

**Diplomarbeit**

**Alterskorrelierte Evaluation der UV-Licht  
getriggerten Aktinischen Elastose**

eingereicht von

**Margareta Johanna Riegler**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Dermatologie und Venerologie**

unter der Anleitung von

Univ.- Prof Dr.in. Daisy Kopera

Univ.- Prof. Dr. Sebastian Mannweiler

Graz, August 2018

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 27.08.2018

Margareta Johanna Riegler eh.

## Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei meiner Betreuerin Univ.- Prof.in. Dr.in. Daisy Kopera für die großartige Unterstützung, ihre Zeit, ihre Geduld und ihr Verständnis bedanken. Sie war immer bereit mir meine Fragen zu beantworten, unterstützte mich wenn ich Ratschläge brauchte und konnte mir immer mit konstruktiven Verbesserungsvorschlägen weiterhelfen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer Herr Univ.- Prof. Dr. Mannweiler und Herrn Donnerer für die Zusammenarbeit bedanken. Ohne deren tatkräftige Bereitschaft wäre die Durchführung der Studie zur alterskorrelierten UV-Licht getriggerten Aktinischen Elastose nicht möglich gewesen.

Beim Team des Histopathologischen Labors der Universitätsklinik für Dermatologie, insbesondere bei Frau Sturm, bedanke ich mich ebenso. Durch sie konnte eine professionelle Aufarbeitung der Hautproben erfolgen.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des Grazer Instituts für gerichtliche Medizin, insbesondere Herrn Ass.-Prof. Dr. Mario Darok. Durch deren Mitarbeit war es möglich viele Studienteilnehmer zu generieren.

Schließlich möchte ich mich noch bei meiner Familie bedanken, die mir während des Schreibprozesses und insbesondere beim Korrekturlesen immer unterstützend zur Seite stand. Besonders meiner Schwester Victoria gilt hier meine große Dankbarkeit, durch ihr umfassendes Know-how über das Schreiben professioneller wissenschaftlicher Arbeiten, konnte ich meiner Diplomarbeit den letzten Schliff geben.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die aktinische Elastose ist ein Phänomen der extrinsischen Hautalterung, das eine Schädigung der Dermis auf Grund jahrelanger UV-Exposition darstellt. Mikroskopisch zeigt sich eine Ansammlung von degradierten elastischen Fasern, die eine amorphe Masse direkt unterhalb der Epidermis bilden. Klinisch äußert sich die Aktinische Elastose als tiefe Faltenbildung, lederartig verdickte Haut oder z.B. aktinischen Komedonen. Hautstellen, welche nicht der Sonne ausgesetzt sind, also intrinsisch gealterte Haut, weisen kaum ausgeprägte Falten, weniger Elastizitätsverlust und keine Pigmentveränderungen auf. Somit kann angenommen werden, dass adäquater UV-Schutz, einen großen Effekt gegen frühzeitige Hautalterung erzielen können.

**Ziele:** Ob die Annahme, dass nicht lichtexponierte Haut weniger Schäden der elastischen Fasern aufweist, als richtig gewertet werden kann, soll durch diese Studie zur UV-Licht getriggerten Aktinischen Elastose verifiziert werden. Es werden lichtexponierte und nicht lichtexponierte Hautproben miteinander verglichen. Da junge Haut (<25 Jahre) mit gealterter Haut (> 80 Jahre) verglichen wird, ist es möglich den kumulativen Effekt von UV-Licht aufzuzeigen und daraus Rückschlüsse zu ziehen, dass adäquater Sonnenschutz eine sinnvolle Methode ist, um die Aktinische Elastose zu verhindern.

**Methoden:** In der prospektiven Beobachtungsstudie wurden Proben von sowohl männlichen als auch weiblichen Verstorbenen vom Hauttyp I-III nach Fitzpatrick mit vier mm Hautstanzbiopsien entnommen. Gruppe A unter 25 Jahre alt, Gruppe B über 80 Jahre alt und Gruppe C waren Feten (unter null). Entnommen wurden jeweils zwei Hautstanzbiopsien eine vom Hals vier cm distal des Ohrläppchens (lichtexponiert) und die andere gluteal (nicht lichtexponiert). Die Biopsien wurden mit HE und Elastica van Giesen gefärbt. Die Befundung erfolgte mit dem Lichtmikroskop. Die Aktinische Elastose wurde jeweils an der dicksten Stelle vermessen.

**Ergebnisse:** In Gruppe A und in Gruppe C konnte weder am Hals, noch im Bereich des Gesäßes eine aktinische Schädigung der elastischen Fasern festgestellt werden. In Gruppe B zeigte sich im lichtexponierten Areal am Hals eine deutliche Schädigung von durchschnittlich 0,72 mm. In der nichtlichtexponierten Gesäßregion konnte eine durchschnittliche AE von 0,01 mm errechnet werden sowie eine diffus verteilte Verklumpung von elastischen Fasern

im Sinne einer senilen Elastose. Die AE am Hals ist statistisch signifikant stärker ausgeprägt als gluteal. Es konnte auch eine starke Korrelation zwischen AE und Alter festgestellt werden

Die AE wurde nach der Messung und statistischen Auswertung in vier Grade eingeteilt. Die Entwicklung dieses neuen Scores objektiviert die Beurteilung und Klassifizierung der AE in die einzelne Grade.

**Conclusio:** Um die AE zu verhindern, nimmt der Schutz vor UV-Strahlen einen großen Stellenwert ein. Die Studie beweist, dass weniger lichtexponierte Haut von der Degeneration der elastischen Fasern nicht betroffen ist. Die Literaturrecherche zeigte außerdem, dass präventive Maßnahmen die Regenerationsfähigkeit der Haut verbessern und somit die AE verhindert werden kann.

## Abstract

**Background:** Actinic Elastosis is a phenomenon which plays an important role in extrinsic skin ageing. It represents the damage of dermal elastic fibers as a result of long lasting UV-exposure. Microscopic analysis shows an accumulation of degraded elastic fibers, which form an amorphous mass underneath the epidermis. Clinically actinic elastosis appears as deep wrinkles, leathery and thickened skin or, for example as actinic comedones. There is a dramatic difference in the outward appearance between UV-exposed and UV-non-exposed skin. In contrast to extrinsically aged skin, intrinsically aged skin shows hardly any distinctive wrinkles, less loss of elasticity and no changes in pigmentation. Consequently, it can be assumed that preventive UV-protection can have a massive positive impact against premature skin ageing.

**Objectives:** This study is to determine that non-light-exposed skin shows less damage of elastic fibers than light exposed skin verifying that UV light is a main trigger for actinic elastosis. Samples of UV- light exposed skin and non-UV light exposed skin are compared with each other. As young skin (under 25 years of age) is compared with aged skin (over 80 years of age) it is possible to show the cumulative effect of UV light and to draw conclusions that an adequate sun protection is a useful method of preventing actinic elastosis.

**Methods:** In this prospective observational study, four mm skin biopsies of both male and female deceased people, from skin type I-III after Fitzpatrick, were taken. The samples were divided into three groups: Group A under 25 years old, Group B over 80 years old and Group C were fetuses (below zero). In each case two four mm skin punch biopsies were taken, one from the neck four cm distal to the earlobe (light-exposed) and one from the buttock area (non-light-exposed). The appraisals of Haematoxylin and Elastica van Giesen stainings were carried out with a light microscope. Actinic elastosis was measured at the thickest point.

**Results:** In group A and in group C no actinic damage of the elastic fibers could be detected, neither on the neck nor, in the gluteal area. In group B, the light-exposed area at the neck showed a significant damage of 0.72 mm on average. In the non-light-exposed gluteal region, an average AE of 0.01 mm could be calculated. The AE on the neck is statistically significantly more distinctive than gluteal. There was also a strong correlation between AE and age. The thickness of the AE thus increases heavily with age.

AE was divided into four grades according to the measurement and statistical evaluation. The development of this new score objectifies the assessment and classification into severity grades.

**Discussion:** In order to prevent AE, UV protection is of great importance. The study proves that light-protected skin is not affected by the degeneration of the elastic fibers. The literature review also showed that preventive measures may prevent AE.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Der Mann mit den zwei Gesichtern .....	1
1.2	Prozess der Hautalterung .....	3
1.2.1	Reaktive Sauerstoffspezies.....	4
1.2.2	Mitochondriale DNS Mutationen .....	5
1.2.3	Aktivierung von Transkriptionsfaktoren .....	5
1.2.4	Matrix-Metalloproteinasen.....	6
1.2.5	Alterungsprozess der Fibroblasten .....	7
1.2.6	Proteinoxidation .....	7
1.2.7	Vaskuläre Veränderungen .....	7
1.2.8	Telomere.....	8
1.3	Intrinsische Hautalterung .....	8
1.3.1	Klinik und Morphologie der intrinsischen Hautalterung .....	9
1.3.2	Histopathologie der Intrinsischen Hautalterung .....	10
1.4	Extrinsische Hautalterung .....	11
1.4.1	Klinik und Morphologie der extrinsischen Hautalterung .....	11
1.4.2	Histopathologie der extrinsischen Hautalterung.....	13
1.4.2.1	Aktinische Elastose .....	14
1.4.2.1.1	Hypothese der Synthese neuen Materials: .....	15
1.4.2.1.2	Hypothese der Degradation bereits vorhandenen Materials: .....	15
1.4.2.1.3	Das klinische Spektrum der aktinischen Elastose.....	17
1.5	Prävention.....	25
1.5.1	Practicing proper sun safety .....	25
1.5.2	Sonnenschutzmittel.....	28
1.5.2.1	Sun Protection Factor (SPF) .....	29
1.5.2.2	Physikalische UV-Filter .....	30
1.5.2.3	Chemische UV-Filter .....	31
1.5.2.4	Zusätzliche Inhaltsstoffe.....	32
1.5.2.5	Sonnenschutzmittel und Hautkrebs.....	33
1.5.3	Sekundäre Protektion .....	36
1.5.3.1	Antioxidantien.....	36
1.5.3.2	„Actives“ aus natürlichen Biotopen.....	41
1.5.3.3	Lebensstil.....	42

1.6	Therapiemöglichkeiten .....	51
1.6.1	Applikation von lokalen Wirkstoffen .....	51
1.6.2	Peeling .....	52
1.6.3	Microneedeling.....	53
1.6.4	Botulinumtoxin .....	54
1.6.5	Ablatives Skin Resurfacing .....	55
1.6.6	Faltenbehandlung mit nichtablatischen Methoden.....	56
1.6.7	Füllmaterialien.....	60
1.6.8	Face Lift .....	60
2	Material und Methoden.....	61
2.1	Zielsetzung.....	61
2.2	Studiendesign .....	61
2.2.1	Probenentnahme .....	62
2.2.2	Aufbereitung der Proben .....	63
2.2.3	Beurteilung der Proben .....	64
3	Ergebnisse – Resultate .....	71
3.1	Beschreibung der Stichprobe .....	71
3.2	Messwerte der AE .....	72
3.3	Dermis Messwerte .....	76
3.4	Korrelation AE und Alter.....	78
3.5	Korrelation AE Dicke und Dermisdicke .....	79
3.6	Statistischer Signifikanztest .....	80
3.7	Ermittlung des AE Scores .....	81
4	Diskussion.....	85
5	Literaturverzeichnis .....	89

## Glossar und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AE	Aktinische Elastose
AHA	Alphahydroxysäure
ALA	Aminolävulinsäure
AP-1	Activator Protein 1
ATP	Adenosin-Triphosphat
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
de novo	Lateinisch „von neuem“
DNS	Desoxyribonukleinsäure
etc.	Et cetera
EvG	Elastica van Giesen
EZM	Extrazellulärmatrix
ggf.	Gegebenfalls
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
IPL	Intense pulse light
IR	Infarot
LED	Light emitting diode
MAPK	Mitogen aktivierte Proteinkinase
MEND	Microepidermal necrotic debris
mm	Millimeter
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MN	Microneedeling
mRNS	Messenger Ribonucleinsäure
mtDNS	Mitochondriale Desoxyribonucleinsäure
NF-KB	Nuclear-Factor ‚kappa-light-chain-enhancer‘ of activated B-cells
PDT	Photodynamische Therapie

PKDB	Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie
PSQI	Pittsburg Sleep Quality Index
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
s.o.	Siehe oben
TCA	Trichloressigsäure
TIMP	Tissue specific inhibitor of Matrix-Metalloproteinasen
TSP-1	Thrombospondin-1
TTAGGG	Thymin-Thymin-Adenin-Guanin-Guanin
UVA	Ultraviolette A Strahlen
UVB	Ultraviolette B Strahlen
UV-Strahlung	Ultraviolette Strahlung
v.s.	Versus
VEGF	Vascular endothelial growth factor
z.b.	Zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Unilaterale Dermatoheliosis (2) .....	1
Abbildung 2: Intrinsisch gealterte Haut versus extrinsisch gealterte Haut (13).....	10
Abbildung 3: Atrophische Form der extrinsischen Hautalterung (14) .....	12
Abbildung 4: Milians zitrinie Haut (10) .....	12
Abbildung 5: Cutis rhomboidalis nuchae (15).....	13
Abbildung 6: Lichtmikroskopisches Bild der Aktinischen Elastose (eigenes Foto) 16	
Abbildung 7: Striated beaded lines (14) .....	18
Abbildung 8: Favre Racouchot Syndrom (14).....	19
Abbildung 9: Aktinisch komedogener Plaque (14).....	19
Abbildung 10: Debreuilh's elastoma (14).....	20
Abbildung 11: Elastotischer Knoten an der Helix und Anthelix (22).....	20
Abbildung 12: Histologie eines elastotischen Knoten (23).....	20
Abbildung 13 : Aktinisches Granulom im Gesicht (25) .....	21
Abbildung 14: Solare elastotische Streifen (14).....	22
Abbildung 15: Palmarseitige elastotische Streifen (26) .....	22
Abbildung 16: Keratoelastoidosis marginalis (27).....	22
Abbildung 17: Adulte Kolloidmilien (14).....	23
Abbildung 18: UV-Licht Intensitätsschwankungen des Tages (32).....	26
Abbildung 19: Zertifizierte UV-Kleidung weist ein Prüfetikett auf (37) .....	27
Abbildung 20: Wichtige Antioxidantien, welche der Entstehung freier Radikale entgegenwirken (51).....	36
Abbildung 21: Resveratrol mit aromatischem Ring und Hydroxylgruppen (blau markiert) (54).....	38
Abbildung 22: Typische periorale Falten bei RauchernInnen (66).....	45
Abbildung 23: Monozygote Zwillinge – links Nichtraucherin; rechts Raucherin seit 29 Jahren (65).....	46
Abbildung 24: Links Raucherin; rechts Nichtraucherin (67).....	46
Abbildung 25: Effekte von Ozon auf die menschliche Haut (50).....	50
Abbildung 26: Dermaroller zur Kollageninduktionstherapie (73).....	54
Abbildung 27: Botox zur Behandlung von periorbitalen Falten, oben: vor der Behandlung; unten: nach Botox Injektion (74).....	55

Abbildung 28: Patientin links vor der Behandlung; Rechts: zwei Wochen nach fraktionierter Lasertherapie (76) .....	59
Abbildung 29: In Formalin eingelegte Gewebprobe (eigenes Foto).....	62
Abbildung 30: Biopsie-Hautstanze zur Entnahme der Hautproben (78) .....	62
Abbildung 31: Beispiel einer HE Färbung der Haut (eigenes Foto) .....	64
Abbildung 32: Beispiel einer EvG Färbung der Haut (eigenes Foto).....	64
Abbildung 33: Nikon Optishot-2 wurde zur Beurteilung der Präparate verwendet (eigenes Foto) .....	65
Abbildung 34: Aktinische Elastose Grad 1 – Vermehrung der elastischen Fasern bereits feststellbar (16).....	65
Abbildung 35: Aktinische Elastose Grad 2 – Vermehrung und Verdickung der elastischen Fasern (16).....	66
Abbildung 36: Aktinische Elastose Grad 3 – dichte, verdickte und gekräuselte Fasern (16).....	66
Abbildung 37: Aktinische Elastose Grad 4 – extrem verdickte und derbe Fasermasse (16) .....	67
Abbildung 38: Nikon CFUWN 10x/20 Okular (eigenes Foto).....	68
Abbildung 39: Objektiv mit 4-facher Vergrößerung (eigenes Foto).....	68
Abbildung 40: Messokular Nikon CFI .....	69
Abbildung 41: Skala des Okulares(81) .....	69
Abbildung 42: Geschlechtsverteilung in Gruppe A .....	71
Abbildung 43: Geschlechtsverteilung in Gruppe B .....	72
Abbildung 44: Gruppe A: vom Hals entnommene Probe in 2-facher Vergrößerung – keine AE sichtbar! (eigenes Foto) .....	73
Abbildung 45: Gruppe A: vom Hals entnommene Probe in 5-facher Vergrößerung – keine AE sichtbar! (eigenes Foto) .....	73
Abbildung 46: Deutlich sichtbare AE in Gruppe B am Hals in HE Färbung (eigenes Foto).....	74
Abbildung 47: Deutlich sichtbare AE in Gruppe B am Hals in EvG Färbung (eigenes Foto) .....	74
Abbildung 48: Gruppe B gluteal in HE (eigenes Foto).....	75
Abbildung 49: Gruppe B gluteal in EvG: Die Pfeile zeigen eine disseminierte diskrete Verklumpung von elastischen Fasern als Zeichen der „senilen Elastose“. (eigenes Foto) .....	75

Abbildung 50: HE Färbung einer fetalen Halsprobe – keine AE sichtbar (eigenes Foto).....	76
Abbildung 51: EvG Färbung einer fetalen Halsprobe – keine AE sichtbar (eigenes Foto).....	76
Abbildung 52: Korrelation von Alter und AE Dicke (eigene Grafik).....	79
Abbildung 53: Korrelation von Alter und AE Dicke mit den Daten aus Gruppe B (eigene Grafik).....	79
Abbildung 54: Grad 1 einer AE von 0,09 mm in HE (eigenes Foto) .....	82
Abbildung 55: Grad 1 einer AE von 0,09 mm in EvG (eigenes Foto) .....	82
Abbildung 56: Grad 2 einer AE von 0,38 mm in HE (eigenes Foto) .....	82
Abbildung 57: Grad 2 einer AE von 0,38 mm in EvG (eigenes Foto) .....	82
Abbildung 58: Grad 3 einer AE von 0,69 mm in HE (eigenes Foto) .....	83
Abbildung 59: Grad 3 einer AE von 0,69 mm in EvG (eigenes Foto) .....	83
Abbildung 60: Grad 4 einer AE von 1,03 mm in HE (eigenes Foto) .....	83
Abbildung 61: Grad 4 einer AE von 1,03 mm in EvG (eigenes Foto) .....	83
Abbildung 62: Brigitte Bardot 1960 (82) .....	88
Abbildung 63: Brigitte Bardot 2018 (83) .....	88

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Gegenüberstellung Histopathologie der intrinsischen vs. extrinsischen Hautalterung (6) .....	14
Tabelle 2: Empfehlung der EU Kommission zur Etikettierung von Sonnenschutzmittel (40) .....	30
Tabelle 3: Messwerte der AE Gruppe A Hals (eigene Tabelle) .....	72
Tabelle 4: Messwerte der AE Gruppe A gluteal (eigene Tabelle).....	72
Tabelle 5: Messwerte AE in HE Färbung Gruppe B Hals (eigene Tabelle) .....	73
Tabelle 6: Messwerte AE in EvG Färbung Gruppe B Hals (eigene Tabelle) .....	73
Tabelle 7: Messwerte AE in HE Färbung Gruppe B gluteal (eigene Tabelle).....	74
Tabelle 8: Messwerte AE in EvG Färbung Gruppe B gluteal (eigene Tabelle).....	74
Tabelle 9: Mittelwerte der AE Hals (eigene Tabelle) .....	76
Tabelle 10: Mittelwerte der AE gluteal (eigene Tabelle) .....	76
Tabelle 11: Gruppe A: durchschnittliche Dermisdicke Hals (eigene Tabelle) .....	77
Tabelle 12: Gruppe A: durchschnittliche Dermisdicke gluteal (eigene Tabelle)....	77
Tabelle 13: Gruppe B: Messwerte der Dermis Hals (eigene Tabelle).....	77
Tabelle 14: Gruppe B: Messwerte der Dermis gluteal (eigene Tabelle) .....	77
Tabelle 15: Gruppe C: Messwerte der Dermis Hals (eigene Tabelle) .....	78
Tabelle 16: Gruppe C: Messwerte der Dermis gluteal (eigene Tabelle) .....	78
Tabelle 17: Darstellung der berechneten p-Werte (eigene Tabelle).....	80
Tabelle 18: Gemessener Minimalwert und Maximalwert der AE (eigene Tabelle) 81	
Tabelle 19: Einteilung der Grade nach Dickenmessung (eigene Tabelle).....	81
Tabelle 20: Prozentuelle Verteilung der detektierten Grade in Gruppe B am Hals	84

# 1 Einleitung

In unserer Gesellschaft nimmt das äußere Erscheinungsbild – der Körper, die Haut – eine zunehmend größere Bedeutung an. Wir stellen immer höhere Ansprüche an uns selbst. Nicht nur im jungen Alter hat gutes Aussehen einen hohen Stellenwert, sondern auch ältere Generationen streben nach der immerwährenden Jugend. Mit Jugendlichkeit wird neben Erfolg, Freiheit und Glück, eben auch Schönheit, Faltenfreiheit und Ausstrahlung verbunden. (1)

Aus diesem Grund ist auch die Dermatologie immer stärker gefordert auf diesen Trend einzugehen. Obwohl Hautalterung an sich keinen Krankheitswert darstellt, ist es für viele Menschen ein großer Wunsch, den jugendlichen Zustand der Haut zu konservieren. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob und wie die Haut vor unerwünschter, frühzeitiger Alterung bewahrt werden kann.

Die vorliegende Diplomarbeit geht auf diese Thematik ein und beschreibt Faktoren, die sich negativ auf den Alterungsprozess auswirken. Des Weiteren werden präventive Maßnahmen und Therapiemöglichkeiten erörtert.

## **1.1 *Der Mann mit den zwei Gesichtern***

Im April 2012 veröffentlichte das New England Journal of Medicine das Bild eines Mannes mit scheinbar zwei Gesichtern. (2)



Abbildung 1: Unilaterale Dermatoheliosis (2)

Das Bild zeigt einen 69 Jahre alten Mann. Der Unterschied in der Hautbeschaffenheit seiner beiden Gesichtshälften weckt das Interesse der betrachtenden Person. Auf der linken Seite zeigt sich eine enorme Verdickung der Haut und tiefe Falten. In der klinischen Untersuchung fallen außerdem noch Hyperkeratosen, offene Komedonen und Bereiche mit Elastoidosis cutanea nodularis et cystica auf. (2) Letzteres ist ein Erscheinungsbild der Haut, welches durch chronische Lichtexposition entsteht. Dabei kommt es zu einer solaren Atrophie in der Dermis, ausgeprägten knotigen aktinischen Elastosen mit gruppierten, nicht entzündlichen, schwarzen, exprimierbaren Komedonen und gelblichen Follikelzysten. Durch den Elastizitätsverlust des Bindegewebes kommt es zur Hornretention in den Follikeln und damit zu aktinischen Komedonen. (3) Dieses asymptomatische Erscheinungsbild vergesellschaftet UV-getriggerte Veränderungen in Form einer unilateralen Dermatoheliosis mit aktinischer Elastose und das Favre-Racouchot Syndrom. (2)

Auf Grund des markanten Unterschiedes der beiden Gesichtshälften wurde untersucht, wie es dazu kommen konnte. Die Ursache für das ungewöhnliche Erscheinungsbild des Patienten besteht darin, dass er 28 Jahre als LKW-Fahrer tätig gewesen ist und seine linke Gesichtshälfte immer dem Fahrzeugfenster zugewandt hat und diese somit der Sonne ausgesetzt war. (2) Im Gegensatz zu Ultravioletten B (UVB) Strahlen der Sonne, können Ultraviolette A (UVA) Strahlen Glasscheiben durchdringen und somit auf die Haut treffen und diese verändern. (4) UVA-Strahlen durchdringen die Epidermis und die oberen Schichten der Dermis. Infolge verursachen sie eine Verdickung der Epidermis sowie eine Zerstörung der elastischen Fasern der Dermis. Des Weiteren kann es durch UVA-Strahlung zu DNS Mutationen in der Zelle kommen und somit zu Hautkrebs führen. (2)

Dieses Beispiel zeigt wie stark Sonnenstrahlung auf den Prozess der Hautalterung einwirkt und diesen beschleunigt. Die lichtexponierte linke Gesichtshälfte sieht um einige Jahre älter aus als die Rechte. Daraus lässt sich schließen, dass dieser Prozess mit geeigneter Prävention verhindert werden kann. Der Schutz vor der Sonneneinstrahlung ist eine der relevantesten Anti-Aging Maßnahmen, denn die UV-Strahlung macht einen großen Teil des frühzeitigen Alterns aus. (2)

## **1.2 Prozess der Hautalterung**

Hautalterung im Allgemeinen bezeichnet die Veränderung der Haut im Laufe des Lebens. Dieser biologische Prozess stellt bei der Haut eine Ausnahme dar, weil die Haut als mechanische und biologische Grenze zwischen inneren Organen und Umwelt einer Vielzahl von exogenen Einflüssen ausgesetzt ist. (5, S.14)

Der Prozess zeigt sich klinisch in der Abnahme des Hautturgors und der Durchblutung, in der Verminderung der Talg- und Schweißdrüsenproduktion, die zu Exsikkation führt. Außerdem findet eine Reduzierung des subkutanen Fettgewebes, eine Verdünnung der Dermis und Pigmentverschiebungen statt. Beispiele für Pigmentverschiebungen sind: Lentigo solaris, umgangssprachlich auch „Altersfleck“, oder Hypopigmentierungen. Des Weiteren treten eine erhöhte Kapillarfragilität und Verletzlichkeit auf, sowie eine Elastose in lichtexponierten Arealen der Haut. (6)

Diese Aspekte lassen die älter werdende Haut fahl wirken und Falten entstehen. Auf lichtexponierten Hautstellen, zum Beispiel dem Gesicht, dem Nacken und den Unterarmen, kann dies sogar zu erheblichem Elastizitätsverlust, mit tiefen Furchen und einer ledrig derben Haut führen. (6)

Die Symptome der Hautalterung haben per se keinen Krankheitswert. Es ist ein natürlicher biologischer Prozess, der jedem Menschen widerfährt. Die Ausprägung ist jedoch individuell verschieden und setzt sich im Wesentlichen aus zwei Komponenten zusammen, dem intrinsischen (entspricht dem chronologischen Altern) und dem extrinsischen (Lichtaltern) Alterungsprozess. (5) Diese werden in den nachfolgenden Kapiteln 1.3 Intrinsische Hautalterung und 1.4 Extrinsische Hautalterung genau erörtert.

Die beiden oben genannten Komponenten stellen die grobe Unterteilung des klinischen und morphologischen Alterungsprozesses dar. Auf molekularer und zellulärer Ebene finden dabei jedoch eine Reihe verschiedener Prozesse statt, welche zum Altern führen. Dazu gehört oxidativer Stress mit der Entstehung von Sauerstoffradikalen, die Entstehung von mitochondrialen DNS Mutationen, die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, die Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen, die verminderte Aktivität der Fibroblasten, die Anhäufung von

oxidierten Proteinen, vaskuläre Veränderungen und die Verkürzung der Telomere. (5,7–10)

### **1.2.1 Reaktive Sauerstoffspezies**

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS), oder auch „Sauerstoffradikale“ genannt, sind schädliche Sauerstoffverbindungen, die in Zellen oxidativen Stress verursachen können. Sie besitzen eine hohe Reaktivität und Aggressivität. (8) Dadurch spielen sie sowohl beim intrinsischen als auch beim extrinsischen Altern eine wichtige Rolle. (7)

Im Laufe des Lebens kommt es kontinuierlich zur Bildung dieser Sauerstoffmoleküle. Besonders in Geweben mit hohem Sauerstoffumsatz, wie zum Beispiel Gehirn, Muskel und Leber, zeigt sich eine höhere Konzentration der ROS. (5, S.15)

ROS entstehen im Körper in den Mitochondrien als Nebenprodukt der Zellatmung, sowie durch Entzündungszellen zur Immunabwehr gegen Viren und Bakterien. Des Weiteren sind Umweltgifte und Zigarettenrauch verantwortlich für die Entstehung der ROS. (11)

Reaktive Sauerstoffspezies vermindern, durch eine Reihe von Signalwegen, die Expression von Procollagen 1. Somit sinkt der Kollagengehalt der Haut. (7) Schließlich führen ROS auch zur Induktion von Matrix-Metalloproteinasen. Das sind Enzyme, die Proteine spalten und maßgeblich am Prozess der Alterung beteiligt sind. (5, S.16)

Der Körper besitzt verschiedene Abwehrmechanismen gegen diese aggressiven Moleküle. Beispielsweise über die Superoxid-Dismutase in Erythrozyten, das Glutathion-System oder mitochondriale Katalasen. Des Weiteren können oral aufgenommene Antioxidantien, wie z.B. Vitamin C, E oder sekundäre Pflanzenstoffe, als Radikalfänger fungieren. (5, S.15)

Sind diese Abwehrmechanismen jedoch erschöpft, kann es zur Schädigung von DNS, Proteinen und Lipoproteinen kommen. Die kontinuierliche Attacke durch ROS auf den Körper kann schließlich zu Genmutationen führen. Wenn die mutierten Zellen dabei die Fähigkeit zur Apoptose verlieren, entwickeln sich daraus verschiedenen Formen von Hautkrebs. (5, S.15)

### **1.2.2 Mitochondriale DNS Mutationen**

Mutationen in der mitochondrialen DNS tragen wesentlich zum Alterungsprozess bei. Bei erblichen Defekten der Mitochondrien-DNS kann es zu präsenilen Formen von Krankheiten kommen, wie beispielsweise Alters-Diabetes, Taubheit oder Demenz. Eine Reihe altersbedingter Verfallskrankheiten gehen dementsprechend mit einer Abnahme der Energieproduktion, also einer verringerten ATP Produktion, einher. (12)

Mitochondrien werden auch als „Kraftwerke“ der Zelle bezeichnet. Sie sind kleine linsenförmige Organellen in denen die Zellatmung stattfindet. Ist der Vorgang der Atmungskette gestört, kann es zur Entstehung von ROS kommen. (5, S. 15)

Die Mitochondrien besitzen eine eigene DNS (mtDNS). Diese Erbinformation befindet sich in unmittelbarer Nähe zum Prozess der Atmungskette und ist somit den schädigenden Einflüssen der ROS ausgesetzt. (5, S.15)

Da die Erkennungs- und Reparaturmechanismen der Mitochondrien ineffizient sind, zeigt deren DNS höhere Mutationsraten als die Kern DNS. (7)

Während des Alterungsprozesses akkumulieren die Mutationen der mtDNS. Im Gegensatz dazu nimmt die Funktion der Atmungskette umgekehrt proportional ab. Das hat eine geringere Energiebereitstellung für den Körper zur Folge. (5, S. 15)

Dieser Vorgang wird auch als mitochondriale Theorie des Alterns bezeichnet und spiegelt sich schließlich auch im äußeren Erscheinungsbild der Haut wieder. (5, S.16)

### **1.2.3 Aktivierung von Transkriptionsfaktoren**

Transkriptionsfaktoren sind DNA-bindende Proteine, die in jeder Zelle des menschlichen Organismus vorkommen. Sie sind an der Herstellung von mRNA beteiligt und vermitteln der Polymerase, welche Gene aktiviert werden sollen. (9)

Transkriptionsfaktoren werden durch ROS und auch durch UV Licht aktiviert. Durch das Licht werden zum Beispiel das Activator Protein – 1 (AP-1) und der Nuclear-Factor ‚kappa-light-chain-enhancer‘ of activated B-cells (NF-KB) aktiviert. In Studien zeigte sich, dass der Transkriptionsfaktor AP-1 die Zellproliferation aktiviert, dies kann zur unkontrollierten Vermehrung und Entartung von Zellen

führen. AP-1 und NF- $\kappa$ B verursachen des Weiteren eine Induktion von Matrix-Metalloproteinasen, welche am Abbau der EZM beteiligt sind. (7,9)

Die radikalen Sauerstoffspezies aktivieren außerdem den Transkriptionsfaktor c-JUN über mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAPK). Das führt zur Aktivierung von AP-1, welcher die unkontrollierte Zellproliferation fördern kann. Schließlich führt AP-1, wie bereits oben genannt, zu einer Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen MMP1 (Interstitielle Kollagenase), MMP-3 (Stromelysin 1) und MMP-9 (Gelatinase b). Dadurch kommt es zu einer verminderten Expression von Procollagen 1 in der Haut und dementsprechend zu einem Elastizitätsverlust. (7,9)

#### **1.2.4 Matrix-Metalloproteinasen**

Matrix-Metalloproteinasen (MMP) gehören zu einer Familie von Enzymen, die Proteine spalten können. Im menschlichen Körper sind 23 verschiedene bekannt. MMP sind zum Beispiel die Kollagenase (MMP 1), Stromelysin 1 (MMP 3) oder Gelatinase b (MMP 9). (7) Die Funktion der MMP ist es, dermale Matrixproteine wie zum Beispiel Kollagen und Gelatine proteolytisch zu degradieren. (5, S.16)

Ein Großteil der Extrazellulären Matrix (EZM) der Haut besteht aus Typ 1 Kollagen. Dieses macht beinahe 90% des Trockengewichts der Dermis aus. Bei UV Exposition werden die MMP aktiviert und spalten das Kollagen der Haut. Demnach führt UV Bestrahlung zu einem erhöhten MMP Level und bewirkt somit einen Abbau der EZM. (7) Wie bereits im Kapitel 1.2.1 erwähnt, werden MMP auch von ROS aktiviert.

Die MMP befinden sich für gewöhnlich im Gleichgewicht mit ihren Gegenspielern, den sogenannten „tissue specific inhibitors of matrix metalloproteinases“ (TIMP). Diese hemmen die Aktivität der MMP um einen vermehrten Proteinabbau in der EZM zu verhindern. Bei UV-Licht ausgesetzter Haut vermehren sich die MMP, aber die TIMP jedoch nicht. Daraus folgt ein Ungleichgewicht der Komponenten und die MMP können vermehrt Kollagen abbauen. (7) Dieser Abbau führt letztendlich zu den klinischen und histologisch sichtbaren Veränderungen der lichtgealterten Haut. (5, S.16)

### **1.2.5 Alterungsprozess der Fibroblasten**

Neben den obengenannten Faktoren, kommt es bei UV Exposition zu einer verminderten Produktion von Kollagen in den Fibroblasten, den Bindegewebszellen der Haut. Somit kommt es zum Turgorverlust. (7)

Durch das Fehlen der mechanischen Spannkraft in gealterter Haut, wird die Kollagenneubildung noch zusätzlich vermindert. Durch die verminderte Spannkraft fehlt die mechanische Stimulation auf die Fibroblasten und die Produktion des Proteins bleibt aus, was zum zellulären Alterungsprozess der Fibroblasten führt. (7)

### **1.2.6 Proteinoxidation**

Gealterte Zellen zeigen intrazellulär eine zunehmende Konzentration an oxidierten Proteinen und eine verringerte Aktivität der Proteasome. Proteasome sind zuständig für den Abbau von falsch gefalteten oder schädlichen Proteinen in den Zellen. Im Laufe des Lebens nimmt ihre Aktivität jedoch ab und die Proteinoxidation kann ungehindert stattfinden. (7)

Durch die schädliche UV-Strahlung werden Reparaturmechanismen, wie z.B. antioxidative Enzyme, verbraucht. Die Akkumulation der oxidierten Proteine hat Lipofuscin Ablagerungen und eine fortschreitende Hemmung der Proteasomaktivität zur Folge. Bei UV-Licht geschädigter Haut lässt sich dementsprechend eine Anhäufung von oxidierten Proteinen in der Dermis nachweisen. Die Quantität der oxidierten Proteine korreliert mit der klinischen Ausprägung der Hautfalten. (7)

### **1.2.7 Vaskuläre Veränderungen**

Bei der Alterung der Haut sind auch die Blutgefäße von Veränderungen betroffen. Im Stratum papillare der Dermis vermindert sich die Anzahl der Gefäße und sie werden zunehmend kleiner. Die Haut wird blass, da sie nicht mehr entsprechend durchblutet ist. (7)

In extrinsisch gealterter Haut kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen Thrombospondin-1 (TSP-1), einem Angiogenese Inhibitor, und dem vascular endothelial growth factor (VEGF). Durch UVB-Strahlung wird die Expression von

VEGF verstärkt, wodurch es zur Entstehung von unausgereiften Blutgefäßen kommen kann. In einer Studie an Mäusen konnte gezeigt werden, dass eine Überexpression von TSP-1 mit verminderter Faltenbildung einhergeht. Eine qualitativ gute Vaskularisation der Haut spielt demnach eine wichtige Rolle in der Prävention von Falten. (7)

### **1.2.8 Telomere**

Als Telomere werden die Enden der Chromosomen bezeichnet. Sie bestehen aus einer sich wiederholenden Basenabfolge, nämlich TTAGGG (Thymin-Adenin-Guanin). Bei jeder Zellteilung verkürzen sich die Telomere um ca. 100 Basenpaare. Nach 50-70 Teilungen ist die Kapazität der Telomere erschöpft und es folgt die Einleitung der Apoptose. Deshalb wird die Verkürzung der Telomere mit dem Alterungsprozess, der Immortalisierung der Zellen und auch der Krebsentstehung in Verbindung gebracht. Es wurde nachgewiesen, dass UV-Exposition die Schädigung von Telomeren verursacht, weil besonders die beiden Basen Thymin und Guanin empfindlich gegenüber der Strahlung sind. (7,10)

Die Telomer-Hypothese des Alterns ist jedoch bei manchen Wissenschaftlern umstritten. Sie behaupten, dass diese These keine große Rolle bei der Hautalterung spielt, während andere, wie z.B. Prof. Dr. Elizabeth Blackburn, große Verfechter davon sind. (7,10)

### **1.3 Intrinsische Hautalterung**

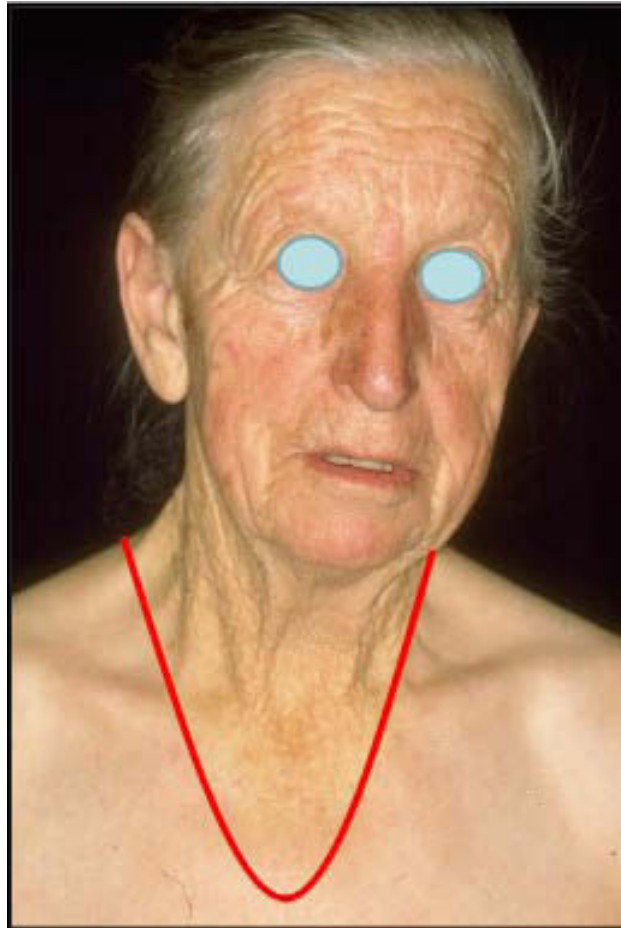
Als intrinsischer Hautalterung wird die chronologische oder genetische Alterung verstanden. Es ist ein Prozess, der in jedem Menschen unausweichlich abläuft und über Jahre hin langsam Veränderungen verursacht. Morphologisch lässt sich die intrinsische nicht immer von der extrinsischen (=Lichtalterung) Hautalterung trennen. Sie entstehen parallel zueinander und können sich an unterschiedlichen Körperstellen überlagern. Meistens jedoch findet der Prozess der intrinsischen Alterung in nicht-lichtexponierten Körperarealen wie z.B. dem Gesäß statt. (5, S.17)

### **1.3.1 Klinik und Morphologie der intrinsischen Hautalterung**

Beim endogenen Alterungsprozess kommt es zu einer Abnahme der Dicke aller Hautschichten. Die Haut erscheint deshalb dünn und blass. Beim extrinsischen Alterungsprozess hingegen kommt es generell zu einer Dickenzunahme der Hautschichten. Die Epidermisdicke nimmt beim intrinsischen Altern ab. Nur das Stratum corneum, die äußerste Schicht der Epidermis, bleibt unverändert. Die Dicke der Dermis reduziert sich ebenso, da die elastischen Fasern und das Kollagen ihre Architektur verändern. Das Gleichgewicht zwischen Aufbau und Abbau der genannten Fasern ist zum Abbau verschoben. (7)

Im Alter kommt es auch zu einer Reduktion des subkutanen Fettgewebes. Dies verstärkt das ohnehin schon schlaffe Erscheinungsbild der Haut noch zusätzlich. Außerdem erneuert sich die gealterte Haut viel langsamer als die jugendliche Haut. Bis zur achten Lebensdekade sinkt die epidermale Turnover-Rate auf 50 %. Das bedeutet, dass sich die Haut nur halb so langsam wie in der Jugend regeneriert. (5, S.17,18) Im Detail bedeutet das, wenn in jugendlicher Haut ein Keratinozyt von der Zellteilung in der Basalzellschicht etwa 30 Tage für die Wanderung zum Stratum corneum benötigt um dort abzuschilfern, so läuft das im Senium sehr stark verlangsamt ab. (7)

Intrinsisch gealterte Haut ist klinisch gleichmäßig pigmentiert, sie zeigt einen moderaten Elastizitätsverlust und zigarettenpapier-artige Falten. Des Weiteren kommt es zu einer Reduktion der Haarfollikel, der Schweiß- und Talgdrüsen, welches zu trockener Haut führt. Außerdem ist Fillagrin, das Strukturprotein der Epidermis, in geringerem Ausmaß vorhanden. Die Reduktion dieses Hautproteins ist ebenfalls eine Ursache für ein trockenes Erscheinungsbild und hat eine veränderte Barrierefunktion der Haut zur Folge. Die Haut ist deshalb weniger resistent gegenüber Bagatelltraumen und heilt langsamer. (7)



**Abbildung 2: Intrinsisch gealterte Haut versus extrinsisch gealterte Haut (13)**

Abbildung 2 ist der Unterschied zwischen extrinsisch und intrinsisch gealterter Haut besonders gut veranschaulicht. Die Patientin war als Landwirtin tätig und hat ihr Gesicht ein Leben lang täglich der UV-Strahlung ausgesetzt. Die rote Linie markiert die Grenze zu ihrem, von der Kleidung geschützten, Oberkörper. Dort ist die Haut im Gegensatz zum Gesicht zwar schlaff und dünn, jedoch sind kaum Falten sichtbar. Wohingegen Hals, Wangen und Stirn mit tiefen Furchen, ledriger Beschaffenheit und unregelmäßiger Pigmentierung imponieren.

### **1.3.2 Histopathologie der Intrinsischen Hautalterung**

Wie bereits im vorhergehenden Kapitel beschrieben, kommt es durch das chronologische Altern zu einer Reduzierung der Dicke aller Hautschichten, auch genannt Atrophie. Die Zellen der Epidermis weisen keine Atypien auf. Die Grenzzone zwischen dem dermalen Stratum papillare und der Epidermis ist schmal. Daraus folgt ein verminderter Zusammenhalt zwischen den

Hautschichten. Das Stratum reticulare der Dermis ist ebenfalls verdünnt. Es treten in diesem Bereich weniger Mastzellen und weniger Fibroblasten auf. Auch die Kollagenfasern sind reduziert. Zwischen diesen Fasern treten vermehrt Quervernetzungen auf, was eine Verdichtung und Zunahme an ungeordneten Faserbündeln zur Folge hat. Die elastischen Fasern sind nur wenig vermindert und die dermale Gefäßversorgung ist nur mäßig reduziert. (6)

## **1.4 Extrinsische Hautalterung**

Die extrinsische Hautalterung wird auch als exogene bzw. frühzeitige Alterung bezeichnet. Es ist ein Prozess, der durch Noxen aus der Umwelt oder durch den persönlichen Lebensstil hervorgerufen wird. Einen großen Anteil übernimmt dabei Ultraviolettes Licht (UV-Licht), deshalb wird in diesem Zusammenhang oft von Lichtalterung gesprochen. (5, S.18)

### **1.4.1 Klinik und Morphologie der extrinsischen Hautalterung**

Klinisch und morphologisch äußert sich die extrinsische Alterung der Haut einerseits als atrophische Form und andererseits als „Milians zitrine Haut“. (14)

#### **Atrophische Form**

Bei dieser Form der Alterung kommt es zu einer Atrophie der Epidermis. Durch den Rückgang der Oberhaut werden Teleangiektasien und hypertrophe Talgdrüsen in den sonnenexponierten Arealen sichtbar. (14)

Im Gegensatz zur herkömmlichen Lichtalterung kommt es hier nur zu geringer Faltenbildung. Stattdessen tritt meistens ein dezentes Erythem, eine Rötung der Haut, auf. Dieses Phänomen wird auch „Chronisches Solares Erythem“ genannt. Es kommt bevorzugt bei helleren oder auch keltischen Hauttypen vor. Daher sind Patienten mit einer atrophischen Form der Hautalterung eher dazu geneigt multiple maligne Neoplasien zu entwickeln. (14)



**Abbildung 3: Atrophische Form der extrinsischen Hautalterung (14)**

### **Milians zitrine Haut**

Milians zitrine Haut ist das allgemein verbreiterte Erscheinungsbild der lichtgealterten Haut. Dieses ist durch hypertrophe Hautveränderungen gekennzeichnet. (5, S.19)

Klinisch erscheint die Haut trocken, lederartig verdickt und irregulär pigmentiert. Des Weiteren zeigen sich grobe Falten, eine reduzierte Elastizität und ein gelblicher Hautunterton. (14)

Die Haut reagiert auf UV Licht mit einer Hyperproliferation, diese wird auch „Lichtschwiele“ genannt. (5, S.19)



**Abbildung 4: Milians zitrinie Haut (10)**

Zum Vollbild der Milians zitrinen Haut kommt es besonders im Gesicht, Dekolleté, an den Unterarmen, den Händen und im Nacken. Im Nacken wird diese Veränderung auch als *Cutis rhomoidalis nuchae*, „Landmannshaut“, „farmer’s skin“ oder „sailor’s skin“ bezeichnet. Besonders betroffen sind Berufsgruppen, welche

exzessiver Sonnenbestrahlung ausgesetzt sind wie z.B. LandwirtInnen, BergsteigerInnen und SchlehrerInnen. (14)



**Abbildung 5: Cutis rhomboidalis nuchae (15)**

Wie der Name „Cutis rhomboidalis nuchae“ schon andeutet bilden sich im Nacken rautenförmige tiefe Furchen. (14)

Des Weiteren erscheint extrinsisch gealterte Haut trocken, da die Anzahl der Haarfollikel und der Schweiß- und Talgdrüsen reduziert ist. (5, S.20)

#### **1.4.2 Histopathologie der extrinsischen Hautalterung**

Bei der extrinsischen Hautalterung lässt sich histologisch eine Verdickung der Haut feststellen. Zu Beginn kommt es zu einer Akanthose, einer Verdickung des Stratum spinosum der Epidermis. Des Weiteren treten vermehrt Zelltypen in der Oberhaut auf. Durch Umwelttoxinen, denen der Mensch ausgesetzt ist, kann es leicht zu Veränderungen der Zellen der Epidermis kommen. (6)

Die Grenzzone zwischen der Epidermis und Dermis ist ebenfalls verdickt. Dort findet man krankhaft abgelagertes Elastin. Diese Ansammlung an elastotischem Material nennt man aktinische Elastose. Auch in der retikulären Dermis findet man dieses. Das Stratum reticulare weist außerdem noch vermehrt Fibroblasten mit erhöhter Aktivität und eine Mastzellvermehrung auf. (6)

Im Gegensatz zu den elastischen Fasern sind die kollagenen Fasern in extrinsisch gealterter Haut vermindert und degeneriert. Die elastischen Fasern treten

vermehrt auf (aktinische Elastose). Die dermale Gefäßversorgung ist erheblich vermindert und es treten Teleangiektasien auf. (6)

Folgende Tabelle zeigt eine Gegenüberstellung der histopathologischen Merkmale der intrinsisch gealterten Haut und der extrinsisch gealterten Haut.

	<b>Intrinsisch gealterte Haut</b>	<b>Extrinsisch gealterte Haut</b>
<b>Epidermis</b>	Verdünnung, keine Atypien	Akanthose, Zellatypien
<b>Papilläre Dermis (Stratum papillare)</b>	Dünne Grenzzone	Verdickte Grenzzone, aktinische Elastose
<b>Retikuläre Dermis (Stratum reticulare)</b>	Verdünnung, weniger Fibroblasten mit geringer Aktivität, weniger Mastzellen	Verdickt, aktinische Elastose, vermehrt Fibroblasten mit erhöhter Aktivität, Mastzellvermehrung
<b>Kollagenfasern</b>	Vermindert, Zunahme der Quervernetzung mit Verdichtung, ungeordnete Faserbündel	Degenerative Veränderungen, Verminderte Faserzahl
<b>Elastische Fasern</b>	Normal bis leicht vermindert	Erhebliche Gewebsvermehrung, Degeneration
<b>Dermale Gefäße</b>	Mäßig vermindert	Erheblich vermindert, Teleangiektasien

**Tabelle 1: Gegenüberstellung Histopathologie der intrinsischen vs. extrinsischen Hautalterung (6)**

#### **1.4.2.1 Aktinische Elastose**

Die aktinische Elastose (AE), oder auch solare Elastose genannt, ist ein charakteristisches Merkmal der extrinsischen Hautalterung. Die AE ist eine Ansammlung an Elastin ähnlichem Material in der Dermis. (14) Der Dermatologe

Albert Kligman (\*1916 – †2010) beschrieb als erster diese Veränderungen in sonnenexponierter Haut. (16) Er beschrieb die histologischen Veränderungen als ausgeprägte Hyperplasie mit Verdickung, Kräuselung und vielfachen Verzweigungen der elastischen Fasern, welche beinahe die gesamte Dermis ersetzen und eine amorphe Masse bilden („Verklumpung“). (16) Im Kapitel 1.4.2.1.3 mit dem Titel „Das klinische Spektrum der aktinischen Elastose“ werden die verschiedenen klinischen Ausprägungen genau erörtert.

Albert Kligman konnte 1969 in seiner Studie die Pathologie mit dem Lichtmikroskop gut detektieren, jedoch war keine Aussage über die Herkunft des Materials möglich. (14,16) Auch heute noch wird die Pathogenese der AE als sehr komplex angesehen und trotz Forschung wird diese noch nicht zur Gänze verstanden. Es werden zwei verschiedene Hypothesen der Entstehung angegeben. (17)

#### **1.4.2.1.1 Hypothese der Synthese neuen Materials:**

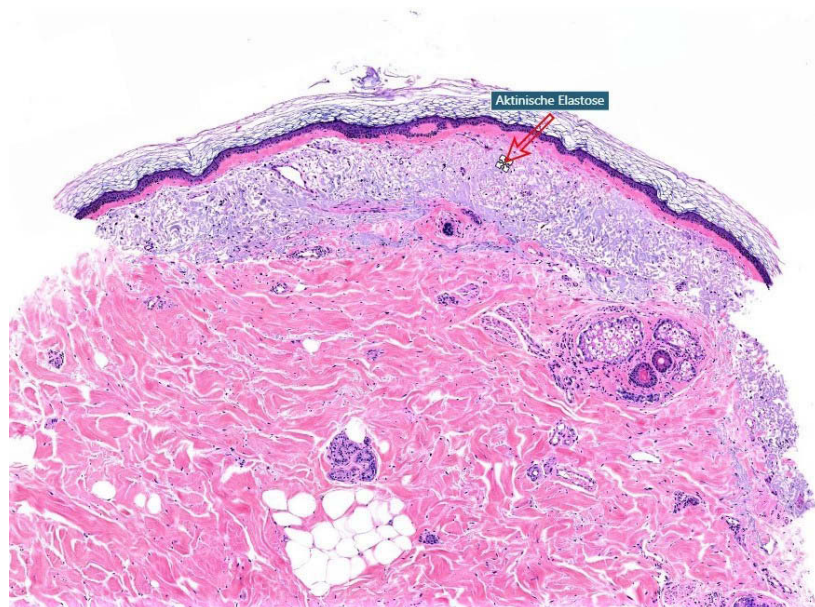
Diese Hypothese besagt, dass die AE aus *de-novo* synthetisiertem Material entsteht. Forschungen haben gezeigt, dass sich vermehrt aktivierte Fibroblasten in unmittelbarer Nähe des elastotischen Materials befinden. Diese Fibroblasten weisen außerdem ein dilatiertes raues endoplasmatisches Retikulum und viele sekretorisch aktive Vesikel entlang der Plasmamembran auf. Stanford et al. interpretierte dies als Beweis für eine Neuentstehung des elastotischen Materials als Produkt dieser Fibroblasten. (18) Andere Wissenschaftler wiederum behaupten, diese Entdeckung kann auch auf eine Enzymsekretion der Fibroblasten hinweisen. Diese Enzyme könnten für den Abbau von bereits vorhandenem Elastin oder Kollagen verantwortlich sein, was wiederum für die folgende Degradationshypothese spricht. (17)

#### **1.4.2.1.2 Hypothese der Degradation bereits vorhandenen Materials:**

Diese Hypothese besagt, dass die in sonnenexponierter Haut vorkommenden Ablagerungen durch einen Umbau von bereits vorhandenem Material entstehen. Da die gesamte Dermis nur aus 2-4 % Elastin besteht, sind Wissenschaftler der Meinung, dass eine reine *de-novo* Synthese nicht allein für solche Massen an Ablagerungen verantwortlich sein kann. (17)

Nach einer Studie von Bernstein et al. ist nicht nur Elastin an den Ablagerungen beteiligt sondern auch andere Proteine lassen sich in der amorphen Masse nachweisen. Wie zum Beispiel Glycosaminoglykane, Fibrillin und Lysozyme. (19) In einer wissenschaftlichen Arbeit von Imayama et. al konnte nachgewiesen werden, dass unter UVB Bestrahlung elastische Fasern miteinander anastomosieren und ein wirres Knäuel bilden (Verklumpung). (20) Des Weiteren wurden im elastotischen Material die Metalloproteinase Matrilysin und die von Makrophagen stammende Metalloelastase gefunden. Matrilysin wird von Keratinozyten produziert. Das lässt darauf schließen, dass die Epidermis ebenfalls einen Beitrag zur AE liefert, indem sie Proteinase in die Dermis sezerniert. (21)

Auch wenn derzeit die Pathogenese der AE noch weitgehend ungeklärt ist, wird vermutet, dass beide Hypothesen an Richtigkeit besitzen und sich gewissermaßen gegenseitig beeinflussen. Es wird angenommen, dass im Laufe der Entwicklung der AE beide Phasen durchlaufen werden. In unterschiedlichen Entwicklungsphasen der AE dominiert entweder die de novo Synthese oder die Degradation. (17)



**Abbildung 6: Lichtmikroskopisches Bild der Aktinischen Elastose (eigenes Foto)**

Abbildung 6 zeigt die lichtmikroskopische Untersuchung einer Hautbiopsie. Mittels HE Färbung wurden die unterschiedlichen Strukturen sichtbar gemacht. Die AE

stellt sich hier als homogenisiertes hellblau bis grau gefärbtes Band (roter Pfeil) dar.

### **1.4.2.1.3 Das klinische Spektrum der aktinischen Elastose**

Ein Teil des klinischen Spektrums der aktinischen Elastose wurde bereits im Kapitel 1.4.1 Klinik und Morphologie der extrinsischen Hautalterung erwähnt. Im Folgenden wird der volle Umfang der Varianten der AE erörtert.

Abhängig von den anatomischen Gegebenheiten, dem Ausmaß der Lichtexposition und umweltspezifischen Faktoren, kann sich ein unterschiedliches klinisches und histopathologisches Bild entwickeln. Diese dermalen degenerativen Prozesse, werden als „solar elastotic syndromes“ zusammengefasst. (14)

#### **Milian's zitrine Haut**

Die Variante der Milian's zitrinen Haut repräsentiert die geläufigste Hautveränderung der lichtgealterten Haut. Die Haut erscheint trocken, lederartig verdickt und irregulär pigmentiert. Es zeigen sich grobe Falten, eine reduzierte Elastizität und eine gelbliche Färbung der Haut. (14) Deren Klinik und Ausprägung ist auf Seite 12-13 genauer zu entnehmen.

#### **Striated beaded lines**

Die sogenannten „striated beaded lines“ sind in Streifen angeordnete perlenschnurartige Linien auf der Haut. Sie manifestieren sich bei Langzeit UV-Exposition besonders am lateralen Hals und im Dekolletée (V-förmig). (14)

Bei diesen „Perlenschnüren“, die zu einem hühnerhautartigen Erscheinungsbild führen, handelt es sich um hypertrophe Talgdrüsen, die von elastotischem Material umgeben sind. (14)



**Abbildung 7: Striated beaded lines (14)**

Abbildung 7 zeigt die „striated beaded lines“ als weiße Tüpfelchen auf der Haut. Die Oberfläche wirkt außerdem uneben und strukturiert.

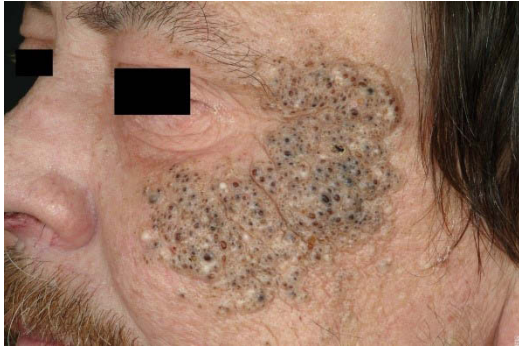
### **Cutis rhomboidalis nuchae**

Die Cutis rhomboidalis nuchae zeichnet sich durch verdickte, gelblich ledrig erscheinende Haut im Nacken aus. Dort bilden sich typische rautenförmige tiefe Falten. Häufig sind Landwirte oder Fischer davon betroffen. Auf Seite 13 im Kapitel 1.4.1 Klinik und Morphologie der extrinsischen Hautalterung ist diese Variante der AE bereits angeführt worden. Abbildung 5 zeigt die volle klinische Ausprägung. (14)

### **Favré-Racouchot Syndrom**

Das Favré-Racouchot Syndrom ist eine Variante der AE, bei der es durch die Elastose der Dermis, vermehrt zu offenen Komedonen und Zysten kommt. Die Talgdrüsenausgänge sind massiv erweitert und erscheinen daher als schwarze Mitesser. (14)

Anfänglich entstehen verdickte gelbliche Plaques, in denen die Talgdrüsenausgänge erweitert erscheinen. Mit fortschreitender Ausprägung der AE bekommen die Plaques ein knotiges Erscheinungsbild, welches mit immer mehr dunklen Komedonen übersät ist. Grund dafür ist ein geschwächtes Bindegewebe rund um die Follikeleinheit der Haare und der Talgdrüsen. Das hat gewundene und erweiterte Kanäle zur Folge, die keratinöse Ablagerungen enthalten. (14)



**Abbildung 8: Favre Racouchot Syndrom (14)**

Zur Ausprägung dieses Syndroms kommt es hauptsächlich in der Region des Jochbeins. Außerdem auf der Nase, im Nacken oder retroauriculär. Meist sind Männer vom Favré-Racouchot Syndrom betroffen. (14)

### **Aktinisch komedogener Plaque**

Aktinisch komedogene Plaques sind histologisch ident zum Favré-Racouchot Syndrom, äußern sich klinisch jedoch anders. (14)

Es handelt sich hierbei um rötliche bis bläuliche knotige Plaques, die Komedo-ähnliche Strukturen im Zentrum aufweisen. Die Haut weist eine unregelmäßige Struktur an den betroffenen Stellen auf, welche sich vor allem an der oberen Extremität befinden. (14)



**Abbildung 9: Aktinisch komedogener Plaque (14)**

### **Debreuilh's elastoma**

Debreuilh's elastoma erscheint als gelber Plaque an sonnenexponierten Stellen wie zum Beispiel im Gesicht, im Nacken oder im Brustbereich. Sie treten einzeln oder gruppiert auf. Einzelne Läsionen werden auch oft mit Basalzellkarzinomen verwechselt. (14)



**Abbildung 10: Debreuilh's elastoma (14)**

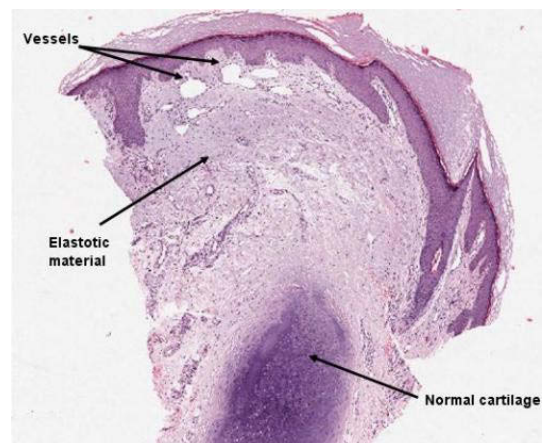
### **Elastotische Knoten der Ohren**

Diese Form der AE äußert sich klinisch als blasse, 4 bis 6 mm große Pappel, welche vor allem am Crus anterior der Anthelix der Ohrmuschel auftritt. Histologisch imponieren derbe Klumpen von elastotischem Material in der papillären Dermis. Die darüber liegende Epidermis ist meist normal verhornt und nicht hyperkeratotisch. (14)

Eine Studie im Jahr 1969 stellte fest, dass unter 246 StudienteilnehmernInnen (davon 145 hellhäutige und 91 dunkelhäutige), 14 weiße PatientenInnen elastotische Knoten am Ohr aufwiesen. In der Gruppe der schwarzen StudienteilnehmerInnen konnte keiner gefunden werden. Das ließ auf eine aktinische Schädigung schließen. (14)



**Abbildung 11: Elastotischer Knoten an der Helix und Anthelix (22)**



**Abbildung 12: Histologie eines elastotischen Knoten (23)**

### **Aktinisches Granulom**

Das aktinische Granulom ist eine ringförmige entzündliche Reaktion in sonnenexponierten Regionen des Körpers, wie zum Beispiel im Nacken, im Gesicht, an Brust und Armen. Es ist eine eher untypische Variante der AE. Klinisch unterscheidet sich das aktinische Granulom nicht vom Granuloma annulare. (14) Die Forscher Ragaz A. und Ackerman A. sind sogar der Meinung, dass das aktinische Granulom dasselbe wie Granuloma annulare ist, jedoch nur in sonnengeschädigter Haut. (14,24)

Die Läsion besteht zu Beginn aus fleischfarbenen bis rosaroten Pappeln und Knötchen, die sich langsam ausbreiten. Die Granulome sind im Durchmesser ca. 1-6 cm groß und im Zentrum meist atrophisch. (14)

In der Peripherie der Läsion lässt sich histologisch eine AE nachweisen. Im roten Annulus zeigt sich ein entzündliches Infiltrat mit histiozytären Riesenzellen in der papillären Dermis. Im Zentrum des Aktinischen Granuloms befindet sich eine relativ elastinfreie Zone. (14)



**Abbildung 13 : Aktinisches Granulom im Gesicht (25)**

### **Solar elastotic bands**

Diese Form der AE ist eher ungewöhnlich und selten. Typisch hierfür sind fleischfarbene bis gelblich papulöse Streifen an den Unterarmen. Diese verschmelzen miteinander zu dickeren Kordeln und breiten sich von dorsal weiter auf die palmare Seite des Unterarms aus. Auffällig sind neben diesen aktinischen Schäden noch multiple senile Purpura an den betroffenen Stellen. Die mikroskopische Analyse ergab eine eindeutige solare Elastose. (14)



**Abbildung 14: Solare elastotische Streifen (14)**



**Abbildung 15: Palmarseitige elastotische Streifen (26)**

### **Keratoelastoidosis marginalis**

Bei der Keratoelastoidosis marginalis handelt es sich um degenerative, kollagene Plaques der Hände. Die Läsion verläuft von der radialen Spitze des Zeigefingers, am Übergang zwischen Dorsal- und Palmarseite, bis zur Spitze des Daumens entlang. Die Veränderung erscheint in Form eines kleinen, fleischfarbenen bis gelblichen Streifens, dessen Oberfläche hyperkeratotisch ist. Der Wissenschaftler E. Kocsard stellte ein gehäuftes Auftreten bei handwerklich tätigen Arbeitern fest. Seiner Behauptung nach, ist der Auslöser dieser Hautveränderung, der Druck durch Arbeitswerkzeuge und Langzeit UV Exposition. (14)



**Abbildung 16: Keratoelastoidosis marginalis (27)**

### **Adult-onset-colloid-milium**

Das Kolloidmilium des Erwachsenenalters ist eine hautfarbene bis gelblich, glasig erscheinende Pappel, die ca. einen Durchmesser von 1-2mm erreicht. (14) Es handelt sich hierbei um Ablagerungen von Strukturproteinen in der papillären Dermis. Beim Eröffnen, der sich bildenden Pappeln, entleert sich auf Druck hin eine gallertartige Masse. (28)

Sie treten bei Erwachsenen im mittleren Alter an den lichtexponierten Stellen Gesicht, Hände, Nacken und Ohren auf. Tritt das Kolloidmilium im jugendlichen Alter vor der Pubertät auf, dann wird von der juvenilen Form gesprochen. Diese ist autosomal-dominant vererbt. (14)

Prädisponierend für die Ausprägung von Kolloidmilien sind außerdem das Arbeiten in Ö raffinerien und der Kontakt mit Hydrochinon-Bleichcremen. (14)

Im Lichtmikroskop zeigen sich an den betroffenen Stellen eosinophile und basophile Kolloidmassen, welche die papilläre Dermis einnehmen. Zwischen diesen homogenen Kolloidansammlungen befinden sich einzeln verstreute Fibroblasten und Blutgefäße. (14) Die adulte Form tritt immer gemeinsam mit einer solaren Elastose auf. (28)



**Abbildung 17: Adulte Kolloidmilien (14)**

### **Unilateraler aktinisch elastotischer Plaque**

Diese Form der AE wurde von Wittal et al. als einseitig auftretender Plaque im Gesicht beschrieben. (29) Der Plaque ist von einem Erythem umgeben und verhärtet. Die Biopsie der Läsion zeigte mikroskopisch und immunhistochemisch eine ausgeprägte aktinische Elastose und gehört somit zu den Varianten der AE. (14)

## **1.5 Prävention**

Wird die Haut jahrelang ungeschützt der UV-Strahlung ausgesetzt, so können massive Schäden entstehen, die nicht mehr reversibel sind. Retrograd können sie gemildert und abgeschwächt werden, aber sie können nicht zur Gänze entfernt werden. Die einzige Möglichkeit für eine gesunde intrinsisch Hautalterung besteht darin, vorzusorgen und möglichst alle extrinsischen Einflüsse zu vermeiden. Sonnenschäden der Haut können also verhindert werden. Mit einfachen Verhaltensregeln, wie sich der Noxe (UV-Licht) nicht übermäßig auszusetzen bzw. einen verantwortungsvollen Umgang damit zu beweisen. (5, S. 190)

Im folgenden Kapitel werden Maßnahmen erläutert, die vor UV-Schäden schützen können.

### **1.5.1 Practicing proper sun safety**

Der richtige Umgang mit der Sonne ist ein entscheidender Faktor in der Prävention von UV-Licht assoziierten Schäden der Haut.

#### **1. Zur richtigen Zeit!**

Das Vermeiden extremer UV-Exposition von 11 Uhr bis 15 Uhr wird empfohlen.

Nach Angaben des Leiters des Hauttumorzentrums an der Charité Berlin, Eggert Stockfleth, sollte direkte Sonnenbestrahlung von 11 Uhr bis 15 Uhr komplett vermieden werden, denn so wird die Haut zu 75 % der täglichen UV-Strahlungsbelastung nicht ausgesetzt. (30) Auch im Schatten ist die Haut noch zu 50 % den UV-Strahlen ausgesetzt. Daher sollen auch dort Sonnenschutzmittel verwendet werden. (30) Laut AWMF Leitlinie ist die wichtigste Maßnahme vor solarer UV-Strahlung nach wie vor die Vermeidung von starker Sonnenexposition. (31)

Die Intensität der UVB-Strahlung schwankt über den Tag stark. Sie erreicht während der Mittagszeit ihren Peak und nimmt gegen Abend wieder ab. Im Vergleich dazu bleibt die Intensität der UVA-Strahlung über den Tag verteilt relativ gleich. Das bedeutet, dass durch das Meiden der Sonne von 11-15 Uhr zwar die Gefahr eines Sonnenbrandes deutlich geringer ist, aber die

mutagene Wirkung des UVA-Lichts auch außerhalb dieser Zeit gegeben ist und damit die kumulative UV-Wirkung in Bezug auf die Entstehung des Basalzellkarzinoms auch bei „vernünftigem Sonnenverhalten“ eine Rolle spielt. (32)

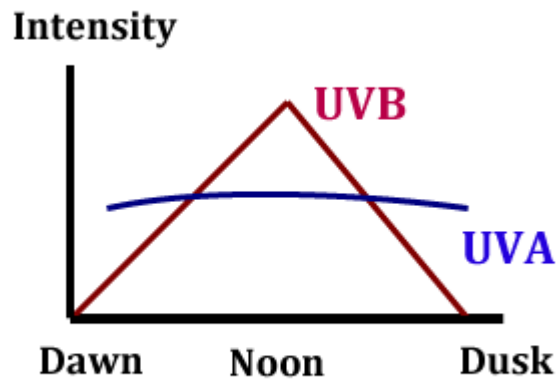


Fig 1

Abbildung 18: UV-Licht Intensitätsschwankungen des Tages (32)

## 2. Sonnencreme!

Die Verwendung eines Sonnenschutzfaktors (SPF) von mindestens 15 oder höher (je nach Hauttyp) mit UVA und UVB Filter wird empfohlen.

Rechtzeitiges Eincremen sollte ebenso beachtet werden. Die Sonnencreme benötigt einige Zeit bis sie in die Haut einzieht, deshalb sollte sie ca. 20-30 Minuten vor dem Sonnenbad bzw. vor Lichtexposition aufgetragen werden. Es wird eine Menge von  $2 \text{ mg/cm}^2$  Hautoberfläche empfohlen. Das entspricht ca. 7-10 Teelöffel Sonnencreme für den gesamten Körper. (33)

Nachcremen sollte nicht vergessen werden, da Sonnencreme durch Aufenthalt im Wasser, abtrocknen oder starkes Schwitzen ihre Wirkung verliert. (34)

Außerdem soll die Haltbarkeit des Sonnenmittels beachtet werden. Im ungeöffneten Zustand hält sich Sonnencreme bis zu 30 Monate, jedoch wird die Haltbarkeit durch eine falsche Lagerung des Produktes (z.B. Hitze) stark herabgesetzt. Es kann dabei zur Entmischung des Wasser-in-Öl/Öl-in-Wasser Gemisches kommen, sodass der UV-Schutz nicht mehr gegeben ist. Es sollten daher regelmäßig alte Produkte ersetzt werden. (35)

### 3. Kleidung!

Das Tragen von Kleidung während der Sonnenexposition wird empfohlen. Es soll darauf geachtet werden, dass die Kleidung aus dicht gewebtem Material besteht, locker sitzt und Arme und Beine bedeckt. Ein herkömmliches T-Shirt weist einen Lichtschutzfaktor von nur 15 SPF auf. Des Weiteren ist zu beachten, dass nasse Kleidung mehr UV-Strahlung durchlässt als trockene. Das Tragen von dunklerer Kleidung soll bevorzugt werden, da diese einen besseren Schutz gewährt als hellere. (34)

Um sich als Verbraucher sicher zu fühlen, gibt es auch zertifizierte Sonnenschutzkleidung. Der Schutzfaktor wird mittels standardisiertem Messverfahren nach UV STANDARD 801 ermittelt und am Kleidungsstück mit einem Etikett angegeben. Besonders bei langem Aufenthalt im Freien, im Wasser (z.B. bei Wassersportarten) oder für Kinder wird das Tragen der Schutzkleidung empfohlen. (33, 34)



Abbildung 19: Zertifizierte UV-Kleidung weist ein Prüfetikett auf (37)

### 4. Kopfbedeckung!

Eine Kopfbedeckung schützt die Kopfhaut und die Gesichtshaut vor schädlicher Strahlung. Bevorzugt werden sollten große Hüte mit einem breiten Rand, welcher neben Gesicht und Kopfhaut auch Ohren und Nacken bedeckt. Vor allem wenig oder gar nicht behaarte Köpfe müssen

sorgfältig vor chronischer UV-Belastung geschützt werden. Ein dicht gewebtes Material z.B. Canvas bietet auch hier den besseren Schutz als z.B. ein locker gewebter Strohhut. Des Weiteren gilt auch bei Hüten dasselbe wie bei Kleidung: Dunklere Farben bieten mehr Schutz, weil sie mehr Strahlen absorbieren! (34)

## **5. Sonnenbrillen!**

Sonnenbrillen schützen die Augen vor UV-Strahlen und können somit das Risiko von Katarakt und Netzhautschäden senken. Des Weiteren wird die empfindliche Haut rund um das Auge geschützt.

Beim Kauf sollte darauf geachtet werden, dass das Glas UVA und UVB Strahlen blockiert. Bietet das Brillenglas keinen Strahlenschutz, kann das Auge geschädigt werden, da sich die Pupille unter dem abgedunkelten Glas weitet und somit mehr UV-Licht auf die Netzhaut trifft. (34)

Dies sind die Grundregeln für den richtigen Umgang mit der Sonne. Wer sich trotz empfohlener Maßnahmen extensiv der Sonne aussetzt, muss früher oder später mit den Konsequenzen rechnen. Nicht nur, dass das Hauterscheinungsbild sich verändert und schlaff und faltig wird, auch das Risiko für Hautkrebs steigt erheblich.

### **1.5.2 Sonnenschutzmittel**

Aus dermatologischer Sicht besteht heute kein Zweifel mehr an der Wirksamkeit und dem Nutzen von topischen UV-Filtern. Besonders in den letzten Jahrzehnten konnten große technologische Fortschritte erzielt werden, welche den Schutz der Haut vor UVB- und UVA-Strahlung verbesserten. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass kein 100%iger Schutz garantiert werden kann. Daher ist es wichtig Sonnenschutzcremes auch mit anderen photoprotektiven Substanzen zu kombinieren (z.B. Antioxidantien). (5, S.229)

Es gibt zwei große Substanzklassen von UV-Filter: chemische und physikalische Filter. Die Extinktion bzw. die Abschwächung der Sonnenstrahlen von diesen Filtern basiert auf verschiedenen Mechanismen, der Absorption, Streuung, Beugung und Reflexion. Je nach Substanzklasse arbeiten sie über verschiedene Wirkmechanismen. So wirken chemische Filter über Absorption der UV-Strahlung

und physikalische Filter über Reflexion, Beugung und Brechung. (38) Damit wird verhindert, dass die solare UV-Strahlung die tieferen Schichten der Epidermis, wie z.B. die Basalzellschicht oder andere Hautzellen, wie z.B. Keratinozyten oder Melanozyten, schädigt. UVB-Strahlen schädigen die Zelle meist direkt indem sie Doppelstrang- oder Einzelstrangbrüche in der DNA verursachen. UVA-Strahlen schädigen meist indirekt über die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies. (35)

Die Ansprüche an moderne Sonnenschutzmittel sind heutzutage vielfältig. Neben einem breiten Schutz im UVB-Bereich und UVA-Bereich, sollte eine Sonnencreme auch Stabilität gegenüber UV-Strahlung (Photostabilität) besitzen und auch ein gewisses Maß an Wasserresistenz. Des Weiteren sollte die Formulierung über einen herabgesetzten Anteil an chemischen UV-Filtern und einen höheren Anteil an physikalischen UV-Filtern verfügen. (5, S.230)

### **1.5.2.1 Sun Protection Factor (SPF)**

Der Sonnenschutzfaktor oder kurz SPF ist ein Maß für die Effektivität der Sonnencreme. Er stellt das Verhältnis der Minimalen Erythem-Dosis (MED) von geschützter Haut zu ungeschützter Haut dar. Die MED ist ein Maß für die Toleranz der Haut gegenüber UV-Strahlen, sie zeigt die Minimaldosis bis zur Entstehung einer Hautrötung an.

$$SPF = \frac{MED \text{ geschützte Haut}}{MED \text{ ungeschützte Haut}}$$

Diese Formel zeigt, dass zum Beispiel bei einem SPF 6 die Haut nicht 6 Mal länger dem Sonnenlicht ausgesetzt werden kann, sondern, dass, die UV-Dosis 6 Mal so stark sein muss um ein Erythem zu erzeugen.

Des Weiteren ist zu beachten, dass ein SPF von 2 welcher mit 2 mg/cm<sup>2</sup> aufgetragen wird, nur 50 % der UVB-Strahlen absorbiert. SPF 15 hingegen absorbiert bereits 94 % der UVB-Strahlen. Bei einem SPF von 30 hält die Sonnenschutzcreme 97 % der UVB-Strahlen ab. Bei SPF 50 werden 98 % abgehalten. Kein UV-Filter kann einen 100 %igen Schutz garantieren.

Der Unterschied den ein SPF 50 Präparat im Vergleich zu einem SPF 30 bietet, ist dennoch nicht vernachlässigbar. Obwohl von SPF 50 nur 1% mehr Strahlung

abgehalten werden kann, ist die Dosis, die tief in die Haut eindringt und für Sonnenbrand verantwortlich ist, deutlich geringer. Im Vergleich eines SPF 15 mit einem SPF 30 Präparat, ist die Dosis die in die Haut eindringen kann zur Hälfte reduziert. Bei SPF 15 können 6 % der Strahlung nicht abgewehrt werden und diese kann somit in die Haut eindringen. Bei SPF 30 können nur mehr 3 % der Strahlung in die Haut eindringen, da 97 % abgehalten werden. Somit ist die Dosis bei SPF 30 um die Hälfte reduziert. (39)

Gemäß EU-Kommission müssen Sonnenschutzmittel mit folgenden Informationen etikettiert werden:

Kategorie	Angegebener LSF	Gemessener LSF	Empfohlener Mindestschutz gegen UVA Strahlen
Niedriger Schutz	6	6-9,9	Mind. 1/3 des auf dem Produkt angegebenen LSF
	10	10-14,9	
Mittlerer Schutz	15	15-19,9	
	20	20-24,9	
	25	25-29,9	
Hoher Schutz	30	30-49,9	
	50	50-59,9	
Sehr hoher Schutz	50+	60≤	

**Tabelle 2: Empfehlung der EU Kommission zur Etikettierung von Sonnenschutzmittel (40)**

Diese Vereinheitlichung soll die Vergleichbarkeit von unterschiedlichen Produkten gewährleisten.

### 1.5.2.2 Physikalische UV-Filter

Anorganische physikalische Lichtschutzfilter bestehen aus Mikropigmenten mit einer Größe von ca. 10-100 nm. Diese Pigmente schützen die Haut mittels Reflexion und Streuung. Die UV-Strahlen können somit nicht in die Haut eindringen. (5, S.230)

Die wichtigsten Substanzen sind:

- Titandioxid (TiO<sub>2</sub>)
- Zinkoxid (ZnO)
- Eisenoxid (FeO)
- Calciumkarbonat (CaCO<sub>3</sub>)
- Kaolin
- Talkum

Der physikalische Filter wird in Form eines Pigmentpulvers zu einer Suspension verarbeitet. In modernen Sonnenschutzmitteln werden hauptsächlich die Filter Titandioxid und Zinkoxid verwendet, da sie weder phototoxisch noch photoallergische Hautreaktionen verursachen. Des Weiteren sind sie photostabil und bilden in Kombination mit chemischen Filtern einen sehr effektiven Schutz sowohl gegenüber UVA- als auch UVB-Strahlen. Titandioxid und Zinkoxid bieten außerdem den Vorteil, dass sie sichtbares Licht nicht reflektieren, wodurch das sogenannte „weißeln“ auf der Haut ausbleibt. (35) Da sich im Laufe der Entwicklung die Partikelgröße der Mikropigmente verkleinert hat, ist die kosmetische Akzeptanz der Produkte beim Verbraucher gestiegen, weil keine weiße Schicht auf der Haut zu sehen ist. Ein weiterer Nachteil der Pigmente ist das schwierige Einbringen in kosmetische Mixturen, auf Grund ihrer Neigung zur Agglomeration. Kommt es zur Verklumpung, so wird die Wirksamkeit reduziert bzw. aufgehoben. (5, S.230)

### **1.5.2.3 Chemische UV-Filter**

Es gibt 46 verschiedene organische (=chemische) UV-Filter, welche in 11 Substanzgruppen unterteilt sind.

Es gibt folgende Substanzgruppen:

1. Benzophenon-Derivate
2. p-Aminobenzoessäure-Derivate
3. Kampfer-Derivate
4. Benzotriazol-Derivate
5. Salicylat-Derivate

6. Triazin-Derivate
7. Benzimidazol-Derivate
8. Cinnamat-Derivate
9. Benzylmalonat-Derivate
10. Crylen-Derivate
11. Dibenzoylmethan-Derivate (35)

Chemische UV-Filter sind sowohl im UVA- als auch im UVB-Spektrum wirksam. Folgende Substanzen werden in Europa als UVA-Filter eingesetzt: Oxybenzon, Parsol 1789, Mexoryl SX und Mexoryl XL. Die genannten Stoffe absorbieren Strahlen im Wellenlängenbereich von 320-360 nm. Im UVB-Bereich, mit Wellenlängen von 290-320 nm, werden vor allem Salizylat-Derivate, Kamper-Derivate, Cinnamat-Derivate und p-Aminobenzoessäure-Derivate eingesetzt. (35)

Der Prozentsatz an UV-Filtern in einer kosmetischen Formulierung ist abhängig vom SPF bzw. vom UV-Spektrum. Es wird jedoch eine Konzentration von 10 % in Kombination mit physikalischen Filtern nicht überschritten. (41) In Sonnenschutzmitteln werden immer verschiedene Filter miteinander kombiniert, um einen optimalen Schutz im UVA- und UVB-Bereich zu gewährleisten. Mit der Zeit haben sich Sonnenschutzmittel zu „High Tech“ Produkten entwickelt. Nicht selten bestehen sie aus bis zu 25 verschiedenen Inhaltsstoffen. (35)

Eine weitere Anforderung an chemische Filter ist, dass sie nicht in die Haut diffundieren dürfen, um somit zu verhindern, dass sie in den Blutkreislauf gelangen, da gewisse chemische Filter potentiell karzinogene Stoffe sind. (35)

In einer Studie von Gerhard J. Nohynek und Hans Schaefer wurden organische Sonnenschutzmittel auf ihren Nutzen und ihre Risiken hin untersucht. Diese kamen zur Schlussfolgerung, dass durch strenge Analysen und Tests der Stoffe diese als unbedenklich und sicher eingestuft werden können. (42)

#### **1.5.2.4 Zusätzliche Inhaltsstoffe**

In modernen Produkten werden ergänzend zu den UV-Filtern andere Substanzen beigefügt, die das hauteigene Reparatursystem unterstützen.

Folgende Stoffe werden hinzugefügt:

- **Reparaturenzyme:**

Durch die energiereiche UVB-Strahlung wird eine photochemische Reaktion zwischen den DNA-Basen ausgelöst. Der häufigste Schaden ist die Bildung von Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren (CPD). Diese entstehen indem zwei benachbarte Basenpaare der DNA eine Verbindung eingehen. Das körpereigene enzymatische Reparatursystem kann diese potentiell kanzerogenen CPDs nur schwer spalten. Durch das Applizieren des Enzyms, T4 Endonuclease V, in Form von Liposomen auf die Haut, kann die geschädigte DNA wieder repariert werden. T4-Endonuclease V ist ein bakterielles DNA-Reparaturenzym, welches speziell CPDs erkennt. (33)

In Studien konnte gezeigt werden, dass durch die topische Anwendung von Reparaturenzymen Defizite in der DNA Reparatur ausgeglichen werden können. (43) Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass bei Xeroderma pigmentosa PatientenInnen mit der Anwendung der T4 Endonuclease V die Entstehungsrate von Hautkrebs gesenkt werden konnte. (44)

- **Antioxidantien/Radikalfänger:**

Durch die Beigabe von Antioxidantien kann die Abwehrreaktion der Haut auf reaktive Sauerstoffspezies (ROS) verbessert werden. Der Körper besitzt zwar körpereigene Antioxidantien, deren Kapazität ist jedoch auch nur begrenzt. Durch die oberflächliche Anwendung ist es möglich den oxidativen Stress auf die Hautzellen zu reduzieren und einen zusätzlichen UV-Schutz aufzubauen. Laut der Studie von L. Verschooten aus dem Jahr 2006 muss die richtige Dosis an Antioxidantien aufgetragen werden. Paradoxerweise haben Antioxidantien bei einer zu hohen Konzentration einen pro-oxidativen Effekt. Folgende Substanzen werden verwendet: Vitamin C, Vitamin E und Flavonoide (z.B. Ferulasäure). (45)

### **1.5.2.5 Sonnenschutzmittel und Hautkrebs**

Ein Sonnenschutzmittel muss beide UV-Filter, also gegen UVA- und UVB-Strahlen, enthalten, um die Entstehung von Hautkrebs zu verhindern. (38) Im

Folgenden werden die Auswirkungen des Sonnenschutzmittelgebrauchs auf das Auftreten von UV-Licht assoziierten Neoplasien geschildert.

### **Aktinische Keratose**

Die Aktinische Keratose (AK) ist im frühen Stadium ein Carcinoma in situ, also eine epitheliale Präkanzerose der Haut, welche sich zu einem Plattenepithelkarzinom entwickeln kann. Die Prävalenz der AK liegt bei den 60-70 Jährigen bei 11,5 % (Deutschland, 2014). (46) Laut Murphy und Hawk im Buch „Clinical Guide to Sunscreens and Photoprotection“ haben mehrere Studien gezeigt, dass die regelmäßige Anwendung von Sonnenschutzmitteln die Neuerkrankungsrate der Aktinischen Keratose reduziert. (38)

### **Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom**

Das Plattenepithelkarzinom tritt mit einer Inzidenz von 50-100 pro 100.000 EinwohnerInnen pro Jahr in den gemäßigten Breiten sehr häufig auf. (47)

In einer randomisierten Studie von A. Green wurde über einen Zeitraum von 5 Jahren der Nutzen von täglich applizierter Sonnenschutzcreme mit einer Placebogruppe in Hinsicht auf das Vorkommen eines Plattenepithelkarzinoms und/oder Basalzellkarzinoms verglichen. Dabei wurde festgestellt, dass die Sonnencreme benutzende Gruppe signifikant weniger Plattenepithelkarzinome entwickelte als die, die keine verwendet hat (1.115 vs. 1.832 per 100.000). (48)

Das Basalzellkarzinom, früher Basaliom genannt, ist ebenso ein sehr häufiger Hauttumor mit einer Inzidenz von 2.000-4.000 pro 100.000 EinwohnerInnen pro Jahr (weltweit). (47) In oben genannter Studie von A. Green konnte jedoch, bezogen auf das Auftreten des Basalzellkarzinoms, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen detektiert werden. (48)

### **Malignes Melanom**

Das maligne Melanom, umgangssprachlich auch als „schwarzer Hautkrebs“ bezeichnet, tritt mit einer Inzidenz bei Männern von 10.910 und bei Frauen von 10.310 pro 100.000 EinwohnerInnen pro Jahr auf (Werte von 2014, Deutschland). Seit den 1970er Jahren ist die altersstandardisierte Erkrankungsrate um mehr als das 5-fache gestiegen. (49)

Die Prävention des malignen Melanoms mittels Sonnenschutzmitteln ist in der Wissenschaft umstritten. Manche Studien sehen eine Reduktion und manche beschreiben auch eine Erhöhung der Melanomrate. Mögliche Erklärungen für die Erhöhung des Risikos sind zum einen ein verändertes Verhalten in der Sonne, da sich AnwenderInnen der Schutzcreme in falscher Sicherheit wiegen und den Aufenthalt in der Sonne verlängern. Die Sonnenschutzcreme verhindert den Sonnenbrand, daher sieht der/die AnwenderIn keinen Grund zum Abbruch des Sonnenbads. Wie bereits oben im Kapitel 1.5.2.1 Sun Protection Factor (SPF) beschrieben, kann aber auch eine Sonnenschutzcreme nicht zu 100 % vor den UV-Strahlen schützen. Eine Restdosis wird immer noch in die Haut gelangen und kann somit Schäden verursachen. Folglich ist trotz adäquatem topischen Sonnenschutz, die richtige Expositionsprophylaxe unvermeidlich. (35)

Des Weiteren wird auch eine verminderte Vitamin D Produktion als Grund für die Erhöhung der Melanomrate genannt, da UVB-Strahlen dafür verantwortlich sind die Vorstufen des Vitamin D umzuwandeln. Mit einer oralen Substitutionstherapie (z.B. Oleovit D3 Tropfen) kann dieses Defizit jedoch ausgeglichen werden. (35)

Zusätzlich zu den genannten Gründen, wird auch eine erhöhte UVA-Exposition als Ursache angegeben, da viele Sonnenschutzcremen nur im UVB-Bereich wirken. (35)

## **Vitamin D**

Kontroversiell wird das Thema Vitamin D diskutiert. Manche Publikationen vertreten die Ansicht, dass die konsequente Verwendung von Sonnenschutzmitteln zwar die Hautalterung verlangsamt und die Bildung von Hautkrebs hinauszögern kann, jedoch zu mangelhafter Umwandlung von Vitamin D-Vorstufen in aktives Vitamin D führt und damit das Risiko von Vitamin-D-Mangel-Erkrankungen wie Rachitis und Osteoporose steigt. Andere Forschergruppen sind der Meinung, dass auch bei konsequentem UV-Schutz noch genügend Rest-UV-Wirkung vorhanden bleibt um ausreichend aktives Vitamin D zu erzeugen. Faktum ist, dass v.a. Frauen der dritten und vierten Lebensdekade in unserem Kulturkreis erniedrigte Vitamin D –Spiegel aufweisen. Daher liegt die Empfehlung nahe bei gewissenhafter Verwendung von Lichtschutzmitteln Vitamin D zu substituieren, gegebenenfalls unter Kontrolle der Serumspiegel. (50)

### 1.5.3 Sekundäre Protektion

Neben der primären Protektion (Verhalten in der Sonne, Sonnenschutzmittel) sind noch sekundäre Protektionsmöglichkeiten vorhanden. Diese können zusätzlich vor Sonnenschäden schützen, ersetzen jedoch keinesfalls die primäre Protektion.

Unter der sekundären Protektion wird die topische oder orale Gabe von Antioxidantien oder „Actives“ verstanden und des Weiteren auch die individuelle Lebensstilführung mit Ernährungs- und Schlafgewohnheiten, Stress, Nikotinabusus etc. (5)

#### 1.5.3.1 Antioxidantien

Antioxidantien sind Moleküle, welche bei der Abwehr von oxidativem Stress eine wichtige Rolle spielen. Sie dienen dazu gefährliche Sauerstoffradikale (ROS), welche bei der Hautalterung entstehen, abzufangen. Antioxidantien fungieren als Wasserstoffdonoren. Durch die Abgabe von Wasserstoffatomen, können Antioxidantien die ROS zu einer weniger reaktiven Hydroxyform umwandeln. Dabei wird das Antioxidans selbst zu einem passiven Radikal. Dieses ist jedoch stabil und kann noch ein weiteres Sauerstoffradikal abfangen bis es schließlich verbraucht ist. Aus diesem Grund werden Antioxidantien auch als Radikalfänger bezeichnet. (5, S. 232)

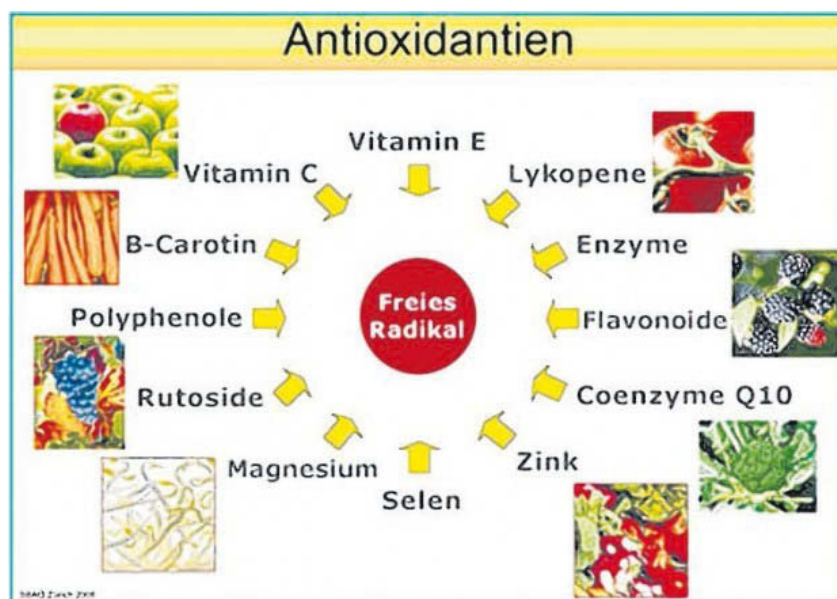


Abbildung 20: Wichtige Antioxidantien, welche der Entstehung freier Radikale entgegenwirken (51)

Die Haut besitzt physiologischerweise eigene Antioxidantien, welche vor den aggressiven Radikalen schützen sollen. Das sind beispielsweise die Glutathion-Peroxidase, Superoxiddismutase, Katalase, Vitamin E Isoforme, Vitamin C, Harnsäure und Ubiquinol. Mit dem Alter nimmt die Reparaturkapazität gegen oxidativen Stress ab, daher spielen über die Ernährung zugeführte Antioxidantien eine ebenso große Rolle in der Erhaltung der Homöostase der Haut. (52)

Vitamin C, Vitamin E, Beta-Carotinoide und andere Mikronährstoffe wie z.B. Polyphenole und Selen stellen einen wichtigen Bestandteil dar, um den Körper mit ausreichend Antioxidantien zu versorgen. Um eine möglichst umfangreiche Versorgung von wasserlöslichen als auch fettlöslichen Antioxidantien zu gewährleisten, ist es wichtig auf verschiedene Quellen aus Obst oder Gemüse zurückzugreifen. (53) Die im Folgenden beschriebenen Substanzen weisen ein hohes antioxidatives Potential auf, sowohl bei oraler Einnahme als auch bei lokaler Applikation. Beachtet werden sollte dabei immer die Dosierung des Präparats, denn bei zu hohen Dosen kann der antioxidative Effekt auch ins Gegenteil umschlagen und pro-oxidativ wirken.

### **Vitamin E**

Vitamin E ist ein Sammelbegriff für eine Reihe von Molekülen, wie den Tocopherolen, Tocomonoenolen und Tocotrienolen. Diese sind fettlöslich und fungieren als wichtige Bestandteile der Zellmembran. Das bekannteste und auch am besten erforschte, ist das  $\alpha$ -Tocopherol. (5, S.233) Es zeigt präventive Effekte bei oxidativem Stress, indem es z.B. UVB induzierte Erytheme und die Lipidperoxidation verhindert. Auch die UVA induzierte vermehrte Expression von IL-8 mRNA und die Sekretion von IL-8 Proteinen, welche proinflammatorisch wirken, wird durch  $\alpha$ -Tocopherol verhindert. Des Weiteren kann  $\alpha$ -Tocopherol auch die Expression der MMP-1, welche durch UV-Strahlung aktiviert wird, vermindern. (54) Durch die antiinflammatorische Wirkung von Vitamin E werden die photoprotektiven Eigenschaften anderer Antioxidantien der Haut unterstützt. Außerdem schützt Vitamin E die Hautbarriere. (52)

Das Tocopherolacetat wird am häufigsten in Sonnenschutzmittel verwendet, um eine antioxidative Wirkung in der Haut zu erzielen. (5, S.233)

## Vitamin C

Ascorbinsäure wird ebenso als Antioxidans als auch pH-Stabilisator in verschiedenen kosmetischen Formulierungen verwendet. Problematisch in der Verwendung von Vitamin C ist jedoch dessen chemische Instabilität. (53) Auf Grund der großen Reaktionsfreudigkeit kommt es rasch zum Verbrauch des Moleküls. Es oxidiert bei jeglichem Sauerstoffkontakt, daher kann es bereits bei der Herstellung oder Lagerung zum Abbau kommen. Auf Grund dieser Problematik hat man Vitamin C Derivate entwickelt. (5, S. 233) Für eine effektive topische Applikation muss das Vitamin C nicht verestert, sauer und mit einer optimalen Konzentration von 20 % angewendet werden. (53)

Studien zufolge stimuliert die topische Anwendung von Vitamin C die Kollagenproduktion der Dermis. Außerdem konnte in Versuchsreihen durch die lokale Applikation an Mäuse- und Schweinehaut eine photoprotektive Wirkung nachgewiesen werden. (52)

## Botanische Antioxidantien/Sekundäre Pflanzenstoffe

Botanische Antioxidantien sind Polyphenole. Diese Moleküle besitzen eine sogenannte Phenoleinheit, welche aus einem aromatischen Ring mit mindestens 2 Hydroxygruppen (OH) besteht. In Abbildung 19 ist die Phenol-Einheit am Beispiel des Resveratrol veranschaulicht.

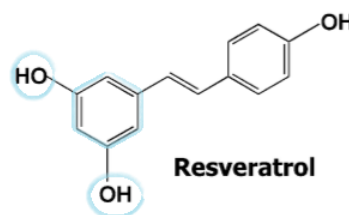


Abbildung 21: Resveratrol mit aromatischem Ring und Hydroxylgruppen (blau markiert) (54)

Zu den botanischen Antioxidantien zählen unter anderem die Flavonoide (Pflanzenfarbstoff), Anthocyane (Pflanzenfarbstoff), Hydroxyzimtsäuren (Kaffeensäure) oder Resveratrol. Sie kommen in zahlreichen Nahrungsmitteln wie z.B. Rotwein, schwarzer oder grüner Tee, Traubensamen etc. vor. Einige wichtige Vertreter, welche dem Prozess der Hautalterung entgegenwirken, werden nun genauer beleuchtet. (5, S. 233)

- Teepolyphenole:

Die im grünen Tee enthaltenen Polyphenole Epigallocatechin-3-Gallat (EGCG), Epigallocatechin (EGC), Epicatechin Gallat (ECG), Epicatechin (EC), Gallocatechin und Catechin stehen im besonderen Interesse der Forschung. Es wurde nachgewiesen, dass diese Grüntee polyphenole sowohl nach oraler Aufnahme als auch bei topischer Applikation gegen unerwünschte UV-induzierte Schäden wirken. Sie haben antiinflammatorische und antikarzinogene Eigenschaften, aber auch schützende Wirkung vor frühzeitiger Hautalterung. Die „anti aging“ Effekte beruhen darauf, dass durch das im Grüntee enthaltene EGCG und Theaflavin die Aktivierung des Transkriptionsfaktors AP-1 gehemmt wird. AP-1 kann dadurch die Matrixmetalloproteinase-1 nicht mehr aktivieren.

Des Weiteren werden auch zelluläre DNS Schäden und die durch UVB-Strahlen verursachte Immunsuppression verhindert. (5,52)

Laut einer Studie konnte bei einer achtwöchigen oralen Einnahme von EGCG die minimale Erythemdosis erhöht werden. Die Toleranz der Haut gegenüber UV-induziertem-Stress wird somit erhöht. (54)

- Curcumin:

Curcumin wird aus der Kurkumawurzel gewonnen. Durch seine gelbe Farbe kommt es in kosmetischen Formulierungen nur selten zum Einsatz. Es hat jedoch in oraler Form wichtige antioxidative Eigenschaften. Curcumin wirkt ähnlich wie Grüntee über die Hemmung des Transkriptionsfaktors AP-1 und NFkB, die maßgeblich an der UVB-induzierten Lichtalterung beteiligt sind. Des Weiteren wirkt es UV-induzierten Tumoren entgegen. (5, S. 235)

- Sylimarin:

Sylimarin ist ein Flavonoid, welches aus der Mariendistel gewonnen wird.

Im Mausmodell zeigt Sylimarin der Photokarzinogenese und der Ausbildung von Hauttumoren entgegen zu wirken. Des Weiteren zeigten sich chemopräventive Eigenschaften. (52)

In vitro konnte, ähnlich wie bei Curcumin, die Hemmung des Transkriptionsfaktors NFkB nachgewiesen werden. Da NFkB ein zentraler Regulator der Immunantwort ist, kann eine Fehlfunktion zu Autoimmunkrankheiten und Hautkrebs führen. (5, S. 235)

- **Apigenin:**  
Apigenin ist ein Flavonoid, welches in vielen verschiedenen Obst und Gemüsesorten vorkommt z.B. Äpfeln, Endivien, Broccoli, Bohnen, Tomaten, Petersilie etc.. Im Mausmodell wurde durch die topische Applikation von Apigenin die Entstehung von Hauttumoren vermindert. (5, S. 235)
- **Resveratrol:**  
Resveratrol ist ein potentes Antioxidans, welches vor allem in Nüssen, Rotwein und Pampelmusen enthalten ist. Es hat entzündliche und antiproliferative Effekte. In Experimenten an Mäusehaut konnte nachgewiesen werden, dass Resveratrol die durch UVB-Strahlen induzierte Zunahme der Hautdicke und die Ausbildung eines Hautödems verhindert. Des Weiteren kann durch die topische Applikation auch die Expression von Wasserstoffperoxid und die Leukozyteninfiltration in UV-Licht bestrahlten Arealen reduziert werden. Lipidperoxide, welche einen Marker für oxidativen Stress darstellen, werden ebenso vermindert. (55)

### **Karotinoide**

Karotinoide sind organische Pigmente, die von Pflanzen, Algen, Pilzen und einigen Bakterienstämmen produziert werden. (54)

Bekanntere Vertreter der Karotinoide sind z.B.  $\beta$ -Karotin oder Lycopon. Diese potente Antioxidantien können vor allem Singulett-Sauerstoff und Peroxyradikale unschädlich machen. (5, S. 236)

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass die orale Einnahme von  $\beta$ -Karotin und Lycopon einen photoprotektiven Effekt hat. Die MED kann damit erhöht werden, sodass weniger Erytheme durch UV-Strahlung auftreten.

In einer 12-wöchigen Studie mit Einnahme von 55 g Tomatenpaste (= 16 mg Lycopon) pro Tag, konnte außerdem die Konzentration der MMP-1 herabgesetzt werden. Dadurch wird der Kollagenabbau der EZM verhindert. (56)

Bei der Einnahme von Karotinoiden sollte ein adäquater Dosisbereich nicht überschritten werden, da zu hohe Karotinoiddosierungen pro-oxidativ wirken. (5, S. 236)

Das Carotinoid Astaxanthin, welches vor allem in Krustentieren wie z.B. Shrimps, Krabben, aber auch in Lachs vorkommt, zeigte in Studien positive Effekte auf den

Alterungsprozess der Haut. Es ist ein potentes Antioxidans, welches ca. 500 Mal stärker als Vitamin E wirkt. Tominaga et al. konnten in einer Studie von 2012 nachweisen, dass sowohl die orale Supplementation als auch die topische Applikation von Astaxanthin das Zustandsbild aller Hautschichten (Epidermis mit Keratinozyten und Basalzellschicht, aber auch die Dermis) verbessern konnte. Viele Langstrecken-Marathonläufer und Teilnehmer des Ironman verwenden den Wirkstoff als zusätzlichen Sonnenschutz, da er den großen Vorteil besitzt nicht abwaschbar zu sein. (57,58)

### **Phyllanthus Emblica (Emblica officinalis, Amlabaum)**

Die Phyllanthus Emblica oder auch „indische Stachelbeere“ weist im Gegensatz zu anderen Antioxidantien die positive Eigenschaft auf auch in hohen Konzentrationen nicht pro-oxidativ zu wirken. Außerdem wandelt sich der Emblica-Extrakt nicht wie andere Antioxidantien von einer aktiven in eine inaktive Form um, sondern bleibt lange stabil und wirksam. (5, S. 237)

Es wurde nachgewiesen, dass Phyllanthus Emblica die Fibroblasten Proliferation stimuliert und vermehrt Kollagen, Hyaluronsäure und TIMP-1 in die EZM freigesetzt werden. Der TIMP-1 verhindert die Aktivität der MMP-1. Außerdem kann Emblica Extrakt den durch UVB-Strahlen induzierten Zelltod verhindern. (59)

### **1.5.3.2 „Actives“ aus natürlichen Biotopen**

Zu den natürlichen „Actives“ gehören unter anderem Algen und Silika aus geothermalen Biotopen, wie sie beispielsweise in Island vorkommen (Blue Lagoon). Diese in der Natur vorkommenden Stoffe, geraten zunehmend in den Fokus der Wissenschaft, da immer mehr KonsumentenInnen chemischen Wirkstoffen skeptisch gegenüberstehen. In Studien erwiesen sich diese Extrakte als äußerst wirksam zum Schutz der Haut vor frühzeitiger Hautalterung. Bei topischer Applikation zeigten sich eine niedrigere Expression der MMP-1 und eine vermehrte Kollagen-denovo-Synthese. Zusätzlich stimulieren Algen und Silika die Keratinozyten zur Differenzierung und verbessern somit die Hautbarrierefunktion. (5,60)

### **1.5.3.3 Lebensstil**

Ein gesunder Lebensstil ist in der Prävention der Hautalterung ausschlaggebend. Es gibt mehrere Faktoren welche dabei beachtet werden müssen.

#### **Ernährung**

Eine ausgewogene, gesunde Ernährung stellt nicht nur einen positiven Aspekt auf das Zustandsbild der Haut, sondern auch auf die Gesundheit des ganzen Körpers dar. Die Meinungen, was eine gesunde Ernährung definiert, sind oft unterschiedlich. Den Prozess der Hautalterung betreffend, kann davon ausgegangen werden, dass besonders hoch verarbeitete Nahrungsmittel, Gebrilltes, Frittiertes und in jeglicher Form stark erhitzte Speisen negative Auswirkungen haben. (61)

Bereits 1945 wurde in einem Artikel von Clatici et al. der Zusammenhang von Ernährung und ihren Einfluss auf die Haut dargestellt. Darin zeigt sich, dass erhöhte Blutzuckerspiegel im Serum mit erhöhten kutanen Zuckerwerten einhergehen. Durch raffinierte Kohlehydrate oder Lebensmittel mit hohem glykämischen Index (z.B. Weißbrot, weißer Reis, Süßigkeiten), steigt der Insulinspiegel stark an und es folgt ein generalisierter Inflammationsprozess. Zuckerhaltige Nahrungsmittel enthalten bzw. sind auch an der Produktion von sogenannten Advanced-Glycation-Endproducts (AGE) beteiligt. Diese entstehen durch die Reaktion von Proteinen mit Kohlehydraten (Glucose, Fructose, Galactose etc.) ohne Beteiligung von Enzymen. Dieser Vorgang wird auch Glykierung genannt. Er findet vor allem bei hohen Temperaturen von über 120°C statt. Die dabei entstehenden AGEs induzieren Veränderungen in der EZM, besonders von Kollagen, Elastin und Fibronectin. Vor allem Kollagen ist auf Grund der langsamen turn-over Rate anfällig für den Prozess der Glykierung. Das hat zur Folge, dass sich vermehrt Falten bilden, die Haut erschlafft und ihre Elastizität verliert. (62)

Dementsprechend sollte eine Ernährungsform mit niedrigem glykämischen Index angestrebt werden, um die Bildung der schädigenden AGEs zu verhindern. Das bereits in Kapitel 1.5.3.1 erwähnte Antioxidans, Resveratrol, zeigte in Studien einen protektiven Effekt gegenüber den AGEs. (62) Auch Gewürze wie z.B.

Oregano, Zimt, Ingwer, Knoblauch und die in Früchten und Gemüse vorkommende Liponsäure sind in der Lage die AGE Produktion zu inhibieren. (62)

In Kapitel 1.5.3.1 werden außerdem die nötigen Antioxidantien beschrieben, welche in einer ausgewogenen Ernährung vorkommen sollten, um den Alterungsprozess hinauszuzögern. Dazu gehören Vitamin C und E, sekundäre Pflanzenstoffe wie z.B. Teepolyphenole aus Grüntee, Curcumin aus der Kurkumawurzel oder Karotinoide. (5)

### **Schlaf**

Laut des US-Center für Krankheitsprävention ist chronischer Schlafmangel eine Volkskrankheit mit epidemischem Ausmaß. Das begünstigt nicht nur chronische Erkrankungen wie z.B. Diabetes, Übergewicht, arterielle Hypertension, Depression und Krebs, sondern schwächt auch die Barrierefunktion der Haut gegenüber Umwelteinflüssen. (63)

In einer Studie von Oyetakin-White et al. wurde bei 75 Frauen die Schlafqualität mittels Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) ermittelt und deren Hautbeschaffenheit untersucht. Probandinnen mit einem PSQI über 5 und einer Schlafdauer von  $\leq 5$  Stunden wurden in die Gruppe mit schlechter Schlafqualität eingeteilt. Diese zeigten fortgeschrittene Zeichen von intrinsischem Altern (nach SCINEXA Score), die Haut erholte sich schlechter von UV-Licht induzierten Erythemen und es zeigte sich auch eine Schwächung der Hautbarriere mit vermehrtem transepidermalem Wasserverlust. Des Weiteren scheint eine schlechte Schlafqualität auch die Wahrnehmung auf das äußere Erscheinungsbild zu verändern. Die Probandinnen, welche unter 5 Stunden pro Nacht geschlafen haben, zeigten eine verminderte Zufriedenheit mit ihrem Aussehen. (63)

Im Gegensatz dazu konnte bei der Gruppe mit guter Schlafqualität in allen oben genannten Bereichen ein besseres Resultat erzielt werden. (63)

Folglich ist es für die Haut und die Gesunderhaltung des Körpers wichtig, auf genügend Schlaf und Erholung zu achten, damit sich die Zellen regenerieren können und für die täglichen Aufgaben gewappnet sind. (63)

## **Stress**

Die Haut und das Nervensystem entstehen während der Embryonalentwicklung aus demselben Keimblatt, nämlich dem Ektoderm. Dementsprechend liegt es nahe, dass zwischen den beiden Geweben eine Kommunikation stattfinden kann. Bei chronischem Stress werden verschiedene Signalwege aktiviert, unter anderem kommt es zur Aktivierung des autonomen Nervensystems, des Renin-Angiotensin-Systems und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse. Die anhaltende Aktivierung der Stress-Signalwege kann schließlich zu chronischer Immundefizienz, vermehrter Produktion von ROS und DNS Schäden führen. Diese tragen bekanntlich zum Hautalterungsprozess bei und in weiterer Folge auch zur Krebsentstehung (siehe Kapitel 1.2.1 Reaktive Sauerstoffspezies). (64)

Besonders erhöhte Cortisol Werte verursachen nachweislich Veränderungen in der EZM. Dabei kommt es zur Reduktion der Kollagenfasern und zur verminderten Aktivität der Hyaluron-Synthase, ein Enzym, welches maßgeblich an der Synthese von Hyaluron beteiligt ist.

Ein weiterer Effekt von chronischem Stress ist die Verkürzung der Telomere und verminderte Aktivität der Telomerase. Prof. Dr. Elizabeth Blackburn untersuchte in einer Studie die Telomerlängen und Telomeraseaktivität von Müttern, die ein chronisch krankes leibliches Kind zu pflegen hatten. Sie verglich die Gruppe mit Müttern, welche gesunde Kinder hatten. Dabei zeigte sich, dass die Probandinnen welche nach eigener Einschätzung den höchsten Stresspegel ausgesetzt waren, die niedrigsten Telomerespiegel aufwiesen und die kürzesten Telomere hatten. Des Weiteren zeigte sich je länger die chronische Erkrankung des Kindes diagnostiziert war, also sprich je länger die Mutter der chronischen Stresssituation ausgesetzt war, desto kürzer waren die Telomere und desto geringer war die Telomeraseaktivität. (10)

Um den negativen Effekt von chronischem Stress zu mildern, gilt es an der persönlichen Stressreaktion und Stresstoleranz zu arbeiten. Dies kann mittels vieler verschiedener Techniken geschehen, wie z.B. Optimismustraining, Achtsamkeitsübungen, Meditation oder autogenes Training, um nur einige zu nennen. Die Erhöhung der Stressresilienz durch eine positive Lebenseinstellung, bekämpft eine übermäßige Stressreaktion. (10)

## **Rauchen**

Dass Rauchen einen schädlichen Effekt auf die Gesundheit hat und auch das Erscheinungsbild der Haut darunter leidet, ist bereits seit langem bekannt. Bereits 1856 beschrieb Solly S. die Korrelation von Rauchen und dem Auftreten eines fahlen Teints und vermehrten Falten. Mittlerweile gibt es viele verschiedene Studien die den negativen Effekt belegen. (62) Je mehr pack-years Raucher vorweisen, desto ausgeprägter sind die Zeichen verfrühter Hautalterung.

Auf molekularer Ebene konnte nachgewiesen werden, dass Rauchen eine exogene Quelle freier Radikale darstellt. Diese schädigen die Reparaturmechanismen der Haut und bewirken Veränderungen in der EZM, sodass es zu einer Verminderung der Kollagen- und Elastinsynthese kommt. (65) Matrix-Metalloproteinasen werden aktiviert und elastische Fasern und Proteoglykane akkumulieren in der Dermis. Des Weiteren kommt es zur Minderversorgung mit Nährstoffen auf Grund der Konstriktion der Mikrovaskulatur in der Haut. Das hat einen fahlen Teint und ein trockenes Erscheinungsbild zur Folge. (62)

Okada et al. verglich in einer Studie von 2013 monozygote Zwillinge, bei denen einer RaucherIn und der andere NichtraucherIn war. Er konnte bei den RauchernInnen eine deutlichere Ausprägung der periorbitalen Falten und hängende Tränensäcke des Unterlids feststellen. Des Weiteren zeigten sich bei den RauchernInnen ausgeprägtere periorale Falten. Beim Vergleich der Zwillinge mittels Foto wurde der rauchende Zwilling statistisch signifikant als älter eingeschätzt. (65)



**Abbildung 22: Typische periorale Falten bei RauchernInnen (66)**



**Abbildung 23: Monozygote Zwillinge – links Nichtraucherin; rechts Raucherin seit 29 Jahren (65)**



**Abbildung 24: Links Raucherin; rechts Nichtraucherin (67)**

## **Pflege**

Der Mythos überliefert, dass bereits Kleopatra ein besonderes Pflegeprogramm hatte, um ihre Haut jung zu halten. (62) Mittlerweile, im 21. Jahrhundert, hat sich die Kosmetikindustrie zu einem Milliardengeschäft entwickelt. Besonders der Anti-Aging Sektor boomt und ist ein verlässlicher Umsatzbringer. Die Versprechungen, die gemacht werden, klingen verheißungsvoll, erzielen jedoch oft nicht den gewünschten Effekt. (68) Viele Inhaltsstoffe von Cremes wirken nur in der Epidermis. Sie können die tote Zellschicht des Stratum corneums aufbrechen und bis zu den basalen Keratinozyten vordringen. In tiefere Hautschichten gelangen nur wenige Substanzen. (69) Eine konsequente Hautpflegeroutine, welche reinigen, Feuchtigkeitspflege und Sonnenschutz beinhaltet, kann dennoch die Haut bei Angriffen von schädlichen Umwelteinflüssen unterstützen. (62)

Die wichtigste präventive Maßnahme, in Hinblick auf die extrinsische Hautalterung und die damit einhergehende Aktinische Elastose, ist der tägliche Sonnenschutz. Der extrinsische Alterungsprozess ist für ca. 80 % der sichtbaren Zeichen an der Haut verantwortlich. Folglich lässt sich bereits durch diese einfache Maßnahme ein Großteil der Schäden verhindern. (62)

Die deutsche Gesellschaft für Dermopharmazie hat eine Leitlinie (Stand 2017) zu Dermatokosmetika gegen Hautalterung veröffentlicht. (70) Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf Wirkstoffen mit nachgewiesener Wirksamkeit und Verträglichkeit. Wirkstoffe, die in topischer Applikation in placebo-kontrollierten Doppelblindstudien (PKDB-Studien) einen positiven Effekt gezeigt haben sind (70):

- **Vitamin A und Vitamin A-Derivate**

Vitamin A oder auch Retinol gehört zu den Antioxidantien, die biologisch aktive Form ist die all-trans-Retinsäure (Tretinoin, Retin A, Vitamin A-Säure). Durch die lokale Anwendung kommt es klinisch zu einer signifikanten Verminderung feiner Fältchen, zur Reduktion der Faltentiefe und einer Minderung der Hautrauigkeit. Biochemisch konnte bereits bei einer einwöchigen Anwendung von einer 1%igen Retinolzubereitung die Zusammensetzung der EZM deutlich verbessert werden. Dabei wurde eine Zunahme der Fibroblasten festgestellt und eine erhöhte

Glykosaminoglykan-, Prokollagen-1- und Elastin-Synthese. Gleichzeitig kommt es zu einer Reduktion der Konzentration der Matrix-Metalloproteinase-1. (70)

- **Vitamin C (L-Ascorbinsäure)**

Vitamin C dient als Kofaktor in der Kollagensynthese. Es wurde nachgewiesen, dass eine Applikation von fünfprozentigem Vitamin C eine erhöhte Expression von Kollagen Typ I und III zur Folge hat und auch eine Zunahme der elastischen Fasern. Des Weiteren konnte eine signifikante Verbesserung der Oberflächenstruktur, der feinen Fältchen und der Hautelastizität erzielt werden. (70)

- **Alpha-Liponsäure**

Alpha-Liponsäure ist ein lipophiles Coenzym, welches antioxidative Wirkung hat und in den Mitochondrien vorkommt. Bei lokaler Anwendung auf die Haut stimuliert Alpha-Liponsäure die dermalen Fibroblasten zur Kollagensynthese. Obwohl die Wirkung der Alpha-Liponsäure nachgewiesen wurde, wird sie auf Grund der hohen kontaktallergischen Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen. (70)

- **Peptide**

Peptide sind Verbindungen von Aminosäuren. Damit sie durch die Haut penetrieren können, müssen sie lipophiler gemacht werden. Dies gelingt durch die Bindung an z.B. Palmitinsäure (Palmitoyl-Lysin-Threonin-Threonin-Lysin-Serin). Sie bewirken eine Abnahme der Faltentiefe, der Faltendicke und der Hautrigidität. Mit dem Tetrapeptid namens GEKG konnte außerdem eine vermehrte Konzentration von Kollagen, Hyaluronsäuresynthase-1 und Fibronectin in der EZM festgestellt werden. Des Weiteren zeigte sich in einer PKDB-Studie, dass die Kombination von mehreren Peptiden den Anti-Aging Effekt steigern kann. (70)

- **Salicyloyl-Phytosphingosin (SP)**

SP gehört zu den Sphingolipiden, welche Grundbaustein von Ceramiden sind. Ceramide sind Bestandteile des Stratum corneums und halten die natürliche Barrierefunktion der Haut aufrecht. Bei lokaler Applikation auf moderat lichtgeschädigter Haut konnte in Studien nachgewiesen werden, dass SP zu einer deutlichen Reduktion der Faltentiefe und Hautrauigkeit führt. In der immunhistochemischen Auswertung zeigte sich ein

Konzentrationsanstieg von Fibrillin-1 und Prokollagen-1, bei gleichzeitiger Abnahme der MMP-1 Aktivität. (70)

- **Niedermolekulare Hyaluronsäure**

Hyaluronsäure ist Bestandteil des Bindegewebes und kommt daher auch in der Dermis vor. Hyaluronsäure bindet Wasser und verleiht deshalb dem Gewebe Festigkeit und Elastizität. In Studien zeigten sich eine signifikante Steigerung der Hornschichthydratation und der Hautelastizität, eine Glättung des Hautoberflächenreliefs und eine signifikante Verringerung der Hautraugigkeit. Bei der topischen Applikation penetriert jedoch nur ein kleiner Teil des Moleküls in tiefere Hautschichten, der Großteil wirkt oberflächlich in der Epidermis. (70)

- **Niacinamid (Vitamin B3)**

Bei der Anwendung von Niacinamid konnte in PKDB-Studien eine signifikante Reduktion von feinen Linien und Fältchen, sowie eine Abnahme von Hyperpigmentierungen, Rötungen und Gelbverfärbungen im Gesicht festgestellt werden. Des Weiteren zeigte eine in-vitro Studie, dass durch Niacinamid die Synthese von Ceramiden angeregt werden kann. (70)

Weitere Stoffe, deren Wirksamkeit mit objektivierbaren Methoden nachgewiesen wurde, sind (keine PKDB-Studien vorhanden) (70):

- Vitamin E
- Phytohormone
- 2-Dimethylaminoethanol
- Bakuchiol

In-vitro zeigten folgende Wirkstoffe einen positiven Effekt (70):

- Ubichinon-10 (Coenzym Q10)
- Dexpanthenol
- Resveratrol
- Polyphenole
- Phytosterole

Es gibt noch eine Reihe anderer Stoffe bzw. Stoffgemische, welche auf dem Markt kursieren und deren Wirksamkeit hochgelobt wird. Es handelt sich dabei jedoch oft

um patentgeschützte firmeneigene Formulierungen, deren Wirksamkeit jedoch noch nicht mittels relevanter klinischer Studien nachgewiesen werden konnte. (62)

### Luftverschmutzung

Auch die Luftverschmutzung hat Einfluss auf den Alterungsprozess der Haut. Die anthropogenen Emissionen, vor allem Stickoxide, Methan, Kohlenmonoxid und Schwefelverbindungen verursachen einen Anstieg der Ozon Konzentration in der erdnahen Atmosphäre. (50)

Ozon kann nicht durch die Haut penetrieren, aber induziert in der Haut oxidativen Stress. Dabei kommt es zur Lipidperoxidation, Proteinoxidation und zum Verbrauch von hauteigenen Antioxidantien. Des Weiteren führt Ozon in den tieferen Hautschichten zu einer zellulären Stressreaktion, mit Zellproliferation und der Ausschüttung von Entzündungsmediatoren. (50)

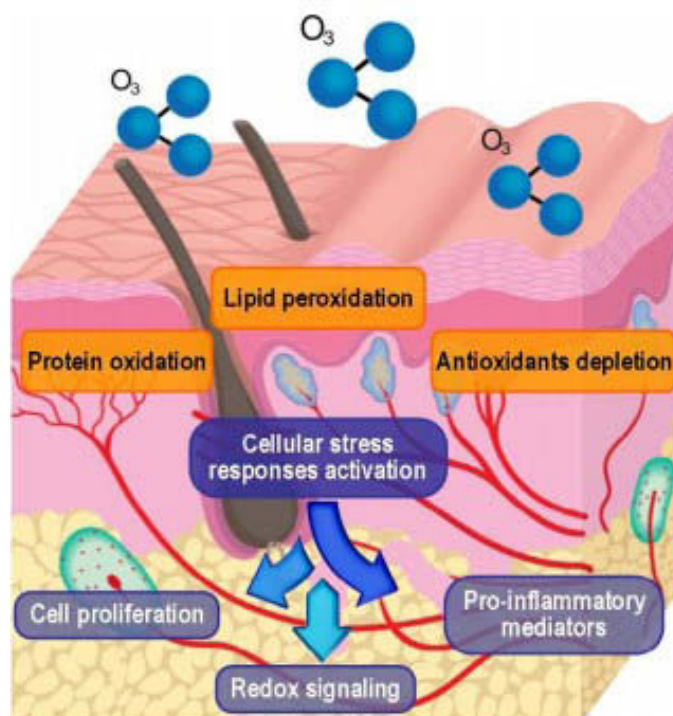


Abbildung 25: Effekte von Ozon auf die menschliche Haut (50)

Außerdem wird der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B durch Ozon aktiviert, welcher pro-inflammatorische Cytokine transkribiert und daher einer der Hauptfaktoren bei der durch Ozon verursachten Entzündungsreaktion spielt.

Es zeigte sich eine Korrelation zwischen Luftverschmutzung und der Urtikaria Entstehung und auch das vermehrte Auftreten von Lentiginen solares ist mit einer erhöhten, durch Verkehr verursachten, Luftverschmutzung assoziiert. (50)

## **1.6 Therapiemöglichkeiten**

Im folgenden Kapitel werden Therapiemöglichkeiten beschrieben, welche zur Behandlung von Falten, Hyperpigmentierungen oder auch Aknenarben und Texturveränderungen angewendet werden können.

Es bestehen mittlerweile viele Möglichkeiten zur Behandlung der Zeichen der Hautalterung und je nach Wunsch der Patienten und Indikation soll die geeignetste Kombination gewählt werden.

### **1.6.1 Applikation von lokalen Wirkstoffen**

Die lokale Applikation von Wirkstoffen kann in der Prävention, aber auch in der Behandlung von kleinen Falten eine geeignete Behandlungsmöglichkeit sein. Wirkstoffbeladene Cremes und Seren können nicht nur das Hautbild optisch verbessern, sondern auch bei regelmäßiger Anwendung die Kollagensynthese und Elastinsynthese ankurbeln und somit die Zeichen der Hautalterung reduzieren. (70)

Im Kapitel 1.5 Prävention der Hautalterung wird erklärt welche Wirkstoffe zur topischen Applikation bei Falten eine Wirkung zeigen.

Die wichtigsten Stoffe zusammengefasst sind (70):

- Vitamin A und deren Derivate
- Vitamin C
- Peptide
- Niedermolekulare Hyaluronsäure
- Niacinamid (Vitamin B3)
- Salicyloyl-Phytosphingosin (SP)

Diese Wirkstoffe werden von vielen verschiedenen Herstellern angeboten und sind nicht nur über Apotheken erhältlich sondern auch in Drogerien. Eine Rezeptpflicht

besteht nur bei höher dosierten Präparaten, beispielsweise bei hochkonzentrierten Vitamin A Zubereitungen. (70)

### **1.6.2 Peeling**

Ein Peeling dient dazu, die Haut zu schälen und tote Hautzellen von der Oberfläche zu entfernen (Exfoliation). Dies kann durch verschiedene Verfahren gelingen, nämlich enzymatisch (Lipasen, Proteasen, Papain, Trypsin), mechanisch (Rubbelpartikel), physikalisch (Laser, Dermabrasio) und chemisch (Fruchtsäuren, Salizylsäure, Retinsäure, Trichloressigsäure, Krotonöl, Phenol, Resorcin). Abhängig von der Chemikalie bzw. Art des Peelings unterscheidet sich auch die Eindringtiefe in die Haut. Es werden drei Ebenen unterschieden (5, S. 61-64):

- Oberflächliches Peeling (wirkt in der Epidermis)
- Mittleres Peeling (wirkt bis in das Stratum papillare der Dermis)
- Tiefes Peeling (wirkt bis in das Stratum reticulare der Dermis)

Die Prozedur beginnt mit der Erstellung eines Behandlungsplans. Je nach Hautbeschaffenheit und Wünschen des/der PatientenIn wird dann ein geeignetes Peeling ausgewählt. Das Peeling besteht aus mehreren Schritten, der Vorbehandlung (Entfettung) der Haut, damit die Chemikalie gleichmäßig in die Haut eindringen kann, dem Peeling selbst und einer adäquaten Nachbehandlung. (5, S. 61-64)

#### **Fruchtsäurepeeling**

Das Fruchtsäurepeeling wird oft als erste Behandlung bei neuen Patienten empfohlen, da auch empfindliche Hauttypen damit behandelt werden können. Verwendet werden 20%ige Glykolsäure oder Alphahydroxysäure (AHA). Am Ende der Einwirkzeit (maximal sechs Minuten) muss die Säure mit geeigneten Mitteln neutralisiert werden. Dabei darf am Neutralisator nicht gespart werden, da es sonst zu postinflammatorischen Hyperpigmentierungen und Narbenbildung kommen kann. Aus Sicherheitsgründen sollte der/die ArztIn daher während der Behandlung mit der Säure beim/bei der PatientenIn bleiben. Laut dem Dermatologen Mark Rubin gilt daher „Never leave the room during the peel!“. Das Fruchtsäurepeeling sollte in zwei bis vier-wöchentlichen Intervallen erfolgen.

Angewendet wird es bei beginnenden Fältchen, Rückgang der Hautelastizität oder kleinen Narben. (5, S. 64-66)

### **Salizylsäurepeeling**

Das Salizylsäurepeeling ist in der Anwendung einfacher als das Fruchtsäurepeeling. Salizylsäure ist lipophil, daher muss keine aufwendige Vorbehandlung erfolgen. Verwendet wird eine 10-30%ige alkoholische Lösung, welche für einige Stunden einwirkt. Anschließend wird diese mit Wasser abgewaschen. Die Anwendung ist vor allem für PatientenInnen mit Verhornungsstörungen wie z.B. Akne oder Komedonen geeignet. (5, S. 66)

### **Trichloressigsäure (TCA)**

TCA ist eine starke Säure, welche sich für oberflächliche bis mitteltiefe Peelings eignet. Die Vorbehandlung dieser Methode ist aufwendig und beginnt bereits drei Wochen vor der eigentlichen Behandlung mit der Applikation von Tretinoin, zur Abschilferung der obersten Hautschichten. Das Peeling wird mit einer bis zu 35%igen Lösung durchgeführt, die die Proteine der epidermalen Schichten denaturiert. Durch die Denaturierung entsteht ein sogenannter „Frost“, eine weiße Verfärbung auf der Hautoberfläche, welche die gewollte „Verätzung“ anzeigt. Diese Behandlung ist mäßig schmerzhaft und brennt kurzzeitig. Zur Nachbehandlung werden antibiotische und wundheilungsfördernde Cremes angewendet. Die Exfoliation dauert danach vier bis sieben Tage. Angewendet wird TCA bei ausgeprägten Falten, Narben, Pigmentstörungen und auch zur medizinischen Behandlung von Aktinischen Keratosen. Es wird die Dermis zur Regeneration angeregt, wodurch die Kollagen- und Elastinproduktion angekurbelt wird. (5, S. 66-68)

### **1.6.3 Microneedeling**

Microneedeling (MN) ist eine Methode zur Induktion der Kollagenproduktion in der Dermis, sie wird deshalb auch „Kollageninduktionstherapie“ genannt. Beim MN werden mit vielen kleinen Nadel Mikroverletzungen in der Haut gesetzt. Dies hat die Aktivierung von Wundheilungsprozessen zur Folge. Dabei werden Wachstumsfaktoren aktiviert, die Zellproliferation in der Wunde wird stimuliert,

Kollagen-Elastin-Faserkomplexe werden synthetisiert und es kommt zur Neoangiogenese. Die Methode kann bei Falten, Aknenarben, hypertrophen Narben, Dehnungsstreifen und Pigmentstörungen erfolgreich angewendet werden. Der/die PatientIn hat die Möglichkeit das MN entweder bei professionell geschulten Fachkräften oder zu Hause durchzuführen. Für die do-it-yourself Variante gibt es einfach zu bedienende Dermaroller mit unterschiedlichen Nadellängen. In den bislang durchgeführten Studien zeigt die Kollageninduktionstherapie gute Erfolge. (71,72)



**Abbildung 26: Dermaroller zur Kollageninduktionstherapie (73)**

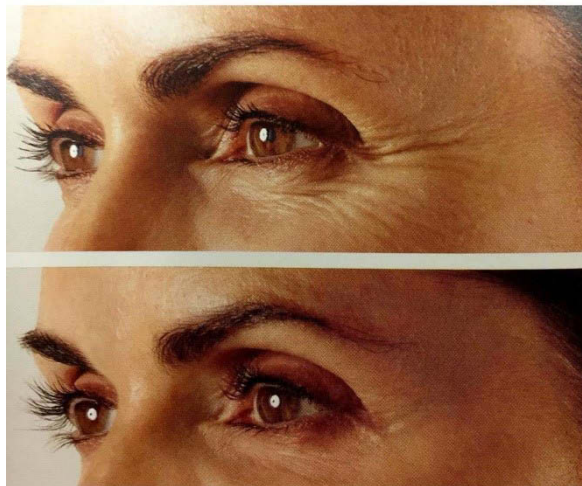
#### **1.6.4 Botulinumtoxin**

Das von anaeroben Bakterien (*Clostridium botulinum*) produzierte Exotoxin Botulinumtoxin A erzielte am Anfang der 90er Jahre den Durchbruch in der Faltenbehandlung. In der ästhetischen Medizin, die vorwiegend von DermatologenInnen und plastischen ChirurgenInnen durchgeführt wird, wird das Neurotoxin angewandt um selektiv cholinerge Nervenimpulse zu blockieren. Das bewirkt eine Entspannung der mimischen Gesichtsmuskulatur. Es können damit gezielt einzelne Muskelgruppen ausgeschaltet werden und somit kann die mechanisch bedingte Faltenentstehung verhindert werden. (5, S. 75-80)

Bei Botulinumtoxin A handelt es sich um eine hochtoxische Substanz, die bei unfachgemäßer Anwendung tödlich sein kann. Die Wirkung der Injektion setzt nach 24-72 Stunden ein und hält bis zu sechs Monate an, danach kommt es zu einem schrittweisen Wirkungsverlust durch neu aussprossende Synapsen. Bei wiederholten Anwendungen kann die Wirkdauer verlängert werden. (5, S. 75-80)

Mit Botulinumtoxin können gute Ergebnisse bei Glabellafalten, ausgeprägten Stirnfalten („Denkerfalten“), periorbitalen Falten (Lachfalten, Krähenfüße),

Nasenfalten („bunny lines“), Oberlippenfalten, lateralen Wangen-Kinn-Falten, Kinnfalten („Pflastersteinkinn“), Platysmafalten und Dekolletéfalten erzielt werden. Des Weiteren kann Botulinumtoxin auch bei entstellenden und schmerzhaften Narben zur Symmetriewiederherstellung im Gesicht und Schmerzbehandlung angewendet werden. (5, S. 81-98)



**Abbildung 27: Botox zur Behandlung von periorbitalen Falten, oben: vor der Behandlung; unten: nach Botox Injektion (74)**

### **1.6.5 Ablatives Skin Resurfacing**

Beim ablativen Skin Resurfacing werden abtragende Lasersysteme verwendet. Das Laserlicht wird von Gewebsflüssigkeit absorbiert und erhitzt diese rasch, sodass eine Schicht von etwa 30 bis 100 Mikrometern Dicke durch die entstehende Hitze verdunstet bzw. geschädigt wird. Dadurch wird ein Wundheilungsprozess in Gang gesetzt der zu neuer Kollagenbildung führt und folglich eine Straffung der Haut bzw. Glättung von Narben und Falten bewirkt. (5, S. 102-104)

Verwendet werden CO<sub>2</sub>-Laser und Er:YAG-Laser. Er:YAG-Laser haben den Vorteil, dass sie keine thermischen Begleitschäden verursachen und damit eine manuelle kontrollierte superfizielle Abtragung möglich ist. Der CO<sub>2</sub> Laser verursacht thermische Begleitwirkungen, die Blutungen verhindern. Viele Operateure sehen das bei der Faltenbehandlung als positiven Effekt an. Es kommt zu einer verlängerten Ödemphase, verstärkter dermalen Kollagenneubildung und somit zur Verminderung von Falten. (5, S. 105-110)

Welche Methode bessere Ergebnisse bei der Behandlung von Falten erzielt, hängt nicht von der Modalität (Laserauswahl etc.) ab, sondern von der Eindringtiefe des Lasers und der damit verursachten dermalen Fibrose und der Erfahrung des/der OperateursIn. (5, S. 105-110)

Angewendet wird ein ablatives Skin Resurfacing bei oberflächlichen Falten, flachen seborrhoischen Keratosen und ausgedehnten aktinischen Keratosen.

PatientenInnen, die sich dieser Behandlung unterziehen, müssen eine entsprechende Begleitbehandlung ggf. mit Virusstatika bzw. Antibiotika eingehen und Compliance aufbringen, da das Verfahren eine infekgefährdete Wundfläche verursacht. (5, S.102-112)

### **1.6.6 Faltenbehandlung mit nichtablatischen Methoden**

Bei den nichtablatischen Methoden zur Faltenbehandlung wird, im Gegensatz zum ablativen Verfahren, die Epidermis geschont und die Effekte treten direkt in der Dermis auf. Der Vorteil dabei ist, dass das Risiko für Nebenwirkungen geringer ist und es auch zu keiner „downtime“ (Arbeitsausfall) kommt. Der Nachteil gegenüber ablativen Verfahren ist jedoch, dass die Wirkung sich nicht unmittelbar danach einstellt, sondern erst nach mehreren Wochen sichtbar wird. (5, S. 113,114)

#### **Infrarot-Laser**

Infrarot-Laser (IR-Laser) haben eine hohe Absorption in Wasser. Beim Eindringen des Infrarotlichts in die Haut kommt es zur Erhitzung des dermalen Wassers und zur Denaturierung von Kollagen. Durch die hohen Temperaturen (70°C) die dabei entstehen, ist es notwendig die Hautoberfläche während der Behandlung zu kühlen. Die thermische Schädigung der Dermis hat eine Entzündungsreaktion zur Folge. Dies bewirkt eine Stimulation der Fibroblasten, der Kollagensynthese und der Synthese elastischer Fasern. Das elastotische Material wird teilweise resorbiert oder in die Tiefe der Dermis verdrängt. Die neu produzierten Kollagenfibrillen können sich daraufhin reorganisieren, was eine Straffung der Haut zur Folge hat. (5, S. 114-117)

#### **IPL**

IPL („intense pulse light“) sind hochenergetische Blitzlampen, die im Wellenlängenbereich von 512-1200 nm emittieren. Der Lichtquelle kann ein

optischer Filterblock vorgeschaltet werden, um bestimmte Zielchromophore zu erreichen. Dies hat den Vorteil, dass man ein selektives Setting individuell für die PatientenInnen wählen kann (z.B. ein gefäßselektiv Setting bei Rosazea). IPL-Systeme zeigten eine besonders gute Wirksamkeit bei Rötungen, Teleangiektasien, Lentiginen, Dyspigmentierungen und kleineren Hautfältchen. Um einen signifikanten Therapieerfolg zu erzielen, sind mehrere Sitzungen (ca. vier bis sechs) im Abstand von drei bis vier Wochen notwendig. Da die Anwendung von IPL nur einen kleinen Effekt bezüglich der Faltenreduktion aufweist, ist es ratsam diese Technik mit anderen Behandlungsmöglichkeiten zu kombinieren. (5, S.119)

## **LED**

„Light emitting diode“ oder auch LED genannt, emittiert Licht im Nanometerbereich bei Wellenlängen von 590, 633, 660, 670 oder 830 nm. Der genaue Mechanismus den LED-Licht zur Faltenglättung beiträgt, ist noch nicht gänzlich durch relevante klinische Studien geklärt. Es wird angeblich sowohl bei Anwendung von gepulstem Licht als auch kontinuierlicher Bestrahlung die Kollagenproduktion stimuliert und die Expression von MMP inhibiert. Die besten Ergebnisse wurden bisher mit einer Kombination aus LED-Licht mit 633 und 830 nm erzielt. (5, S. 120) Einer Studie von Lee et. al. zufolge konnte damit eine Faltenreduktion um 36% erreicht werden. (75)

Nebenwirkungen wurden keine geschildert. (5, S.120)

## **Photodynamische Therapie**

Die photodynamische Therapie (PDT) wird in der Dermatologie vor allem zur Behandlung von aktinischen Keratosen, Morbus Bowen, zirkumskripter Sklerodermie oder Psoriasis vulgaris angewendet. Im Rahmen der Behandlung dieser Krankheitsbilder wurde eine Besserung der Hauttextur und Faltentiefe beobachtet. (5, S. 121-126))

Bei PDT werden Photosensibilisatoren wie z.B. 5-Aminolävulinsäure (ALA) auf die Haut aufgetragen und anschließend das Areal mit einer Lichtquelle bestrahlt (rotes oder blaues Licht, Farbstofflaser, IPL). Kommt die PDT für kosmetische Zwecke zur Anwendung, wird die Bestrahlungsdosis und die Bestrahlungsdauer kürzer gewählt als zur Behandlung von z.B. aktinischen Keratosen. Aus diesem Grund

muss vor der Anwendung der PDT das Vorhandensein von epithelialen Tumoren ausgeschlossen werden. Für die Effektivität und Sicherheit der PDT bei kosmetischen Fragestellungen liegen bisher noch keine Langzeiterfahrungen vor. (5, S. 121-126)

### **Fraktionierte Photothermolyse**

Bei der fraktionierten Photothermolyse (erste patentierte Geräte trugen den Namen „Fraxel“) werden Infrarotlaser (1540, 1550 oder 1440 , aber vor allem 10 600 nm) verwendet, jedoch werden diese nicht flächenhaft über das ganze zu behandelnde Gebiet angewendet, sondern, ähnlich wie bei einem Sieb, gelangen die Infrarotstrahlen nur punktförmig und gezielt auf die Haut. Die Strahlen erzeugen in 350-750 µm Tiefe eine Nekrosezone, die von der Epidermis bis in die Dermis reicht. Der Vorteil gegenüber ablativen Skinresurfacing ist, dass eine raschere Heilung eintritt, weil die Wundfläche vergleichsweise viel kleiner ist und dadurch die Barrierefunktion der Haut nicht gestört wird (kein erhöhter transepidermaler Wasserverlust) und somit die Infektionsgefahr minimiert werden kann. Drei bis fünf Tage nach der Behandlung werden die Nekrosezonen, auch MEND genannt, von der Haut abgestoßen. Das eigentliche Resultat wird aber erst Monate danach sichtbar, da die Neusynthese von Kollagen-Typ-3 und -1 langsam erfolgt.

Insbesondere bei PatientenInnen mit Pigmentunregelmäßigkeiten (durch Akne, Lentiginosa solares etc.) ist der fraktionierte Infrarot-Laser eine geeignete Methode, denn bei der Heilung der Nekrosezonen (MEND) wird das epidermal liegende Pigment Melanin abgestoßen. (5, S.126-129)



**Abbildung 28: Patientin links vor der Behandlung;  
Rechts: zwei Wochen nach fraktionierter Lasertherapie (76)**

### **Radiofrequenz**

Bei der Anwendung von Radiofrequenzenergie wird die Dermis erhitzt, um eine gezielte Schädigung zu verursachen. Daraus folgt eine Entzündungsreaktion mit Stimulation der Kollagen-Neubildung und folglich die Straffung der Haut und Verbesserung der Hauttextur. Bei dieser Methode ist es notwendig die Epidermis zu kühlen. Dies sollte mit einem Kryogenspray vor der Behandlung, währenddessen und danach kontinuierlich erfolgen. Meist ist ein Kühlsystem in das Gerät integriert. Das Endergebnis wird erst nach einigen Wochen sichtbar. Die Behandlung selbst ist für den/die PatientenIn sehr schmerzhaft, darum ist eine adäquate Analgesie wichtig. Wird eine völlige Schmerzfreiheit angestrebt, ist es schwierig eine mögliche Überdosierung der hitzeentwickelnden Radiofrequenz zu erkennen. Dabei kann es zu Verbrennungen mit Blasen und Erosionen kommen und letztlich zu Narbenbildung führen.(5, S. 129-130)

Radiofrequenzenergie wird oft in Kombination mit anderen Methoden verwendet, um den therapeutischen Effekt zu steigern und das Nebenwirkungsrisiko zu minimieren. (5, S. 130)

### **1.6.7 Füllmaterialien**

Füllmaterialien dienen dazu Falten aufzufüllen. Grob unterteilt gibt es zwei verschiedene Arten von faszialen Augmentationsmaterialien, permanente und abbaubare. (5, S. 134-147)

Permanente Füllmaterialien sind z.B. Polymethylmethacrylate, Polyacrylamide oder Silikonöle. Bei der Injektion wird eine möglichst gleichmäßige Verteilung des Fillers im Gewebe erhofft. Dies ist jedoch nicht immer der Fall und es kann zu Knotenbildungen kommen die tast- und sichtbar sind. Darüber hinaus ist die Bildung von Fremkörpergranulomen nicht ausgeschlossen. (5, S. 134-147)

Abbaubare Füllmaterialien sind z.B. Kalziumhydroxylapatit, Carboxymethylcellulose, Agarose, Polymilchsäure, Kollagen, Hyaluronsäure. Es besteht auch die Möglichkeit autologe resorbierbare Füllmaterialien zu verwenden z.B. Fettgewebe oder Plasmagel. Je nach Art des verwendeten Materials lässt die Wirkung nach mehreren Monaten nach und eine erneute Augmentation kann durchgeführt werden. Es besteht, sowohl bei resorbierbaren als auch nicht resorbierbaren Materialien, die Gefahr von allergischen Reaktionen, Hämatomen, Ödemen, Erythemen und Infektionen. Auch bei den resorbierbaren Füllmaterialien ist es möglich, dass es zur Knotenbildung kommt. Diese Knoten können dann je nach Ausmaß nur noch chirurgisch exzidiert werden. (5, S. 134-147)

### **1.6.8 Face Lift**

Die invasivste Art Falten zu behandeln ist das „Face Lift“. Es ist ein kosmetisch-chirurgischer Eingriff, bei dem das Gesicht der PatientInnen gestrafft wird. Die Haut und Gesichtsmuskulatur werden dabei mittels Nähten neu fixiert und die überschüssige Haut wird entfernt. Diese Gesichtsstraffung ist ein großer Eingriff, welcher mit Risiken verbunden ist. Es kann zu Schwellungen, Hämatomen, Wundinfektionen, überschüssiger Narbenbildung und sogar zu Verletzungen des Nervus Facialis oder Nervus Trigeminus mit nachfolgenden Lähmungen führen. (77, S.480-481)

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Zielsetzung**

Ziel der Studie ist es, den Ausprägungsgrad der Aktinischen Elastose auf lichtexponierter und nicht lichtexponierter Haut zu bestimmen und den Unterschied nachzuweisen. Zu erwarten ist eine stärkere AE in lichtexponierter Haut. Durch den Vergleich lichtexponiert vs. nicht lichtexponiert, lassen sich Rückschlüsse ziehen, ob adäquater Sonnenschutz eine sinnvolle Methode wäre, um die AE zu reduzieren oder sogar zu verhindern.

Darüber hinaus wird junge Haut (<25 Jahre) mit gealterter Haut (> 80 Jahre) verglichen, um den kumulativen Effekt von UV-Licht aufzuzeigen.

### **2.2 Studiendesign**

Die prospektive Beobachtungsstudie wurde an der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikum Graz, in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz, durchgeführt. Die Probenentnahme erfolgte durch die Pathologie und die Aufarbeitung der Proben im histologischen Labor für Dermatopathologie der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie.

Es wurden sowohl von männlichen als auch von weiblichen Verstorbenen vom Hauttyp I-III nach Fitzpatrick Hautstanzbiopsien an lichtexponierter Haut (Hals) und lichtgeschützter Haut (gluteal) entnommen. Die ProbandenInnen wurden in zwei Gruppen unterteilt: In Gruppe A wurden Proben der unter 25-Jährigen und in Gruppe B wurden Proben der über 80-Jährigen zugeordnet. Es konnten innerhalb eines Jahres, elf Proben für Gruppe A und 30 für Gruppe B generiert werden. Des Weiteren wurden vier Proben von Totgeburten als Nullreferenz entnommen, diese stellen eine eigene Gruppe dar (Gruppe C).

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wurden die Proben mittels Nummernangabe anonymisiert. Als Ausschlusskriterien wurden Dermatosen oder Narben im Bereich der Entnahmestellen (Hals und gluteal) definiert. Bei der Entnahme wurde

die ethische Richtlinie der Leichenbestattung bezüglich der Verunstaltung des äußeren Erscheinungsbildes berücksichtigt.

Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz hat vor Studienbeginn ein positives Votum für die Durchführung der geplanten Untersuchung ausgestellt (siehe Anhang).

### 2.2.1 Probenentnahme

Die Probenentnahme erfolgte mittels Stanzbiopsie mit einem Durchmesser von 4 mm. Das Instrument wird dabei über dem gewünschten Entnahmeort angesetzt und mit Druck und einer drehenden Bewegung in die Haut gebohrt. Mit dem Rückzug der Hautstanze wurde ein Gewebszylinder gewonnen, welcher anschließend in 4%iger Formaldehydlösung fixiert wurde.



Abbildung 29: In Formalin eingelegte Gewebsprobe (eigenes Foto)

Pro Person wurden zwei Stanzbiopsien entnommen. Eine an einer lichtexponierten Stelle, am Hals 4 cm distal des Ohrläppchens, und die andere an einer nicht lichtexponierten Körperstelle, dem Gesäß. Die Gewebeproben wurden entsprechend mit H (Hals) und G (gluteal) gekennzeichnet.



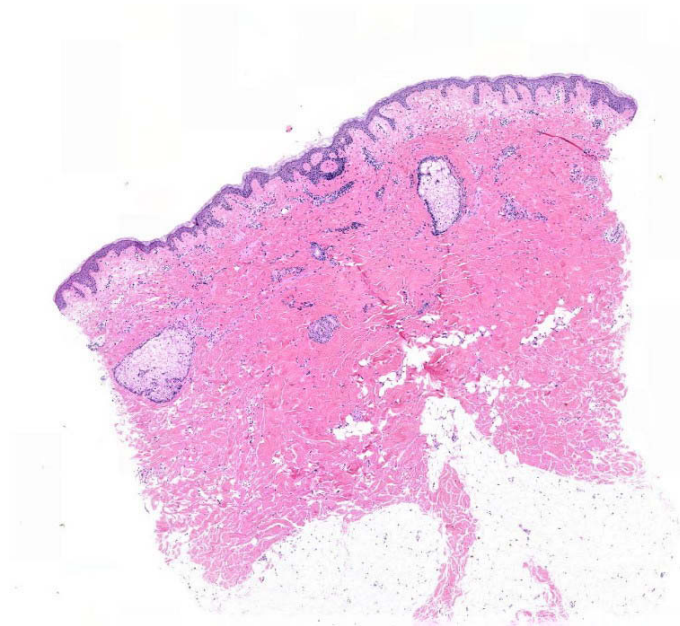
Abbildung 30: Biopsie-Hautstanze zur Entnahme der Hautproben (78)

### **2.2.2 Aufbereitung der Proben**

Um die Proben mikroskopisch auswerten zu können, müssen sie entsprechend aufbereitet werden. Zuerst wurden die in 4%iger Formaldehydlösung gelagerten Gewebeproben in flüssiges Paraffin eingebettet und darin ausgehärtet. Um diesen Schritt zu ermöglichen wurden die Proben in Alkohol entwässert. Anschließend wurden sie in ein organisches Lösungsmittel, Xylol, getaucht. Nachdem das Gewebe mit Lösungsmittel durchtränkt war, wurde es in einem Wärmeschrank bei 58-60°C in geschmolzenes Paraffin eingebracht. Das Lösungsmittel verdampft bei diesem Vorgang und wird durch das Paraffin ersetzt. Beim Abkühlen härtet das Paraffin aus und es entsteht ein Paraffinquader. Von diesen Quadern wurden mittels Mikrotom dünne Scheiben, mit einer Schichtdicke von 5-20 µm, abgeschnitten, welche anschließend auf einen Glasobjektträger aufgezogen wurden.

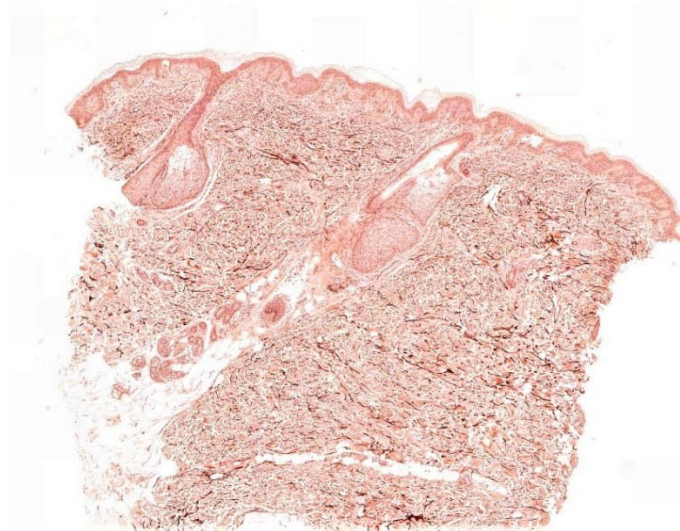
Um dem farblosen Gewebe, den für das Lichtmikroskop erforderlichen Kontrast zu geben, wurden die Proben mittels zwei verschiedener Färbemethoden eingefärbt. Es wurde von allen Präparaten eine Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbung und auch eine Elastica Färbung (EvG) erstellt.

HE ist eine Routinefärbemethode für feingewebliche Untersuchungen. Dabei färbt der basische blaue Farbstoff beispielsweise die Zellkerne oder saure Glykoproteine. Das rote Eosin färbt azidophile Gewebskomponenten wie z.B. Kollagenfasern, Mitochondrien oder Sekretgranula. Die elastischen Fasern werden bei dieser Färbemethode nur schwach angefärbt und erscheinen in grauer Farbe.  
(79)



**Abbildung 31: Beispiel einer HE Färbung der Haut (eigenes Foto)**

Die Elastica-van-Gieson Färbung ist eine Spezialfärbung, mit der es besonders gut möglich ist elastische Fasern darzustellen. Das dabei verwendete Orcein färbt die elastischen Fasern bräunlich-rötlich. Zur Gegenfärbung anderer Zellbestandteile (v.a. Zellkerne) wird das Kernechtrot verwendet. Somit färben sich die Zellkerne dunkelbraun, Kollagenfasern hellrot und Muskulatur ebenso rot. (80)



**Abbildung 32: Beispiel einer EvG Färbung der Haut (eigenes Foto)**

### **2.2.3 Beurteilung der Proben**

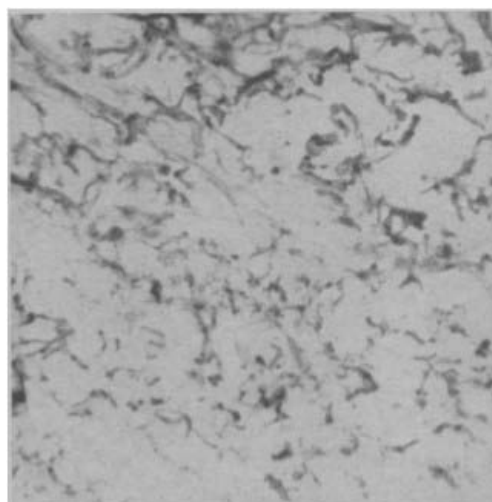
Die Beurteilung der Proben wurde mit dem Lichtmikroskop Nikon Optiphot-2 durchgeführt.



**Abbildung 33: Nikon Optishot-2 wurde zur Beurteilung der Präparate verwendet (eigenes Foto)**

Der Erstbeschreiber der Aktinischen Elastose, Albert Kligman (\*1916 – †2010), hat in seiner 1969 durchgeführten Studie „Early destructive effect of sunlight on human skin“ die AE ebenso mit dem Lichtmikroskop beurteilt und dabei in 5 Grade eingeteilt (16):

- **Grad 0:** keine Veränderungen, keine AE feststellbar
- **Grad 1:** einfache Vermehrung der elastischen Fasern, jedoch keine Verdickung



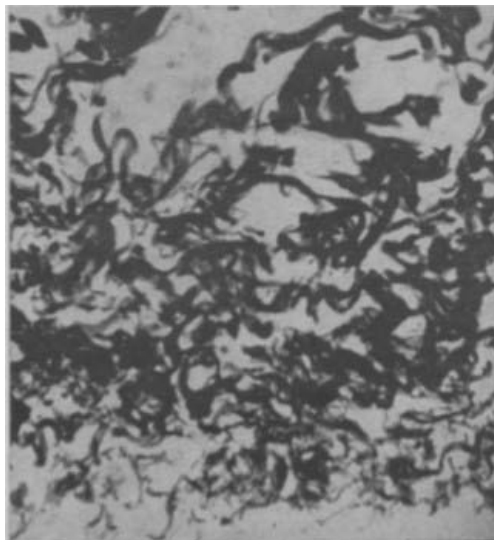
**Abbildung 34: Aktinische Elastose Grad 1 – Vermehrung der elastischen Fasern bereits feststellbar (16)**

- **Grad 2:** vermehrte Faserhyperplasie plus Verdickung und Kräuselung der Fasern



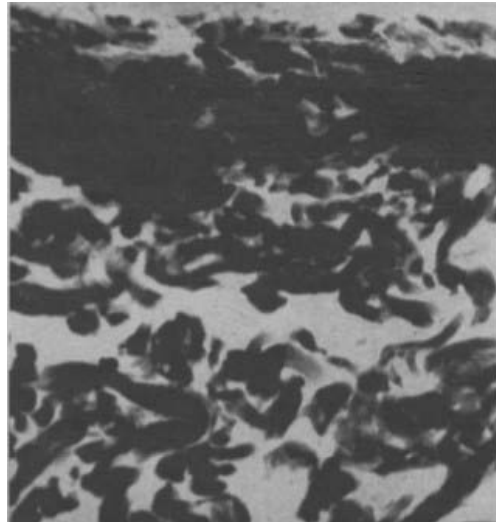
**Abbildung 35: Aktinische Elastose Grad 2 – Vermehrung und Verdickung der elastischen Fasern (16)**

- **Grad 3:** ausgeprägte Faserhyperplasie, Verdickung, Kräuselung und häufig verzweigte Fasern



**Abbildung 36: Aktinische Elastose Grad 3 – dichte, verdickte und gekräuselte Fasern (16)**

- **Grad 4:** beinahe kompletter Ersatz der Dermis durch ein dichtes Gewirr an verdickten, ungeordneten Fasern, erscheint als trübe, amorphe Masse (Verklumpung)



**Abbildung 37: Aktinische Elastose Grad 4 – extrem verdickte und derbe Fasermasse (16)**

Kligman untersuchte Hautbiopsien verschiedener Altersgruppen. Dabei wurde das mit Orcein gefärbte Biopsat anhand des optischen Erscheinungsbildes nach der Einschätzung des/der BefundersIn beurteilt. Es wurden dabei keine Schichtdickenmessungen durchgeführt und es lässt sich nicht nachvollziehen, ob ein oder mehrere UntersucherInnen die Proben beurteilt haben. (16)

Da der Score nach Kligman nur auf der subjektiven Beurteilung des/der UntersuchersIn beruht und mit keiner objektiven Methode nachzuvollziehen ist, ist es das Ziel der im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführten Studie einen Score zu entwickeln, welcher mit einer objektiven Messmethode reproduzierbar ist.

Um das zu erreichen, wurden die Hautproben mittels Messokular vermessen. Es wurden insgesamt sechs Messungen von drei verschiedenen Personen vorgenommen. Beurteilt wurden die Präparate von einer Fachärztin für Dermatologie (Prof.in. Dr.in. Kopera), von einem Facharzt für Pathologie (Prof. Dr. Mannweiler) und von einer Medizinstudentin (cand. med. Riegler Margareta Johanna). Die mehrmalige Beurteilung durch verschiedene Personen dient dazu noch objektivere Werte zu erzielen und etwaige Fehler zu vermeiden. Vermessen

wurden dabei die Dicke der Dermis und die Dicke der AE in HE Färbung und in der Elastica van Giesen Färbung.

Zur Vermessung wurde dabei ein Okular von Nikon mit zehnfacher Vergrößerung und einem Durchmesser von 20 mm gewählt.



**Abbildung 38: Nikon CFUWN 10x/20 Okular (eigenes Foto)**

Als Objektiv wurde die vierfache Vergrößerung gewählt. Dies ergibt eine vierzigfache Gesamtvergrößerung der Hautproben (Abbildung 39).



**Abbildung 39: Objektiv mit 4-facher Vergrößerung (eigenes Foto)**

Zur Vermessung wurde das Messokular CFI 10x/22 von Nikon verwendet. Um korrekt Größenangaben zu erhalten, wurde das Messokular mit einem Mikroskoplinal skaliert. Dabei zeigten 100 Teilstriche des Messokulars eine

Länge von 2,5 mm. Folglich war es möglich die Dicke der Dermis und AE exakt zu ermitteln (Messgenauigkeit von 0,025 mm).



**Abbildung 40: Messokular Nikon CFI  
10x/22 (eigenes Foto)**



**Abbildung 41: Skala des Okulares(81)**

Abbildung 40 und 41 zeigen das verwendete Messokular mit der darin abgebildeten Skala. Die Teilstriche wurden bei der Messung der Strukturen gezählt und somit die Größe ermittelt.

### **Ermittelte Messwerte und Daten**

Zur Beurteilung und statistischen Auswertung der Proben wurden Alter und Geschlecht jedes/jeder ProbandIn erfasst und folgende Strukturen vermessen:

- Dicke der Aktinischen Elastose
- Dicke der Dermis

Vermessen wurden sowohl die Halspräparate, als auch die aus dem Glutealbereich entnommenen.

Die Dicke der Aktinischen Elastose wurde immer an der am dicksten Stelle gemessen. Die Messung wurde in allen Präparaten, sowohl in HE Färbung, als auch in der Elastica Färbung vorgenommen.

Die Messung der Dermis-Dicke wurde in der HE Färbung vorgenommen. Dabei wurde von der Unterseite der Basalzellschicht der Epidermis in die Tiefe bis zur Subkutis gemessen. Es wurde an der am dicksten und am besten abgrenzbaren

Stelle gemessen. Da die Dermis jedoch abhängig von der Lokalisation in ihrer Dicke stark variiert und sie als menschliches Gewebe ständigen Umbauvorgängen ausgesetzt ist, kann der Durchmesser je nachdem an welcher Stelle gemessen wird im Mikrometerbereich voneinander abweichen. Es muss außerdem angemerkt werden, dass einzelne Fettzellgruppierungen auch in der Dermis eingestreut sind. Daher wurde die größte Dermisdicke gemessen bis die eindeutige homogene Oberfläche der Subkutis mikroskopisch als diese identifiziert war. Insgesamt wurden fünf Messungen von drei verschiedenen Personen durchgeführt, wodurch mit den fünf erfassten Messungen ein Mittelwert errechnet werden konnte, um die mittlere Dermis-Dicke der Entnahmestelle zu ermitteln.

### 3 Ergebnisse – Resultate

#### 3.1 Beschreibung der Stichprobe

Im Zuge der Studie konnten Hautbiopsien von insgesamt 45 ProbandInnen entnommen werden. Davon konnten elf für die Gruppe A (unter 25 Jahre) und 30 für die Gruppe B (über 80 Jahre) und als zusätzliche Vergleichsgruppe vier für die Gruppe C (Totgeburten unter null) generiert werden.

Das durchschnittliche Alter in Gruppe A beträgt 15,6 Jahre, wobei der jüngste Proband zwei Tage und der älteste Proband 24 Jahre alt waren. Die Geschlechtsverteilung beträgt sieben männliche und vier weibliche Personen. Das entspricht 64 % männlichen und 36 % weiblichen Hautbiopsaten.

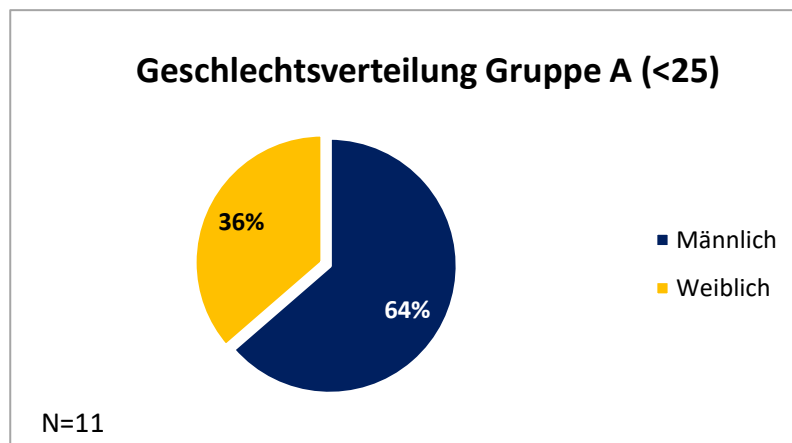
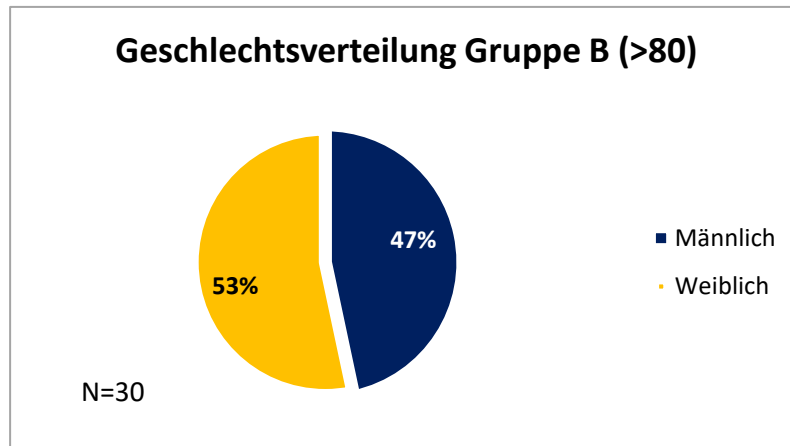


Abbildung 42: Geschlechtsverteilung in Gruppe A

Das durchschnittliche Alter in Gruppe B beträgt 87,6 Jahre, wobei der jüngste Proband 80 Jahre alt und die älteste Probandin 98 Jahre alt waren. Die Geschlechtsverteilung beträgt 14 männliche und 16 weibliche Personen. Das entspricht 53 % männlichen und 47 % weiblichen Hautbiopsaten.



**Abbildung 43: Geschlechtsverteilung in Gruppe B**

Gruppe C dient als Nullreferenz und besteht aus vier Totgeburten. Die Feten können noch keine aktinischen Elastosen aufweisen, da sie nie der Sonne ausgesetzt waren. Im Rahmen der Studie wurden insgesamt acht Proben von vier männlichen Feten in der 18., 27., 31. und 32. Entwicklungswoche entnommen.

### **3.2 Messwerte der AE**

Die AE wurde bei allen Proben in der HE Färbung und auch Elastica van Giesen Färbung vermessen.

#### **Gruppe A**

In Gruppe A konnte weder am Hals, noch im Bereich des Gesäßes eine aktinische Schädigung der elastischen Fasern festgestellt werden.

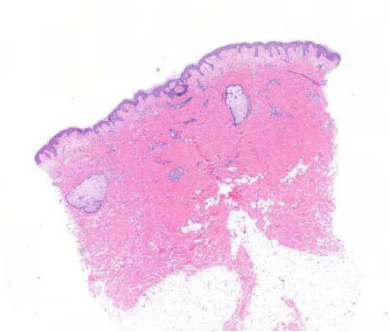
<b>HALS</b>	
Durchschnittliche AE Dicke	0,00 mm
Minimum	0,00 mm
Maximum	0,00 mm

**Tabelle 3: Messwerte der AE Gruppe A Hals  
(eigene Tabelle)**

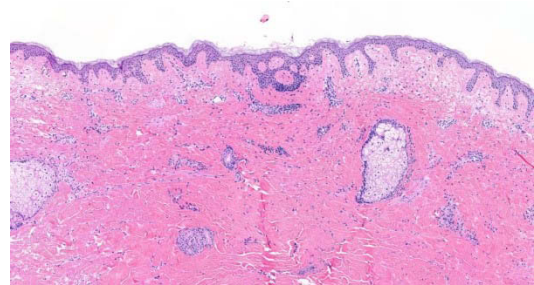
<b>GLUTEAL</b>	
Durchschnittliche AE Dicke	0,00 mm
Minimum	0,00 mm
Maximum	0,00 mm

**Tabelle 4: Messwerte der AE Gruppe A  
gluteal (eigene Tabelle)**

Es konnte weder in HE Färbung noch in EvG Färbung das Vorhandensein einer AE nachgewiesen werden.



**Abbildung 44: Gruppe A: vom Hals entnommene Probe in 2-facher Vergrößerung – keine AE sichtbar! (eigenes Foto)**



**Abbildung 45: Gruppe A: vom Hals entnommene Probe in 5-facher Vergrößerung – keine AE sichtbar! (eigenes Foto)**

Abbildung 44 und Abbildung 45 sind beispielhaft für Gruppe A. Es kann keine homogene grau erscheinende Masse festgestellt werden, daher auch keine AE.

### Gruppe B

In der Gruppe der über 80-Jährigen konnte im lichtexponierten Areal am Hals eine deutliche aktinische Schädigung der elastischen Fasern festgestellt werden. Die durchschnittliche Dicke der AE in HE Färbung beträgt 0,73 mm. Das Minimum in HE Färbung beträgt 0,26 mm und das Maximum 1,10 mm.

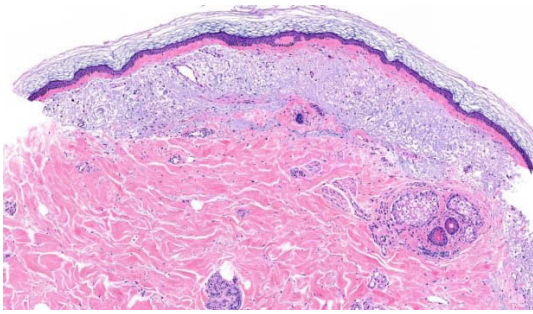
In EvG Färbung ließen praktisch idente Werte messen. Die Durchschnittliche AE Dicke im Bereich des Halses beträgt hier 0,72 mm, das Minimum 0,21 mm und das Maximum 1,11 mm.

HE Färbung HALS	
Durchschnittliche AE Dicke Gruppe B	0,73 mm
Minimum	0,26 mm
Maximum	1,10 mm

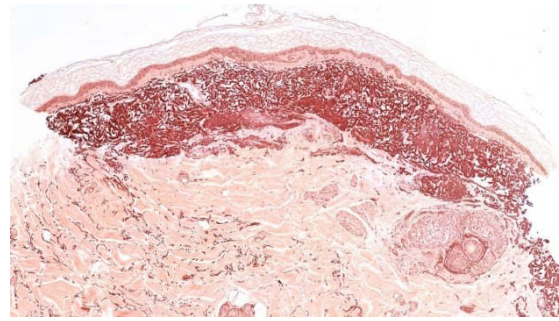
**Tabelle 5: Messwerte AE in HE Färbung Gruppe B Hals (eigene Tabelle)**

EvG Färbung HALS	
Durchschnittliche AE Dicke Gruppe B	0,72 mm
Minimum	0,21 mm
Maximum	1,11 mm

**Tabelle 6: Messwerte AE in EvG Färbung Gruppe B Hals (eigene Tabelle)**



**Abbildung 46: Deutlich sichtbare AE in Gruppe B am Hals in HE Färbung (eigenes Foto)**



**Abbildung 47: Deutlich sichtbare AE in Gruppe B am Hals in EvG Färbung (eigenes Foto)**

Im nicht lichtexponierten Areal (gluteal) zeigte sich im Vergleich zum lichtexponierten Hautareal keine AE im eigentlichen Sinn. Bei insgesamt 30 Hautproben konnte bei 20 keine im Sinne einer AE ausgeprägte Verklumpung von elastischen Fasern festgestellt werden. Bei 10 der ProbandenInnen zeigte sich in der gluteal entnommenen Haut eine zarte disseminierte, über die gesamte Dicke der Dermis disseminierte Verklumpung von elastischen Fasern als Zeichen der intrinsischen, senilen Veränderung von elastischen Fasern, die als diffuse „senile Elastose“ zu interpretieren ist, aber nicht als typische UV-getriggerte AE.

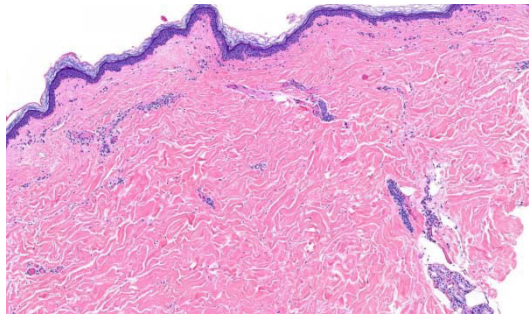
<b>HE Färbung GLUTEAL</b>	
Durchschnittliche AE Dicke Gruppe B	0,02 mm
Minimum	0,00 mm
Maximum	0,15 mm

**Tabelle 7: Messwerte AE in HE Färbung Gruppe B gluteal (eigene Tabelle)**

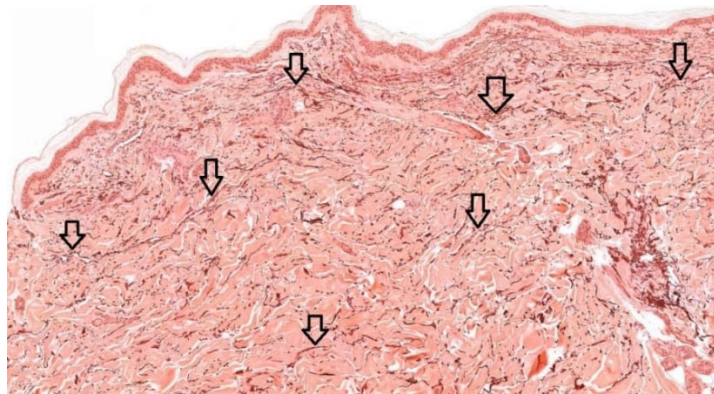
<b>EvG Färbung GLUTEAL</b>	
Durchschnittliche AE Dicke Gruppe B	0,01 mm
Minimum	0,00 mm
Maximum	0,17 mm

**Tabelle 8: Messwerte AE in EvG Färbung Gruppe B gluteal (eigene Tabelle)**

Die beiden folgenden Abbildungen zeigen beispielhaft die Histologie eines glutealen Präparates.



**Abbildung 48: Gruppe B gluteal in HE (eigenes Foto)**

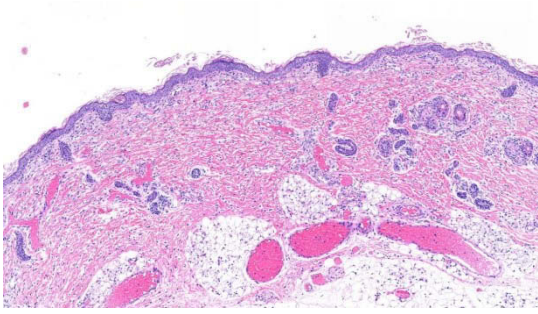


**Abbildung 49: Gruppe B gluteal in EvG: Die Pfeile zeigen eine disseminierte diskrete Verklumpung von elastischen Fasern als Zeichen der „senilen Elastose“. (eigenes Foto)**

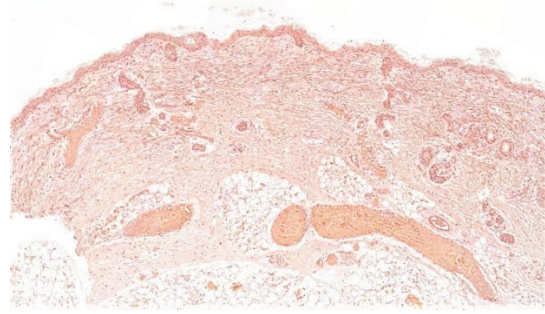
Abbildung 49 zeigt die sogenannte senile Elastose. Sie ist in den nichtlichtexponierten Hautproben von Gruppe B zu sehen. Im Gegensatz zur aktinischen Elastose handelt es sich hier nicht um eine subepidermal liegende homogene Schicht, sondern um einzelne diffus verstreute und verklumpte Fasern. Sie entsprechen der Faserdegeneration des intrinsischen Alterns.

### **Gruppe C**

Gruppe C dient als Nullreferenz, um zu beweisen, dass in nichtlichtexponierter Haut keine AE nachweisbar ist. Keine der entnommenen Hautproben aus Gruppe C, also weder am Hals noch gluteal, zeigte eine AE.



**Abbildung 50: HE Färbung einer fetalen Halsprobe – keine AE sichtbar (eigenes Foto)**



**Abbildung 51: EvG Färbung einer fetalen Halsprobe – keine AE sichtbar (eigenes Foto)**

### Mittelwerte

Aus den Messwerten von beiden Färbungen wurden Mittelwerte errechnet, um die weitere statistische Auswertung durchzuführen.

Aus den Ergebnissen beider Färbungen ließen sich in Gruppe A und C weder am Hals noch gluteal aktinische Schäden nachweisen. Für Gruppe B errechneten sich folgende Mittelwerte:

Mittelwerte HE+EvG HALS	
Durchschnittliche AE Dicke	0,72 mm
Minimum	0,23 mm
Maximum	1,09 mm

**Tabelle 9: Mittelwerte der AE Hals (eigene Tabelle)**

Mittelwerte HE+EvG GLUTEAL	
Durchschnittliche AE Dicke	0,01 mm
Minimum	0,00 mm
Maximum	0,16 mm

**Tabelle 10: Mittelwerte der AE gluteal (eigene Tabelle)**

### 3.3 Dermis Messwerte

Im Rahmen der Studie wurde neben der AE auch die Dicke der Dermis vermessen. Das ermöglicht die aktinische Schädigung der Dermis in Relation zur gesamten Dermisdicke zu stellen.

#### Gruppe A

Die durchschnittliche Dermisdicke in Gruppe A am Hals beträgt 2,62 mm. Die minimal gemessene Dicke beträgt 1,27 mm und das Maximum 3,44 mm.

<b>Durchschnittliche Dermisdicke-Hals</b>	2,62 mm
Minimum	1,27 mm
Maximum	3,44 mm

**Tabelle 11: Gruppe A: durchschnittliche Dermisdicke Hals (eigene Tabelle)**

Im Vergleich dazu konnte gluteal eine durchschnittlich breitere Dermis gemessen werden (3,16 mm). Das Minimum zeigte 0,91 mm und das Maximum 4,84 mm.

<b>Durchschnittliche Dermisdicke-gluteal</b>	3,16 mm
Minimum	0,91 mm
Maximum	4,84 mm

**Tabelle 12: Gruppe A: durchschnittliche Dermisdicke gluteal (eigene Tabelle)**

### **Gruppe B**

In der Gruppe der über 80-Jährigen zeigte sich am lichtexponierten Areal des Halses eine durchschnittliche Dermisdicke von 2,98 mm. Im Vergleich zu den unter 25-Jährigen ist die Dermis bei ProbandenInnen der Gruppe B durchschnittlich um 0,36 mm dicker.

<b>Durchschnittliche Dermisdicke-Hals</b>	2,98 mm
Minimum	1,76 mm
Maximum	4,79 mm

**Tabelle 13: Gruppe B: Messwerte der Dermis Hals (eigene Tabelle)**

Gluteal zeigte sich die Dermis mit einer Dicke von durchschnittlich 3,15 mm. Dies ist beinahe ident zur durchschnittlichen Dicke der unter 25-Jährigen (3,16 mm).

<b>Durchschnittliche Dermisdicke-gluteal</b>	3,15 mm
Minimum	2,28 mm
Maximum	4,75 mm

**Tabelle 14: Gruppe B: Messwerte der Dermis gluteal (eigene Tabelle)**

## Gruppe C

Bei den Feten ließen sich die kleinsten Werte abmessen. Durchschnittlich beträgt die Dicke der Dermis 1,44 mm. Die minimale Dicke beträgt 1,03 mm und die maximale Dicke 2,29 mm.

<b>Durchschnittliche Dermisdicke Hals</b>	1,44 mm
Minimum	1,03 mm
Maximum	2,29 mm

**Tabelle 15: Gruppe C: Messwerte der Dermis Hals (eigene Tabelle)**

Gluteal zeigten sich in dieser Gruppe geringere Werte als am Hals. Die durchschnittliche Dicke der Dermis beträgt 1,20 mm. Das Minimum 0,59 mm und das Maximum 1,48 mm.

<b>Durchschnittliche Dermis-Dicke gluteal</b>	1,20 mm
Minimum	0,59 mm
Maximum	1,48 mm

**Tabelle 16: Gruppe C: Messwerte der Dermis gluteal (eigene Tabelle)**

### **3.4 Korrelation AE und Alter**

Die Berechnung, ob das Alter der ProbandenInnen mit der Ausprägung der AE in Zusammenhang steht, ergab eine stark positive Korrelation. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,89. Das bedeutet, dass mit höherem Alter auch die Dicke der AE zunimmt.

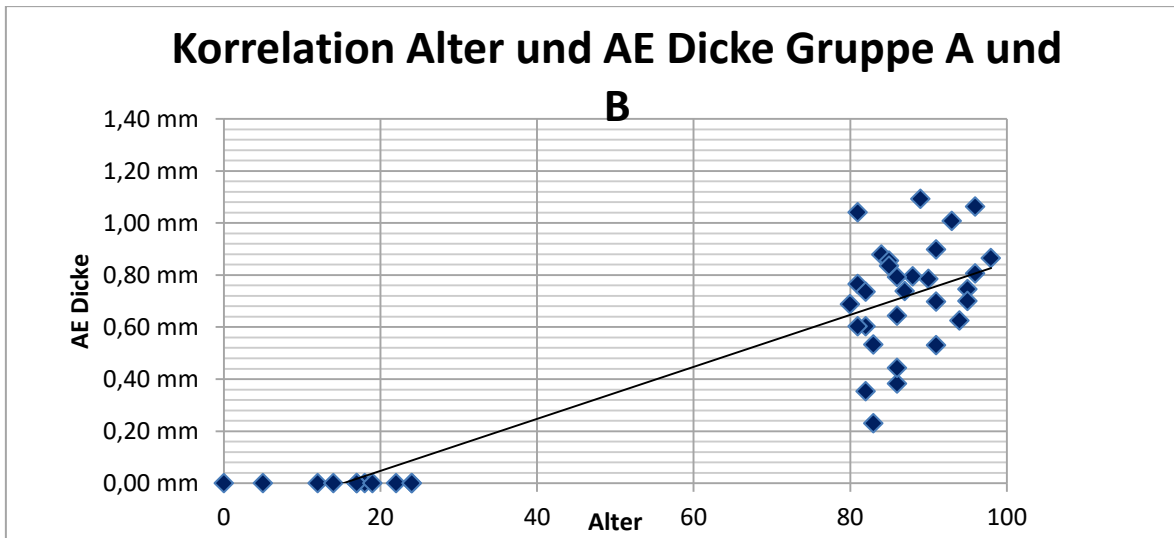


Abbildung 52: Korrelation von Alter und AE Dicke (eigene Grafik)

Wird nur der Datensatz der Gruppe B herangezogen, zeigt sich ebenso eine positive Korrelation. Der errechnete Korrelationskoeffizient beträgt 0,33.

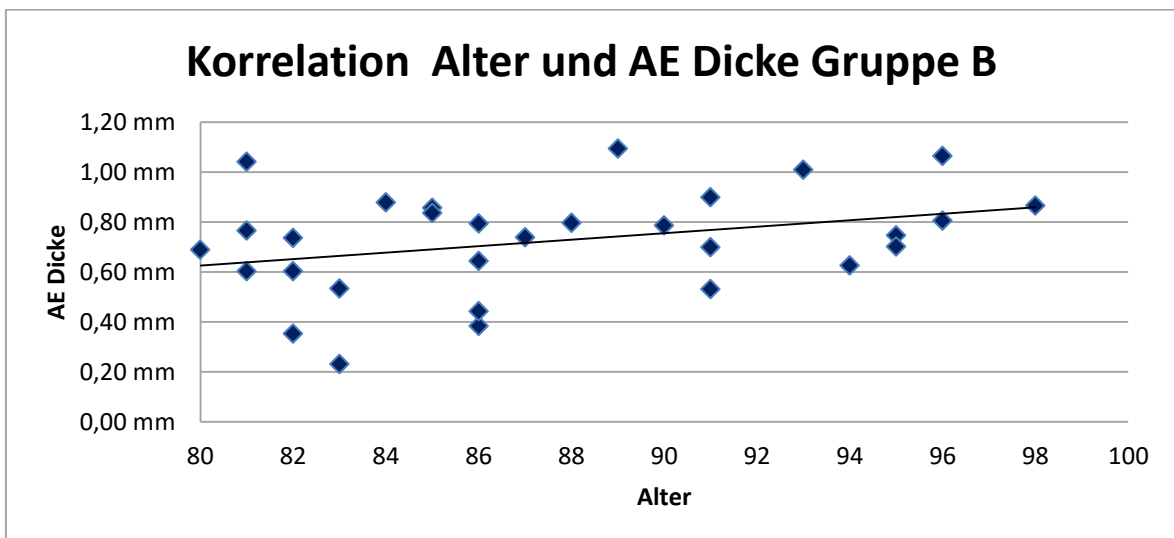


Abbildung 53: Korrelation von Alter und AE Dicke mit den Daten aus Gruppe B (eigene Grafik)

### 3.5 Korrelation AE Dicke und Dermisdicke

Die Korrelation zwischen der Ausprägung der AE und der Dermisdicke wurde einerseits mit dem gesamten Datensatz und den Daten von Gruppe B berechnet.

Der Korrelationskoeffizient des Gesamtdatensatzes beträgt 0,38. Dies bedeutet eine positive Korrelation zwischen AE und Dermisdicke. Je breiter die AE, umso breiter ist auch die Dermis.

Der Korrelationskoeffizient wurde des Weiteren auch innerhalb der Gruppe B errechnet. Innerhalb der Gruppe der Gleichaltrigen ergaben die Berechnungen nur eine schwach positive Korrelation zwischen Ausprägung der AE und Dermisdicke. Der Koeffizient beträgt 0,08.

### **3.6 Statistischer Signifikanztest**

Es wurde berechnet, ob die AE innerhalb von Gruppe B am Hals statistisch signifikant stärker ausgeprägt ist, als gluteal. Dafür wurde ein zweiseitiger T-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Dieser ergab einen Wert von  $2,12 * 10^{-17}$ . Das bedeutet, dass bei einem Signifikanzniveau von  $\leq 5\%$  oder  $p \leq 0,05$ , die AE am Hals der über 80-jährigen ProbandenInnen signifikant breiter als im Glutealbereich ist.

Der statistische Signifikanztest wurde zusätzlich zwischen den beiden Variablen Alter und Dicke der AE durchgeführt. Dafür wurde wieder ein zweiseitiger T-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Die Berechnung ergab einen p Wert von  $2,50 * 10^{-16}$ . Das bedeutet, dass PatientenInnen mit einer stark ausgeprägten AE signifikant älter sind, als Personen ohne messbare AE.

<b>AE Hals und gluteal</b>	p-Wert = $2,12 * 10^{-17}$
<b>Alter und AE</b>	p-Wert = $2,50 * 10^{-16}$

**Tabelle 17: Darstellung der berechneten p-Werte (eigene Tabelle)**

### 3.7 Ermittlung des AE Scores

Zur Ermittlung des neuen AE-Scores wurden zu Beginn die gemessenen Minimalwerte und Maximalwerte der Aktinischen Elastose detektiert.

<b>Minimum AE</b>	0,01 mm
<b>Maximum AE</b>	1,09 mm

Tabelle 18: Gemessener Minimalwert und Maximalwert der AE (eigene Tabelle)

Einteilung nach Dickenmessung:

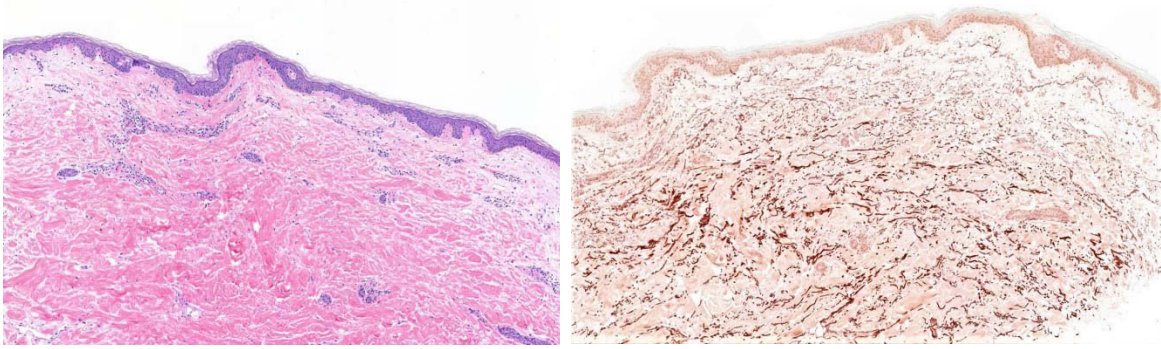
<b>Grad 0</b>	keine Veränderungen, keine AE messbar
<b>Grad 1</b>	0,01 – 0,25 mm
<b>Grad 2</b>	0,26 – 0,50 mm
<b>Grad 3</b>	0,51 – 0,75 mm
<b>Grad 4</b>	0,76 - ∞

Tabelle 19: Einteilung der Grade nach Dickenmessung (eigene Tabelle)

Dieser Score soll die Beurteilung der AE objektivieren und auch erleichtern. Eine Abschätzung der Ausprägung ist ohne Messokular für den Betrachter beinahe unmöglich, da sich die Größenverhältnisse in einem sehr kleinen Maßstab befinden.

Als Bezeichnung dieses neuen AE-Scores wird ein Akronym aus den wesentlichen ProtagonistInnen dieser klinischen Studie (Riegler, Kopera, Mannweiler) „RiKoMa-Score“ vorgeschlagen.

### Grad 1:

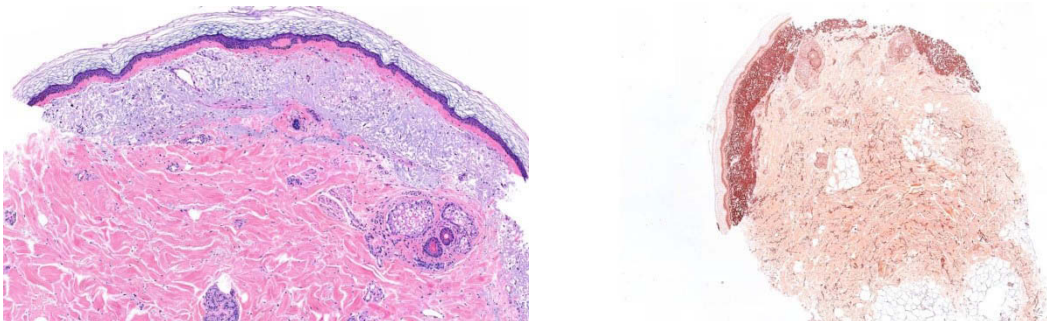


**Abbildung 54: Grad 1 einer AE von 0,09 mm  
in HE (eigenes Foto)**

**Abbildung 55: Grad 1 einer AE von 0,09 mm  
in EvG (eigenes Foto)**

Abbildung 54 und Abbildung 55 zeigt Grad 1 einer AE. Subepidermal lässt sich eine Ablassung der dermalen Fasern erkennen. In der EvG werden bereits vermehrt diffuse dunkelbraune Fasern sichtbar. Die Breite der Veränderung beträgt 0,09 mm.

### Grad 2:

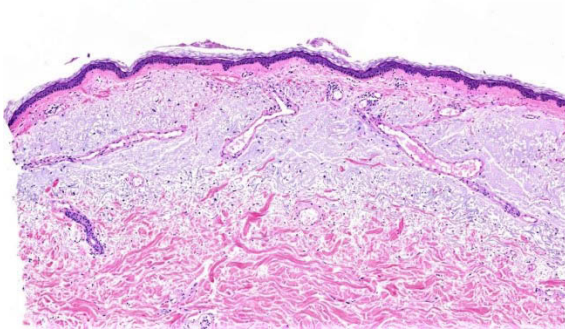


**Abbildung 56: Grad 2 einer AE von 0,38 mm  
in HE (eigenes Foto)**

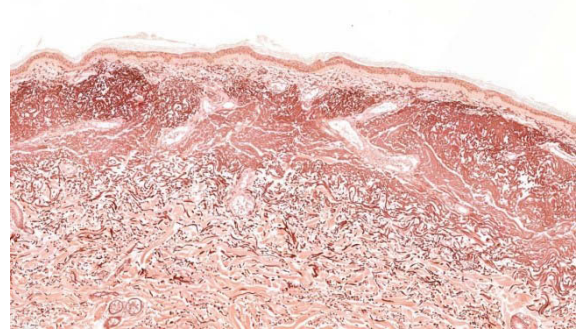
**Abbildung 57: Grad 2 einer AE von 0,38 mm  
in EvG (eigenes Foto)**

Bei Grad 2 ist die AE schon deutlich sichtbar. In HE stellt sie sich als subepidermale hellblaue bis graue Masse dar. In EvG ist die AE dunkelbraun gefärbt und gut abgrenzbar. Die Breite der AE beträgt in dieser Probe 0,38 mm.

### Grad 3:



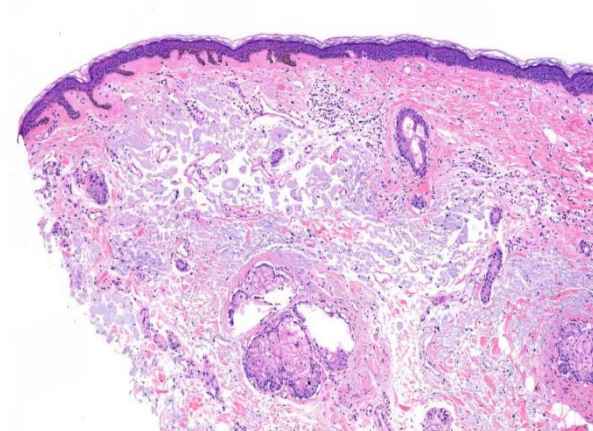
**Abbildung 58: Grad 3 einer AE von 0,69 mm  
in HE (eigenes Foto)**



**Abbildung 59: Grad 3 einer AE von 0,69 mm  
in EvG (eigenes Foto)**

In Grad 3 ist die AE gut abgrenzbar von den nicht geschädigten elastischen Fasern. Sie ist jedoch im Vergleich zu Grad 2 breiter. Gemessen wurde im abgebildeten Präparat eine Breite von 0,69 mm.

### Grad 4:



**Abbildung 60: Grad 4 einer AE von 1,03 mm  
in HE (eigenes Foto)**



**Abbildung 61: Grad 4 einer AE von 1,03 mm  
in EvG (eigenes Foto)**

In Grad 4 zeigt sich die AE als hellblau-graue Masse, die beinahe die komplette Dermis durchzieht. Es wurde im abgebildeten Präparat eine Breite von 1,03 mm gemessen.

Bei der gemessenen AE in der Gruppe B am Hals wurden folgende Grade ermittelt:

RIKOMA Grad	Anzahl	Prozent (%)
Grad 1	1	3,33 %
Grad 2	3	9,99 %
Grad 3	12	40,00 %
Grad 4	14	46,66 %

**Tabelle 20: Prozentuelle Verteilung der detektierten Grade in Gruppe B am Hals**

**(eigene Tabelle)**

In der Studienpopulation der über 80-Jährigen wiesen 46,66 % Ausprägungsgrad 4, 40 % Grad 3, 9,99 % Grad 2 und 3,33 % Grad 1 auf.

## 4 Diskussion

In unserer Versuchsanordnung wurden lichtexponierte Hautareale (Hals) mit nicht-lichtexponierten Arealen (gluteal) bei jungen, unter 25-jährigen, und alten, über 80-jährigen, Probanden verglichen. Die statistische Auswertung der Messungen an den Präparaten zeigt, dass es einen großen Unterschied der AE im Bereich des lichtexponierten Halses und der nicht-lichtexponierten Glutealregion gibt. Der statistische Signifikanzwert liegt bei  $2,12 \cdot 10^{-17}$  und zeigt, dass die chronische Einwirkung von UV-Licht die Verklumpung der Elastischen Fasern verstärkt und es somit kein Zufall ist, dass lichtexponierte Hautareale eine ausgeprägtere AE aufweisen. In Gruppe B (über 80 Jahre) konnte gluteal zwar gar keine bandförmige AE nachgewiesen werden, in einigen Fällen aber eine geringe, diffuse Verteilung von verklumpten elastischen Fasern über die gesamte Dicke der Dermis verteilt, was wir als altersentsprechende, der intrinsischen Hautalterung zuzuschreibende „senile Elastose“ interpretieren.

Insgesamt beweisen die Ergebnisse, dass in nicht UV-Licht exponierter Haut die Degeneration der elastischen Fasern nicht stattfindet. Auf Basis dieser Ergebnisse kann angenommen werden, dass die AE auch in lichtexponierten Hautarealen mit geeignetem UV-Schutz verhindert werden kann. Wie bereits im theoretischen Teil dieser Arbeit erörtert, ist dabei ein adäquater Hautschutz mit Sonnenschutzcremes, Bekleidung und maßvollem Aufenthalt in der Sonne besonders wichtig. Außerdem können, nach der in dieser Diplomarbeit durchgeführten Recherche, Schäden durch UV-Strahlen auch mit anderen präventiven Maßnahmen wie z.B. entsprechender Lebensstilführung, oraler Einnahme oder lokaler Anwendung von Antioxidantien verhindert bzw. gemildert werden. (5) Wurden keine präventiven Maßnahmen getroffen, so besteht die Möglichkeit zur therapeutischen Intervention und somit zur Verbesserung des klinischen Erscheinungsbildes der AE. Bis zu einem gewissen Grad kann durch interventionelle Maßnahmen wie chemische Peelings, medizinisches Needling oder fraktionelle Laserlichtanwendungen eine Hautoberflächenrekonstruktion (Resurfacing) erreicht werden. Die AE kann aber nicht mehr vollständig rückgängig gemacht werden. (5)

Die Studie zeigt, dass in der Gruppe der unter 25-jährigen noch keine aktinischen Schäden der Haut vorhanden sind. Der wichtigste Grund dafür ist, dass die junge

Haut im Laufe ihres Lebens noch weniger UV-Strahlung ausgesetzt war als die über 80-Jährigen. Ab welchem Alter eine irreversible AE auftritt kann diese Studie nicht aufzeigen, denn es fehlen Hautproben aus der Altersklasse von 25-80 Jahren.

Anhand der vorliegenden Resultate stellt sich aber die Frage, ab welchem Alter die Regenerations- und Reparaturkapazitäten der Haut verbraucht sind und aktinische Schäden irreversibel auftreten und mikroskopisch sichtbar werden. Es kann hier keine Aussage gemacht werden, ab wann adäquater UV-Schutz sinnvoll ist. Weitere klinische Studien die auch eine Vergleichsgruppe im Alter von 25-80 Jahren miteinbeziehen, könnten herausfinden ab welchem Alter irreversible AE auftritt und damit festlegen ab welchem Alter definitiv UV-Schutzmaßnahmen sinnvoll wären um AE zu verhindern.

Eine Vergleichsgruppe im Alter von 25 bis 80 Jahren ist zusätzlich von Interesse, da festgestellt werden könnte, ob die Ausprägung der AE kontinuierlich zunimmt oder nicht.

Die Entwicklung des neuen Scores zur Beurteilung der AE trägt wesentlich dazu bei, objektivere Ergebnisse zu erlangen. Nach Kligman wurde die AE nach der optischen Erscheinung der Fasern in Grade eingeteilt. (78) Diese Graduierung ist sehr subjektiv und kann von jeweiligen BetrachternInnen unterschiedlich eingeschätzt werden. Mit dem neuen Score, der die Schichtdicke der AE misst, ist die Zuordnung zum jeweiligen Grad nicht allein von der Einschätzung eines BetrachtersIn abhängig, sondern kann von anderen nachvollzogen werden und stellt daher eine objektivere Methode dar. Als Bezeichnung dieses neuen AE-Scores wird ein Akronym aus den wesentlichen ProtagonistInnen dieser klinischen Studie (Riegler, Kopera, Mannweiler) „RiKoMa-Score“ vorgeschlagen.

Es muss festgehalten werden, dass bei dieser Studie die Anzahl der Proben, vor allem im Bereich der unter 25-Jährigen, relativ gering war. Um eine noch genauere Aussage zum Ausprägungsgrad der AE zu machen, ist es notwendig eine größere Studienpopulation zu generieren. Dafür muss eine längere Studiendauer eingeplant werden. Im Rahmen der in dieser Diplomarbeit

durchgeführten Studie, konnten innerhalb von 16 Monaten 45 ProbandInnen rekrutiert werden.

Außerdem wäre es von Interesse Informationen über den Lebensstil und den Umgang mit UV-Licht der StudienteilnehmerInnen zu erheben, da besonders der Lebensstil und der Beruf wesentlich zur Ausprägung der AE beitragen. Vor allem Personen, welche viel Zeit in der Sonne verbracht haben z.B. in der Landwirtschaft tätige Menschen, konnten so nicht erfasst werden und damit konnte auch kein Vergleich zu z.B. anderen Berufsgruppen gemacht werden. Da diese Informationen in dieser Studie nicht miterhoben wurden, können somit keine Zusammenhänge und Unterschiede erschlossen werden.

In Folgestudien an lebenden ProbandenInnen könnten diese Daten erhoben werden und damit noch aussagekräftiger sein. Darüber hinaus sollte die von uns implementierte Graduierung der AE mit klinischen Bildern und oberflächentopografischen Messungen in Bezug auf Faltenbildung und Ledrigkeit der Haut korreliert werden.

Österreich besitzt ein liberales Obduktionsgesetz. Im Vergleich zu anderen Ländern, werden in Österreich sehr häufig Obduktionen durchgeführt. Das stellt besonders für die Forschung viele Möglichkeiten dar. Durch diese gesetzliche Gegebenheit war es möglich die Studie zur UV-Licht getriggerten AE an Verstorbenen durchzuführen.

Abschließend kann gesagt werden, dass der Schutz vor UV-Strahlen einen großen präventiven Stellenwert einnimmt, um Hautalterungserscheinungen wie Falten und Runzeln, welche durch AE verstärkt werden, und andere UV-getriggerte Hauterkrankungen zu verhindern. Die Studie beweist, dass lichtgeschützte Haut von der Degeneration der elastischen Fasern nicht bzw. nur in verschwindendem Ausmaß betroffen ist. Die Literaturrecherche zeigte außerdem, dass jeglicher Schutz vor UV-Licht die Regenerationsfähigkeit der Haut verbessern, sowie die AE und andere Degenerationserscheinungen der Haut verhindern kann.

Trotz der negativen Effekte von UV-Strahlung, die in dieser Diplomarbeit ausführlich behandelt worden sind, darf nicht auf die positiven Auswirkungen

vergessen werden. Die Sonnenstrahlen wirken sich positiv auf unsere Stimmung und unser Wohlbefinden aus und sind entscheidend für die Bildung von Vitamin D. Jedoch tragen konsequenter täglicher UV-Schutz und ein maßvoller Umgang mit Sonnenexposition vom Kindesalter an wesentlich zur Erhaltung eines jugendlichen Erscheinungsbildes bei, indem sie die AE hinauszögern und darüber hinaus die Entstehung von Präkanzerosen und Hautkrebs minimieren.

Alterungsprozesse gehören zum Leben, jedoch können ästhetisch störende Veränderungen an der Haut durch präventive Maßnahmen verhindert bzw. hinausgezögert werden, sodass der Satz den die französische Schauspielerin Brigitte Bardot einst dazu sagte, bei entsprechendem Verhalten obsolet werden könnte:

*„Ich bin stolz auf meine Falten. Sie sind das Leben in meinem Gesicht.“*

Brigitte Bardot



**Abbildung 62: Brigitte Bardot 1960 (82)**



**Abbildung 63: Brigitte Bardot 2018 (83)**

## 5 Literaturverzeichnis

1. Tschirge U, Grüber-Hrcan A. Ästhetik des Alters. [Internet]. Der alte Körper zwischen Jugendlichkeitsideal und Alterswirklichkeit. 1999 [zitiert 23. Juni 2017]. Verfügbar unter: <http://www.aesthetik-des-alters.de/web/html/start.html>
2. Gordon JRS, Brieva JC. Unilateral Dermatoheliosis. N Engl J Med. 19. April 2012;366(16):e25.
3. P.Altmeyer - Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Umweltmedizin. Elastoidosis cutanea nodularis et cystica [Internet]. [zitiert 23. Juni 2017]. Verfügbar unter: <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/artikel?id=1124>
4. Nachrichtenfernsehen n-tv. Schützt Glas vor Sonnenbrand? [Internet]. [zitiert 23. Juni 2017]. Verfügbar unter: <http://www.n-tv.de/wissen/frageantwort/Schuetzt-Glas-vor-Sonnenbrand-article10936406.html>
5. Krutmann J, Diepgen T, Billmann-Krutmann C. Hautalterung: Grundlagen - Prävention - Therapie. 2. Aufl. Heidelberg: Springer; 2008.
6. P.Altmeyer - Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Umweltmedizin. Hautalterung [Internet]. [zitiert 25. Juni 2017]. Verfügbar unter: <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/artikel?id=14453>
7. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies R-M. Skin ageing: Skin ageing. J Eur Acad Dermatol Venereol. August 2011;25(8):873–84.
8. Lexikon der Neurowissenschaft. Reaktive Sauerstoffspezies [Internet]. [zitiert 25. Juni 2017]. Verfügbar unter: <http://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/reaktive-sauerstoffspezies/10787>
9. Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Allergologie. Transkriptionsfaktoren [Internet]. [zitiert 30. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/allergologie/transkriptionsfaktoren-15618>

10. Blackburn EH, Epel E. Die Entschlüsselung des Alterns: der Telomer-Effekt. Deutsche Erstausgabe, 1. Auflage. München: Mosaik; 2017.
11. Wikipedia - Die freie Enzyklopädie. Reaktive Sauerstoffspezies. In 2017. Verfügbar unter: [https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Reaktive\\_Sauerstoffspezies&oldid=161643773](https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Reaktive_Sauerstoffspezies&oldid=161643773)
12. Prof. Dr. Wallace D. C. Mitochondrien-DNA, Altern und Krankheit [Internet]. [zitiert 30. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.spektrum.de/magazin/mitochondrien-dna-altern-und-krankheit/824167>
13. Kopera D. Schönheit beginnt an der Haut [Internet]. [zitiert 9. März 2018]. Verfügbar unter: <http://docplayer.org/17335265-Schoenheit-beginnt-an-der-haut.html>
14. Calderone DC, Fenske NA. The clinical spectrum of actinic elastosis. J Am Acad Dermatol. Juni 1995;32(6):1016–24.
15. Mekkes JR. Cutis rhomboidalis nuchae [Internet]. [zitiert 9. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ctxt/CutisRhomboidalisNuchae.htm>
16. Kligman AM. Early Destructive Effect of Sunlight on Human Skin. JAMA J Am Med Assoc. 29. Dezember 1969;210(13):2377–80.
17. Sellheyer K. Pathogenesis of solar elastosis: synthesis or degradation? J Cutan Pathol. Februar 2003;30(2):123–7.
18. Stanford DG, Georgouras KE, Killingsworth M. Raimer's bands: case report with a review of solar elastosis. Acta Derm Venereol. September 1995;75(5):372–4.
19. Chen YQ, Bernstein EF, Tamai K, Shepley KJ, Resnik KS, Zhang H u. i., u. a. Enhanced Elastin and Fibrillin Gene Expression in Chronically Photodamaged Skin. J Invest Dermatol. August 1994;103(2):182–6.

20. Imayama S, Nakamura K, Takeuchi M, Hori Y, Takema Y, Sakaino Y, u. a. Ultraviolet-B irradiation deforms the configuration of elastic fibers during the induction of actinic elastosis in rats. *J Dermatol Sci.* 1994;7(1):32–8.
21. Saarialho-Kere U, Kerkelä E, Jeskanen L, Ranki A, Vaalamo M, Hasan T, u. a. Accumulation of Matrilysin (MMP-7) and Macrophage Metalloelastase (MMP-12) in Actinic Damage. *J Invest Dermatol.* Oktober 1999;113(4):664–72.
22. Udkoff J, Cohen P. A report of 10 individuals with weathering nodules and review of the literature. *Indian J Dermatol.* 2016;61(4):433.
23. Dávila FM. Elastotic nodules of the ears | *Dermpedia* [Internet]. [zitiert 9. März 2018]. Verfügbar unter: <http://www.dermpedia.org/dermpedia-textbook/elastotic-nodules-ears>
24. Ragaz A, Ackerman AB. Is actinic granuloma a specific condition? *Am J Dermatopathol.* 1979;1(1):43–50.
25. Stein JA, Fangman B, Strober B. Actinic granuloma. *Dermatol Online J* [Internet]. 2007 [zitiert 9. März 2018];13(1). Verfügbar unter: <https://escholarship.org/uc/item/440579jf>
26. Kiyohara T, Kumakiri M, Kouraba S. Solar elastotic bands in a Japanese man. *J Am Acad Dermatol.* Dezember 2003;49(6):1193–5.
27. *Dermatology Atlas* | *Minars Dermatology* [Internet]. [zitiert 9. März 2018]. Verfügbar unter: <http://www.minarsdermatology.com/for-dermatologists-dermatology-atlas.html?albumid=5385129679390570625&photoid=5387238688301111746>
28. *Dermatologie - Altmeyers Enzyklopädie. Kolloidmiliun* [Internet]. [zitiert 15. August 2017]. Verfügbar unter: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/kolloidmiliun-2151>
29. Wittal RA, Georgouras KE, Baird PJ, Cleary EG, Henderson M. Unilateral facial actinic elastotic plaque--a new clinical variant of actinic elastosis. *Australas J Dermatol.* 1989;30(1):15–22.

30. WELT D. UV-Strahlung: Acht gefährliche Irrtümer über Sonnenbaden. 19. Juni 2012 [zitiert 9. März 2018]; Verfügbar unter: <https://www.welt.de/gesundheit/article106630788/Acht-gefaehrliche-Irrtuemer-ueber-Sonnenbaden.html>
31. E.W. Breitbart. S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs [Internet]. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2014 [zitiert 9. März 2018]. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-052OLk\\_Pr%C3%A4vention\\_von\\_Hautkrebs\\_2014-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-052OLk_Pr%C3%A4vention_von_Hautkrebs_2014-04.pdf)
32. Sawyer. Understanding UVA and UVB [Internet]. [zitiert 15. Juni 2018]. Verfügbar unter: <https://international.sawyer.com/understanding-uva-uvb/>
33. Zelenko M. Wieviel Sonnencreme muss man auftragen? | kurier.at [Internet]. [zitiert 18. Juni 2018]. Verfügbar unter: <https://kurier.at/style/wieviel-sonnencreme-muss-man-auftragen/203.498.650>
34. Don't Get Burned! Summer Sun Safety Tips [Internet]. CDC Center for Disease Control and Prevention; [zitiert 9. März 2018]. Verfügbar unter: [https://www.cdc.gov/media/subtopic/matte/pdf/summer\\_burned.pdf](https://www.cdc.gov/media/subtopic/matte/pdf/summer_burned.pdf)
35. M.Weber, K.Schulmeister. Report - Sonnenschutzmittel für die Haut [Internet]. Austrian Research Centers, AUVA; [zitiert 9. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.auva.at/cdscontent/load?contentid=10008.542613&version=1445523333>
36. UV STANDARD 801 | Textiler UV-Schutz [Internet]. [zitiert 18. Juni 2018]. Verfügbar unter: [http://www.uvstandard801.com/de/uv\\_standard\\_801/textile\\_uv\\_protection/textile\\_uv\\_protection\\_1.html](http://www.uvstandard801.com/de/uv_standard_801/textile_uv_protection/textile_uv_protection_1.html)
37. Qualität sichtbar gemacht und erklärt | Presseinformation [Internet]. 2011 [zitiert 18. Juni 2018]. Verfügbar unter: [https://www.hohenstein.de/de/inline/pressrelease\\_11264.xhtml?excludeld=11264](https://www.hohenstein.de/de/inline/pressrelease_11264.xhtml?excludeld=11264)

38. Lim HW, Draelos ZK, Herausgeber. Clinical guide to sunscreens and photoprotection. New York: Informa Healthcare; 2009. (Basic and clinical dermatology).
39. Skotarczak K, Osmola-Mańkowska A, Lodyga M, Polańska A, Mazur M, Adamski Z. Photoprotection: facts and controversies. Eur Rev Med Pharmacol Sci. Jänner 2015;19(1):98–112.
40. EU Kommission. Empfehlung der Kommission über die Wirksamkeit von Sonnenschutzmittel und diesbezügliche Herstellerangaben. In Brüssel: Amtsblatt der Europäischen Kommission; 2006.
41. Ramos S, Homem V, Alves A, Santos L. Advances in analytical methods and occurrence of organic UV-filters in the environment — A review. Sci Total Environ. September 2015;526:278–311.
42. Nohynek GJ, Schaefer H. Benefit and Risk of Organic Ultraviolet Filters. Regul Toxicol Pharmacol. Juni 2001;33(3):285–99.
43. Yarosh DB, Canning MT, Teicher D, Brown DA. After sun reversal of DNA damage: enhancing skin repair. Mutat Res Mol Mech Mutagen. 1. April 2005;571(1–2):57–64.
44. Yarosh D, Klein J, O'Connor A, Hawk J, Rafal E, Wolf P. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study. Xeroderma Pigmentosum Study Group. Lancet Lond Engl. 24. März 2001;357(9260):926–9.
45. Verschooten L, Claerhout S, Van Laethem A, Agostinis P, Garmyn M. New Strategies of Photoprotection. Photochem Photobiol [Internet]. 2006; Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1562/2006-04-27-IR-884>
46. Schaefer I, Augustin M, Spehr C, Reusch M, Kornek T. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany - analysis of multisource data. J Eur Acad Dermatol Venereol. März 2014;28(3):309–13.

47. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe HH, Moch H, Herausgeber. Pathologie: mit rund 150 Tabellen ; [Plus im Web, mediscript]. 5., vollständig überarbeitete Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012.
48. Green A, Williams G, Nèale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, u. a. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *The Lancet*. August 1999;354(9180):723–9.
49. Zentrum für Krebsregisterdaten. Malignes Melanom der Haut [Internet]. [zitiert 14. März 2018]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_node.html)
50. McDaniel D, Farris P, Valacchi G. Atmospheric skin aging-Contributors and inhibitors. *J Cosmet Dermatol*. April 2018;17(2):124–37.
51. Psiram. Antioxidantien [Internet]. [zitiert 18. Juni 2018]. Verfügbar unter: <https://www.psim.com/de/index.php/Antioxidantien>
52. Pandel R, Poljšak B, Godic A, Dahmane R. Skin Photoaging and the Role of Antioxidants in Its Prevention. *ISRN Dermatol*. 2013;2013:1–11.
53. Poljsak B, Dahmane R, Godic A. Skin and antioxidants. *J Cosmet Laser Ther*. April 2013;15(2):107–13.
54. Masaki H. Role of antioxidants in the skin: Anti-aging effects. *J Dermatol Sci*. Mai 2010;58(2):85–90.
55. Afaq F, Mukhtar H. Photochemoprevention by Botanical Antioxidants. *Skin Pharmacol Physiol*. 2002;15(5):297–306.
56. Stahl W, Sies H. Photoprotection by dietary carotenoids: Concept, mechanisms, evidence and future development. *Mol Nutr Food Res*. Februar 2012;56(2):287–95.
57. WELT.de. Hautkrebs: Tee und Pillen wirken besser als Sonnencreme [Internet]. [zitiert 23. April 2018]. Verfügbar unter:

<https://www.welt.de/gesundheit/article8387833/Tee-und-Pillen-wirken-besser-als-Sonnencreme.html>

58. Tominaga K, Hongo N, Karato M, Yamashita E. Cosmetic benefits of astaxanthin on humans subjects. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(1):43–7.
59. Adil MD, Kaiser P, Satti NK, Zargar AM, Vishwakarma RA, Tasduq SA. Effect of *Emblica officinalis* (fruit) against UVB-induced photo-aging in human skin fibroblasts. *J Ethnopharmacol.* Oktober 2010;132(1):109–14.
60. Wang H-MD, Chen C-C, Huynh P, Chang J-S. Exploring the potential of using algae in cosmetics. *Bioresour Technol.* Mai 2015;184:355–62.
61. Draelos ZD. Aging skin: The role of diet: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* November 2013;31(6):701–6.
62. Clatici VG, Racoceanu D, Dalle C, Voicu C, Tomas-Aragones L, Marron SE, u. a. Perceived Age and Life Style. The Specific Contributions of Seven Factors Involved in Health and Beauty. *Maedica.* September 2017;12(3):191–201.
63. Oyetakin-White P, Suggs A, Koo B, Matsui MS, Yarosh D, Cooper KD, u. a. Does poor sleep quality affect skin ageing? *Clin Exp Dermatol.* Jänner 2015;40(1):17–22.
64. Dunn JH, Koo J. Psychological Stress and skin aging: a review of possible mechanisms and potential therapies. *Dermatol Online J [Internet].* 15. Juni 2013;19(6). Verfügbar unter: <https://escholarship.org/uc/item/3j0766hs#main>
65. Okada HC, Alleyne B, Varghai K, Kinder K, Guyuron B. Facial Changes Caused by Smoking: A Comparison between Smoking and Nonsmoking Identical Twins. *Plast Reconstr Surg.* November 2013;132(5):1085–92.
66. Smoker's Lines Dermal Filler Treatment in Mumbai, India [Internet]. *Bodyz Wellness.* [zitiert 17. April 2018]. Verfügbar unter: <http://www.bodyzwellness.com/skin-procedures/dermal-fillers/smokers-lines.html>

67. Guyuron B, Rowe DJ, Weinfeld AB, Eshraghi Y, Fathi A, Lamphongsai S. Factors Contributing to the Facial Aging of Identical Twins: *Plast Reconstr Surg.* April 2009;123(4):1321–31.
68. Borsch J. Anti-Age-Kosmetik: Ewige Jugend dank Hightech-Cremes? [Internet]. [zitiert 18. April 2018]. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/03/14/ewige-jugend-dank-high-tech-cremes>
69. Neill US. Skin care in the aging female: myths and truths. *J Clin Invest.* 1. Februar 2012;122(2):473–7.
70. Gesellschaft für Dermatokosmetik. Dermatokosmetika gegen Hautalterung [Internet]. 2017 [zitiert 18. April 2018]. Verfügbar unter: [http://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2017/GD\\_LL\\_Dermokosmetika\\_gegen\\_Hautalterung\\_13.03.2017.pdf](http://www.gd-online.de/german/veranstalt/images2017/GD_LL_Dermokosmetika_gegen_Hautalterung_13.03.2017.pdf)
71. Šuca H, Zajček R, Vodsoň Z. MICRONEEDLING - A FORM OF COLLAGEN INDUCTION THERAPY - OUR FIRST EXPERIENCES. *Acta Chir Plast.* 2017;59(1):33–6.
72. Sasaki GH. Micro-Needling Depth Penetration, Presence of Pigment Particles, and Fluorescein-Stained Platelets: Clinical Usage for Aesthetic Concerns. *Aesthet Surg J.* Jänner 2017;37(1):71–83.
73. Walberg Cosmetics. Dermaroller [Internet]. [zitiert 5. Juni 2018]. Verfügbar unter: <https://walberg-cosmetics.com/>
74. Facelift Rhytidectomy. Botox Before And After - Crows Feet Photo [Internet]. [zitiert 15. Juni 2018]. Verfügbar unter: <http://facelift-rhytidectomy.com/botox-face-lift-before-and-after-photos/botox-before-and-after-crows-feet-photo-1/>
75. Lee SY, Park K-H, Choi J-W, Kwon J-K, Lee DR, Shin MS, u. a. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded, and split-face clinical study on LED phototherapy for skin rejuvenation: Clinical, profilometric, histologic, ultrastructural, and biochemical evaluations and comparison of three different treatment settings. *J Photochem Photobiol B.* Juli 2007;88(1):51–67.

76. Plastic surgery and rejuvenation center. Fraxel Laser Resurfacing [Internet]. [zitiert 26. Mai 2018]. Verfügbar unter: <https://www.seattleface.com/service/non-surgical/laser-treatments/fraxel-laser-resurfacing>
77. Axmann D, Berger A, Herausgeber. Kopf und Hals: mit 14 Tabellen. 1. Aufl. Bd. 2. Berlin: Springer; 2005.
78. DocCheck Shop. Biopsie-Hautstanze [Internet]. [zitiert 26. Juni 2018]. Verfügbar unter: <https://www.doccheckshop.at/at/Praxis/Instrumente/Sonstige-Instrumente/Biopsie-Hautstanze.html>
79. Junqueira LCU, Mayerhofer A, Herausgeber. Histologie: mit 500 Abbildungen in 618 Einzeldarstellungen und 17 Tabellen. 6., neu übers., überarb. und aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer Medizin; 2005. (Springer-Lehrbuch).
80. Aescht E. Romeis mikroskopische Technik. 18. Auflage. Heidelberg: Spektrum, Akademischer Verlag; 2010.
81. Universität Wien. Messokulare [Internet]. [zitiert 5. Juni 2018]. Verfügbar unter: [https://www.univie.ac.at/mikroskopie/1\\_grundlagen/mikroskop/okular/6\\_messokulare.htm](https://www.univie.ac.at/mikroskopie/1_grundlagen/mikroskop/okular/6_messokulare.htm)
82. Bigitte Bardot: Vom Filmstar zur Tierschützerin - SPIEGEL ONLINE [Internet]. [zitiert 27. August 2018]. Verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/spiegel/bigitte-bardot-vom-filmstar-zur-tierschuetzerin-a-1197388.html>
83. Brigitte Bardot wirft Schauspielerinnen bei #MeToo Scheinheiligkeit vor - SPIEGEL ONLINE [Internet]. [zitiert 27. August 2018]. Verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/panorama/gesellschaft/brigitte-bardot-wirft-schauspielerinnen-bei-metoo-scheinheiligkeit-vor-a-1188474.html>



Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz  
ethikkommission@medunigraz.at  
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

**VOTUM**  
gültig bis 20.03.2018

**EK-Nummer:** 29-236 ex 16/17  
**Studientitel:** age-related evaluation of uv-induced actinic elastosis  
**Prüfer:** Univ. Prof. Dr. Daisy Kopera  
Univ. Klinik für Dermatologie  
**Sponsor:** Medizinische Universität Graz  
**Ansprechpartner:** Univ. Prof. Dr. Daisy Kopera, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 2  
**CRO:** -  
**Antragsteller:** Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie  
**Ansprechpartner:** Prof. Dr. med. Univ. Daisy Kopera, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 8

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 03.02.2017 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

**Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.**

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben:

- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 20. März 2017

Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas  
Vorsitzender

Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak  
Stv. Vorsitzender

**Achtung:** Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!