihrem Befinden seit dem letzten Besuch. Wir fragen Sie außerdem nach Umstellungen etwaiger Medikamente. Es werden Fotoaufnahmen gemacht, und Sie werden gebeten, die bei diesem Besuch aufgenommenen Bilder mit den vor der ersten Behandlung aufgenommenen Bildern zu vergleichen, um das Behandlungsergebnis zu beurteilen. Davon abgesehen, finden bei diesen Behandlungen dieselben Verfahren statt wie bei der ersten Behandlung. Es werden Messungen der Elastizität und Oberflächentopographie der Haut durchgeführt, und anschließend werden Sie behandelt. Bei jedem Behandlungsbesuch werden dieselbe Seite des Gesichts, des Dekolletés und dieselbe Hand behandelt. Sie erhalten eine neue Tagebuchkarte zum Mitnehmen, und wir möchten Sie bitten, mögliche lokale Reaktionen nach der Behandlung 2 Wochen lang einzutragen. Diese Besuche werden jeweils etwa 2 Stunden dauern.

Nachuntersuchungen

Die Nachuntersuchungen finden 12, 20, 28 und 36 Wochen nach dem ersten Behandlungsbesuch statt. Bei der Nachuntersuchung nach 12 Wochen prüfen wir Ihre Tagebuchkarte. Bei allen Nachuntersuchungen werden Sie nach Ihrem Befinden seit dem letzten Besuch gefragt und ob sich bei Ihnen irgendwelche medikamentösen Behandlungen geändert haben. Wie zuvor werden Messungen der Elastizität und Oberflächentopographie der Haut durchgeführt und Fotos gemacht. Sie werden wieder gebeten, das Behandlungsergebnis zu beurteilen und außerdem einen Fragebogen darüber auszufüllen, wie Sie mögliche Veränderungen in Ihrer Haut nach der Behandlung empfinden. Ihre Haut wird zusätzlich beurteilt von einem Prüfer der nicht weiß an welche Seite Gesicht, Hals und Hand behandelt wurden. Diese Besuche werden jeweils etwa 1 Stunde dauern.

Beim letzten Besuch wird Ihnen eine wahlweise Behandlung (3 Behandlungssitzungen im Abstand von jeweils 4 Wochen) mit Restylane Vital Light angeboten. Wenn Sie diese Behandlung durchführen lassen möchten, bestimmen die Prüferin und Sie gemeinsam,

Universität Hamburg · Tor zur Welt der Wissenschaft

Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg · www.uni-hamburg.de

Probandeninformationen – Prüfplan-Nr. 31GR0803

3(11)

Ver. 4 – 02. June 2009 – Deutschland



Universität Hamburg

UHH · Department Chemie · Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg

MIN-Fakultät
Department Chemie

Studiengang Kosmetikwissenschaft
Univ.-Prof. Dr. Martina Kerscher



welche Stellen behandelt werden sollen.

Sie müssen damit einverstanden sein, während des Studienzeitraums keine anderen Behandlungen vornehmen zu lassen, die die Studienergebnisse beeinflussen könnten, z. B. Filler, Laserbehandlungen, Behandlungen mit Botulinumtoxin, Gesichtslifting oder -peeling. Es wird dringend empfohlen keine Antischmerzmittel zu benutzen, wie z.B. Aspirin oder nicht-sterioide entzündungshemmende Medikamente, oder andere Medikamente die das Risiko auf Blutergüsse im Injektionsbereich vergrößern, innerhalb von 2 Wochen vor jeweiliger Behandlung. Die Verwendung von Antischmerzmittel auf der Basis von Paracetamol ist jedoch gestattet.

WELCHE RISIKEN GIBT ES?

Wie bei allen Injektionen wird das Verfahren von einigen Menschen als unangenehm empfunden. Wenn Sie möchten, erhalten Sie vor der Behandlung EMLA Creme®, um die Schmerzen zu lindern. Nach jeder Injektion können Infektionen auftreten. An der Einstichstelle kann eine kleine Blutung auftreten. Nach der Behandlung können lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Bluterguss, Ausschlag, Schwellung, Schmerz, Empfindlichkeit, Jucken und Blasenbildung auftreten. Diese Reaktionen setzen üblicherweise direkt nach der Behandlung ein und klingen von selbst wieder ab. In einer klinischen Studie berichtete etwa die Hälfte der Patienten von Blutergüssen direkt nach der Behandlung. Auch von anderen lokalen Reaktionen wie Blutergüssen, Rötungen, Schwellungen, Schmerzen, Empfindlichkeit, Jucken und Blasenbildung wurde in der Studie berichtet, allerdings in geringerem Umfang. Die überwiegende Mehrheit der lokalen Reaktionen, die in der Studie berichtet wurden, verschwand innerhalb der ersten Woche nach der Behandlung. Bei Injektion in zu großer Mengen, oder wenn die Injektionen nicht tief genug gesetzt werden, können sich Verdickungen in der Haut bilden.

Im Laufe von 2007 wurden unter 100.000 Behandlungen 2 Fälle von entzündlichen Reaktionen aus der Post-Market-Überwachung von Restylane berichtet. Diese Reaktionen bestanden aus Rötungen, Schwellungen, Empfindlichkeit und Verhärtungen an der Injektionsstelle. Diese Reaktionen können entweder kurz nach der Injektion oder zeitverzögert 2-4 Wochen später auftreten und wurden im Allgemeinen als leicht bis mittelstark und selbstbegrenzend mit einer durchschnittlichen Dauer von 2 Wochen beschrieben.

Die folgenden seltenen Fälle, bis etwa 3 Ereignisse unter 100.000 Behandlungen mit Restylane-Produkten wurden ebenfalls berichtet: Granulom, Nekrose, chronische Verfärbung, Veränderungen der Hautpigmentierung nach Entzündungen, Ödem, Nesselsucht und vorübergehende Sehstörungen. Selten wurde bei einem ähnlichen Produkt auch über Verdickungen in der Haut berichtet, die mehrere Monate lang bzw. länger als 1 Jahr nach den Injektionen anhielten.

Universität Hamburg · Tor zur Welt der Wissenschaft

Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg · www.uni-hamburg.de

Probandeninformationen – Prüfplan-Nr. 31GR0803

4(11)

Ver. 4 – 02. June 2009 – Deutschland



Universität Hamburg

UHH · Department Chemie · Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg

MIN-Fakultät
Department Chemie

Studiengang Kosmetikwissenschaft
Univ.-Prof. Dr. Martina Kerscher



Es wird nur eine Seite des Gesichts, eine Hand und eine Seite des Dekolletés behandelt. Bei Vergleich der beiden Seiten können sich daher Unterschiede in Bezug darauf ergeben, wie sich die Haut anfühlt und wie sie aussieht. Es kann unter Umständen gewisse Zeit dauern, bis Sie mit möglichen Auswirkungen der Behandlung rechnen können, deshalb ist dies gegebenenfalls erst zu einem späteren Zeitpunkt während der Studie der Fall. Möglicherweise kann dies nach Ihrem letzten Studienbesuch in der Klinik behoben werden, wenn Ihnen, wenn Sie möchten, eine neue Behandlung der unbehandelten Seite oder beider Seiten des Gesichts, der Hände und des Dekolletés angeboten wird.

Restylane Vital Light wurde nicht bei schwangeren oder stillenden Frauen untersucht. Schwangere oder stillende Frauen dürfen nicht an dieser Studie teilnehmen. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie geeignete Empfängnisverhütungsmaßnahmen treffen. Die Auswirkungen des Produktes auf das ungeborene Kind oder auf einen Säugling sind unbekannt.

Es ist wichtig, dass Sie sich während der Studie mit dem Prüfbüro in Verbindung setzen, falls bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten oder Sie sich aufgrund der Behandlung unwohl fühlen.

WELCHE VORTEILE SIND ZU ERWARTEN?

Bei einem ähnlichen Produkt wurde nach dieser Art der Behandlung eine Verbesserung der Elastizität und Glattheit der Haut gezeigt. Es kann jedoch nicht garantiert werden, dass diese Behandlung Ihre Haut verbessert, und es kann sein, dass Ihnen durch Ihre Teilnahme an dieser Studie persönlich kein Nutzen entsteht.

BIN ICH ZU EINER TEILNAHME VERPFLICHTET?

Ihre Teilnahme an der Studie ist vollkommen freiwillig. Wenn Sie sich für eine Teilnahme entscheiden, erhalten Sie diese Patienteninformationen und werden Sie gebeten, eine Einverständniserklärung zu unterschreiben. Auch wenn Sie sich für eine Teilnahme entschieden haben, können Sie dennoch jederzeit und ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Wenn Sie aus der Studie ausscheiden oder sich gegen eine Teilnahme entscheiden, hat dies keinerlei Konsequenzen für Ihre medizinische Versorgung oder das Verhältnis zwischen Ihnen als Patientin und der Ärztin oder der Klinik. Wenn Sie sich entscheiden, die Studie zu verlassen, werden Sie gebeten, für eine letzte Nachuntersuchung in die Klinik zu kommen. Falls während der Studie neue Informationen über das Prüfprodukt verfügbar werden, die Ihre Bereitschaft zur Teilnahme beeinflussen könnten, werden Ihnen diese Informationen mitgeteilt. Die Studie kann von behördlicher Seite, vom Sponsor (Q-Med AB) oder dem zuständigen Arzt aus medizinischen Gründen, aus Sicherheitsgründen oder aus anderen Gründen abgebrochen werden. Sie können sich nur nach Rücksprache mit Ihrem Prüfarzt einer anderen Behandlung unterziehen.

Universität Hamburg · Tor zur Welt der Wissenschaft

Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg · www.uni-hamburg.de

Probandeninformationen – Prüfplan-Nr. 31GR0803

5(11)

Ver. 4 – 02. June 2009 – Deutschland



Universität Hamburg

UHH · Department Chemie · Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg

MIN-Fakultät
Department Chemie

Studiengang Kosmetikwissenschaft
Univ.-Prof. Dr. Martina Kerscher



KOSTEN IN VERBINDUNG MIT DER STUDIE

Sie erhalten für die Teilnahme an der Studie keine Bezahlung. An- und Abreisekosten mit öffentlichen Verkehrsmitteln anlässlich der Klinikbesuche können evtl. erstattet werden.

WAS GESCHIEHT MIT DEN ERGEBNISSEN DER STUDIE?

Alle in dieser Studie erfassten Daten werden vertraulich behandelt, und Sie werden in allen vom Sponsor dieser Studie, Q-Med AB, oder seinen Vertretern erfassten Aufzeichnungen nur mit Ihrem Geburtsdatum und einer Codenummer erwähnt. Q-Med AB oder seine Vertreter, die zuständigen Aufsichtsbehörden dürfen zum Zweck der Überprüfung der Daten Einsicht in Ihre Patientenakten nehmen, aber Ihre Identität wird vertraulich behandelt und nicht an andere Personen weitergegeben.

Darüber hinaus dürfen die Ergebnisse (einschließlich Fotos der behandelten und/oder unbehandelten Haut) für wissenschaftliche Konferenzen verwendet oder in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht werden, aber Ihre Identität wird der Öffentlichkeit nicht preisgegeben.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff geschützt. Ihre Identität wird nur unter den gesetzlich vorgeschriebenen Bedingungen aufgedeckt. Das Medizinproduktegesetz formuliert genauere Bedingungen für die Datenerfassung und deren Anwendung, mit denen Sie sich einverstanden erklären müssen. Bitte lesen Sie daher die Einverständniserklärung, die diesen Patienteninformationen beiliegt, aufmerksam durch.

Wir informieren Ihren Hausarzt über Ihre Teilnahme an dieser Studie, sofern Sie dagegen keinen Widerspruch einlegen.

VERSICHERUNGSSCHUTZ

Für Sie als Teilnehmerin an dieser Studie wurde eine Haftpflichtversicherung abgeschlossen. Q-Med AB entschädigt Sie für jedweden Schaden, den Sie im Rahmen der Studie erleiden. Zu diesem Zweck hat Q-Med AB bei AIG Europe, Tel.-Nr. 040 31 11 22 14 zu Ihren Gunsten eine Versicherung abgeschlossen (Nummer des Versicherungsscheins: H19 151 4850). Bei einem Unfall können Sie sich direkt an den Versicherer wenden und werden von diesem in unabhängiger Weise entschädigt. Damit dieser Versicherungsschutz nicht ungültig wird, dürfen Sie sich während der Dauer der Studie ohne Einverständnis der Prüferin keinen anderen ärztlichen Behandlungen unterziehen, außer in Notfällen. Sie müssen außerdem der Prüferin, die Sie behandelt, sowie der oben genannten Versicherungsgesellschaft umgehend jede Schädigung Ihrer Gesundheit mitteilen, die eine Folge der Studie sein könnte.

Entsprechend den Allgemeinen Versicherungsbedingungen beträgt die Versicherungssumme höchstens 500.000 Euro pro Person.

Im vermuteten Schadensfall übergehen die Obliegenheiten auf den Rechtsnachfolger gemäß den Allgemeinen Versicherungsbedingungen der Probandenversicherung.

Universität Hamburg · Tor zur Welt der Wissenschaft

Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg · www.uni-hamburg.de

Probandeninformationen – Prüfplan-Nr. 31GR0803

6(11)

Ver. 4 – 02. June 2009 – Deutschland



Universität Hamburg

UHH · Department Chemie · Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg

MIN-Fakultät
Department Chemie

Studiengang Kosmetikwissenschaft
Univ.-Prof. Dr. Martina Kerscher



Sie werden von der Prüferin eine Kopie der Versicherungsbedingungen
erhalten. **KONTAKTPERSON FÜR WEITERE INFORMATIONEN**

Wenn bei Ihnen während oder nach der Studie gesundheitliche Komplikationen auftreten,
wenden Sie sich bitte an die Prüferin und ihr Studien-Team. Wenn Sie weitere Fragen über
die Studie haben, wenn bei Ihnen während oder nach der Behandlung Komplikationen
auftreten oder Sie ärztliche Hilfe bei sonstigen Symptomen benötigen, wenden Sie sich bitte
an die Prüferin.

Prüferin: Prof. Martina Kerscher

Telefonnummer: 040/42838-7225 oder -7235

E-Mail: streker@chemie.uni-hamburg.de

Universität Hamburg · Tor zur Welt der Wissenschaft

Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg · www.uni-hamburg.de

Probandeninformationen – Prüfplan-Nr. 31GR0803

7(11)

Ver. 4 – 02. June 2009 – Deutschland

Einverständniserklärung



Universität Hamburg

UHH · Department Chemie · Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg

MIN-Fakultät

Department Chemie

Studiengang Kosmetikwissenschaft

Univ.-Prof. Dr. Martina Kerscher



EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Patientennummer: _____

Eine offene, randomisierte, monozentrische, intraindividuell kontrollierte, explorative Studie der Unbedenklichkeit der Anwendung und der Wirksamkeit zum Vergleich zwischen Restylane Vital™ Light und keiner Behandlung im Gesicht, Rückseite der Hände und im Dekolleté, unter Verwendung einer Injektionsvorrichtung
Studiennummer: 31GR0803

Name der Prüferin: Prof. Martina Kerscher

1. DATENSCHUTZ UND VERTRAULICHKEIT

In klinischen Studien werden Ihre personenbezogenen Daten und medizinische Befunde erfasst. Aufbewahrung, Auswertung und Weitergabe dieser Daten unterliegen gesetzlichen Bedingungen, die verlangen, dass Sie sich vor der Teilnahme an der Studie freiwillig mit Folgendem einverstanden erklären:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie alle Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen / elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Erwähnung meines Namens weitergegeben werden können an:
 - a) den Sponsor der Studie, Q-MED AB in Schweden, oder an Personen oder Unternehmen, die in Schweden oder in anderen Ländern im Namen von Q-Med tätig sind, zur wissenschaftlichen Auswertung.
 - b) an die Aufsichtsbehörden (nationale Behörde oder lokale Regierung), die Ethikkommissionen und ausländische Behörden, die dafür zuständig sind sicherzustellen, dass die Studie durchgeführt und die Studienergebnisse vorschriftsmäßig ausgewertet werden.
2. Ich erkläre mich ferner damit einverstanden, dass ein befugter Vertreter des Sponsors oder seines Vertragspartners, nach Unterzeichnung einer Geheimhaltungsvereinbarung, in- und ausländische Aufsichts- und Zulassungsbehörden Einsicht gewähren kann in meinen dem Prüfer vorliegenden Daten zum Zwecke der Abgleichung, sofern dies für die Überprüfung der Studie erforderlich ist. In diesem Fall entbinde ich den Prüfer von seinem Arztgeheimnis.

2. EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Wenn Sie an dieser Forschungsstudie teilnehmen möchten, müssen Sie diese Einverständniserklärung unterschreiben. Mit Ihrer Unterschrift bestätigen Sie, dass:

- Sie die Probandeninformationen und die Einverständniserklärung sowie die folgende Datenschutzerklärung gelesen und verstanden haben,
- Sie genügend Zeit hatten, über Ihre mögliche Teilnahme zu entscheiden,
- Ihre Fragen über die klinische Studie zu Ihrer Zufriedenheit beantwortet wurden,
- Sie sich der möglichen Risiken und Vorteile, die mit der Teilnahme an der Studie

Universität Hamburg · Tor zur Welt der Wissenschaft

Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg · www.uni-hamburg.de

Probandeninformationen – Prüfplan-Nr. 31GR0803

8(11)

Ver. 4 – 02. June 2009 – Deutschland



Universität Hamburg

UHH · Department Chemie · Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg

MIN-Fakultät
Department Chemie
Studiengang Kosmetikwissenschaft
Univ.-Prof. Dr. Martina Kerscher



- einhergehen, bewusst sind,
- Sie sich selbst aus freiem Willen und ohne Zwang als Teilnehmerin für diese Studie zur Verfügung stellen und Sie bereit sind, die Anforderungen der klinischen Studie zu erfüllen

Sie erhalten eine Kopie der Patienteninformationen und der unterschriebenen Einverständniserklärung sowie der Datenschutzerklärung.

Universität Hamburg · Tor zur Welt der Wissenschaft

Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg · www.uni-hamburg.de

Probandeninformationen – Prüfplan-Nr. 31GR0803

9(11)

Ver. 4 – 02. June 2009 – Deutschland



Universität Hamburg

UHH · Department Chemie · Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg

MIN-Fakultät
Department Chemie

Studiengang Kosmetikwissenschaft
Univ.-Prof. Dr. Martina Kerscher



Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern bei / in Universität Hamburg, Studiengang Kosmetikwissenschaft aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a) an Q-Med AB, den Sponsor oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
 - b) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte),
 - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an Q-Med AB, den Sponsor, an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), sowie von dieser an die Europäische Datenbank.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
 - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
 - c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden).
5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind.
Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt..... (Name) über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

Universität Hamburg · Tor zur Welt der Wissenschaft

Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg · www.uni-hamburg.de

Probandeninformationen – Prüfplan-Nr. 31GR0803

10(11)

Ver. 4 – 02. June 2009 – Deutschland

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté



Universität Hamburg

UHH · Department Chemie · Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg

MIN-Fakultät
Department Chemie
Studiengang Kosmetikwissenschaft
Univ.-Prof. Dr. Martina Kerscher



Name des Patienten (in Druckschrift)

Unterschrift Datum

Name des Prüfarztes (in Druckschrift)

Unterschrift Datum

Universität Hamburg · Tor zur Welt der Wissenschaft

Martin-Luther-King-Platz 6 · D-20146 Hamburg · www.uni-hamburg.de

Probandeninformationen – Prüfplan-Nr. 31GR0803

11(11)

Ver. 4 – 02. June 2009 – Deutschland

Randomplan

Screening Nr.	Zu behandelnde Seite
101	links
102	rechts
103	links
104	rechts
105	rechts
108	rechts
106	links
107	links
109	links
110	rechts
111	rechts
112	links
113	rechts
114	rechts
115	links
116	links
117	rechts
118	links
119	links
120	rechts
121	links
122	rechts
123	rechts
124	links
125	links
126	links
127	rechts
128	rechts
129	links
130	rechts

Patientenfragebogen

Q-MED

Fragebogen zur Patientenzufriedenheit 7. Besuch

CTN 31GR0803

1(3)

Patienten-Nr.:

GESICHT:

1. Wie beurteilen Sie Ihr Hautgefühl im Gesicht nach der Behandlung mit Restylane Vital White im Vergleich zum Gefühl vor der Behandlung hinsichtlich:

	Viel besser	Etwas besser	Unverändert	Schlechter
a) Rehydrierung	☐	☐	☐	☐
b) Elastizität	☐	☐	☐	☐
c) Weichheit	☐	☐	☐	☐

2. Wie empfinden Sie die Haut im Gesicht nach der Behandlung mit Restylane Vital White im Vergleich zum Empfinden vor der Behandlung hinsichtlich:

	Viel besser	Etwas besser	Unverändert	Schlechter
a) Schimmer	☐	☐	☐	☐
b) Frische	☐	☐	☐	☐
c) Verjüngung	☐	☐	☐	☐
d) Struktur	☐	☐	☐	☐

3. Wie würden Sie Ihre Haut im Gesicht nach der Behandlung mit Restylane Vital White beschreiben?

Antwort: _____

4. Hat die Behandlung Ihre Erwartungen erfüllt?

- ☐ Ja
☐ Nein
☐ Ich hatte keine Erwartungen

Anmerkungen: _____

5. Wie zufrieden sind Sie heute mit Ihrer Haut in dem Bereich der im Gesicht, behandelt wurde?

- ☐ Sehr zufrieden
☐ Zufrieden
☐ Weder zufrieden noch unzufrieden
☐ Unzufrieden
☐ Sehr unzufrieden

Q-MED

Fragebogen zur Patientenzufriedenheit 7. Besuch

CTN 31GR0803

2(3)

Patienten-Nr.:

DEKOLLETÉ:

1. Wie beurteilen Sie Ihr Hautgefühl auf dem Dekolleté nach der Behandlung mit Restylane Vital White im Vergleich zum Gefühl vor der Behandlung hinsichtlich:

	Viel besser	Etwas besser	Unverändert	Schlechter
a) Rehydrierung	☐	☐	☐	☐
b) Elastizität	☐	☐	☐	☐
c) Weichheit	☐	☐	☐	☐

2. Wie empfinden Sie die Haut auf dem Dekolleté nach der Behandlung mit Restylane Vital White im Vergleich zum Empfinden vor der Behandlung hinsichtlich:

	Viel besser	Etwas besser	Unverändert	Schlechter
a) Schimmer	☐	☐	☐	☐
b) Frische	☐	☐	☐	☐
c) Verjüngung	☐	☐	☐	☐
d) Struktur	☐	☐	☐	☐

3. Wie würden Sie Ihre Haut auf dem Dekolleté nach der Behandlung mit Restylane Vital White beschreiben?

Antwort: _____

4. Hat die Behandlung Ihre Erwartungen erfüllt?

- ☐ Ja
☐ Nein
☐ Ich hatte keine Erwartungen

Anmerkungen: _____

5. Wie zufrieden sind Sie heute mit Ihrer Haut in dem Bereich auf dem Dekolleté behandelt wurde?

- ☐ Sehr zufrieden
☐ Zufrieden
☐ Weder zufrieden noch unzufrieden
☐ Unzufrieden
☐ Sehr unzufrieden

Q-MED

Fragebogen zur Patientenzufriedenheit 7. Besuch

CTN 31GR0803

3(3)

Patienten-Nr.:

HANDRÜCKEN:

1. Wie beurteilen Sie Ihr Hautgefühl im dem Handrücken nach der Behandlung mit Restylane Vital White im Vergleich zum Gefühl vor der Behandlung hinsichtlich:

	Viel besser	Etwas besser	Unverändert	Schlechter
a) Rehydrierung	☐	☐	☐	☐
b) Elastizität	☐	☐	☐	☐
c) Weichheit	☐	☐	☐	☐

2. Wie empfinden Sie die Haut im dem Handrücken nach der Behandlung mit Restylane Vital White im Vergleich zum Empfinden vor der Behandlung hinsichtlich:

	Viel besser	Etwas besser	Unverändert	Schlechter
a) Schimmer	☐	☐	☐	☐
b) Frische	☐	☐	☐	☐
c) Verjüngung	☐	☐	☐	☐
d) Struktur	☐	☐	☐	☐

3. Wie würden Sie Ihre Haut im dem Handrücken nach der Behandlung mit Restylane Vital White beschreiben?

Antwort: _____

4. Hat die Behandlung Ihre Erwartungen erfüllt?

- ☐ Ja
☐ Nein
☐ Ich hatte keine Erwartungen

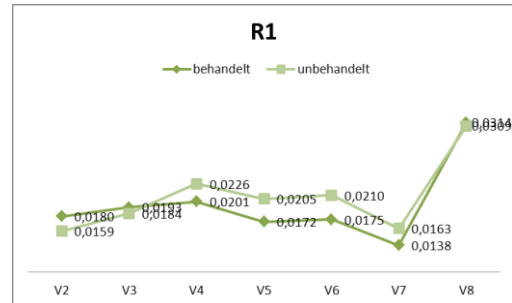
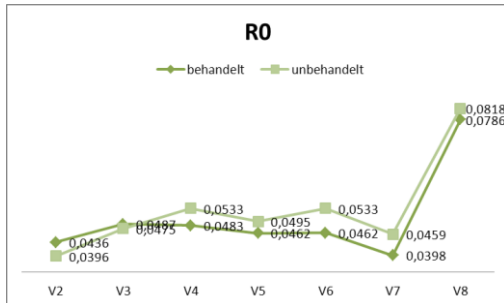
Anmerkungen: _____

5. Wie zufrieden sind Sie heute mit Ihrer Haut in dem Bereich auf dem Handrücken behandelt wurde?

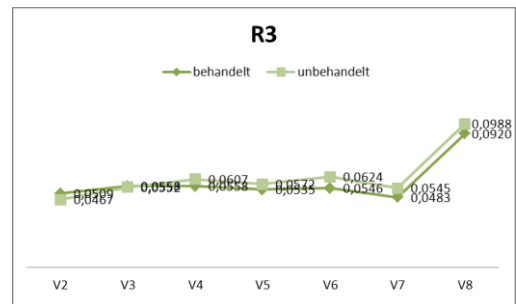
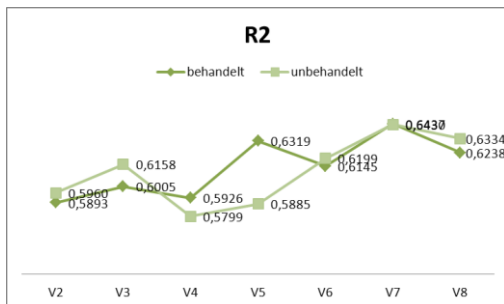
- ☐ Sehr zufrieden
☐ Zufrieden
☐ Weder zufrieden noch unzufrieden
☐ Unzufrieden
☐ Sehr unzufrieden

Ergebnisse der Cutometerparameter

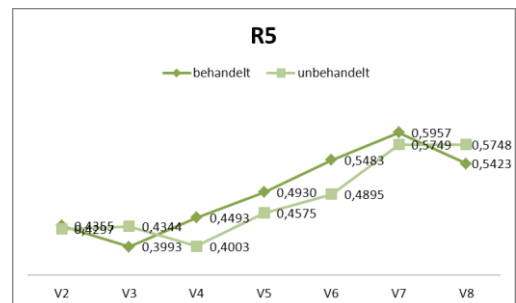
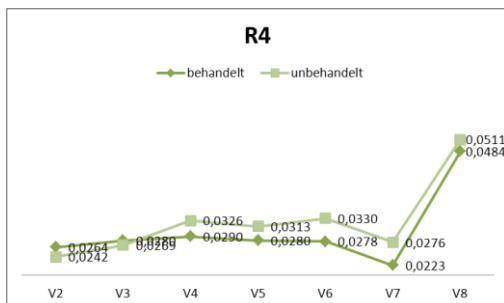
Gesicht



Links: R0 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: R1 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum

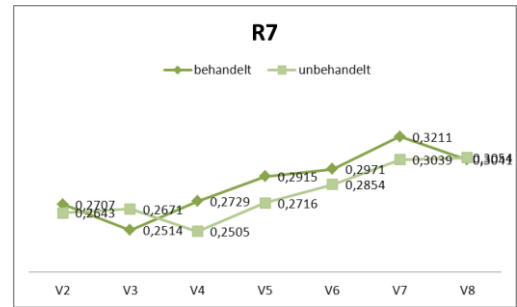
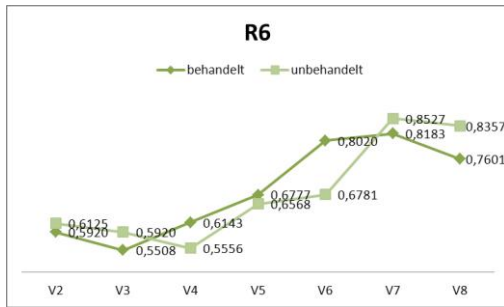


Links: R2 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: R3 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum

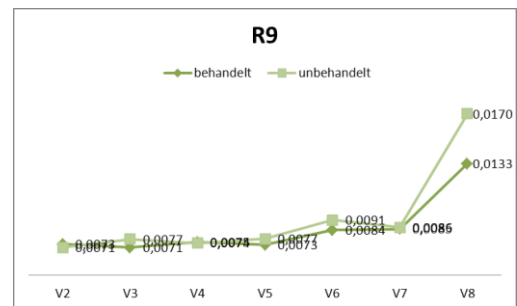
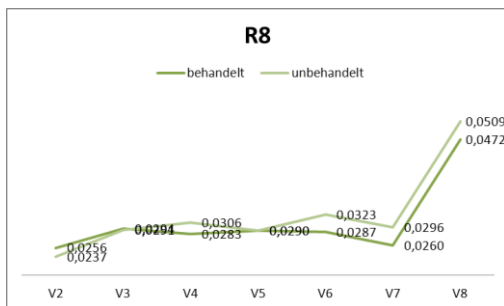


Links: R4 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: R5 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum

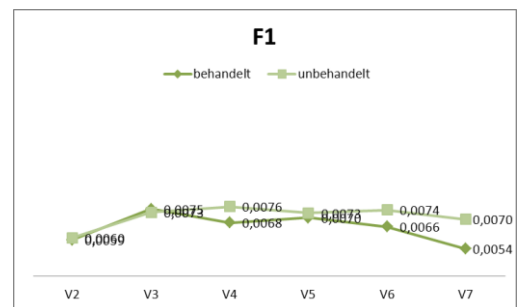
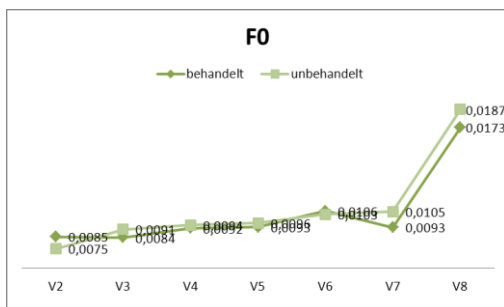
Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté



Links: R6 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: R7 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum



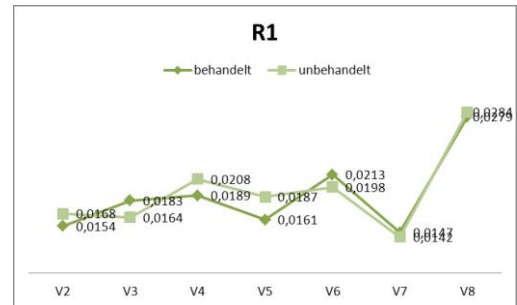
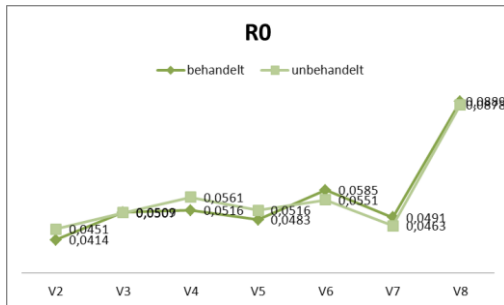
Links: R8 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: R9 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum



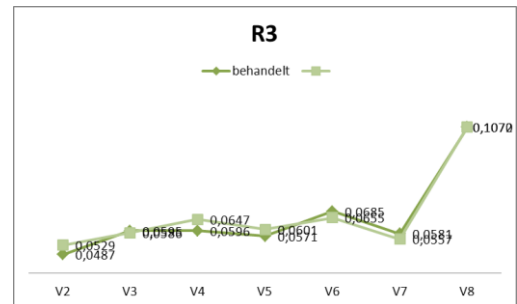
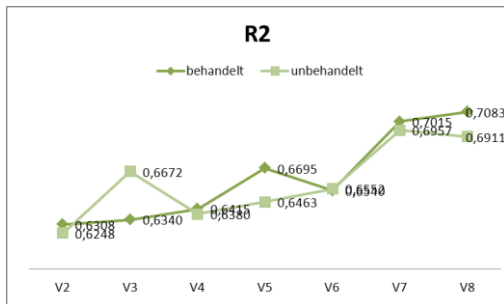
Links: F0 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: F1 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

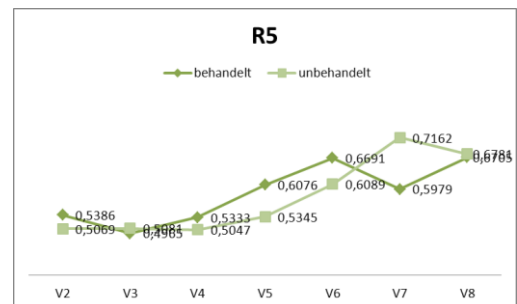
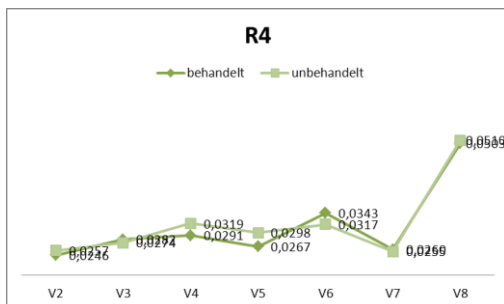
Dekolleté



Links: R0 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: R1 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum

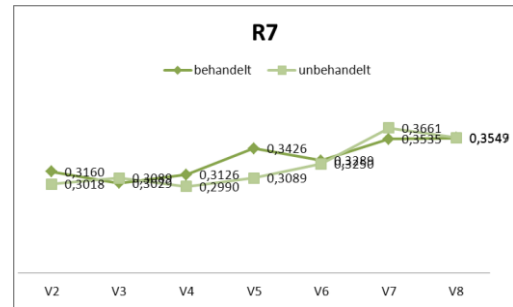
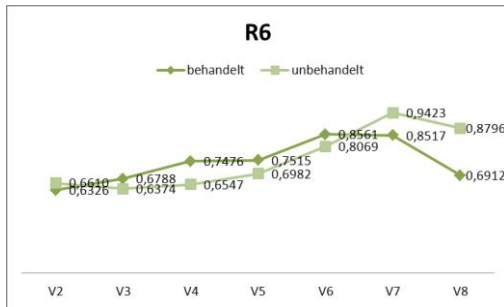


Links: R2 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: R3 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum

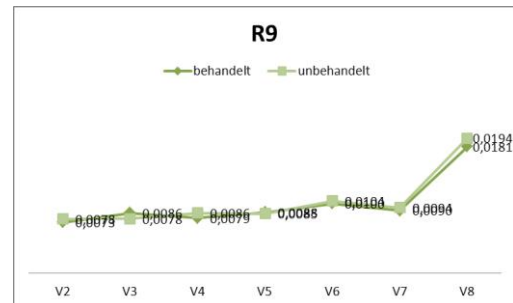
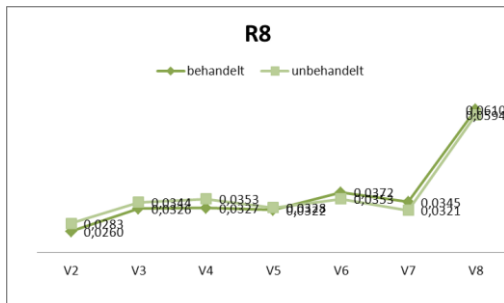


Links: R4 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: R5 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum

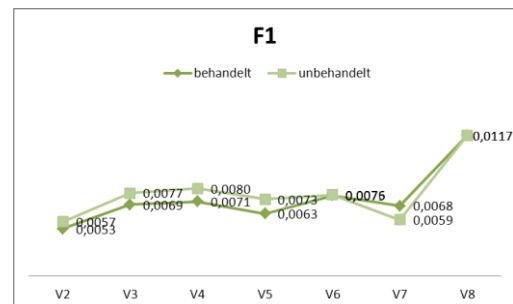
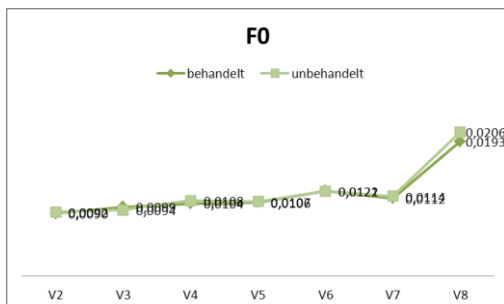
Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté



Links: R6 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum;
 Rechts: R7 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum



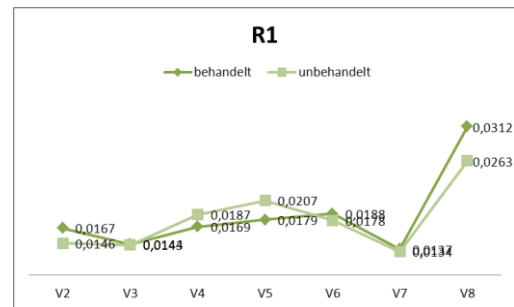
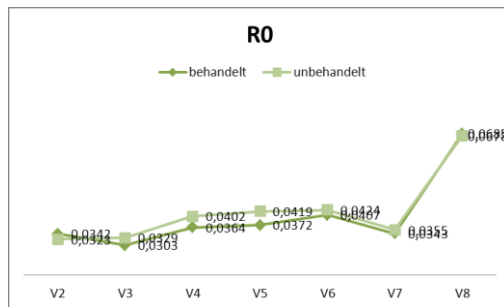
Links: R8 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum;
 Rechts: R9 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum



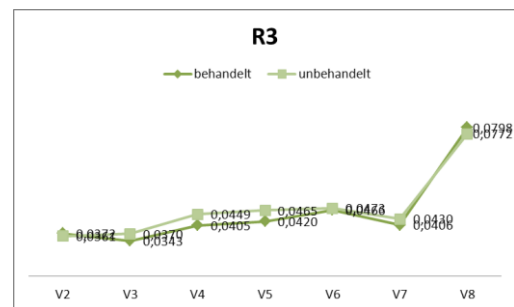
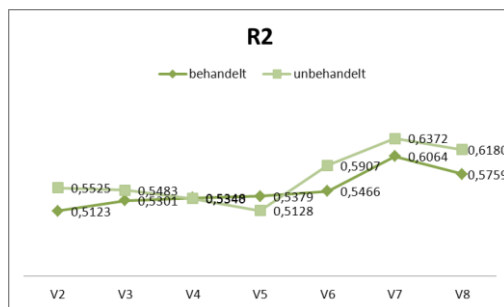
Links: F0 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum;
 Rechts: F1 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

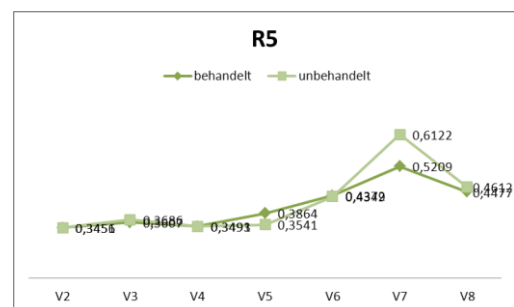
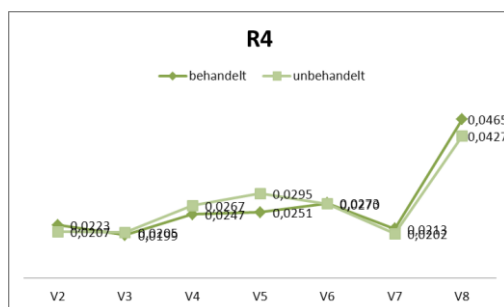
Hand



Links: R0 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: R1 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum

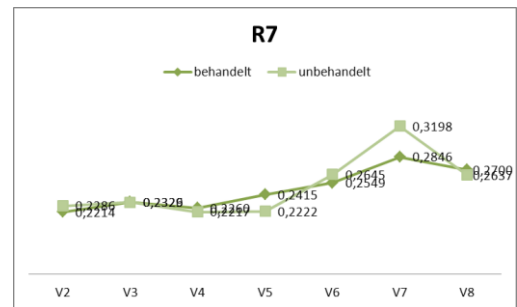
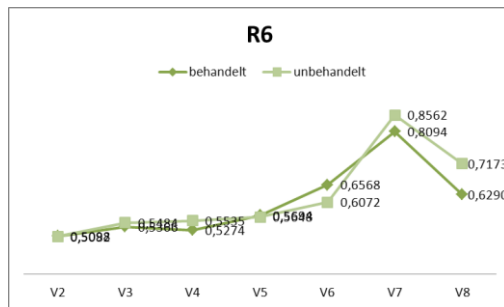


Links: R2 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: R3 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum

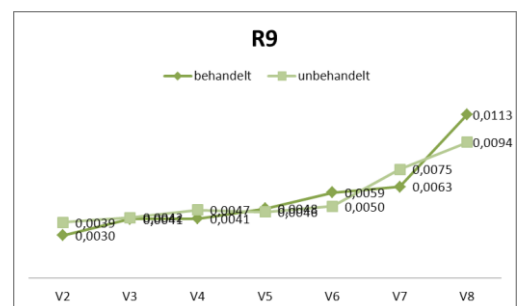
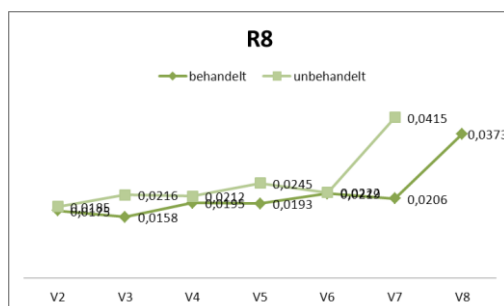


Links: R4 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: R5 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum

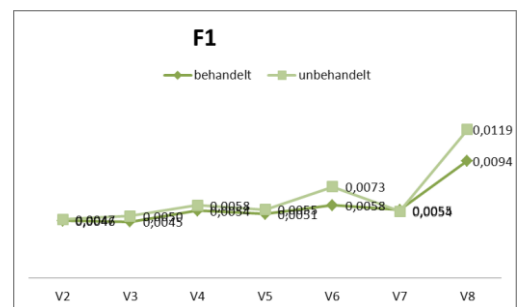
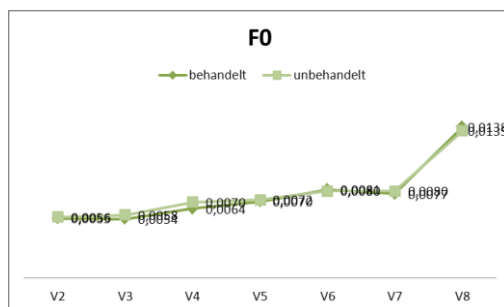
Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté



Links: R6 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum;
 Rechts: R7 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum



Links: R8 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum;
 Rechts: R9 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum

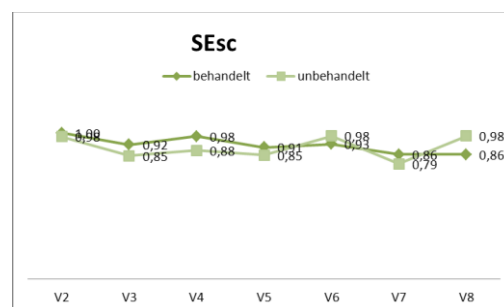
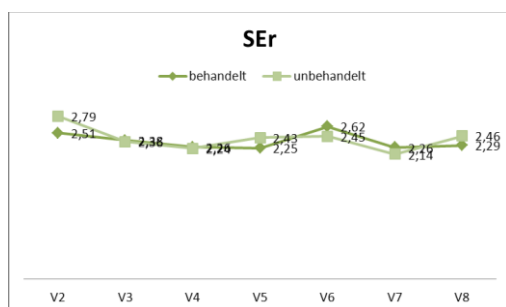


Links: F0 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum;
 Rechts: F1 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum

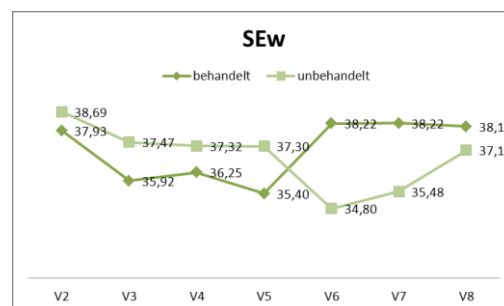
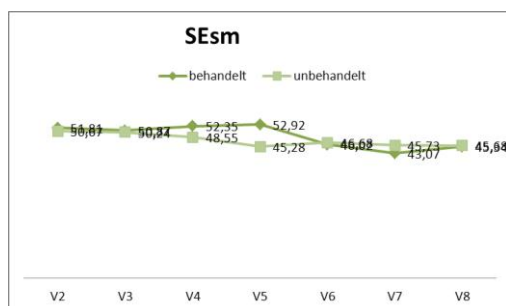
Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Visioscan

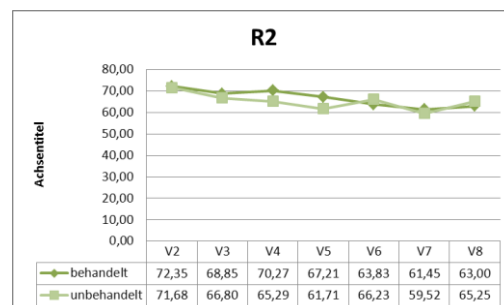
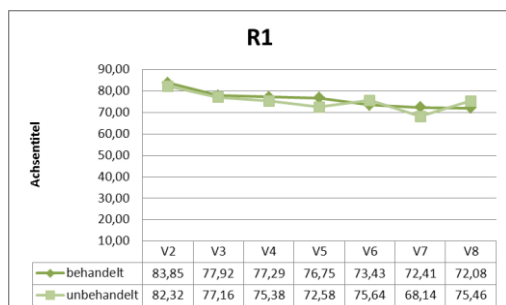
Gesicht



Links: SER Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: SESc Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum

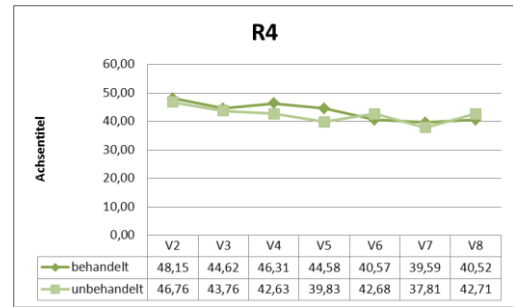
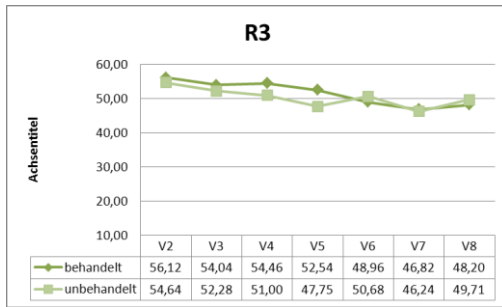


Links: SEsm Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: SEw Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum

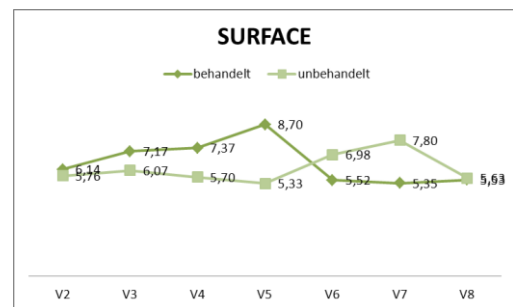
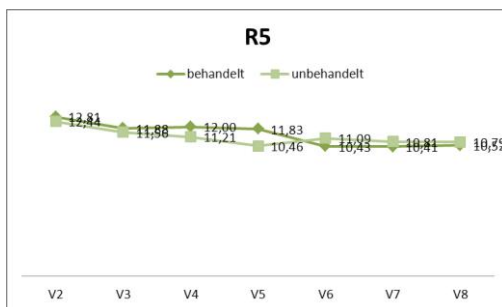


Links: R1 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: R2 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum

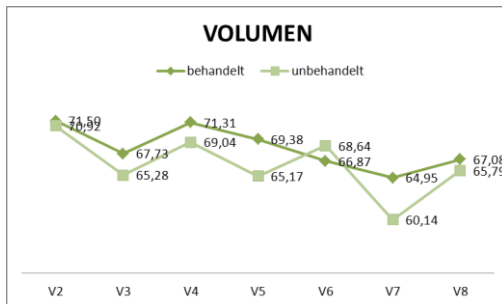
Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté



Links: R3 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: R4 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum



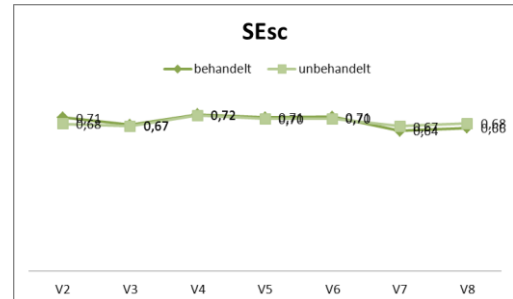
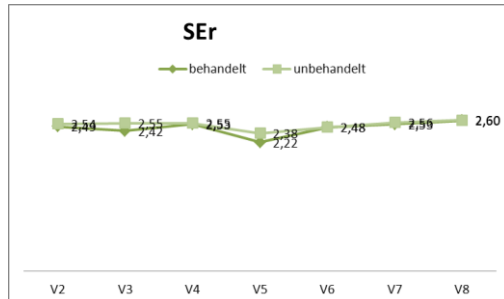
Links: R5 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: Surface Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum



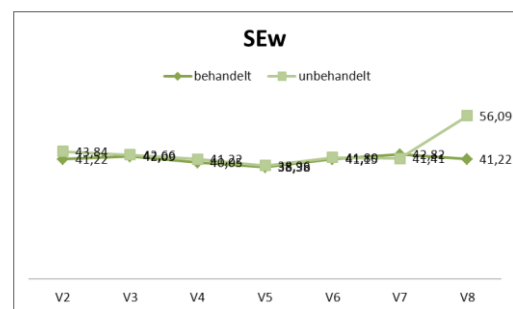
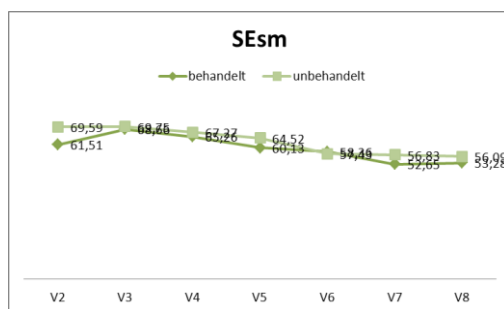
Volumen Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Gesichtsareal über den gesamten Studienzeitraum

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

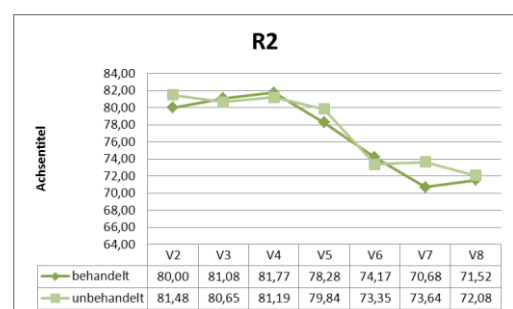
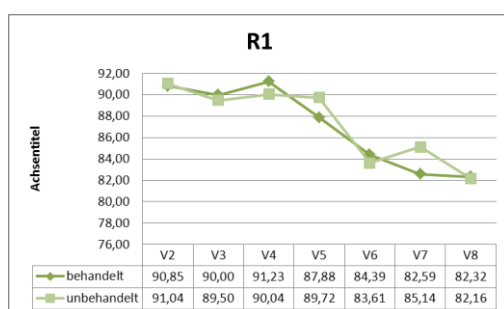
Dekolleté



Links: SER Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: SESc Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum

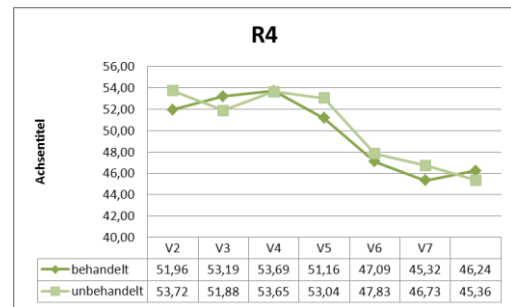
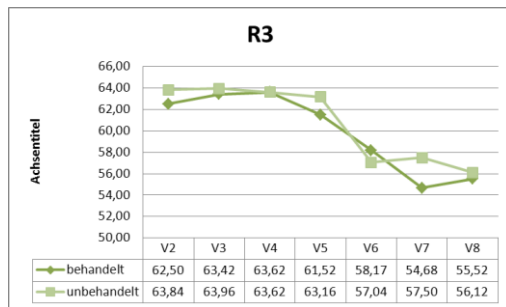


Links: SEsm Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: SEw Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum

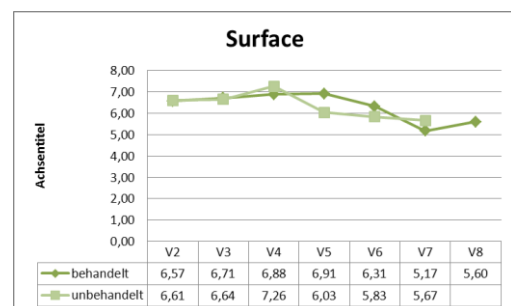
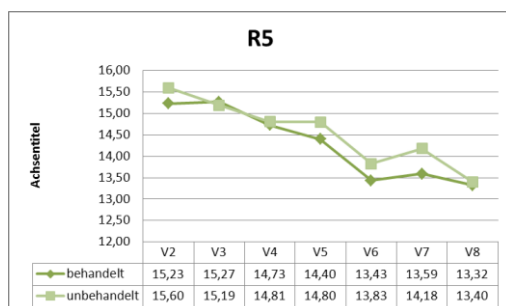


Links: R1 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: R2 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum

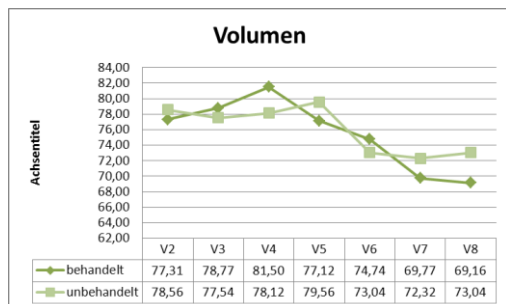
Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté



Links: R3 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum;
 Rechts: R4 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum



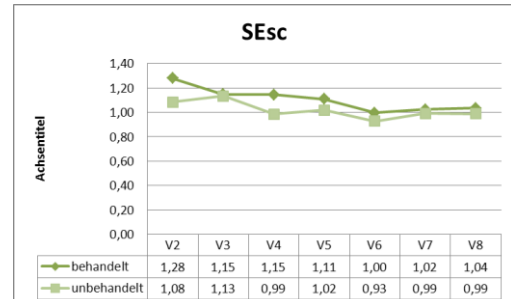
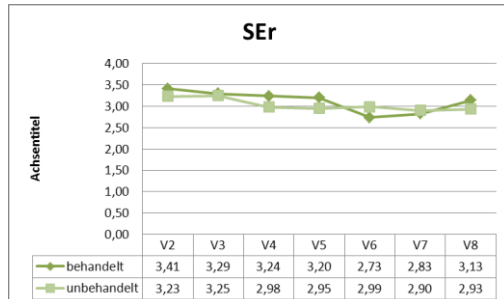
Links: R5 Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum;
 Rechts: Surface Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum



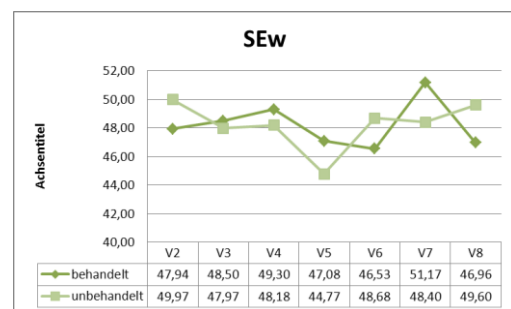
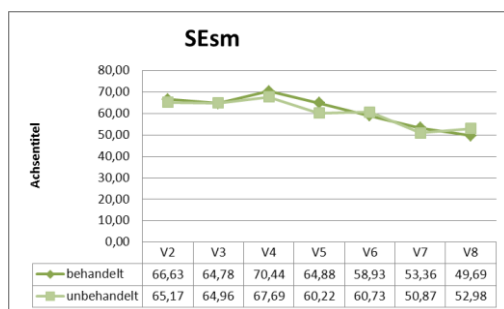
Volumen Parameter im Vergleich unbehandeltes und behandeltes Dekolletéareal über den gesamten Studienzeitraum

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

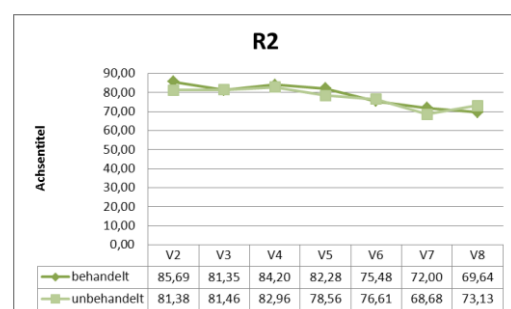
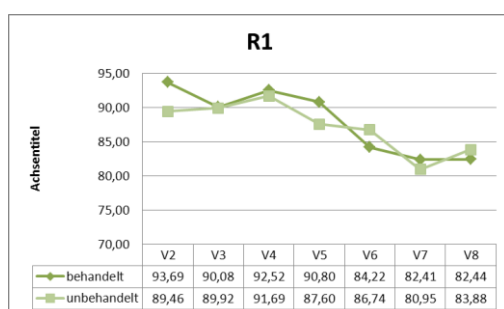
Hand



Links: SER Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: SEsc Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum

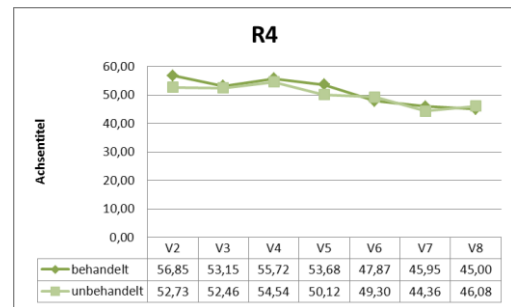
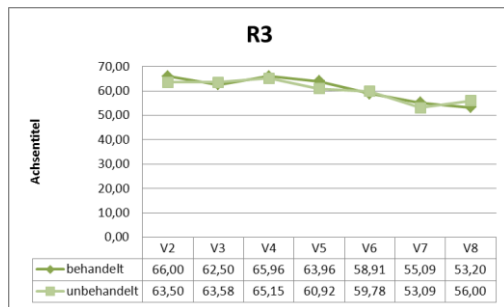


Links: SEsm Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: SEw Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum

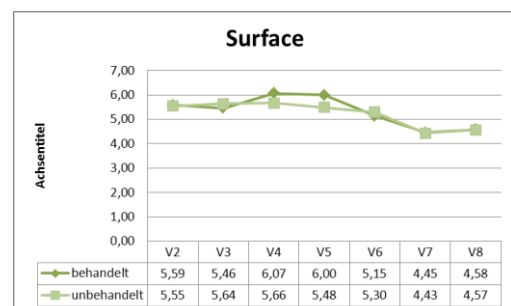
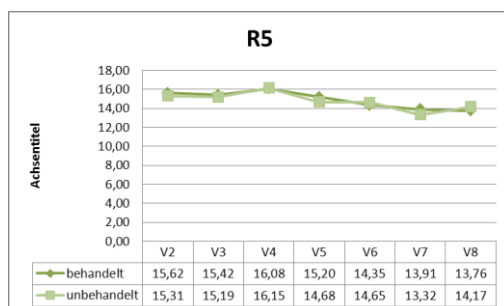


Links: R1 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum;
Rechts: R2 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum

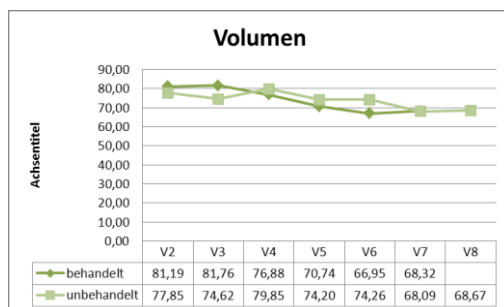
Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté



Links: R3 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum;
 Rechts: R4 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum



Links: R5 Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum;
 Rechts: Surface Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum



Volume Parameter im Vergleich unbehandelte und behandelte Hand über den gesamten Studienzeitraum

T-Test: GAIS Probandinnen

Gesicht

U= unbehandelt

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen			
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz
				Untere
Paaren 1 GAIS__V3_Pat - GAIS_U_V3_G	,47826	,73048	,15232	,16238
Paaren 2 GAIS_V4_PAT - GAIS_Z_V4_G	1,17391	,83406	,17391	,81324
Paaren 3 GAIS_V5_PAT - GAIS_U_V5_G	1,60870	1,03305	,21541	1,16197
Paaren 4 GAIS_V6_Pat - GAIS_U_V6_G	1,04545	,78542	,16745	,69722
Paaren 5 GAIS_V7_Pat - GAIS_V7_G	,90000	,96791	,21643	,44701
Paaren 6 GAIS_V8_Pat - GAIS_U_V8_G	,95455	1,04550	,22290	,49100

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen			
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Obere	T	df	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 GAIS__V3_Pat - GAIS_U_V3_G	,79414	3,140	22	,005
Paaren 2 GAIS_V4_PAT - GAIS_Z_V4_G	1,53459	6,750	22	,000
Paaren 3 GAIS_V5_PAT - GAIS_U_V5_G	2,05542	7,468	22	,000
Paaren 4 GAIS_V6_Pat - GAIS_U_V6_G	1,39369	6,243	21	,000
Paaren 5 GAIS_V7_Pat - GAIS_V7_G	1,35299	4,158	19	,001
Paaren 6 GAIS_V8_Pat - GAIS_U_V8_G	1,41809	4,282	21	,000

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen			
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des	95% Konfidenzintervall
				Mittelwertes	der Differenz
					Untere
Paaren 1	GAIS_V3_PD - GAIS_U_V3_D	,19231	,40192	,07882	,02997
Paaren 2	GAIS_V4_PD - GAIS_U_V4_D	,50000	,70711	,13868	,21439
Paaren 3	GAIS_V5_PD - GAIS_U_V5_D	,57692	,80861	,15858	,25032
Paaren 4	GAIS_V6_PD - GAIS_U_V6_D	,58333	,77553	,15830	,25586
Paaren 5	GAIS_V7_PD - GAIS_U_V7_D	,43478	,66237	,13811	,14835
Paaren 6	GAIS_V8_PD - GAIS_U_V8_D	,58333	,92861	,18955	,19122

Test bei gepaarten Stichproben

Test der gepaarten Stichproben					
	Gepaarte Differenzen	T	df	Sig. (2-seitig)	
	95% Konfidenzintervall der Differenz				
	Obere				
Paaren 1 GAIS_V3_PD - GAIS_U_V3_D	,35465	2,440	25	,022	
Paaren 2 GAIS_V4_PD - GAIS_U_V4_D	,78561	3,606	25	,001	
Paaren 3 GAIS_V5_PD - GAIS_U_V5_D	,90353	3,638	25	,001	
Paaren 4 GAIS_V6_PD - GAIS_U_V6_D	,91081	3,685	23	,001	
Paaren 5 GAIS_V7_PD - GAIS_U_V7_D	,72121	3,148	22	,005	
Paaren 6 GAIS_V8_PD - GAIS_U_V8_D	,97545	3,077	23	,005	

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Hand

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen			
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des	95% Konfidenzintervall
				Mittelwertes	der Differenz
					Untere
Paaren 1	GAIS_V3_PH - GAIS_U_V3_H	,34615	,62880	,12332	,09218
Paaren 2	GAIS_V4_PH - GAIS_U_V4_H	1,03846	1,07632	,21108	,60373
Paaren 3	GAIS_V5_PH - GAIS_U_V5_H	1,30769	1,12318	,22027	,85403
Paaren 4	GAIS_V6_PH - GAIS_U_V6_H	,87500	,61237	,12500	,61642
Paaren 5	GAIS_V7_PH - GAIS_U_V7_H	,86957	1,05763	,22053	,41221
Paaren 6	GAIS_V8_PH - GAIS_U_V8_H	,96000	1,01980	,20396	,53905

Test bei gepaarten Stichproben

Test der gepaarten Stichproben					
	Gepaarte Differenzen		T	df	Sig. (2-seitig)
	95% Konfidenzintervall der Differenz				
	Obere				
Paaren 1 GAIS_V3_PH - GAIS_U_V3_H	,60013	2,807	25		,010
Paaren 2 GAIS_V4_PH - GAIS_U_V4_H	1,47320	4,920	25		,000
Paaren 3 GAIS_V5_PH - GAIS_U_V5_H	1,76136	5,937	25		,000
Paaren 4 GAIS_V6_PH - GAIS_U_V6_H	1,13358	7,000	23		,000
Paaren 5 GAIS_V7_PH - GAIS_U_V7_H	1,32692	3,943	22		,001
Paaren 6 GAIS_V8_PH - GAIS_U_V8_H	1,38095	4,707	24		,000

T-Test: GAIS Independent Evaluator

Gesicht

U= unbehandelt

		Test bei gepaarten Stichproben		
		Gepaarte Differenzen		
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1	G_V3 - G_U_V3	1,00000	,78446	,15097
Paaren 2	G_V4 - G_U_V4	1,59259	,74726	,14381
Paaren 3	G_V5 - G_U_V5	1,77778	,84732	,16307
Paaren 4	G_V6 - G_U_V6	1,88000	,83267	,16653
Paaren 5	G_V7 - G_U_V7	1,25000	,79400	,16207
Paaren 6	G_V8 - G_U_V8	1,07692	,89098	,17474

Test bei gepaarten Stichproben					
	Gepaarte Differenzen		T	df	Sig. (2-seitig)
	95% Konfidenzintervall der Differenz				
	Untere	Obere			
Paaren 1 G_V3 - G_U_V3	,68968	1,31032	6,624	26	,000
Paaren 2 G_V4 - G_U_V4	1,29698	1,88820	11,074	26	,000
Paaren 3 G_V5 - G_U_V5	1,44259	2,11297	10,902	26	,000
Paaren 4 G_V6 - G_U_V6	1,53629	2,22371	11,289	24	,000
Paaren 5 G_V7 - G_U_V7	,91472	1,58528	7,713	23	,000
Paaren 6 G_V8 - G_U_V8	,71705	1,43680	6,163	25	,000

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Hand

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 H_V3 - H_U_V3	,86957	,86887	,18117
Paaren 2 H_V4 - H_U_V4	1,30435	,92612	,19311
Paaren 3 H_V5 - H_U_V5	1,47826	,59311	,12367
Paaren 4 H_V6 - H_U_V6	1,57895	,60698	,13925
Paaren 5 H_V7 - H_U_V7	1,35294	,78591	,19061
Paaren 6 H_V8 - H_U_V8	,80952	,81358	,17754

Test bei gepaarten Stichproben

	Paar der gepaarten Gruppen		T	df	Sig. (2-seitig)
	Gepaarte Differenzen				
	95% Konfidenzintervall der Differenz				
	Untere	Obere			
Paaren 1 H_V3 - H_U_V3	,49384	1,24529	4,800	22	,000
Paaren 2 H_V4 - H_U_V4	,90386	1,70483	6,754	22	,000
Paaren 3 H_V5 - H_U_V5	1,22178	1,73474	11,953	22	,000
Paaren 4 H_V6 - H_U_V6	1,28639	1,87150	11,339	18	,000
Paaren 5 H_V7 - H_U_V7	,94887	1,75702	7,098	16	,000
Paaren 6 H_V8 - H_U_V8	,43919	1,17986	4,560	20	,000

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 D_V3 - D_U_V3	,59259	,74726	,14381
Paaren 2 D_V4 - D_U_V4	,77778	,69798	,13433
Paaren 3 D_V5 - D_U_V5	,88889	,64051	,12327
Paaren 4 D_V6 - D_U_V6	,68000	,74833	,14967
Paaren 5 D_V7 - D_U_V7	,37500	,71094	,14512
Paaren 6 D_V8 - D_U_V8	,18519	,48334	,09302

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df	Sig. (2-seitig)
	95% Konfidenzintervall der Differenz				
	Untere	Obere			
Paaren 1 D_V3 - D_U_V3	,29698	,88820	4,121	26	,000
Paaren 2 D_V4 - D_U_V4	,50167	1,05389	5,790	26	,000
Paaren 3 D_V5 - D_U_V5	,63551	1,14227	7,211	26	,000
Paaren 4 D_V6 - D_U_V6	,37110	,98890	4,543	24	,000
Paaren 5 D_V7 - D_U_V7	,07480	,67520	2,584	23	,017
Paaren 6 D_V8 - D_U_V8	-,00602	,37639	1,991	26	,057

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

T-Test: Cutometerwerte

un= unbehandelt

t= behandelt

Gesicht

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V2_R0_un - V2_R0_t	-,0039630	,0081547	,0015694
Paaren 2 V2_R1_un - V2_R1_t	-,0021111	,0052502	,0010104
Paaren 3 V2_R2_un - V2_R2_t	,0066185	,0880077	,0169371
Paaren 4 V2_R3_un - V2_R3_t	-,0042222	,0087413	,0016823
Paaren 5 V2_R4_un - V2_R4_t	-,0022222	,0065300	,0012567
Paaren 6 V2_R5_un - V2_R5_t	-,0058074	,1385579	,0266655
Paaren 7 V2_R6_un - V2_R6_t	,0205444	,1716469	,0330335
Paaren 8 V2_R7_un - V2_R7_t	-,0064037	,0678287	,0130536
Paaren 9 V2_R8_un - V2_R8_t	-,0018519	,0059530	,0011457
Paaren 10 V2_R9_un - V2_R9_t	-,0002593	,0034373	,0006615
Paaren 11 V2_F0_un - V2_F0_t	-,0009778	,0025676	,0004941
Paaren 12 V2_F1_un - V2_F1_t	,0000963	,0015678	,0003017

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V2_R0_un - V2_R0_t	-,0071888	-,0007371	-2,525	26
Paaren 2 V2_R1_un - V2_R1_t	-,0041880	-,0000342	-2,089	26
Paaren 3 V2_R2_un - V2_R2_t	-,0281962	,0414332	,391	26
Paaren 4 V2_R3_un - V2_R3_t	-,0076802	-,0007643	-2,510	26
Paaren 5 V2_R4_un - V2_R4_t	-,0048054	,0003610	-1,768	26
Paaren 6 V2_R5_un - V2_R5_t	-,0606191	,0490043	-,218	26
Paaren 7 V2_R6_un - V2_R6_t	-,0473568	,0884457	,622	26
Paaren 8 V2_R7_un - V2_R7_t	-,0332358	,0204284	-,491	26
Paaren 9 V2_R8_un - V2_R8_t	-,0042068	,0005031	-1,616	26
Paaren 10 V2_R9_un - V2_R9_t	-,0016190	,0011005	-,392	26
Paaren 11 V2_F0_un - V2_F0_t	-,0019935	,0000379	-1,979	26
Paaren 12 V2_F1_un - V2_F1_t	-,0005239	,0007165	,319	26

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben		
		Sig. (2-seitig)
Paaren 1	V2_R0_un - V2_R0_t	,018
Paaren 2	V2_R1_un - V2_R1_t	,047
Paaren 3	V2_R2_un - V2_R2_t	,699
Paaren 4	V2_R3_un - V2_R3_t	,019
Paaren 5	V2_R4_un - V2_R4_t	,089
Paaren 6	V2_R5_un - V2_R5_t	,829
Paaren 7	V2_R6_un - V2_R6_t	,539
Paaren 8	V2_R7_un - V2_R7_t	,628
Paaren 9	V2_R8_un - V2_R8_t	,118
Paaren 10	V2_R9_un - V2_R9_t	,698
Paaren 11	V2_F0_un - V2_F0_t	,059
Paaren 12	V2_F1_un - V2_F1_t	,752

V3

Test bei gepaarten Stichproben				
		Gepaarte Differenzen		
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1	V3_R0_un - V3_R0_t	-,0012222	,0160704	,0030927
Paaren 2	V3_R1_un - V3_R1_t	-,0008889	,0067955	,0013078
Paaren 3	V3_R2_un - V3_R2_t	,0152778	,0771854	,0148543
Paaren 4	V3_R3_un - V3_R3_t	-,0005926	,0162818	,0031334
Paaren 5	V3_R4_un - V3_R4_t	-,0011111	,0096848	,0018638
Paaren 6	V3_R5_un - V3_R5_t	,0351556	,1297929	,0249787
Paaren 7	V3_R6_un - V3_R6_t	,0411519	,2216391	,0426545
Paaren 8	V3_R7_un - V3_R7_t	,0157370	,0516944	,0099486
Paaren 9	V3_R8_un - V3_R8_t	-,0003333	,0110279	,0021223
Paaren 10	V3_R9_un - V3_R9_t	,0006296	,0032362	,0006228
Paaren 11	V3_F0_un - V3_F0_t	,0006519	,0029983	,0005770
Paaren 12	V3_F1_un - V3_F1_t	-,0001667	,0033095	,0006369

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen		T	df
		95% Konfidenzintervall der Differenz			
		Untere	Obere		
Paaren 1	V3_R0_un - V3_R0_t	-,0075794	,0051350	-,395	26
Paaren 2	V3_R1_un - V3_R1_t	-,0035771	,0017993	-,680	26
Paaren 3	V3_R2_un - V3_R2_t	-,0152557	,0458113	1,029	26
Paaren 4	V3_R3_un - V3_R3_t	-,0070335	,0058483	-,189	26
Paaren 5	V3_R4_un - V3_R4_t	-,0049423	,0027201	-,596	26
Paaren 6	V3_R5_un - V3_R5_t	-,0161888	,0864999	1,407	26
Paaren 7	V3_R6_un - V3_R6_t	-,0465257	,1288294	,965	26
Paaren 8	V3_R7_un - V3_R7_t	-,0047126	,0361867	1,582	26
Paaren 9	V3_R8_un - V3_R8_t	-,0046958	,0040292	-,157	26
Paaren 10	V3_R9_un - V3_R9_t	-,0006506	,0019098	1,011	26
Paaren 11	V3_F0_un - V3_F0_t	-,0005342	,0018379	1,130	26
Paaren 12	V3_F1_un - V3_F1_t	-,0014759	,0011425	-,262	26

Test bei gepaarten Stichproben

		Sig. (2-seitig)
Paaren 1	V3_R0_un - V3_R0_t	,696
Paaren 2	V3_R1_un - V3_R1_t	,503
Paaren 3	V3_R2_un - V3_R2_t	,313
Paaren 4	V3_R3_un - V3_R3_t	,851
Paaren 5	V3_R4_un - V3_R4_t	,556
Paaren 6	V3_R5_un - V3_R5_t	,171
Paaren 7	V3_R6_un - V3_R6_t	,344
Paaren 8	V3_R7_un - V3_R7_t	,126
Paaren 9	V3_R8_un - V3_R8_t	,876
Paaren 10	V3_R9_un - V3_R9_t	,321
Paaren 11	V3_F0_un - V3_F0_t	,269
Paaren 12	V3_F1_un - V3_F1_t	,796

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

V4

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen		
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des
				Mittelwertes
Paaren 1	V4_R0_un - V4_R0_t	,0049259	,0157844	,0030377
Paaren 2	V4_R1_un - V4_R1_t	,0025556	,0099279	,0019106
Paaren 3	V4_R2_un - V4_R2_t	-,0127000	,0919755	,0177007
Paaren 4	V4_R3_un - V4_R3_t	,0048519	,0163489	,0031463
Paaren 5	V4_R4_un - V4_R4_t	,0035926	,0110184	,0021205
Paaren 6	V4_R5_un - V4_R5_t	-,0489333	,1521740	,0292859
Paaren 7	V4_R6_un - V4_R6_t	-,0586889	,2437653	,0469127
Paaren 8	V4_R7_un - V4_R7_t	-,0223481	,0556166	,0107034
Paaren 9	V4_R8_un - V4_R8_t	,0023704	,0084542	,0016270
Paaren 10	V4_R9_un - V4_R9_t	-,0000741	,0019597	,0003771
Paaren 11	V4_F0_un - V4_F0_t	,0002481	,0021641	,0004165
Paaren 12	V4_F1_un - V4_F1_t	,0008259	,0035067	,0006749

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen		T	df
		95% Konfidenzintervall der Differenz			
		Untere	Obere		
Paaren 1	V4_R0_un - V4_R0_t	-,0013182	,0111700	1,622	26
Paaren 2	V4_R1_un - V4_R1_t	-,0013718	,0064829	1,338	26
Paaren 3	V4_R2_un - V4_R2_t	-,0490843	,0236843	-,717	26
Paaren 4	V4_R3_un - V4_R3_t	-,0016155	,0113192	1,542	26
Paaren 5	V4_R4_un - V4_R4_t	-,0007661	,0079513	1,694	26
Paaren 6	V4_R5_un - V4_R5_t	-,1091314	,0112647	-1,671	26
Paaren 7	V4_R6_un - V4_R6_t	-,1551192	,0377415	-1,251	26
Paaren 8	V4_R7_un - V4_R7_t	-,0443493	-,0003470	-2,088	26
Paaren 9	V4_R8_un - V4_R8_t	-,0009740	,0057147	1,457	26
Paaren 10	V4_R9_un - V4_R9_t	-,0008493	,0007012	-,196	26
Paaren 11	V4_F0_un - V4_F0_t	-,0006079	,0011042	,596	26
Paaren 12	V4_F1_un - V4_F1_t	-,0005613	,0022131	1,224	26

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben		
		Sig. (2-seitig)
Paaren 1	V4_R0_un - V4_R0_t	,117
Paaren 2	V4_R1_un - V4_R1_t	,193
Paaren 3	V4_R2_un - V4_R2_t	,479
Paaren 4	V4_R3_un - V4_R3_t	,135
Paaren 5	V4_R4_un - V4_R4_t	,102
Paaren 6	V4_R5_un - V4_R5_t	,107
Paaren 7	V4_R6_un - V4_R6_t	,222
Paaren 8	V4_R7_un - V4_R7_t	,047
Paaren 9	V4_R8_un - V4_R8_t	,157
Paaren 10	V4_R9_un - V4_R9_t	,846
Paaren 11	V4_F0_un - V4_F0_t	,556
Paaren 12	V4_F1_un - V4_F1_t	,232

V5

Test bei gepaarten Stichproben				
		Gepaarte Differenzen		
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1	V5_R0_un - V5_R0_t	,0033077	,0156327	,0030658
Paaren 2	V5_R1_un - V5_R1_t	,0032692	,0073515	,0014417
Paaren 3	V5_R2_un - V5_R2_t	-,0434308	,1018289	,0199703
Paaren 4	V5_R3_un - V5_R3_t	,0037692	,0175802	,0034478
Paaren 5	V5_R4_un - V5_R4_t	,0032692	,0113051	,0022171
Paaren 6	V5_R5_un - V5_R5_t	-,0355346	,2005696	,0393349
Paaren 7	V5_R6_un - V5_R6_t	-,0208962	,2393333	,0469371
Paaren 8	V5_R7_un - V5_R7_t	-,0198308	,0888029	,0174157
Paaren 9	V5_R8_un - V5_R8_t	,0000385	,0104326	,0020460
Paaren 10	V5_R9_un - V5_R9_t	,0004615	,0033013	,0006474
Paaren 11	V5_F0_un - V5_F0_t	,0003154	,0026647	,0005226
Paaren 12	V5_F1_un - V5_F1_t	,0002346	,0032945	,0006461

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen		T	df
		95% Konfidenzintervall der Differenz			
		Untere	Obere		
Paaren 1	V5_R0_un - V5_R0_t	-,0030065	,0096219	1,079	25
Paaren 2	V5_R1_un - V5_R1_t	,0002999	,0062386	2,268	25
Paaren 3	V5_R2_un - V5_R2_t	-,0845603	-,0023012	-2,175	25
Paaren 4	V5_R3_un - V5_R3_t	-,0033316	,0108700	1,093	25
Paaren 5	V5_R4_un - V5_R4_t	-,0012970	,0078354	1,475	25
Paaren 6	V5_R5_un - V5_R5_t	-,1165464	,0454772	-,903	25
Paaren 7	V5_R6_un - V5_R6_t	-,1175650	,0757726	-,445	25
Paaren 8	V5_R7_un - V5_R7_t	-,0556990	,0160375	-1,139	25
Paaren 9	V5_R8_un - V5_R8_t	-,0041753	,0042523	,019	25
Paaren 10	V5_R9_un - V5_R9_t	-,0008719	,0017950	,713	25
Paaren 11	V5_F0_un - V5_F0_t	-,0007609	,0013917	,604	25
Paaren 12	V5_F1_un - V5_F1_t	-,0010961	,0015653	,363	25

Test bei gepaarten Stichproben

		Sig. (2-seitig)
Paaren 1	V5_R0_un - V5_R0_t	,291
Paaren 2	V5_R1_un - V5_R1_t	,032
Paaren 3	V5_R2_un - V5_R2_t	,039
Paaren 4	V5_R3_un - V5_R3_t	,285
Paaren 5	V5_R4_un - V5_R4_t	,153
Paaren 6	V5_R5_un - V5_R5_t	,375
Paaren 7	V5_R6_un - V5_R6_t	,660
Paaren 8	V5_R7_un - V5_R7_t	,266
Paaren 9	V5_R8_un - V5_R8_t	,985
Paaren 10	V5_R9_un - V5_R9_t	,483
Paaren 11	V5_F0_un - V5_F0_t	,552
Paaren 12	V5_F1_un - V5_F1_t	,720

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

V6

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen		
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1	V6_R0_un - V6_R0_t	,0070417	,0158484	,0032350
Paaren 2	V6_R1_un - V6_R1_t	,0034583	,0081720	,0016681
Paaren 3	V6_R2_un - V6_R2_t	,0053667	,0983471	,0200750
Paaren 4	V6_R3_un - V6_R3_t	,0077917	,0176462	,0036020
Paaren 5	V6_R4_un - V6_R4_t	,0052500	,0101649	,0020749
Paaren 6	V6_R6_un - V6_R5_t	,1297750	,3067399	,0626130
Paaren 7	V6_R7_un - V6_R7_t	-,0116792	,0735620	,0150158
Paaren 8	V6_R8_un - V6_R8_t	,0035833	,0115530	,0023582
Paaren 9	V6_R9_un - V6_R9_t	,0007500	,0049366	,0010077
Paaren 10	V6_F0_un - V6_F0_t	-,0002750	,0024008	,0004901
Paaren 11	V6_F1_un - V6_F1_t	,0008667	,0027780	,0005671
Paaren 12	V6_R5_un - V6_R5_t	-,0588458	,2127830	,0434342

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen		T	df
		95% Konfidenzintervall der Differenz			
		Untere	Obere		
Paaren 1	V6_R0_un - V6_R0_t	,0003495	,0137339	2,177	23
Paaren 2	V6_R1_un - V6_R1_t	,0000076	,0069090	2,073	23
Paaren 3	V6_R2_un - V6_R2_t	-,0361617	,0468950	,267	23
Paaren 4	V6_R3_un - V6_R3_t	,0003403	,0152430	2,163	23
Paaren 5	V6_R4_un - V6_R4_t	,0009577	,0095423	2,530	23
Paaren 6	V6_R6_un - V6_R5_t	,0002501	,2592999	2,073	23
Paaren 7	V6_R7_un - V6_R7_t	-,0427417	,0193833	-,778	23
Paaren 8	V6_R8_un - V6_R8_t	-,0012951	,0084617	1,519	23
Paaren 9	V6_R9_un - V6_R9_t	-,0013345	,0028345	,744	23
Paaren 10	V6_F0_un - V6_F0_t	-,0012888	,0007388	-,561	23
Paaren 11	V6_F1_un - V6_F1_t	-,0003064	,0020397	1,528	23
Paaren 12	V6_R5_un - V6_R5_t	-,1486962	,0310046	-1,355	23

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

		Sig. (2-seitig)
Paaren 1	V6_R0_un - V6_R0_t	,040
Paaren 2	V6_R1_un - V6_R1_t	,050
Paaren 3	V6_R2_un - V6_R2_t	,792
Paaren 4	V6_R3_un - V6_R3_t	,041
Paaren 5	V6_R4_un - V6_R4_t	,019
Paaren 6	V6_R6_un - V6_R5_t	,050
Paaren 7	V6_R7_un - V6_R7_t	,445
Paaren 8	V6_R8_un - V6_R8_t	,142
Paaren 9	V6_R9_un - V6_R9_t	,464
Paaren 10	V6_F0_un - V6_F0_t	,580
Paaren 11	V6_F1_un - V6_F1_t	,140
Paaren 12	V6_R5_un - V6_R5_t	,189

V7

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen		
				Standardfehler des
		Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwertes
Paaren 1	V7_R0_un - V7_R0_t	,0060417	,0184402	,0037641
Paaren 2	V7_R1_un - V7_R1_t	,0024167	,0071985	,0014694
Paaren 3	V7_R2_un - V7_R2_t	-,0006458	,1268173	,0258865
Paaren 4	V7_R3_un - V7_R3_t	,0061667	,0189477	,0038677
Paaren 5	V7_R4_un - V7_R4_t	,0052500	,0105676	,0021571
Paaren 6	V7_R5_un - V7_R5_t	-,0207875	,2975761	,0607425
Paaren 7	V7_R6_un - V7_R6_t	,0343667	,4522174	,0923085
Paaren 8	V7_R7_un - V7_R7_t	-,0172417	,0983762	,0200810
Paaren 9	V7_R8_un - V7_R8_t	,0036250	,0141200	,0028822
Paaren 10	V7_R9_un - V7_R9_t	,0001250	,0041000	,0008369
Paaren 11	V7_F0_un - V7_F0_t	,0012750	,0036157	,0007381
Paaren 12	V7_F1_un - V7_F1_t	,0015292	,0035241	,0007194

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen		T	df
		95% Konfidenzintervall der Differenz			
		Untere	Obere		
Paaren 1	V7_R0_un - V7_R0_t	-,0017450	,0138283	1,605	23
Paaren 2	V7_R1_un - V7_R1_t	-,0006230	,0054563	1,645	23
Paaren 3	V7_R2_un - V7_R2_t	-,0541961	,0529044	-,025	23
Paaren 4	V7_R3_un - V7_R3_t	-,0018342	,0141676	1,594	23
Paaren 5	V7_R4_un - V7_R4_t	,0007877	,0097123	2,434	23
Paaren 6	V7_R5_un - V7_R5_t	-,1464429	,1048679	-,342	23
Paaren 7	V7_R6_un - V7_R6_t	-,1565880	,2253213	,372	23
Paaren 8	V7_R7_un - V7_R7_t	-,0587823	,0242990	-,859	23
Paaren 9	V7_R8_un - V7_R8_t	-,0023374	,0095874	1,258	23
Paaren 10	V7_R9_un - V7_R9_t	-,0016063	,0018563	,149	23
Paaren 11	V7_F0_un - V7_F0_t	-,0002518	,0028018	1,728	23
Paaren 12	V7_F1_un - V7_F1_t	,0000411	,0030173	2,126	23

Test bei gepaarten Stichproben

		Sig. (2-seitig)
Paaren 1	V7_R0_un - V7_R0_t	,122
Paaren 2	V7_R1_un - V7_R1_t	,114
Paaren 3	V7_R2_un - V7_R2_t	,980
Paaren 4	V7_R3_un - V7_R3_t	,124
Paaren 5	V7_R4_un - V7_R4_t	,023
Paaren 6	V7_R5_un - V7_R5_t	,735
Paaren 7	V7_R6_un - V7_R6_t	,713
Paaren 8	V7_R7_un - V7_R7_t	,399
Paaren 9	V7_R8_un - V7_R8_t	,221
Paaren 10	V7_R9_un - V7_R9_t	,883
Paaren 11	V7_F0_un - V7_F0_t	,097
Paaren 12	V7_F1_un - V7_F1_t	,044

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Dekolleté

V2

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen		
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1	V2_R0_un - V2_R0_t	,0037037	,0079943	,0015385
Paaren 2	V2_R1_un - V2_R1_t	,0014444	,0051615	,0009933
Paaren 3	V2_R2_un - V2_R2_t	-,0060148	,0813094	,0156480
Paaren 4	V2_R3_un - V2_R3_t	,0041852	,0086426	,0016633
Paaren 5	V2_R4_un - V2_R4_t	,0010741	,0054060	,0010404
Paaren 6	V2_R5_un - V2_R5_t	-,0317444	,1122237	,0215975
Paaren 7	V2_R6_un - V2_R6_t	-,0301111	,1782903	,0343120
Paaren 8	V2_R7_un - V2_R7_t	-,0142148	,0511626	,0098463
Paaren 9	V2_R8_un - V2_R8_t	,0022593	,0062178	,0011966
Paaren 10	V2_R9_un - V2_R9_t	,0004815	,0025925	,0004989
Paaren 11	V2_F0_un - V2_F0_t	,0001926	,0018254	,0003513
Paaren 12	V2_F1_un - V2_F1_t	,0004852	,0017264	,0003323

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen		T	df
		95% Konfidenzintervall der Differenz			
		Untere	Obere		
Paaren 1	V2_R0_un - V2_R0_t	,0005413	,0068661	2,407	26
Paaren 2	V2_R1_un - V2_R1_t	-,0005974	,0034863	1,454	26
Paaren 3	V2_R2_un - V2_R2_t	-,0381798	,0261501	-,384	26
Paaren 4	V2_R3_un - V2_R3_t	,0007663	,0076041	2,516	26
Paaren 5	V2_R4_un - V2_R4_t	-,0010645	,0032126	1,032	26
Paaren 6	V2_R5_un - V2_R5_t	-,0761387	,0126498	-1,470	26
Paaren 7	V2_R6_un - V2_R6_t	-,1006404	,0404182	-,878	26
Paaren 8	V2_R7_un - V2_R7_t	-,0344541	,0060244	-1,444	26
Paaren 9	V2_R8_un - V2_R8_t	-,0002004	,0047189	1,888	26
Paaren 10	V2_R9_un - V2_R9_t	-,0005441	,0015070	,965	26
Paaren 11	V2_F0_un - V2_F0_t	-,0005295	,0009147	,548	26
Paaren 12	V2_F1_un - V2_F1_t	-,0001978	,0011681	1,460	26

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V2_R0_un - V2_R0_t	,023
Paaren 2 V2_R1_un - V2_R1_t	,158
Paaren 3 V2_R2_un - V2_R2_t	,704
Paaren 4 V2_R3_un - V2_R3_t	,018
Paaren 5 V2_R4_un - V2_R4_t	,311
Paaren 6 V2_R5_un - V2_R5_t	,154
Paaren 7 V2_R6_un - V2_R6_t	,388
Paaren 8 V2_R7_un - V2_R7_t	,161
Paaren 9 V2_R8_un - V2_R8_t	,070
Paaren 10 V2_R9_un - V2_R9_t	,343
Paaren 11 V2_F0_un - V2_F0_t	,588
Paaren 12 V2_F1_un - V2_F1_t	,156

V3

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V3_R0_un - V3_R0_t	-,0001111	,0097006	,0018669
Paaren 2 V3_R1_un - V3_R1_t	-,0019259	,0063846	,0012287
Paaren 3 V3_R2_un - V3_R2_t	,0331037	,1001494	,0192738
Paaren 4 V3_F3_un - V3_R3_t	-,0009259	,0089783	,0017279
Paaren 5 V3_R4_un - V3_R4_t	-,0007778	,0064649	,0012442
Paaren 6 V3_F5_un - V3_R5_t	,0115444	,1260198	,0242525
Paaren 7 V3_R6_un - V3_R6_t	,0047370	,1551530	,0298592
Paaren 8 V3_R7_un - V3_R7_t	,0059148	,0521770	,0100415
Paaren 9 V3_R8_un - V3_R8_t	,0018148	,0109335	,0021042
Paaren 10 V3_R9_un - V3_R9_t	-,0008148	,0023045	,0004435
Paaren 11 V3_F0_un - V3_F0_t	-,0004778	,0015756	,0003032
Paaren 12 V3_F1_un - V3_F1_t	,0008037	,0043457	,0008363

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V3_R0_un - V3_R0_t	-,0039486	,0037263	-,060	26
Paaren 2 V3_R1_un - V3_R1_t	-,0044516	,0005998	-1,567	26
Paaren 3 V3_R2_un - V3_R2_t	-,0065141	,0727215	1,718	26
Paaren 4 V3_F3_un - V3_R3_t	-,0044776	,0026258	-,536	26
Paaren 5 V3_R4_un - V3_R4_t	-,0033352	,0017796	-,625	26
Paaren 6 V3_F5_un - V3_R5_t	-,0383073	,0613962	,476	26
Paaren 7 V3_R6_un - V3_R6_t	-,0566394	,0661135	,159	26
Paaren 8 V3_R7_un - V3_R7_t	-,0147257	,0265553	,589	26
Paaren 9 V3_R8_un - V3_R8_t	-,0025103	,0061400	,862	26
Paaren 10 V3_R9_un - V3_R9_t	-,0017264	,0000968	-1,837	26
Paaren 11 V3_F0_un - V3_F0_t	-,0011011	,0001455	-1,576	26
Paaren 12 V3_F1_un - V3_F1_t	-,0009154	,0025228	,961	26

Test bei gepaarten Stichproben

	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V3_R0_un - V3_R0_t	,953
Paaren 2 V3_R1_un - V3_R1_t	,129
Paaren 3 V3_R2_un - V3_R2_t	,098
Paaren 4 V3_F3_un - V3_R3_t	,597
Paaren 5 V3_R4_un - V3_R4_t	,537
Paaren 6 V3_F5_un - V3_R5_t	,638
Paaren 7 V3_R6_un - V3_R6_t	,875
Paaren 8 V3_R7_un - V3_R7_t	,561
Paaren 9 V3_R8_un - V3_R8_t	,396
Paaren 10 V3_R9_un - V3_R9_t	,078
Paaren 11 V3_F0_un - V3_F0_t	,127
Paaren 12 V3_F1_un - V3_F1_t	,345

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

V4

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V4_R0_un - V4_R0_t	,0044815	,0078612	,0015129
Paaren 2 V4_R1_un - V4_R1_t	,0018889	,0051091	,0009832
Paaren 3 V4_R3_un - V4_R3_t	,0051852	,0080672	,0015525
Paaren 4 V4_R2_un - V4_R2_t	-,0035519	,0784370	,0150952
Paaren 5 V4_R4_un - V4_R4_t	,0027407	,0072302	,0013915
Paaren 6 V4_R5_un - V4_R5_t	-,0285963	,1148743	,0221076
Paaren 7 V4_R6_un - V4_R6_t	-,0241037	,1596672	,0307280
Paaren 8 V4_R7_un - V4_R7_t	-,0135852	,0545870	,0105053
Paaren 9 V4_R8_un - V4_R8_t	,0025926	,0063927	,0012303
Paaren 10 V4_R9_un - V4_R9_t	,0007037	,0035822	,0006894
Paaren 11 V4_F0_un - V4_F0_t	,0004407	,0018390	,0003539
Paaren 12 V4_F1_un - V4_F1_t	,0008963	,0027068	,0005209

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V4_R0_un - V4_R0_t	,0013717	,0075912	2,962	26
Paaren 2 V4_R1_un - V4_R1_t	-,0001322	,0039100	1,921	26
Paaren 3 V4_R3_un - V4_R3_t	,0019939	,0083765	3,340	26
Paaren 4 V4_R2_un - V4_R2_t	-,0345805	,0274768	-,235	26
Paaren 5 V4_R4_un - V4_R4_t	-,0001194	,0056009	1,970	26
Paaren 6 V4_R5_un - V4_R5_t	-,0740390	,0168464	-1,294	26
Paaren 7 V4_R6_un - V4_R6_t	-,0872659	,0390585	-,784	26
Paaren 8 V4_R7_un - V4_R7_t	-,0351791	,0080087	-1,293	26
Paaren 9 V4_R8_un - V4_R8_t	,0000637	,0051214	2,107	26
Paaren 10 V4_R9_un - V4_R9_t	-,0007134	,0021208	1,021	26
Paaren 11 V4_F0_un - V4_F0_t	-,0002867	,0011682	1,245	26
Paaren 12 V4_F1_un - V4_F1_t	-,0001745	,0019671	1,721	26

Test bei gepaarten Stichproben

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V4_R0_un - V4_R0_t	,006
Paaren 2 V4_R1_un - V4_R1_t	,066
Paaren 3 V4_R3_un - V4_R3_t	,003
Paaren 4 V4_R2_un - V4_R2_t	,816
Paaren 5 V4_R4_un - V4_R4_t	,060
Paaren 6 V4_R5_un - V4_R5_t	,207
Paaren 7 V4_R6_un - V4_R6_t	,440
Paaren 8 V4_R7_un - V4_R7_t	,207
Paaren 9 V4_R8_un - V4_R8_t	,045
Paaren 10 V4_R9_un - V4_R9_t	,317
Paaren 11 V4_F0_un - V4_F0_t	,224
Paaren 12 V4_F1_un - V4_F1_t	,097

V5

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V5_R0_un - V5_R0_t	,0032692	,0095773	,0018783
Paaren 2 V5_R1_un - V5_R1_t	,0026154	,0052236	,0010244
Paaren 3 V5_R2_un - V5_R2_t	-,0231385	,0708315	,0138912
Paaren 4 V5_R3_un - V5_R3_t	,0030385	,0094084	,0018451
Paaren 5 V5_R4_un - V5_R4_t	,0031538	,0061494	,0012060
Paaren 6 V5_R5_un - V5_R5_t	-,0730654	,1595199	,0312844
Paaren 7 V5_R6_un - V5_R6_t	-,0494577	,2014140	,0395005
Paaren 8 V5_R7_un - V5_R7_t	-,0336538	,0640102	,0125534
Paaren 9 V5_R8_un - V5_R8_t	,0006538	,0064308	,0012612
Paaren 10 V5_R9_un - V5_R9_t	-,0002308	,0021782	,0004272
Paaren 11 V5_F0_un - V5_F0_t	,0000769	,0020939	,0004106
Paaren 12 V5_F1_un - V5_F1_t	,0009962	,0023562	,0004621

Test bei gepaarten Stichproben

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V5_R0_un - V5_R0_t	-,0005991	,0071376	1,741	25
Paaren 2 V5_R1_un - V5_R1_t	,0005055	,0047252	2,553	25
Paaren 3 V5_R2_un - V5_R2_t	-,0517479	,0054710	-1,666	25
Paaren 4 V5_R3_un - V5_R3_t	-,0007617	,0068386	1,647	25
Paaren 5 V5_R4_un - V5_R4_t	,0006700	,0056377	2,615	25
Paaren 6 V5_R5_un - V5_R5_t	-,1374969	-,0086339	-2,336	25
Paaren 7 V5_R6_un - V5_R6_t	-,1308106	,0318952	-1,252	25
Paaren 8 V5_R7_un - V5_R7_t	-,0595081	-,0077996	-2,681	25
Paaren 9 V5_R8_un - V5_R8_t	-,0019436	,0032513	,518	25
Paaren 10 V5_R9_un - V5_R9_t	-,0011106	,0006490	-,540	25
Paaren 11 V5_F0_un - V5_F0_t	-,0007688	,0009227	,187	25
Paaren 12 V5_F1_un - V5_F1_t	,0000445	,0019478	2,156	25

Test bei gepaarten Stichproben

	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V5_R0_un - V5_R0_t	,094
Paaren 2 V5_R1_un - V5_R1_t	,017
Paaren 3 V5_R2_un - V5_R2_t	,108
Paaren 4 V5_R3_un - V5_R3_t	,112
Paaren 5 V5_R4_un - V5_R4_t	,015
Paaren 6 V5_R5_un - V5_R5_t	,028
Paaren 7 V5_R6_un - V5_R6_t	,222
Paaren 8 V5_R7_un - V5_R7_t	,013
Paaren 9 V5_R8_un - V5_R8_t	,609
Paaren 10 V5_R9_un - V5_R9_t	,594
Paaren 11 V5_F0_un - V5_F0_t	,853
Paaren 12 V5_F1_un - V5_F1_t	,041

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V6_R0_un - V6_R0_t	-,0038696	,0171499	,0035760
Paaren 2 V6_R1_un - V6_R1_t	-,0014348	,0107485	,0022412
Paaren 3 V6_R2_un - V6_R2_t	-,0026174	,1344917	,0280435
Paaren 4 V6_R3_un - V6_R3_t	-,0037391	,0155014	,0032323
Paaren 5 V6_R4_un - V6_R4_t	-,0028696	,0121928	,0025424
Paaren 6 V6_R5_un - V6_R5_t	,0067130	,2462988	,0513568
Paaren 7 V6_R6_un - V6_R6_t	,0429043	,3087986	,0643890
Paaren 8 V6_R7_un - V6_R7_t	-,0061913	,0945504	,0197151
Paaren 9 V6_R8_un - V6_R8_t	-,0024348	,0126629	,0026404
Paaren 10 V6_R9_un - V6_R9_t	,0001304	,0044036	,0009182
Paaren 11 V6_F0_un - V6_F0_t	-,0003087	,0015081	,0003145
Paaren 12 V6_F1_un - V6_F1_t	,0000043	,0032675	,0006813

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V6_R0_un - V6_R0_t	-,0112857	,0035466	-1,082	22
Paaren 2 V6_R1_un - V6_R1_t	-,0060828	,0032132	-,640	22
Paaren 3 V6_R2_un - V6_R2_t	-,0607760	,0555412	-,093	22
Paaren 4 V6_R3_un - V6_R3_t	-,0104424	,0029642	-1,157	22
Paaren 5 V6_R4_un - V6_R4_t	-,0081421	,0024030	-1,129	22
Paaren 6 V6_R5_un - V6_R5_t	-,0997945	,1132206	,131	22
Paaren 7 V6_R6_un - V6_R6_t	-,0906302	,1764389	,666	22
Paaren 8 V6_R7_un - V6_R7_t	-,0470780	,0346954	-,314	22
Paaren 9 V6_R8_un - V6_R8_t	-,0079106	,0030410	-,922	22
Paaren 10 V6_R9_un - V6_R9_t	-,0017738	,0020347	,142	22
Paaren 11 V6_F0_un - V6_F0_t	-,0009609	,0003435	-,982	22
Paaren 12 V6_F1_un - V6_F1_t	-,0014086	,0014173	,006	22

Test bei gepaarten Stichproben

	Sig. (2-seitig)
--	-----------------

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Paaren 1	V6_R0_un - V6_R0_t	,291
Paaren 2	V6_R1_un - V6_R1_t	,529
Paaren 3	V6_R2_un - V6_R2_t	,926
Paaren 4	V6_R3_un - V6_R3_t	,260
Paaren 5	V6_R4_un - V6_R4_t	,271
Paaren 6	V6_R5_un - V6_R5_t	,897
Paaren 7	V6_R6_un - V6_R6_t	,512
Paaren 8	V6_R7_un - V6_R7_t	,756
Paaren 9	V6_R8_un - V6_R8_t	,366
Paaren 10	V6_R9_un - V6_R9_t	,888
Paaren 11	V6_F0_un - V6_F0_t	,337
Paaren 12	V6_F1_un - V6_F1_t	,995

V7

Test bei gepaarten Stichproben			
	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V7_R0_un - V7_R0_t	-,0028750	,0144442	,0029484
Paaren 2 V7_R1_un - V7_R1_t	-,0005000	,0070526	,0014396
Paaren 3 V7_R2_un - V7_R2_t	-,0058542	,1341038	,0273738
Paaren 4 V7_R3_un - V7_R3_t	-,0024583	,0135934	,0027747
Paaren 5 V7_R4_un - V7_R4_t	-,0005000	,0099957	,0020404
Paaren 6 V7_R5_un - V7_R5_t	,0470542	,2536299	,0517720
Paaren 7 V7_R6_un - V7_R6_t	,0862792	,3305685	,0674770
Paaren 8 V7_R7_un - V7_R7_t	,0125958	,0910709	,0185898
Paaren 9 V7_R8_un - V7_R8_t	-,0023750	,0117318	,0023948
Paaren 10 V7_R9_un - V7_R9_t	,0004167	,0021042	,0004295
Paaren 11 V7_F0_un - V7_F0_t	,0002792	,0027224	,0005557
Paaren 12 V7_F1_un - V7_F1_t	-,0009583	,0036713	,0007494

Test bei gepaarten Stichproben			
	Gepaarte Differenzen	T	df

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V7_R0_un - V7_R0_t	-,0089743	,0032243	-,975	23
Paaren 2 V7_R1_un - V7_R1_t	-,0034781	,0024781	-,347	23
Paaren 3 V7_R2_un - V7_R2_t	-,0624812	,0507729	-,214	23
Paaren 4 V7_R3_un - V7_R3_t	-,0081983	,0032817	-,886	23
Paaren 5 V7_R4_un - V7_R4_t	-,0047208	,0037208	-,245	23
Paaren 6 V7_R5_un - V7_R5_t	-,0600443	,1541527	,909	23
Paaren 7 V7_R6_un - V7_R6_t	-,0533077	,2258660	1,279	23
Paaren 8 V7_R7_un - V7_R7_t	-,0258600	,0510517	,678	23
Paaren 9 V7_R8_un - V7_R8_t	-,0073289	,0025789	-,992	23
Paaren 10 V7_R9_un - V7_R9_t	-,0004718	,0013052	,970	23
Paaren 11 V7_F0_un - V7_F0_t	-,0008704	,0014287	,502	23
Paaren 12 V7_F1_un - V7_F1_t	-,0025086	,0005919	-1,279	23

Test bei gepaarten Stichproben

	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V7_R0_un - V7_R0_t	,340
Paaren 2 V7_R1_un - V7_R1_t	,732
Paaren 3 V7_R2_un - V7_R2_t	,833
Paaren 4 V7_R3_un - V7_R3_t	,385
Paaren 5 V7_R4_un - V7_R4_t	,809
Paaren 6 V7_R5_un - V7_R5_t	,373
Paaren 7 V7_R6_un - V7_R6_t	,214
Paaren 8 V7_R7_un - V7_R7_t	,505
Paaren 9 V7_R8_un - V7_R8_t	,332
Paaren 10 V7_R9_un - V7_R9_t	,342
Paaren 11 V7_F0_un - V7_F0_t	,620
Paaren 12 V7_F1_un - V7_F1_t	,214

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Hand

V2/V3

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V2_R0_t - V2_R1_un	,019667	,016019	,003083
Paaren 2 V2_R1_un - V2_R1_t	-,002185	,009454	,001820
Paaren 3 V2_R2_t - V2_R3_un	,476119	,094829	,018250
Paaren 4 V2_R5_un - V2_R5_t	,000504	,164882	,031732
Paaren 5 V2_R6_un - V3_R6_t	-,028400	,247753	,047680
Paaren 6 V2_R7_un - V3_R7_t	-,004237	,061211	,011780
Paaren 7 V2_R8_un - V2_R8_t	,000259	,011677	,002247
Paaren 8 V2_R9_un - V2_R9_t	,000889	,002665	,000513
Paaren 9 V2_F0_un - V2_F0_t	,000122	,003302	,000635
Paaren 10 V2_F1_un - V2_F1_t	,000115	,003907	,000752
Paaren 11 V2_R4_un - V2_R4_t	-,001556	,012141	,002337
Paaren 12 V3_R0_un - V3_R0_t	,002593	,014064	,002707
Paaren 13 V3_R1_un - V3_R1_t	-,000111	,009912	,001908
Paaren 14 V3_R2_un - V3_R2_t	,018219	,174646	,033611
Paaren 15 V3_F3_un - V3_R3_t	,002704	,015023	,002891
Paaren 16 V3_R4_un - V3_R4_t	,000630	,010814	,002081
Paaren 17 V3_F5_un - V3_R5_t	,007919	,160197	,030830
Paaren 18 V3_R6_un - V3_R6_t	,011770	,263431	,050697
Paaren 19 V3_R7_un - V3_R7_t	-,000319	,070864	,013638
Paaren 20 V3_R8_un - V3_R8_t	,002704	,008194	,001577
Paaren 21 V3_R9_un - V3_R9_t	,000111	,002359	,000454
Paaren 22 V3_F0_un - V3_F0_t	,000363	,001855	,000357
Paaren 23 V3_F1_un - V3_F1_t	,000448	,003596	,000692

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V2_R0_t - V2_R1_un	,013330	,026004	6,379	26
Paaren 2 V2_R1_un - V2_R1_t	-,005925	,001555	-1,201	26
Paaren 3 V2_R2_t - V2_R3_un	,438605	,513632	26,089	26
Paaren 4 V2_R5_un - V2_R5_t	-,064722	,065729	,016	26
Paaren 5 V2_R6_un - V3_R6_t	-,126408	,069608	-,596	26
Paaren 6 V2_R7_un - V3_R7_t	-,028451	,019977	-,360	26
Paaren 7 V2_R8_un - V2_R8_t	-,004360	,004879	,115	26
Paaren 8 V2_R9_un - V2_R9_t	-,000165	,001943	1,733	26
Paaren 9 V2_F0_un - V2_F0_t	-,001184	,001429	,192	26
Paaren 10 V2_F1_un - V2_F1_t	-,001431	,001660	,153	26
Paaren 11 V2_R4_un - V2_R4_t	-,006358	,003247	-,666	26
Paaren 12 V3_R0_un - V3_R0_t	-,002971	,008156	,958	26
Paaren 13 V3_R1_un - V3_R1_t	-,004032	,003810	-,058	26
Paaren 14 V3_R2_un - V3_R2_t	-,050869	,087306	,542	26
Paaren 15 V3_F3_un - V3_R3_t	-,003239	,008646	,935	26
Paaren 16 V3_R4_un - V3_R4_t	-,003648	,004907	,303	26
Paaren 17 V3_F5_un - V3_R5_t	-,055453	,071290	,257	26
Paaren 18 V3_R6_un - V3_R6_t	-,092439	,115980	,232	26
Paaren 19 V3_R7_un - V3_R7_t	-,028351	,027714	-,023	26
Paaren 20 V3_R8_un - V3_R8_t	-,000538	,005945	1,715	26
Paaren 21 V3_R9_un - V3_R9_t	-,000822	,001044	,245	26
Paaren 22 V3_F0_un - V3_F0_t	-,000371	,001097	1,017	26
Paaren 23 V3_F1_un - V3_F1_t	-,000974	,001871	,648	26

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V2_R0_t - V2_R0_un	,255
Paaren 2 V2_R1_un - V2_R1_t	,241
Paaren 3 V2_R2_t - V2_R2_un	,368
Paaren 4 V2_R5_un - V2_R5_t	,987
Paaren 5 V2_R6_un - V3_R6_t	,557
Paaren 6 V2_R7_un - V3_R7_t	,722
Paaren 7 V2_R8_un - V2_R8_t	,909
Paaren 8 V2_R9_un - V2_R9_t	,095
Paaren 9 V2_F0_un - V2_F0_t	,849
Paaren 10 V2_F1_un - V2_F1_t	,880
Paaren 11 V2_R4_un - V2_R4_t	,511
Paaren 12 V3_R0_un - V3_R0_t	,347
Paaren 13 V3_R1_un - V3_R1_t	,954
Paaren 14 V3_R2_un - V3_R2_t	,592
Paaren 15 V3_F3_un - V3_R3_t	,358
Paaren 16 V3_R4_un - V3_R4_t	,765
Paaren 17 V3_F5_un - V3_R5_t	,799
Paaren 18 V3_R6_un - V3_R6_t	,818
Paaren 19 V3_R7_un - V3_R7_t	,982
Paaren 20 V3_R8_un - V3_R8_t	,098
Paaren 21 V3_R9_un - V3_R9_t	,809
Paaren 22 V3_F0_un - V3_F0_t	,319
Paaren 23 V3_F1_un - V3_F1_t	,523

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

V4

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V4_R1_un - V4_R1_t	,001741	,009011	,001734
Paaren 2 V4_R2_un - V4_R2_t	-,000867	,139324	,026813
Paaren 3 V4_R0_un - V4_R0_t	,003815	,017467	,003361
Paaren 4 V4_R3_un - V4_R3_t	,004407	,017163	,003303
Paaren 5 V4_R4_un - V4_R4_t	,002000	,011300	,002175
Paaren 6 V4_R5_un - V4_R5_t	-,000137	,162032	,031183
Paaren 7 V4_R6_un - V4_R6_t	,026089	,339285	,065295
Paaren 8 V4_R7_un - V4_R7_t	-,004281	,069963	,013464
Paaren 9 V4_R8_un - V4_R8_t	,002074	,013748	,002646
Paaren 10 V4_R9_un - V4_R9_t	,000593	,001966	,000378
Paaren 11 V4_F0_un - V4_F0_t	,000604	,002123	,000409
Paaren 12 V4_F1_un - V4_F1_t	,000430	,003959	,000762

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V4_R1_un - V4_R1_t	-,001824	,005305	1,004	26
Paaren 2 V4_R2_un - V4_R2_t	-,055981	,054248	-,032	26
Paaren 3 V4_R0_un - V4_R0_t	-,003095	,010724	1,135	26
Paaren 4 V4_R3_un - V4_R3_t	-,002382	,011197	1,334	26
Paaren 5 V4_R4_un - V4_R4_t	-,002470	,006470	,920	26
Paaren 6 V4_R5_un - V4_R5_t	-,064235	,063961	-,004	26
Paaren 7 V4_R6_un - V4_R6_t	-,108128	,160306	,400	26
Paaren 8 V4_R7_un - V4_R7_t	-,031958	,023395	-,318	26
Paaren 9 V4_R8_un - V4_R8_t	-,003364	,007512	,784	26
Paaren 10 V4_R9_un - V4_R9_t	-,000185	,001370	1,566	26
Paaren 11 V4_F0_un - V4_F0_t	-,000236	,001443	1,478	26
Paaren 12 V4_F1_un - V4_F1_t	-,001137	,001996	,564	26

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V4_R1_un - V4_R1_t	,325
Paaren 2 V4_R2_un - V4_R2_t	,974
Paaren 3 V4_R0_un - V4_R0_t	,267
Paaren 4 V4_R3_un - V4_R3_t	,194
Paaren 5 V4_R4_un - V4_R4_t	,366
Paaren 6 V4_R5_un - V4_R5_t	,997
Paaren 7 V4_R6_un - V4_R6_t	,693
Paaren 8 V4_R7_un - V4_R7_t	,753
Paaren 9 V4_R8_un - V4_R8_t	,440
Paaren 10 V4_R9_un - V4_R9_t	,129
Paaren 11 V4_F0_un - V4_F0_t	,152
Paaren 12 V4_F1_un - V4_F1_t	,578

V5

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V5_R0_un - V5_R0_t	,004692	,013611	,002669
Paaren 2 V5_R1_un - V5_R1_t	,002769	,008779	,001722
Paaren 3 V5_R2_un - V5_R2_t	-,025100	,135050	,026486
Paaren 4 V5_R3_un - V5_R3_t	,004462	,013119	,002573
Paaren 5 V5_R4_un - V5_R4_t	,004346	,010998	,002157
Paaren 6 V5_R5_un - V5_R5_t	-,032296	,179086	,035122
Paaren 7 V5_R6_un - V5_R6_t	-,004631	,356861	,069986
Paaren 8 V5_R7_un - V5_R7_t	-,019273	,079087	,015510
Paaren 9 V5_R8_un - V5_R8_t	,001923	,009385	,001841
Paaren 10 V5_R9_un - V5_R9_t	-,000231	,002984	,000585
Paaren 11 V5_F0_un - V5_F0_t	,000173	,002536	,000497
Paaren 12 V5_F1_un - V5_F1_t	,000346	,004112	,000807

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V5_R0_un - V5_R0_t	-,000805	,010190	1,758	25
Paaren 2 V5_R1_un - V5_R1_t	-,000777	,006315	1,608	25
Paaren 3 V5_R2_un - V5_R2_t	-,079648	,029448	-,948	25
Paaren 4 V5_R3_un - V5_R3_t	-,000837	,009760	1,734	25
Paaren 5 V5_R4_un - V5_R4_t	-,000096	,008788	2,015	25
Paaren 6 V5_R5_un - V5_R5_t	-,104631	,040038	-,920	25
Paaren 7 V5_R6_un - V5_R6_t	-,148770	,139508	-,066	25
Paaren 8 V5_R7_un - V5_R7_t	-,051217	,012671	-1,243	25
Paaren 9 V5_R8_un - V5_R8_t	-,001868	,005714	1,045	25
Paaren 10 V5_R9_un - V5_R9_t	-,001436	,000975	-,394	25
Paaren 11 V5_F0_un - V5_F0_t	-,000851	,001197	,348	25
Paaren 12 V5_F1_un - V5_F1_t	-,001315	,002007	,429	25

Test bei gepaarten Stichproben

	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V5_R0_un - V5_R0_t	,091
Paaren 2 V5_R1_un - V5_R1_t	,120
Paaren 3 V5_R2_un - V5_R2_t	,352
Paaren 4 V5_R3_un - V5_R3_t	,095
Paaren 5 V5_R4_un - V5_R4_t	,055
Paaren 6 V5_R5_un - V5_R5_t	,367
Paaren 7 V5_R6_un - V5_R6_t	,948
Paaren 8 V5_R7_un - V5_R7_t	,226
Paaren 9 V5_R8_un - V5_R8_t	,306
Paaren 10 V5_R9_un - V5_R9_t	,697
Paaren 11 V5_F0_un - V5_F0_t	,731
Paaren 12 V5_F1_un - V5_F1_t	,671

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

V6

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V6_R0_un - V6_R0_t	,001667	,009230	,001884
Paaren 2 V6_R1_un - V6_R1_t	-,000958	,007387	,001508
Paaren 3 V6_R2_un - V6_R2_t	,044150	,136055	,027772
Paaren 4 V6_R3_un - V6_R3_t	,000708	,009884	,002018
Paaren 5 V6_R4_un - V6_R4_t	-,000208	,010223	,002087
Paaren 6 V6_R5_un - V6_R5_t	-,002217	,197025	,040218
Paaren 7 V6_R6_un - V6_R6_t	-,049675	,309755	,063228
Paaren 8 V6_R7_un - V6_R7_t	,009583	,083363	,017016
Paaren 9 V6_R8_un - V6_R8_t	,002625	,006344	,001295
Paaren 10 V6_R9_un - V6_R9_t	-,000958	,003277	,000669
Paaren 11 V6_F0_un - V6_F0_t	-,000150	,002352	,000480
Paaren 12 V6_F1_un - V6_F1_t	,001467	,004077	,000832

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V6_R0_un - V6_R0_t	-,002231	,005564	,885	23
Paaren 2 V6_R1_un - V6_R1_t	-,004077	,002161	-,636	23
Paaren 3 V6_R2_un - V6_R2_t	-,013301	,101601	1,590	23
Paaren 4 V6_R3_un - V6_R3_t	-,003465	,004882	,351	23
Paaren 5 V6_R4_un - V6_R4_t	-,004525	,004109	-,100	23
Paaren 6 V6_R5_un - V6_R5_t	-,085413	,080980	-,055	23
Paaren 7 V6_R6_un - V6_R6_t	-,180473	,081123	-,786	23
Paaren 8 V6_R7_un - V6_R7_t	-,025618	,044785	,563	23
Paaren 9 V6_R8_un - V6_R8_t	-,000054	,005304	2,027	23
Paaren 10 V6_R9_un - V6_R9_t	-,002342	,000425	-1,433	23
Paaren 11 V6_F0_un - V6_F0_t	-,001143	,000843	-,312	23
Paaren 12 V6_F1_un - V6_F1_t	-,000255	,003188	1,763	23

Test bei gepaarten Stichproben

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V6_R0_un - V6_R0_t	,386
Paaren 2 V6_R1_un - V6_R1_t	,531
Paaren 3 V6_R2_un - V6_R2_t	,126
Paaren 4 V6_R3_un - V6_R3_t	,729
Paaren 5 V6_R4_un - V6_R4_t	,921
Paaren 6 V6_R5_un - V6_R5_t	,957
Paaren 7 V6_R6_un - V6_R6_t	,440
Paaren 8 V6_R7_un - V6_R7_t	,579
Paaren 9 V6_R8_un - V6_R8_t	,054
Paaren 10 V6_R9_un - V6_R9_t	,165
Paaren 11 V6_F0_un - V6_F0_t	,758
Paaren 12 V6_F1_un - V6_F1_t	,091

V7

Test bei gepaarten Stichproben			
	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V7_R0_un - V7_R0_t	,000957	,014907	,003108
Paaren 2 V7_R1_un - V7_R1_t	-,000478	,007391	,001541
Paaren 3 V7_R2_un - V7_R2_t	,031552	,118096	,024625
Paaren 4 V7_R3_un - V7_R3_t	,002087	,015195	,003168
Paaren 5 V7_R4_un - V7_R4_t	-,001217	,011642	,002428
Paaren 6 V7_R5_un - V7_R5_t	,097783	,267957	,055873
Paaren 7 V7_R6_un - V7_R6_t	,057365	,297913	,062119
Paaren 8 V7_R7_un - V7_R7_t	,036622	,122072	,025454
Paaren 9 V7_R8_un - V7_R8_t	,001435	,010273	,002142
Paaren 10 V7_R9_un - V7_R9_t	,001130	,002719	,000567
Paaren 11 V7_F0_un - V7_F0_t	,000252	,002745	,000572
Paaren 12 V7_F1_un - V7_F1_t	-,000096	,004401	,000918

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V7_R0_un - V7_R0_t	-,005490	,007403	,308	22
Paaren 2 V7_R1_un - V7_R1_t	-,003674	,002718	-,310	22
Paaren 3 V7_R2_un - V7_R2_t	-,019516	,082621	1,281	22
Paaren 4 V7_R3_un - V7_R3_t	-,004484	,008658	,659	22
Paaren 5 V7_R4_un - V7_R4_t	-,006252	,003817	-,501	22
Paaren 6 V7_R5_un - V7_R5_t	-,018091	,213656	1,750	22
Paaren 7 V7_R6_un - V7_R6_t	-,071462	,186193	,923	22
Paaren 8 V7_R7_un - V7_R7_t	-,016166	,089410	1,439	22
Paaren 9 V7_R8_un - V7_R8_t	-,003007	,005877	,670	22
Paaren 10 V7_R9_un - V7_R9_t	-,000045	,002306	1,994	22
Paaren 11 V7_F0_un - V7_F0_t	-,000935	,001439	,441	22
Paaren 12 V7_F1_un - V7_F1_t	-,001999	,001807	-,104	22

Test bei gepaarten Stichproben

	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V7_R0_un - V7_R0_t	,761
Paaren 2 V7_R1_un - V7_R1_t	,759
Paaren 3 V7_R2_un - V7_R2_t	,213
Paaren 4 V7_R3_un - V7_R3_t	,517
Paaren 5 V7_R4_un - V7_R4_t	,621
Paaren 6 V7_R5_un - V7_R5_t	,094
Paaren 7 V7_R6_un - V7_R6_t	,366
Paaren 8 V7_R7_un - V7_R7_t	,164
Paaren 9 V7_R8_un - V7_R8_t	,510
Paaren 10 V7_R9_un - V7_R9_t	,059
Paaren 11 V7_F0_un - V7_F0_t	,664
Paaren 12 V7_F1_un - V7_F1_t	,918

T-Test Visioscanparameter

un= unbehandelt

t= behandelt

Gesicht

V2

Test bei gepaarten Stichproben				
	Gepaarte Differenzen			
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	
Paaren 1 V2_SER_un - V2_SER_t	,262692	1,007510	,197589	
Paaren 2 V2_SESC_un - V2_SESC_t	-,037308	,227237	,044565	
Paaren 3 V2_SESM_un - V2_SESM_t	-1,137308	8,038261	1,576433	
Paaren 4 V2_SEW_un - V2_SEW_t	,918077	7,297080	1,431075	
Paaren 5 V2_R1_un - V2_R1_t	-1,807692	15,473899	3,034681	
Paaren 6 V2_R2_un - V2_R2_t	-,884615	12,697486	2,490182	
Paaren 7 V2_R3_un - V2_R3_t	-1,615385	9,213368	1,806890	
Paaren 8 V2_R4_un - V2_R4_t	-1,500000	10,915127	2,140633	
Paaren 9 V2_R5_un - V2_R5_t	-,346154	3,005892	,589504	
Paaren 10 V2_SURFACE_un - V2_SURFACE_t	-,416154	1,535925	,301220	
Paaren 11 V2_VOLUME_un - V2_VOLUMEN_t	-1,192308	11,253512	2,206995	

Test bei gepaarten Stichproben					
	Gepaarte Differenzen		T	df	
	95% Konfidenzintervall der Differenz				
	Untere	Obere			
Paaren 1	V2_SER_un - V2_SER_t	-,144250	,669634	1,329	25
Paaren 2	V2_SESC_un - V2_SESC_t	-,129091	,054475	-,837	25
Paaren 3	V2_SESM_un - V2_SESM_t	-4,384031	2,109416	-,721	25
Paaren 4	V2_SEW_un - V2_SEW_t	-2,029277	3,865431	,642	25
Paaren 5	V2_R1_un - V2_R1_t	-8,057735	4,442351	-,596	25
Paaren 6	V2_R2_un - V2_R2_t	-6,013241	4,244010	-,355	25
Paaren 7	V2_R3_un - V2_R3_t	-5,336745	2,105975	-,894	25
Paaren 8	V2_R4_un - V2_R4_t	-5,908715	2,908715	-,701	25
Paaren 9	V2_R5_un - V2_R5_t	-1,560260	,867952	-,587	25
Paaren 10	V2_SURFACE_un - V2_SURFACE_t	-1,036527	,204220	-1,382	25
Paaren 11	V2_VOLUME_un - V2_VOLUMEN_t	-5,737700	3,353084	-,540	25

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben	
	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V2_SER_un - V2_SER_t	,196
Paaren 2 V2_SESC_un - V2_SESC_t	,410
Paaren 3 V2_SESM_un - V2_SESM_t	,477
Paaren 4 V2_SEW_un - V2_SEW_t	,527
Paaren 5 V2_R1_un - V2_R1_t	,557
Paaren 6 V2_R2_un - V2_R2_t	,725
Paaren 7 V2_R3_un - V2_R3_t	,380
Paaren 8 V2_R4_un - V2_R4_t	,490
Paaren 9 V2_R5_un - V2_R5_t	,562
Paaren 10 V2_SURFACE_un - V2_SURFACE_t	,179
Paaren 11 V2_VOLUME_un - V2_VOLUMEN_t	,594

V3

Test bei gepaarten Stichproben			
	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V3_SER_un - V3_SER_t	-,044615	,882575	,173087
Paaren 2 V3_SESC_un - V3_SESC_t	-,089231	,250965	,049218
Paaren 3 V3_SESM_un - V3_SESM_t	-,888077	10,524265	2,063978
Paaren 4 V3_SEW_un - V3_SEW_t	1,478846	5,851684	1,147610
Paaren 5 V3_R1_un - V3_R1_t	-1,192308	10,862851	2,130380
Paaren 6 V3_R2_un - V3_R2_t	-2,538462	11,910435	2,335828
Paaren 7 V3_R3_un - V3_R3_t	-2,038462	9,589497	1,880655
Paaren 8 V3_R4_un - V3_R4_t	-1,230769	9,563713	1,875599
Paaren 9 V3_R5_un - V3_R5_t	-,384615	2,531038	,496377
Paaren 10 V3_SURFACE_un - V3_SURFACE_t	-1,131154	6,394395	1,254044
Paaren 11 V3_VOLUME_un - V3_VOLUMEN_t	-3,192308	13,481897	2,644017

Test bei gepaarten Stichproben

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V3_SER_un - V3_SER_t	-,401095	,311864	-,258	25
Paaren 2 V3_SESC_un - V3_SESC_t	-,190598	,012136	-1,813	25
Paaren 3 V3_SESM_un - V3_SESM_t	-5,138919	3,362766	-,430	25
Paaren 4 V3_SEW_un - V3_SEW_t	-,884700	3,842393	1,289	25
Paaren 5 V3_R1_un - V3_R1_t	-5,579908	3,195293	-,560	25
Paaren 6 V3_R2_un - V3_R2_t	-7,349190	2,272267	-1,087	25
Paaren 7 V3_R3_un - V3_R3_t	-5,911743	1,834820	-1,084	25
Paaren 8 V3_R4_un - V3_R4_t	-5,093637	2,632098	-,656	25
Paaren 9 V3_R5_un - V3_R5_t	-1,406924	,637693	-,775	25
Paaren 10 V3_SURFACE_un - V3_SURFACE_t	-3,713906	1,451598	-,902	25
Paaren 11 V3_VOLUME_un - V3_VOLUMEN_t	-8,637764	2,253148	-1,207	25

Test bei gepaarten Stichproben	
	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V3_SER_un - V3_SER_t	,799
Paaren 2 V3_SESC_un - V3_SESC_t	,082
Paaren 3 V3_SESM_un - V3_SESM_t	,671
Paaren 4 V3_SEW_un - V3_SEW_t	,209
Paaren 5 V3_R1_un - V3_R1_t	,581
Paaren 6 V3_R2_un - V3_R2_t	,288
Paaren 7 V3_R3_un - V3_R3_t	,289
Paaren 8 V3_R4_un - V3_R4_t	,518
Paaren 9 V3_R5_un - V3_R5_t	,446
Paaren 10 V3_SURFACE_un - V3_SURFACE_t	,376
Paaren 11 V3_VOLUME_un - V3_VOLUMEN_t	,239

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V4_SER_un - V4_SER_t	-,015600	,806164	,161233
Paaren 2 V4_SESC_un - V4_SESC_t	-,104400	,446636	,089327
Paaren 3 V4_SESM_un - V4_SESM_t	-2,341200	9,756340	1,951268
Paaren 4 V4_SEW_un - V4_SEW_t	1,160320	8,129550	1,625910
Paaren 5 V4_R1_un - V4_R1_t	-3,000000	10,282953	2,098999
Paaren 6 V4_R2_un - V4_R2_t	-3,920000	10,351811	2,070362
Paaren 7 V4_R3_un - V4_R3_t	-2,560000	7,735632	1,547126
Paaren 8 V4_R4_un - V4_R4_t	-3,040000	8,570686	1,714137
Paaren 9 V4_R5_un - V4_R5_t	-,640000	2,811880	,562376
Paaren 10 V4_SURFACE_un - V4_SURFACE_t	-1,671200	7,244412	1,448882
Paaren 11 V4_VOLUME_un - V4_VOLUME_t	-1,880000	16,081356	3,216271

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V4_SER_un - V4_SER_t	-,348368	,317168	-,097	24
Paaren 2 V4_SESC_un - V4_SESC_t	-,288762	,079962	-1,169	24
Paaren 3 V4_SESM_un - V4_SESM_t	-6,368419	1,686019	-1,200	24
Paaren 4 V4_SEW_un - V4_SEW_t	-2,195393	4,516033	,714	24
Paaren 5 V4_R1_un - V4_R1_t	-7,342110	1,342110	-1,429	23
Paaren 6 V4_R2_un - V4_R2_t	-8,193018	,353018	-1,893	24
Paaren 7 V4_R3_un - V4_R3_t	-5,753112	,633112	-1,655	24
Paaren 8 V4_R4_un - V4_R4_t	-6,577805	,497805	-1,773	24
Paaren 9 V4_R5_un - V4_R5_t	-1,800687	,520687	-1,138	24
Paaren 10 V4_SURFACE_un - V4_SURFACE_t	-4,661546	1,319146	-1,153	24
Paaren 11 V4_VOLUME_un - V4_VOLUME_t	-8,518057	4,758057	-,585	24

Test bei gepaarten Stichproben

	Sig. (2-seitig)
--	-----------------

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Paaren 1	V4_SER_un - V4_SER_t	,924
Paaren 2	V4_SESC_un - V4_SESC_t	,254
Paaren 3	V4_SESM_un - V4_SESM_t	,242
Paaren 4	V4_SEW_un - V4_SEW_t	,482
Paaren 5	V4_R1_un - V4_R1_t	,166
Paaren 6	V4_R2_un - V4_R2_t	,070
Paaren 7	V4_R3_un - V4_R3_t	,111
Paaren 8	V4_R4_un - V4_R4_t	,089
Paaren 9	V4_R5_un - V4_R5_t	,266
Paaren 10	V4_SURFACE_un - V4_SURFACE_t	,260
Paaren 11	V4_VOLUME_un - V4_VOLUME_t	,564

V5

Test bei gepaarten Stichproben				
	Gepaarte Differenzen			
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	
Paaren 1	V5_SER_un - V5_SER_t	,179167	1,172077	,239249
Paaren 2	V5_SESC_un - V5_SESC_t	-,053750	,344671	,070356
Paaren 3	V5_SESM_un - V5_SESM_t	-7,636250	15,789042	3,222925
Paaren 4	V5_SEW_un - V5_SEW_t	1,905833	9,307638	1,899914
Paaren 5	V5_R1_un - V5_R1_t	-4,166667	14,196346	2,897817
Paaren 6	V5_R2_un - V5_R2_t	-5,500000	13,481066	2,751811
Paaren 7	V5_R3_un - V5_R3_t	-4,791667	10,672920	2,178601
Paaren 8	V5_R4_un - V5_R4_t	-4,750000	12,594857	2,570915
Paaren 9	V5_R5_un - V5_R5_t	-1,375000	2,975443	,607360
Paaren 10	V5_SURFACE_un - V5_SURFACE_t	-3,370833	9,884919	2,017751
Paaren 11	V5_VOLUME_un - V5_VOLUME_t	-4,208333	19,021679	3,882784

Test bei gepaarten Stichproben			
	Gepaarte Differenzen	T	df

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V5_SER_un - V5_SER_t	-,315758	,674091	,749	23
Paaren 2 V5_SESC_un - V5_SESC_t	-,199292	,091792	-,764	23
Paaren 3 V5_SESM_un - V5_SESM_t	-14,303378	-,969122	-2,369	23
Paaren 4 V5_SEW_un - V5_SEW_t	-2,024437	5,836104	1,003	23
Paaren 5 V5_R1_un - V5_R1_t	-10,161258	1,827924	-1,438	23
Paaren 6 V5_R2_un - V5_R2_t	-11,192555	,192555	-1,999	23
Paaren 7 V5_R3_un - V5_R3_t	-9,298446	-,284888	-2,199	23
Paaren 8 V5_R4_un - V5_R4_t	-10,068342	,568342	-1,848	23
Paaren 9 V5_R5_un - V5_R5_t	-2,631419	-,118581	-2,264	23
Paaren 10 V5_SURFACE_un - V5_SURFACE_t	-7,544868	,803202	-1,671	23
Paaren 11 V5_VOLUME_un - V5_VOLUME_t	-12,240484	3,823817	-1,084	23

Test bei gepaarten Stichproben	
	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V5_SER_un - V5_SER_t	,462
Paaren 2 V5_SESC_un - V5_SESC_t	,453
Paaren 3 V5_SESM_un - V5_SESM_t	,027
Paaren 4 V5_SEW_un - V5_SEW_t	,326
Paaren 5 V5_R1_un - V5_R1_t	,164
Paaren 6 V5_R2_un - V5_R2_t	,058
Paaren 7 V5_R3_un - V5_R3_t	,038
Paaren 8 V5_R4_un - V5_R4_t	,078
Paaren 9 V5_R5_un - V5_R5_t	,033
Paaren 10 V5_SURFACE_un - V5_SURFACE_t	,108
Paaren 11 V5_VOLUME_un - V5_VOLUME_t	,290

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V6_SER_un - V6_SER_t	-,154783	1,172425	,244468
Paaren 2 V6_SESC_un - V6_SESC_t	,044348	,296967	,061922
Paaren 3 V6_SESM_un - V6_SESM_t	,791739	8,517049	1,775927
Paaren 4 V6_SEW_un - V6_SEW_t	-3,353478	8,056261	1,679847
Paaren 5 V6_R1_un - V6_R1_t	2,173913	14,041018	2,927755
Paaren 6 V6_R2_un - V6_R2_t	2,217391	13,399310	2,793949
Paaren 7 V6_R3_un - V6_R3_t	1,695652	9,488916	1,978576
Paaren 8 V6_R4_un - V6_R4_t	1,913043	9,370714	1,953929
Paaren 9 V6_R5_un - V6_R5_t	,652174	2,036233	,424584
Paaren 10 V6_SURFACE_un - V6_SURFACE_t	1,428261	6,290586	1,311678

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V6_SER_un - V6_SER_t	-,661777	,352212	-,633	22
Paaren 2 V6_SESC_un - V6_SESC_t	-,084070	,172766	,716	22
Paaren 3 V6_SESM_un - V6_SESM_t	-2,891309	4,474787	,446	22
Paaren 4 V6_SEW_un - V6_SEW_t	-6,837267	,130310	-1,996	22
Paaren 5 V6_R1_un - V6_R1_t	-3,897879	8,245705	,743	22
Paaren 6 V6_R2_un - V6_R2_t	-3,576905	8,011687	,794	22
Paaren 7 V6_R3_un - V6_R3_t	-2,407663	5,798967	,857	22
Paaren 8 V6_R4_un - V6_R4_t	-2,139157	5,965244	,979	22
Paaren 9 V6_R5_un - V6_R5_t	-,228359	1,532707	1,536	22
Paaren 10 V6_SURFACE_un - V6_SURFACE_t	-1,291992	4,148514	1,089	22

Test bei gepaarten Stichproben

	Sig. (2-seitig)
--	-----------------

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Paaren 1	V6_SER_un - V6_SER_t	,533
Paaren 2	V6_SESC_un - V6_SESC_t	,481
Paaren 3	V6_SESM_un - V6_SESM_t	,660
Paaren 4	V6_SEW_un - V6_SEW_t	,058
Paaren 5	V6_R1_un - V6_R1_t	,466
Paaren 6	V6_R2_un - V6_R2_t	,436
Paaren 7	V6_R3_un - V6_R3_t	,401
Paaren 8	V6_R4_un - V6_R4_t	,338
Paaren 9	V6_R5_un - V6_R5_t	,139
Paaren 10	V6_SURFACE_un - V6_SURFACE_t	,288

V7

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V7_SER_un - V7_SER_t	-,130909	1,261990	,269057
Paaren 2 V7_SESC_un - V7_SESC_t	-,079091	,331388	,070652
Paaren 3 V7_SESM_un - V7_SESM_t	2,150455	12,874515	2,744856
Paaren 4 V7_SEW_un - V7_SEW_t	-2,395455	9,134119	1,947401
Paaren 5 V7_R1_un - V7_R1_t	-4,772727	11,317630	2,412927
Paaren 6 V7_R2_un - V7_R2_t	-2,454545	10,477765	2,233867
Paaren 7 V7_R3_un - V7_R3_t	-1,000000	8,585702	1,830478
Paaren 8 V7_R4_un - V7_R4_t	-2,136364	10,096182	2,152513
Paaren 9 V7_R5_un - V7_R5_t	,318182	2,933978	,625526
Paaren 10 V7_SURFACE_un - V7_SURFACE_t	2,255909	9,364058	1,996424
Paaren 11 V7_VOLUME_un - V7_VOLUME_t	-5,681818	17,669954	3,767247

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen	T	df
--	----------------------	---	----

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V7_SER_un - V7_SER_t	-,690444	,428626	-,487	21
Paaren 2 V7_SESC_un - V7_SESC_t	-,226020	,067838	-,1119	21
Paaren 3 V7_SESM_un - V7_SESM_t	-,3,557785	7,858695	,783	21
Paaren 4 V7_SEW_un - V7_SEW_t	-,6,445296	1,654387	-,1,230	21
Paaren 5 V7_R1_un - V7_R1_t	-,9,790683	,245229	-,1,978	21
Paaren 6 V7_R2_un - V7_R2_t	-,7,100126	2,191035	-,1,099	21
Paaren 7 V7_R3_un - V7_R3_t	-,4,806687	2,806687	-,546	21
Paaren 8 V7_R4_un - V7_R4_t	-,6,612760	2,340033	-,992	21
Paaren 9 V7_R5_un - V7_R5_t	-,982671	1,619035	,509	21
Paaren 10 V7_SURFACE_un - V7_SURFACE_t	-,1,895882	6,407700	1,130	21
Paaren 11 V7_VOLUME_un - V7_VOLUME_t	-,13,516237	2,152601	-,1,508	21

Test bei gepaarten Stichproben	
	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V7_SER_un - V7_SER_t	,632
Paaren 2 V7_SESC_un - V7_SESC_t	,276
Paaren 3 V7_SESM_un - V7_SESM_t	,442
Paaren 4 V7_SEW_un - V7_SEW_t	,232
Paaren 5 V7_R1_un - V7_R1_t	,061
Paaren 6 V7_R2_un - V7_R2_t	,284
Paaren 7 V7_R3_un - V7_R3_t	,591
Paaren 8 V7_R4_un - V7_R4_t	,332
Paaren 9 V7_R5_un - V7_R5_t	,616
Paaren 10 V7_SURFACE_un - V7_SURFACE_t	,271
Paaren 11 V7_VOLUME_un - V7_VOLUME_t	,146

V8

Test bei gepaarten Stichproben

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V8_SER_un - V8_SER_t	,197500	,871836	,177963
Paaren 2 V8_SESC_un - V8_SESC_t	,115000	,604188	,123329
Paaren 3 V8_SESM_un - V8_SESM_t	-,252917	8,772689	1,790718
Paaren 4 V8_SEW_un - V8_SEW_t	-,432500	5,874316	1,199090
Paaren 5 V8_R1_un - V8_R1_t	2,173913	14,590321	3,042292
Paaren 6 V8_R2_un - V8_R2_t	1,291667	13,076628	2,669255
Paaren 7 V8_R3_un - V8_R3_t	,666667	9,517337	1,942718
Paaren 8 V8_R4_un - V8_R4_t	1,416667	12,430386	2,537342
Paaren 9 V8_R5_un - V8_R5_t	,125000	2,383138	,486456
Paaren 10 V8_SURFACE_un - V8_SURFACE_t	-,080833	1,899249	,387683
Paaren 11 V8_VOLUME_un - V8_VOLUME_t	-3,916667	18,043225	3,683058

Test bei gepaarten Stichproben				
	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V8_SER_un - V8_SER_t	-,170644	,565644	1,110	23
Paaren 2 V8_SESC_un - V8_SESC_t	-,140126	,370126	,932	23
Paaren 3 V8_SESM_un - V8_SESM_t	-3,957298	3,451465	-,141	23
Paaren 4 V8_SEW_un - V8_SEW_t	-2,913006	2,048006	-,361	23
Paaren 5 V8_R1_un - V8_R1_t	-4,135415	8,483241	,715	22
Paaren 6 V8_R2_un - V8_R2_t	-4,230109	6,813442	,484	23
Paaren 7 V8_R3_un - V8_R3_t	-3,352152	4,685486	,343	23
Paaren 8 V8_R4_un - V8_R4_t	-3,832225	6,665558	,558	23
Paaren 9 V8_R5_un - V8_R5_t	-,881311	1,131311	,257	23
Paaren 10 V8_SURFACE_un - V8_SURFACE_t	-,882816	,721149	-,209	23
Paaren 11 V8_VOLUME_un - V8_VOLUME_t	-11,535652	3,702319	-1,063	23

Test bei gepaarten Stichproben	
	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V8_SER_un - V8_SER_t	,279

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Paaren 2	V8_SESC_un - V8_SESC_t	,361
Paaren 3	V8_SESM_un - V8_SESM_t	,889
Paaren 4	V8_SEW_un - V8_SEW_t	,722
Paaren 5	V8_R1_un - V8_R1_t	,482
Paaren 6	V8_R2_un - V8_R2_t	,633
Paaren 7	V8_R3_un - V8_R3_t	,735
Paaren 8	V8_R4_un - V8_R4_t	,582
Paaren 9	V8_R5_un - V8_R5_t	,799
Paaren 10	V8_SURFACE_un - V8_SURFACE_t	,837
Paaren 11	V8_VOLUME_un - V8_VOLUME_t	,299

Dekolleté

V2

Test bei gepaarten Stichproben				
	Gepaarte Differenzen			
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz
				Untere
Paaren 1 V2_SER_un - V2_SER_t	,019600	,816943	,163389	-,317617
Paaren 2 V2_SESC_un - V2_SESC_t	-,024400	,157164	,031433	-,089274
Paaren 3 V2_SESM_un - V2_SESM_t	3,902083	11,350689	2,316950	-,890892
Paaren 4 V2_SEW_un - V2_SEW_t	2,360400	6,276288	1,255258	-,230324
Paaren 5 V2_R1_un - V2_R1_t	,160000	11,767469	2,353494	-4,697373
Paaren 6 V2_R2_un - V2_R2_t	1,560000	11,372775	2,274555	-3,134451
Paaren 7 V2_R3_un - V2_R3_t	1,480000	8,995925	1,799185	-2,233335
Paaren 8 V2_R4_un - V2_R4_t	1,760000	8,978122	1,795624	-1,945986
Paaren 9 V2_R5_un - V2_R5_t	,280000	3,102687	,620537	-1,000726
Paaren 10 V2_SURFACE_un - V2_SURFACE_t	,230000	1,446623	,289325	-,367136
Paaren 11 V2_VOLUME_un - V2_VOLUMEN_t	1,320000	11,081967	2,216393	-3,254411

Test bei gepaarten Stichproben				
	Gepaarte Differenzen			
	95% Konfidenzintervall der Differenz	T	df	Sig. (2-seitig)

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

	Obere			
Paaren 1 V2_SER_un - V2_SER_t	,356817	,120	24	,906
Paaren 2 V2_SESC_un - V2_SESC_t	,040474	-,776	24	,445
Paaren 3 V2_SESM_un - V2_SESM_t	8,695059	1,684	23	,106
Paaren 4 V2_SEW_un - V2_SEW_t	4,951124	1,880	24	,072
Paaren 5 V2_R1_un - V2_R1_t	5,017373	,068	24	,946
Paaren 6 V2_R2_un - V2_R2_t	6,254451	,686	24	,499
Paaren 7 V2_R3_un - V2_R3_t	5,193335	,823	24	,419
Paaren 8 V2_R4_un - V2_R4_t	5,465986	,980	24	,337
Paaren 9 V2_R5_un - V2_R5_t	1,560726	,451	24	,656
Paaren 10 V2_SURFACE_un - V2_SURFACE_t	,827136	,795	24	,434
Paaren 11 V2_VOLUME_un - V2_VOLUMEN_t	5,894411	,596	24	,557

V3

Test bei gepaarten Stichproben			
	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V3_SER_un - V3_SER_t	,130769	,612169	,120056
Paaren 2 V3_SESC_un - V3_SESC_t	-,005769	,134020	,026284
Paaren 3 V3_SESM_un - V3_SESM_t	1,094231	10,809945	2,120005
Paaren 4 V3_SEW_un - V3_SEW_t	,563846	4,568940	,896043
Paaren 5 V3_R1_un - V3_R1_t	-,500000	9,091755	1,783040
Paaren 6 V3_R2_un - V3_R2_t	-,423077	7,150793	1,402386
Paaren 7 V3_R3_un - V3_R3_t	,538462	5,686692	1,115252
Paaren 8 V3_R4_un - V3_R4_t	-1,307692	6,775067	1,328700
Paaren 9 V3_R5_un - V3_R5_t	-,076923	2,152637	,422167
Paaren 10 V3_SURFACE_un - V3_SURFACE_t	-,101154	,811726	,159193
Paaren 11 V3_VOLUME_un - V3_VOLUMEN_t	-1,230769	12,804086	2,511088

Test bei gepaarten Stichproben			
	Gepaarte Differenzen	T	df

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V3_SER_un - V3_SER_t	-,116491	,378030	1,089	25
Paaren 2 V3_SESC_un - V3_SESC_t	-,059901	,048363	-,220	25
Paaren 3 V3_SESM_un - V3_SESM_t	-3,272000	5,460462	,516	25
Paaren 4 V3_SEW_un - V3_SEW_t	-1,281589	2,409281	,629	25
Paaren 5 V3_R1_un - V3_R1_t	-4,172239	3,172239	-,280	25
Paaren 6 V3_R2_un - V3_R2_t	-3,311345	2,465191	-,302	25
Paaren 7 V3_R3_un - V3_R3_t	-1,758443	2,835366	,483	25
Paaren 8 V3_R4_un - V3_R4_t	-4,044201	1,428817	-,984	25
Paaren 9 V3_R5_un - V3_R5_t	-,946392	,792546	-,182	25
Paaren 10 V3_SURFACE_un - V3_SURFACE_t	-,429017	,226709	-,635	25
Paaren 11 V3_VOLUME_un - V3_VOLUMEN_t	-6,402451	3,940913	-,490	25

Test bei gepaarten Stichproben	
	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V3_SER_un - V3_SER_t	,286
Paaren 2 V3_SESC_un - V3_SESC_t	,828
Paaren 3 V3_SESM_un - V3_SESM_t	,610
Paaren 4 V3_SEW_un - V3_SEW_t	,535
Paaren 5 V3_R1_un - V3_R1_t	,781
Paaren 6 V3_R2_un - V3_R2_t	,765
Paaren 7 V3_R3_un - V3_R3_t	,633
Paaren 8 V3_R4_un - V3_R4_t	,334
Paaren 9 V3_R5_un - V3_R5_t	,857
Paaren 10 V3_SURFACE_un - V3_SURFACE_t	,531
Paaren 11 V3_VOLUME_un - V3_VOLUMEN_t	,628

V4

Test bei gepaarten Stichproben

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V4_SER_un - V4_SER_t	,017692	,748622	,146817
Paaren 2 V4_SESC_un - V4_SESC_t	-,003846	,158923	,031167
Paaren 3 V4_SESM_un - V4_SESM_t	2,009615	13,384580	2,624932
Paaren 4 V4_SEW_un - V4_SEW_t	1,171154	5,953753	1,167627
Paaren 5 V4_R1_un - V4_R1_t	-1,192308	12,112867	2,375529
Paaren 6 V4_R2_un - V4_R2_t	-,576923	10,844992	2,126878
Paaren 7 V4_R3_un - V4_R3_t	,000000	7,116179	1,395597
Paaren 8 V4_R4_un - V4_R4_t	-,038462	9,893354	1,940246
Paaren 9 V4_R5_un - V4_R5_t	,076923	2,398718	,470427
Paaren 10 V4_SURFACE_un - V4_SURFACE_t	-,235000	1,296211	,254208
Paaren 11 V4_VOLUME_un - V4_VOLUME_t	-3,384615	14,532933	2,850143

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V4_SER_un - V4_SER_t	-,284683	,320067	,121	25
Paaren 2 V4_SESC_un - V4_SESC_t	-,068037	,060344	-,123	25
Paaren 3 V4_SESM_un - V4_SESM_t	-3,396534	7,415764	,766	25
Paaren 4 V4_SEW_un - V4_SEW_t	-1,233619	3,575927	1,003	25
Paaren 5 V4_R1_un - V4_R1_t	-6,084800	3,700185	-,502	25
Paaren 6 V4_R2_un - V4_R2_t	-4,957310	3,803464	-,271	25
Paaren 7 V4_R3_un - V4_R3_t	-2,874287	2,874287	,000	25
Paaren 8 V4_R4_un - V4_R4_t	-4,034474	3,957551	-,020	25
Paaren 9 V4_R5_un - V4_R5_t	-,891940	1,045786	,164	25
Paaren 10 V4_SURFACE_un - V4_SURFACE_t	-,758551	,288551	-,924	25
Paaren 11 V4_VOLUME_un - V4_VOLUME_t	-9,254594	2,485363	-1,188	25

Test bei gepaarten Stichproben

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V4_SER_un - V4_SER_t	,905
Paaren 2 V4_SESC_un - V4_SESC_t	,903
Paaren 3 V4_SESM_un - V4_SESM_t	,451
Paaren 4 V4_SEW_un - V4_SEW_t	,325
Paaren 5 V4_R1_un - V4_R1_t	,620
Paaren 6 V4_R2_un - V4_R2_t	,788
Paaren 7 V4_R3_un - V4_R3_t	1,000
Paaren 8 V4_R4_un - V4_R4_t	,984
Paaren 9 V4_R5_un - V4_R5_t	,871
Paaren 10 V4_SURFACE_un - V4_SURFACE_t	,364
Paaren 11 V4_VOLUME_un - V4_VOLUME_t	,246

V5

Test bei gepaarten Stichproben				
	Gepaarte Differenzen			
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz
				Untere
Paaren 1 V5_SER_un - V5_SER_t	,159200	,652578	,130516	-,110171
Paaren 2 V5_SESC_un - V5_SESC_t	-,007200	,158601	,031720	-,072667
Paaren 3 V5_SESM_un - V5_SESM_t	4,383600	11,948734	2,389747	-,548595
Paaren 4 V5_SEW_un - V5_SEW_t	,574400	6,689777	1,337955	-2,187004
Paaren 5 V5_R1_un - V5_R1_t	1,840000	9,067708	1,813542	-1,902966
Paaren 6 V5_R2_un - V5_R2_t	1,560000	9,147313	1,829463	-2,215825
Paaren 7 V5_R3_un - V5_R3_t	1,640000	6,682564	1,336513	-1,118427
Paaren 8 V5_R4_un - V5_R4_t	1,880000	8,032849	1,606570	-1,435797
Paaren 9 V5_R5_un - V5_R5_t	,400000	2,661453	,532291	-,698594
Paaren 10 V5_SURFACE_un - V5_SURFACE_t	,346400	1,317368	,263474	-,197383
Paaren 11 V5_VOLUME_un - V5_VOLUME_t	2,440000	12,083322	2,416664	-2,547750

Test bei gepaarten Stichproben

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

	Gepaarte Differenzen		T	df	Sig. (2-seitig)
	95% Konfidenzintervall der Differenz				
	Obere				
Paaren 1 V5_SER_un - V5_SER_t		,428571	1,220	24	,234
Paaren 2 V5_SESC_un - V5_SESC_t		,058267	-,227	24	,822
Paaren 3 V5_SESM_un - V5_SESM_t		9,315795	1,834	24	,079
Paaren 4 V5_SEW_un - V5_SEW_t		3,335804	,429	24	,672
Paaren 5 V5_R1_un - V5_R1_t		5,582966	1,015	24	,320
Paaren 6 V5_R2_un - V5_R2_t		5,335825	,853	24	,402
Paaren 7 V5_R3_un - V5_R3_t		4,398427	1,227	24	,232
Paaren 8 V5_R4_un - V5_R4_t		5,195797	1,170	24	,253
Paaren 9 V5_R5_un - V5_R5_t		1,498594	,751	24	,460
Paaren 10 V5_SURFACE_un - V5_SURFACE_t		,890183	1,315	24	,201
Paaren 11 V5_VOLUME_un - V5_VOLUME_t		7,427750	1,010	24	,323

V6

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V6_SER_un - V6_SER_t	-,002609	,648090	,135136
Paaren 2 V6_SESC_un - V6_SESC_t	-,008696	,200937	,041898
Paaren 3 V6_SESM_un - V6_SESM_t	-,927826	9,962335	2,077290
Paaren 4 V6_SEW_un - V6_SEW_t	,650870	6,987353	1,456964
Paaren 5 V6_R1_un - V6_R1_t	-,782609	7,045027	1,468990
Paaren 6 V6_R2_un - V6_R2_t	-,826087	5,765510	1,202192
Paaren 7 V6_R3_un - V6_R3_t	-1,130435	4,341181	,905199
Paaren 8 V6_R4_un - V6_R4_t	,739130	6,024325	1,256159
Paaren 9 V6_R5_un - V6_R5_t	,391304	1,616369	,337036
Paaren 10 V6_SURFACE_un - V6_SURFACE_t	-,280870	1,277060	,266285
Paaren 11 V6_VOLUME_un - V6_VOLUME_t	-1,695652	16,018270	3,340040

Test bei gepaarten Stichproben

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V6_SER_un - V6_SER_t	-,282864	,277646	-,019	22
Paaren 2 V6_SESC_un - V6_SESC_t	-,095587	,078196	-,208	22
Paaren 3 V6_SESM_un - V6_SESM_t	-5,235863	3,380210	-,447	22
Paaren 4 V6_SEW_un - V6_SEW_t	-2,370688	3,672428	,447	22
Paaren 5 V6_R1_un - V6_R1_t	-3,829107	2,263890	-,533	22
Paaren 6 V6_R2_un - V6_R2_t	-3,319280	1,667107	-,687	22
Paaren 7 V6_R3_un - V6_R3_t	-3,007702	,746833	-1,249	22
Paaren 8 V6_R4_un - V6_R4_t	-1,865983	3,344244	,588	22
Paaren 9 V6_R5_un - V6_R5_t	-,307666	1,090275	1,161	22
Paaren 10 V6_SURFACE_un - V6_SURFACE_t	-,833112	,271372	-1,055	22
Paaren 11 V6_VOLUME_un - V6_VOLUME_t	-8,622472	5,231167	-,508	22

Test bei gepaarten Stichproben

	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V6_SER_un - V6_SER_t	,985
Paaren 2 V6_SESC_un - V6_SESC_t	,837
Paaren 3 V6_SESM_un - V6_SESM_t	,659
Paaren 4 V6_SEW_un - V6_SEW_t	,659
Paaren 5 V6_R1_un - V6_R1_t	,600
Paaren 6 V6_R2_un - V6_R2_t	,499
Paaren 7 V6_R3_un - V6_R3_t	,225
Paaren 8 V6_R4_un - V6_R4_t	,562
Paaren 9 V6_R5_un - V6_R5_t	,258
Paaren 10 V6_SURFACE_un - V6_SURFACE_t	,303
Paaren 11 V6_VOLUME_un - V6_VOLUME_t	,617

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 V7_SER_un - V7_SER_t	,028182	,583435	,124389
Paaren 2 V7_SESC_un - V7_SESC_t	,020909	,130964	,027922
Paaren 3 V7_SESM_un - V7_SESM_t	4,181818	15,493104	3,303141
Paaren 4 V7_SEW_un - V7_SEW_t	-1,414545	8,352154	1,780685
Paaren 5 V7_R1_un - V7_R1_t	2,545455	10,608744	2,261792
Paaren 6 V7_R2_un - V7_R2_t	2,954545	10,585153	2,256762
Paaren 7 V7_R3_un - V7_R3_t	2,818182	7,352592	1,567578
Paaren 8 V7_R4_un - V7_R4_t	1,409091	8,318992	1,773615
Paaren 9 V7_R5_un - V7_R5_t	,590909	2,594116	,553067
Paaren 10 V7_SURFACE_un - V7_SURFACE_t	,658636	1,018656	,217178
Paaren 11 V7_VOLUME_un - V7_VOLUME_t	2,545455	14,100751	3,006290

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df
	95% Konfidenzintervall der Differenz			
	Untere	Obere		
Paaren 1 V7_SER_un - V7_SER_t	-,230499	,286862	,227	21
Paaren 2 V7_SESC_un - V7_SESC_t	-,037157	,078975	,749	21
Paaren 3 V7_SESM_un - V7_SESM_t	-2,687439	11,051076	1,266	21
Paaren 4 V7_SEW_un - V7_SEW_t	-5,117683	2,288592	-,794	21
Paaren 5 V7_R1_un - V7_R1_t	-2,158199	7,249108	1,125	21
Paaren 6 V7_R2_un - V7_R2_t	-1,738648	7,647739	1,309	21
Paaren 7 V7_R3_un - V7_R3_t	-,441775	6,078138	1,798	21
Paaren 8 V7_R4_un - V7_R4_t	-2,279344	5,097525	,794	21
Paaren 9 V7_R5_un - V7_R5_t	-,559257	1,741076	1,068	21
Paaren 10 V7_SURFACE_un - V7_SURFACE_t	,206990	1,110283	3,033	21
Paaren 11 V7_VOLUME_un - V7_VOLUME_t	-3,706468	8,797377	,847	21

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben	
	Sig. (2-seitig)
Paaren 1 V7_SER_un - V7_SER_t	,823
Paaren 2 V7_SESC_un - V7_SESC_t	,462
Paaren 3 V7_SESM_un - V7_SESM_t	,219
Paaren 4 V7_SEW_un - V7_SEW_t	,436
Paaren 5 V7_R1_un - V7_R1_t	,273
Paaren 6 V7_R2_un - V7_R2_t	,205
Paaren 7 V7_R3_un - V7_R3_t	,087
Paaren 8 V7_R4_un - V7_R4_t	,436
Paaren 9 V7_R5_un - V7_R5_t	,297
Paaren 10 V7_SURFACE_un - V7_SURFACE_t	,006
Paaren 11 V7_VOLUME_un - V7_VOLUME_t	,407

V8

Test bei gepaarten Stichproben				
	Gepaarte Differenzen			
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz
				Untere
Paaren 1 V8_SER_un - V8_SER_t	-,013333	,537326	,109681	-,240226
Paaren 2 V8_SESC_un - V8_SESC_t	,024583	,116953	,023873	-,024802
Paaren 3 V8_SESM_un - V8_SESM_t	3,289167	10,101125	2,061884	-,976164
Paaren 4 V8_SEW_un - V8_SEW_t	1,632917	8,803429	1,796992	-2,084445
Paaren 5 V8_R1_un - V8_R1_t	-,041667	9,848766	2,010371	-4,200436
Paaren 6 V8_R2_un - V8_R2_t	1,000000	8,682817	1,772373	-2,666432
Paaren 7 V8_R3_un - V8_R3_t	,875000	6,278414	1,281576	-1,776142
Paaren 8 V8_R4_un - V8_R4_t	-,791667	8,139967	1,661564	-4,228873
Paaren 9 V8_R5_un - V8_R5_t	,041667	2,074256	,423406	-,834215
Paaren 10 V8_SURFACE_un - V8_SURFACE_t	,150417	,980171	,200077	-,263473
Paaren 11 V8_VOLUME_un - V8_VOLUME_t	4,500000	11,158931	2,277807	-,212003

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df	Sig. (2-seitig)
	95% Konfidenzintervall der Differenz				
	Obere				
Paaren 1 V8_SER_un - V8_SER_t	,213559	-,122	23		,904
Paaren 2 V8_SESC_un - V8_SESC_t	,073968	1,030	23		,314
Paaren 3 V8_SESM_un - V8_SESM_t	7,554498	1,595	23		,124
Paaren 4 V8_SEW_un - V8_SEW_t	5,350279	,909	23		,373
Paaren 5 V8_R1_un - V8_R1_t	4,117102	-,021	23		,984
Paaren 6 V8_R2_un - V8_R2_t	4,666432	,564	23		,578
Paaren 7 V8_R3_un - V8_R3_t	3,526142	,683	23		,502
Paaren 8 V8_R4_un - V8_R4_t	2,645540	-,476	23		,638
Paaren 9 V8_R5_un - V8_R5_t	,917548	,098	23		,922
Paaren 10 V8_SURFACE_un - V8_SURFACE_t	,564306	,752	23		,460
Paaren 11 V8_VOLUME_un - V8_VOLUME_t	9,212003	1,976	23		,060

Hand

V2

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen			
				95% Konfidenzintervall der Differenz
				Untere
Paaren 1 SER_V2_H - SER_V2_H_u	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	
Paaren 1 SER_V2_H - SER_V2_H_u	,18000	1,54133	,30228	-,44256
Paaren 2 SESC_V2_H - SESC_V2_H_u	,19500	,72455	,14210	-,09765
Paaren 3 SEsm_V2_H - SEsm_V2_H_u	1,46115	10,40449	2,04049	-2,74131
Paaren 4 SEw_v2_H - SEw_v2_H_u	-2,03077	7,61615	1,49365	-5,10700
Paaren 5 R1_V2_H - R1_V2_H_u	4,23077	10,12446	1,98557	,14141
Paaren 6 R2_V2_H - R2_V2_H_u	4,30769	10,66872	2,09231	-,00150
Paaren 7 R3_V2_H - R3_V2_H_u	2,50000	6,94694	1,36241	-,30593
Paaren 8 R5_V2_H - R5_V2_H_u	,30769	1,95488	,38338	-,48190
Paaren 9 S_V2_H - S_V2_H_u	,04462	1,02625	,20126	-,36990
Paaren 10 V_V2_H - V_V2_H_u	6,07692	14,52425	2,84844	,21045
Paaren 11 R4_V2_H - R4_V2_H_u	4,11538	11,86028	2,32599	-,67508

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df	Sig. (2-seitig)
	95% Konfidenzintervall der Differenz				
	Obere				
Paaren 1 SER_V2_H - SER_V2_H_u	,80256	,595	25		,557
Paaren 2 SESC_V2_H - SESC_V2_H_u	,48765	1,372	25		,182
Paaren 3 SEsm_V2_H - SEsm_V2_H_u	5,66362	,716	25		,481
Paaren 4 SEw_v2_H - SEw_v2_H_u	1,04546	-1,360	25		,186
Paaren 5 R1_V2_H - R1_V2_H_u	8,32013	2,131	25		,043
Paaren 6 R2_V2_H - R2_V2_H_u	8,61688	2,059	25		,050
Paaren 7 R3_V2_H - R3_V2_H_u	5,30593	1,835	25		,078
Paaren 8 R5_V2_H - R5_V2_H_u	1,09728	,803	25		,430
Paaren 9 S_V2_H - S_V2_H_u	,45913	,222	25		,826
Paaren 10 V_V2_H - V_V2_H_u	11,94339	2,133	25		,043
Paaren 11 R4_V2_H - R4_V2_H_u	8,90585	1,769	25		,089

V3

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen			
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz
				Untere
Paaren 1 SER_V3_H - SER_V3_H_u	,05520	1,28696	,25739	-,47603
Paaren 2 SESC_V3_H - SESC_V3_H_u	,01308	,50754	,09954	-,19192
Paaren 3 Sesm_V3_H - Sesm_V3_H_u	-,17923	9,03263	1,77144	-3,82759
Paaren 4 SEW_V3_H - SEW_V3_H_u	,52577	6,59288	1,29297	-2,13715
Paaren 5 R1_V3_H - R1_V3_H_u	,15385	10,88005	2,13375	-4,24070
Paaren 6 R2_V3_H - R2_V3_H_u	-,11538	10,61443	2,08166	-4,40265
Paaren 7 R3_V3_H - R3_V3_H_u	-1,07692	7,38606	1,44853	-4,06022
Paaren 8 R4_V3_H - R4_V3_H_u	,69231	12,17791	2,38829	-4,22646
Paaren 9 R5_V3_H - R5_V3_H_u	,23077	2,94357	,57728	-,95817
Paaren 10 S_V3_H - S_V3_H_u	-,17462	,89199	,17493	-,53490
Paaren 11 V_V3_H - V_V3_H_u	6,57692	14,44762	2,83341	,74140

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben					
	Gepaarte Differenzen		T	df	Sig. (2-seitig)
	95% Konfidenzintervall der Differenz				
	Obere				
Paaren 1	SER_V3_H - SER_V3_H_u	,58643	,214	24	,832
Paaren 2	SESC_V3_H - SESC_V3_H_u	,21808	,131	25	,897
Paaren 3	Sesm_V3_H - Sesm_V3_H_u	3,46913	-,101	25	,920
Paaren 4	SEW_V3_H - SEW_V3_H_u	3,18869	,407	25	,688
Paaren 5	R1_V3_H - R1_V3_H_u	4,54839	,072	25	,943
Paaren 6	R2_V3_H - R2_V3_H_u	4,17188	-,055	25	,956
Paaren 7	R3_V3_H - R3_V3_H_u	1,90637	-,743	25	,464
Paaren 8	R4_V3_H - R4_V3_H_u	5,61107	,290	25	,774
Paaren 9	R5_V3_H - R5_V3_H_u	1,41970	,400	25	,693
Paaren 10	S_V3_H - S_V3_H_u	,18567	-,998	25	,328
Paaren 11	V_V3_H - V_V3_H_u	12,41244	2,321	25	,029

V4

Test bei gepaarten Stichproben				
	Gepaarte Differenzen			
				95% Konfidenzintervall der Differenz
				Untere
Paaren 1 SER_V4_H - SER_V4_H_u	,23680	1,08056	,21611	-,20923
Paaren 2 SESC_V4_H - SESC_V4_H_u	,14520	,35117	,07023	,00025
Paaren 3 SESM_V4_H - SESM_V4_H_u	2,18880	11,88635	2,37727	-2,71764
Paaren 4 SEW_V4_H - SEW_V4_H_u	1,05560	7,81063	1,56213	-2,16847
Paaren 5 R1_V4_H - R1_V4_H_u	,44000	13,08332	2,61666	-4,96053
Paaren 6 R2_V4_H - R2_V4_H_u	,52000	14,08344	2,81669	-5,29336
Paaren 7 R3_V4_H - R3_V4_H_u	,28000	10,22464	2,04493	-3,94053
Paaren 8 R4_V4_H - R4_V4_H_u	,76000	12,97202	2,59440	-4,59459
Paaren 9 R5_V4_H - R5_V4_H_u	-,20000	2,54951	,50990	-1,25239
Paaren 10 S_V4_H - S_V4_H_u	,37320	2,14191	,42838	-,51094
Paaren 11 V_V4_H - V_V4_H_u	1,56000	16,99529	3,39906	-5,45531

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben					
	Gepaarte Differenzen		T	df	Sig. (2-seitig)
	95% Konfidenzintervall der Differenz				
	Obere				
Paaren 1	SER_V4_H - SER_V4_H_u	,68283	1,096	24	,284
Paaren 2	SESC_V4_H - SESC_V4_H_u	,29015	2,067	24	,050
Paaren 3	SESM_V4_H - SESM_V4_H_u	7,09524	,921	24	,366
Paaren 4	SEW_V4_H - SEW_V4_H_u	4,27967	,676	24	,506
Paaren 5	R1_V4_H - R1_V4_H_u	5,84053	,168	24	,868
Paaren 6	R2_V4_H - R2_V4_H_u	6,33336	,185	24	,855
Paaren 7	R3_V4_H - R3_V4_H_u	4,50053	,137	24	,892
Paaren 8	R4_V4_H - R4_V4_H_u	6,11459	,293	24	,772
Paaren 9	R5_V4_H - R5_V4_H_u	,85239	-,392	24	,698
Paaren 10	S_V4_H - S_V4_H_u	1,25734	,871	24	,392
Paaren 11	V_V4_H - V_V4_H_u	8,57531	,459	24	,650

V5

Test bei gepaarten Stichproben				
	Gepaarte Differenzen			
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz
				Untere
Paaren 1 SER_V5_H - SER_V5_H_u	,24440	1,36939	,27388	-,32086
Paaren 2 SESC_V5_H - SESC_V5_H_u	,09080	,33850	,06770	-,04893
Paaren 3 SESM_V5_H - SESM_V5_H_u	4,65960	11,33812	2,26762	-,02055
Paaren 4 SEW_V5_H - SEW_V5_H_u	2,30400	6,24267	1,24853	-,27285
Paaren 5 R1_V5_H - R1_V5_H_u	3,20000	12,93896	2,58779	-2,14094
Paaren 6 R2_V5_H - R2_V5_H_u	3,72000	13,32141	2,66428	-1,77881
Paaren 7 R3_V5_H - R3_V5_H_u	3,04000	9,64572	1,92914	-,94156
Paaren 8 R4_V5_H - R4_V5_H_u	3,56000	11,88514	2,37703	-1,34595
Paaren 9 R5_V5_H - R5_V5_H_u	,52000	2,61598	,52320	-,55982
Paaren 10 S_V5_H - S_V5_H_u	,51320	1,38295	,27659	-,05766
Paaren 11 V_V5_H - V_V5_H_u	2,68000	14,85126	2,97025	-3,45030

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df	Sig. (2-seitig)
	95% Konfidenzintervall der Differenz				
	Obere				
Paaren 1	SER_V5_H - SER_V5_H_u	,80966	,892	24	,381
Paaren 2	SESC_V5_H - SESC_V5_H_u	,23053	1,341	24	,192
Paaren 3	SESM_V5_H - SESM_V5_H_u	9,33975	2,055	24	,051
Paaren 4	SEW_V5_H - SEW_V5_H_u	4,88085	1,845	24	,077
Paaren 5	R1_V5_H - R1_V5_H_u	8,54094	1,237	24	,228
Paaren 6	R2_V5_H - R2_V5_H_u	9,21881	1,396	24	,175
Paaren 7	R3_V5_H - R3_V5_H_u	7,02156	1,576	24	,128
Paaren 8	R4_V5_H - R4_V5_H_u	8,46595	1,498	24	,147
Paaren 9	R5_V5_H - R5_V5_H_u	1,59982	,994	24	,330
Paaren 10	S_V5_H - S_V5_H_u	1,08406	1,855	24	,076
Paaren 11	V_V5_H - V_V5_H_u	8,81030	,902	24	,376

V6

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen			
				95% Konfidenzintervall der Differenz
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Untere
Paaren 1 SER_V6_H - SER_V6_H_u	-,25435	1,13810	,23731	-,74650
Paaren 2 SESC_V6_H - SESC_V6_H_u	,06826	,39062	,08145	-,10066
Paaren 3 SESM_V6_H - SESM_V6_H_u	-1,80174	9,58744	1,99912	-5,94766
Paaren 4 SEW_V6_H - SEW_V6_H_u	-2,15043	7,55530	1,57539	-5,41759
Paaren 5 R1_V6_H - R1_V6_H_u	-2,52174	12,21352	2,54669	-7,80326
Paaren 6 R2_V6_H - R2_V6_H_u	-1,13043	11,40695	2,37851	-6,06317
Paaren 7 R3_V6_H - R3_V6_H_u	-,86957	7,97897	1,66373	-4,31993
Paaren 8 R4_V6_H - R4_V6_H_u	-1,43478	10,25061	2,13740	-5,86748
Paaren 9 R5_V6_H - R5_V6_H_u	-,30435	3,13970	,65467	-1,66206
Paaren 10 S_V6_h - S_V6_h_u	-,15304	,99150	,20674	-,58180
Paaren 11 V_V6_H - V_V6_H_u	-3,52174	13,54410	2,82414	-9,37865

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df	Sig. (2-seitig)
	95% Konfidenzintervall der Differenz				
	Obere				
Paaren 1	SER_V6_H - SER_V6_H_u	,23780	-1,072	22	,295
Paaren 2	SESC_V6_H - SESC_V6_H_u	,23718	,838	22	,411
Paaren 3	SESM_V6_H - SESM_V6_H_u	2,34418	-,901	22	,377
Paaren 4	SEW_V6_H - SEW_V6_H_u	1,11672	-1,365	22	,186
Paaren 5	R1_V6_H - R1_V6_H_u	2,75978	-,990	22	,333
Paaren 6	R2_V6_H - R2_V6_H_u	3,80230	-,475	22	,639
Paaren 7	R3_V6_H - R3_V6_H_u	2,58080	-,523	22	,606
Paaren 8	R4_V6_H - R4_V6_H_u	2,99792	-,671	22	,509
Paaren 9	R5_V6_H - R5_V6_H_u	1,05336	-,465	22	,647
Paaren 10	S_V6_h - S_V6_h_u	,27571	-,740	22	,467
Paaren 11	V_V6_H - V_V6_H_u	2,33517	-1,247	22	,226

V7

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen			
				95% Konfidenzintervall der Differenz
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Untere
Paaren 1 SER_V7_H - SER_V7_H_u	-,07364	,99925	,21304	-,51668
Paaren 2 SESC_V7_H - SESC_V7H_U	,03409	,36495	,07781	-,12772
Paaren 3 SESM_V7_H - SESM_V7_H_u	2,48455	11,86344	2,52929	-2,77541
Paaren 4 SEW_V7_H - SEW_V7_H_u	2,77091	11,57787	2,46841	-2,36243
Paaren 5 R1_V7_H - R1_V7_H_u	1,45455	15,05143	3,20898	-5,21888
Paaren 6 R2_V7_H - R2_V7_H_u	3,31818	15,43770	3,29133	-3,52651
Paaren 7 R3_V7_H - R3_V7_H_u	2,00000	11,99603	2,55756	-3,31874
Paaren 8 R4_V7_H - R4_V7_H_u	1,59091	12,01847	2,56235	-3,73778
Paaren 9 R5_V7_H - R5_V7_H_u	,59091	3,06531	,65353	-,76817
Paaren 10 S_V7_H - S_V7_H_u	,02409	1,31524	,28041	-,55906
Paaren 11 V_V7_H - V_V7_H_u	-1,13636	14,69141	3,13222	-7,65017

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler
Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen		T	df	Sig. (2-seitig)
		95% Konfidenzintervall der Differenz				
		Obere				
Paaren 1	SER_V7_H - SER_V7_H_u	,36941	-,346	21	,733	
Paaren 2	SESC_V7_H - SESC_V7H_U	,19590	,438	21	,666	
Paaren 3	SESM_V7_H - SESM_V7_H_u	7,74450	,982	21	,337	
Paaren 4	SEW_V7_H - SEW_V7_H_u	7,90425	1,123	21	,274	
Paaren 5	R1_V7_H - R1_V7_H_u	8,12797	,453	21	,655	
Paaren 6	R2_V7_H - R2_V7_H_u	10,16287	1,008	21	,325	
Paaren 7	R3_V7_H - R3_V7_H_u	7,31874	,782	21	,443	
Paaren 8	R4_V7_H - R4_V7_H_u	6,91960	,621	21	,541	
Paaren 9	R5_V7_H - R5_V7_H_u	1,94999	,904	21	,376	
Paaren 10	S_V7_H - S_V7_H_u	,60724	,086	21	,932	
Paaren 11	V_V7_H - V_V7_H_u	5,37744	-,363	21	,720	

V8

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen			
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall
					der Differenz
					Untere
Paaren 1	SER_V8_H - SER_V8_H_u	,41087	1,34823	,28113	-,17215
Paaren 2	SESC_V8_H - SESC_V8_H_u	,09957	,42592	,08881	-,08461
Paaren 3	SESM_V8_H - SESM_V8_H_u	-2,66696	13,08402	2,72821	-8,32491
Paaren 4	SEW_V8_H - SEW_V8_H_u	-2,11913	9,38685	1,95729	-6,17831
Paaren 5	R1_V8_H - R1_V8_H_u	-,13043	16,75574	3,49381	-7,37616
Paaren 6	R2_V8_H - R2_V8_H_u	-2,43478	15,16223	3,16154	-8,99142
Paaren 7	R3_V8_H - R3_V8_H_u	-2,26087	11,50975	2,39995	-7,23806
Paaren 8	R4_V8_H - R4_V8_H_u	,21739	12,82737	2,67469	-5,32958
Paaren 9	R5_V8_H - R5_V8_H_u	-,13043	4,21366	,87861	-1,95256
Paaren 10	S_V8_H - S_V8_H_u	-,00435	1,03067	,21491	-,45004
Paaren 11	V_V8_H - V_V8_H_u	,82609	16,57943	3,45705	-6,34340

Randomisierter Halbseitenvergleich eines hyaluronsäurehaltigen Gels nach intradermaler Injektion mittels neuartigen Injektorsystems an Gesicht, Hand und Dekolleté

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen		T	df	Sig. (2-seitig)
	95% Konfidenzintervall der Differenz				
	Obere				
Paaren 1 SER_V8_H - SER_V8_H_u	,99389		1,462	22	,158
Paaren 2 SESC_V8_H - SESC_V8_H_u	,28375		1,121	22	,274
Paaren 3 SESM_V8_H - SESM_V8_H_u	2,99100		-,978	22	,339
Paaren 4 SEW_V8_H - SEW_V8_H_u	1,94005		-1,083	22	,291
Paaren 5 R1_V8_H - R1_V8_H_u	7,11529		-,037	22	,971
Paaren 6 R2_V8_H - R2_V8_H_u	4,12186		-,770	22	,449
Paaren 7 R3_V8_H - R3_V8_H_u	2,71632		-,942	22	,356
Paaren 8 R4_V8_H - R4_V8_H_u	5,76436		,081	22	,936
Paaren 9 R5_V8_H - R5_V8_H_u	1,69169		-,148	22	,883
Paaren 10 S_V8_H - S_V8_H_u	,44135		-,020	22	,984
Paaren 11 V_V8_H - V_V8_H_u	7,99557		,239	22	,813