

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Hautalterung: Quantifizierung und klinische Konsequenzen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gábor Dobos

aus Budapest

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung	4
Titel	4
Autor	4
Abstrakt.....	4
Abstract.....	5
1. Einführung.....	6
2. Zielsetzung.....	9
3. Methodik	10
3.1. Systematische Übersichtsarbeit der klinischen Hautalterungsskalen	10
3.2. Zusammenhang von Hautrauheit und –Mikrotopographie mit dem chronologischen Alter	10
3.3. Zusammenhang zwischen klinischen und biophysikalischen Parameter mit dem chronologischen Alter	10
3.4. Änderungen der Hautrauheit und-Elastizität bei Immobilität.....	11
4. Ergebnisse	12
4.1. Systematische Übersichtsarbeit der klinischen Hautalterungsskalen	12
4.2. Zusammenhang von Hautrauheit und –Mikrotopographie mit dem chronologischen Alter	12
4.3. Zusammenhang zwischen klinischen und biophysikalischen Parametern mit dem chronologischen Alter	12
4.4. Änderungen der Hautrauheit, -Elastizität und-Rigidität bei Immobilität.....	13
5. Diskussion.....	14
6. Schlussfolgerungen	17
Literaturverzeichnis	18
Anteilerklärung.....	19
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....	20
Lebenslauf	25
Publikationsliste.....	27
Eidesstattliche Versicherung	29
Danksagung	30

Zusammenfassung

Titel

Hautalterung: Quantifizierung und klinische Konsequenzen

Autor

Gábor Dobos

Abstrakt

Einleitung: Die Alterung der Haut führt zu morphologischen und funktionellen Veränderungen, die zahlreiche alters-assoziierte dermatologische Erkrankungen begünstigen. Wie diese Veränderungen miteinander zusammenhängen und letztendlich zu klinisch relevanten Problemen führen (z.B. Dekubitus), ist bislang unzureichend erforscht. Für die klinische Forschung und Praxis ist die valide Quantifizierung der Hautalterung ebenfalls essentiell.

Methodik: Es wurde eine systematische Übersichtsarbeit über klinische Hautalterungsskalen erstellt und die Messeigenschaften der Skalen bewertet. In einer sekundären Datenanalyse und einer klinischen Studie wurden Zusammenhänge zwischen biophysikalischen und klinischen Eigenschaften der Haut und dem Alter untersucht. In einer weiteren klinischen Studie wurden Hautrauheit, Elastizität und Festigkeit an Prädilektionsstellen der Dekubitus an gesunden Probandinnen vor und nach einer simulierten Immobilität gemessen und miteinander verglichen.

Ergebnisse: Es wurden 111 klinische Hautalterungsskalen aus 52 Publikationen in die Übersichtsarbeit eingeschlossen. Viele Skalen quantifizieren ähnliche Aspekte der Hautalterung und nur für wenige liegt empirische Evidenz über die Reliabilität und Validität vor. Die meisten biophysikalischen und klinischen Eigenschaften waren mit dem chronologischen Alter assoziiert. Die Hautrauheit, -elastizität und -festigkeit der Dekubitusprädilektionsstellen veränderte sich in unterschiedlichem Ausmaß nach länger dauernder Immobilität.

Schlussfolgerungen: Empfehlungen für die Verwendung von klinischen Hautalterungsskalen können nur mit Vorsicht ausgesprochen werden. Die Entwicklung neuer Skalen sollte gerechtfertigt sein und bereits bestehende Instrumente sollten weiter untersucht und optimiert werden. Das chronologische Alter scheint den größten

Einfluss auf biophysikalische und klinische Eigenschaften extrinsisch gealterter Gesichtshaut zu haben. Änderungen der Hautelastizität, Falten und Farbe scheinen durch extrinsische Faktoren verursacht zu sein. Nach Phasen der Immobilität treten strukturelle Änderungen an Prädilektionsstellen für Dekubitus auf. Die Pathogenese von Dekubitus an Fersen und im Sakralbereich sowie in oberflächlichen und tieferen Schichten der Haut ist unterschiedlich.

Abstract

Introduction: Ageing is leading to structural and functional changes in the skin, which leads to a higher susceptibility to the development age-related skin diseases, e.g. pressure ulcers (PUs). However, it is not known how these changes are interrelated and whether they have a clinical relevance. Accurate and error free measurements are a prerequisite for clinical practice and research to quantify skin ageing.

Methods: A systematic review of clinical skin ageing scales was conducted and the reliability and validity of these scales was appraised. We analysed the relationship of biophysical parameters and clinical traits with the chronological age and with each other in a secondary data analysis and a clinical study. Changes in skin roughness, elasticity and stiffness were measured at the PU predilection sites in a second study before and after a simulated immobility in healthy elderly volunteers.

Results: We included 111 clinical scales from 52 publications. Many scales quantify similar traits of skin ageing, however there is limited evidence supporting their measurement properties. Most of the biophysical parameters and clinical scores were associated with the chronological age. Skin roughness, elasticity and stiffness showed changes to different extent on the PU predilection sites after immobility.

Conclusion: Recommendations for the use of specific skin ageing scales can be made with caution. The development of new scales should be justified, existing ones should be further investigated and optimised. Chronological age seems to have the most important influence on biophysical and clinical properties of extrinsically aged facial skin. Immobility causes structural skin changes at the PU predilection sites. The pathogenesis of PUs at the heels and sacrum as well as in the superficial and deeper skin layers is different.

1. Einführung

Seit den 1950er Jahren sind die durchschnittliche Lebenserwartung der Weltbevölkerung und der damit einhergehende Anteil der älteren Menschen rasant angestiegen. Vor allem in Europa und Deutschland führen die Lebenserwartung und eine seit Jahren geringe Geburtenrate zu einem erheblichen demographischen Umbau der Gesellschaft. Im Jahr 2009 war ein Fünftel der deutschen Bevölkerung über 65 Jahre alt. Der Anteil der über 85 Jährigen wird von heute 2% im Jahr 2060 auf 9% ansteigen (1). Die allgemeine Zunahme von Gesundheit, Produktivität und Lebenszufriedenheit mit höherer Lebenserwartung geht gleichzeitig mit einem Anstieg alters-assoziiertes und häufig chronischer Erkrankungen einher.

Die Haut ist eine Barriere zwischen dem Körperinnern und der Außenwelt. Deshalb ist sie im Vergleich mit anderen Organen mehreren schädlichen Einflüssen ausgesetzt, die die Alterungsprozesse modifizieren oder beschleunigen können. Einflussfaktoren auf die Hautalterung können als intrinsisch und extrinsisch klassifiziert werden. Die intrinsische Hautalterung scheint vor allem genetisch determiniert zu sein, wobei die extrinsische Hautalterung vor allem durch Umwelteinflüsse wie UV- und Wärmestrahlung verursacht wird („Lichtschaden“). Rauchen, Medikamente oder mechanischer Stress (z.B. mimische Aktivität) stellen weitere Ursachen der extrinsischen Hautalterung dar (2). Die intrinsisch gealterte Haut ist blass und weist feine Falten und eine erhöhte Rauheit (3) auf, während die extrinsische Hautalterung zu Pigmentstörungen und Auftreten von tieferen Falten führt (2, 4). Die Einflüsse der intrinsischen Hautalterungsprozesse auf klinische Konsequenzen sind bislang wenig untersucht.

Die Alterung der Epidermis spielt eine besonders wichtige Rolle für das Aussehen und die mechanischen Eigenschaften der Haut. Eine Vielzahl von klinischen Studien verwendete das Hautrelief oder die Hautrauheit als Parameter zur Bewertung der Trockenheit, Irritation, der Alterung oder zur Bewertung korrekativer (Anti-ageing) Maßnahmen. Die Mikrotopographie der Haut kann in verschiedene Größenordnungen eingeteilt werden, von makroskopisch zu mikroskopisch (5): Falten, primäre- und sekundäre Linien, zwischenzelluläre Linien und die Beschaffenheit der einzelnen Zelloberflächen. Falten oder Furchen können schwer voneinander getrennt werden. Sie sind parallel angeordnete sichtbare Wellen der Hautoberfläche, die als Folge von Stress, Gravitation und vor allem der extrinsischen Hautalterung entstehen. Hautlinien können in primäre und sekundäre Linien unterteilt werden und bilden ein Netzwerk-

artige Struktur der Hautoberfläche und umschließen kleine drei-, vier und fünfeckige Hautfelder, sogenannte Polygone. Diese werden unter 5-10-facher Vergrößerung gut sichtbar und ihre Zahl pro mm² (number of closed polygons, NCP) nimmt mit dem Alter ab (5). Interzelluläre Linien sowie die Beschaffenheit der oberflächigsten Keratinozyten können nur mikroskopisch dargestellt werden. Häufig wird die Hautbeschaffenheit mittels klinischer Skalen oder unterschiedlicher Gerätemessungen, z.B. optischer Verfahren, wie das Visioscan (Courage & Khazaka Electronics GmbH, Köln, Deutschland) beurteilt und mittels der DIN/ISO Rauheitsparameter Rz, Rmax und Ra beschrieben.

Vorwiegend durch extrinsische Hautalterung ändert sich die Struktur der Dermis und verleiht der Haut dadurch andere mechanische Eigenschaften. Durch die Akkumulation von Kollagenkreuzbindungen und elastischen Materialien und der verminderten Kollagenproduktion der Fibrozyten (6) an sonnenexponierten Stellen verliert die Haut ihre natürliche Elastizität, sie wird viskotischer und fester. Das begünstigt zum einen die Entstehung der Falten zum anderen führt es zu einer verminderten Widerstand physikalischen Noxen wie Stress entgegen (4, 6). Die Hautalterung ist mit einem gehäuften Auftreten von Hautkrankheiten verbunden. Eine typische altersassoziierte Erkrankung ist der Dekubitus. Ein Dekubitus ist eine lokal begrenzte Schädigung der Haut und/oder des darunterliegenden Gewebes, in der Regel über knöchernen Vorsprüngen, infolge von Druck oder von Druck in Kombination mit Scherkräften. Es gibt eine Reihe weiterer Faktoren, welche tatsächlich oder mutmaßlich mit Dekubitus assoziiert sind, deren Bedeutung aber noch zu klären ist. Diese ernsthafte Haut- und Gewebeschädigung hat trotz möglicher Präventionsmöglichkeiten eine hohe Prävalenz (7). Eine Abnahme der Hautelastizität (8), die Verflachung der Dermoepidermalen Junktionszone sowie eine verminderte Perfusion und verlangsamte Regenerationsprozesse (6) stellen besondere Dekubitusrisikofaktoren dar. Welche Rolle die Hautrauheit, die Elastizität der Haut und Unterhaut bei der Entstehung von Dekubitus spielen, ist bislang nicht ausreichend untersucht.

Zur Beurteilung der Hautalterung stehen unterschiedliche klinische Skalen und instrumentelle Methoden zur Verfügung. Während klinische Skalen vorwiegend visuelle Aspekte beschreiben, können instrumentelle Methoden einzelne biophysikalische Eigenschaften, wie z.B. die Farbe, Barrierefunktion, Rauheit und Elastizität der Haut messen (2). Die vor kurzem vorgestellte Core Outcome Measures in Effectiveness

Trials (COMET) Initiative unterstützt die Förderung von akkuraten, fehlerfreien, relevanten und vergleichbaren Parametern in der Evidenz-basierten Medizin (9). Die Messeigenschaften von klinischen Instrumenten können in Reliabilität, Validität und Responsiveness unterteilt werden (10). Die Reliabilität beschreibt in wie fern das klinische Instrument zwischen unterschiedlichen Ausprägungen in einer reproduzierbaren Weise und fehlerfrei unterscheiden kann. Test-retest Reliabilität und Messfehler sind die am häufigsten verwendeten Parameter um die Reliabilität zu beschreiben. Die Validität eines Instruments gibt an zu welchem Ausmaß das Instrument die Eigenschaft widerspiegelt, die gemessen werden sollte.

Klinische Skalen sind weit verbreitet zur Beurteilung der Hautalterung. Ähnlich, wie bei Krankheiten dienen diese zur Beurteilung der Haut in Querschnittstudien und zur Einschätzung der Behandlungserfolge bei (kosmetischen) Interventionen. Bisher wurde eine unüberschaubare Vielzahl von klinischen Skalen zur Einstufung der Hautalterung publiziert. Sie messen unterschiedliche Erscheinungen, wie z.B. Falten, das Hängen der Haut (Sagging) oder Pigmentstörungen. Dies führt zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit von klinischen Studien, da nicht bekannt ist welche die „besten“ Skalen sind.

2. Zielsetzung

Ziel dieser Promotion war es

1. eine systematische Übersicht klinischer Hautalterungsskalen zu erstellen und deren testtheoretische Gütekriterien zu bewerten,
2. mögliche Zusammenhänge zwischen klinisch sichtbaren Strukturen der Haut mit instrumentell messbaren Rauheitsparametern zu untersuchen,
3. Zusammenhänge zwischen biophysikalischen Parametern und klinischer Phänomene der Hautalterung zu beschreiben, und
4. die Auswirkungen von länger andauernder Immobilität auf die Hautstruktur- und Funktion zu untersuchen

3. Methodik

Die Promotion besteht aus vier Teilprojekten: einer systematischen Literaturübersichtsarbeit, einer sekundären Datenanalyse, und zwei explorativen Studien.

3.1. Systematische Übersichtsarbeit der klinischen Hautalterungsskalen

Die systematische Übersichtsarbeit erfolgte nach dem im Vorfeld publiziertem Reviewprotokoll. Die eingeschlossenen Hautalterungsskalen wurden auf deren Reliabilität und Validität untersucht und mit der COSMIN Checkliste (10) und einem daraus abgeleiteten Instrument bewertet.

3.2. Zusammenhang von Hautrauheit und Mikrotopographie mit dem chronologischen Alter

Ziel der sekundären Datenanalyse war es an standardisierten Makroaufnahmen der Haut von 38 Probanden unterschiedlicher Altersklassen die Zahl der geschlossenen Poligone pro mm² (NCP) mit der Hautrauheit (DIN/ISO Parameter Ra, Rz, Rmax) zu vergleichen. Die NCP wurde von drei unabhängigen Untersuchern ermittelt. An den gleichen Aufnahmen erfolgte die Computer-gestützte Berechnung der Rauheit mit dem Gerät und Software von Courage & Khazaka Electronic GmbH, Köln. Zur Bewertung der Reliabilität der NCP-Ermittlung wurden Intraklassenkorrelationseffizienten (ICC) berechnet und Zusammenhänge mit Rauheitsparametern und dem Alter wurden mit bivariaten Korrelationsanalysen dargestellt.

3.3. Zusammenhang zwischen klinischen und biophysikalischen Parametern mit dem chronologischen Alter

Im Rahmen einer explorativen Querschnittstudie wurden nach schriftlicher Einwilligung biophysikalische Messungen an den Wangen von 24 gesunden weiblichen Probanden aus drei unterschiedlichen Altersklassen durchgeführt. Auf standardisierten Fotoaufnahmen wurden klinische Eigenschaften mit Hautalterungsskalen bewertet. Die Messungen umfassten transepidermalen Wasserverlust (TEWL), Stratum Corneum Hydratation (SCH), pH, Rauheit (Rz, Rmax), Elastizität (Extensibilität, residuale Hautdeformation, biologische Elastizität) und Hautfarbe (L*, a*, b*). Die Messungen wurden mit den Geräten von Courage & Khazaka Electronic GmbH, Köln, Deutschland

und Konica Minolta Sensing Inc., Japan. Es wurden bi- und multivariate Zusammenhänge zwischen den Parametern und klinischen Scores berechnet.

3.4. Änderungen der Hautrauheit, Elastizität und Festigkeit bei Immobilität

In einer explorativen Studie wurde an zwanzig hautgesunden älteren Probandinnen, nach ihrer schriftlichen Einwilligung, eine Immobilität unter klinischen Umständen simuliert. Dazu wurden sie gebeten zunächst 90, dann 150 Minuten in Rückenlage auf einer Standardkrankenhausmatratze zu verbringen ohne die Position zu ändern. Vor und nach dieser Simulation wurde die Hautrauheit und Elastizität an drei typischen Prädilektionsstellen für Dekubitus (Ferse, Sakralbereich, Rücken) gemessen und mittels Repeated measures-ANOVA-Statistik miteinander verglichen. In einer Subgruppe von Probandinnen wurden die Hautmessungen durch eine Ultraschallelastographie ergänzt. Als Parameter diente die Scherwellengeschwindigkeit (Shear-Wave-Velocity) in den oberflächlichen und tieferen Hautschichten. Die Messungen erfolgten mit den Geräten von Courage & Khazaka Electronic GmbH, Köln, Deutschland und Siemens AG Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland.

Die Studien wurden nach der aktuellen Fassung der Helsinki Deklaration im Klinischen Studienzentrum für Haut und Haarforschung durchgeführt. Die statistischen Auswertungen erfolgten in SPSS Ver. 20 (IBM SPSS Statistics).

4. Ergebnisse

4.1. Systematische Übersichtsarbeit der klinischen Hautalterungsskalen

Es wurden 130 Studien über klinische Hautalterungsskalen gefunden, davon berichteten jedoch nur 52 über die Validität oder Reliabilität der untersuchten Skalen. Die angewendete Methodik zur Untersuchung der testtheoretischen Gütekriterien dieser Skalen wurde bei dreißig Studien als mindestens „gut“ bewertet. Die Reliabilität wurde bei zweiundzwanzig Skalen berichtet, davon zeigten 19 hohe Werte. Empirische Evidenz zur Stützung der Validität wurde für 15 Skalen gefunden. Die Mehrheit der Hautalterungsskalen waren für die Bewertung des Gesichts entwickelt worden. Die klinischen Skalen decken eine oder mehrere unterschiedliche Aspekte der Hautalterung ab, wie z.B. Falten bestimmter Regionen, Sagging oder Pigmentstörungen. Viele Skalen messen ähnliche Aspekte. Es wurden z.B. 15 Instrumente zur Messung der Krähenfüße identifiziert. In Kontrast zu ihrer Vielzahl gibt es nur begrenzte Evidenz über die Messeigenschaften der klinischen Hautalterungsskalen. (11)

4.2. Zusammenhang von Hautrauheit und Mikrotopographie mit dem chronologischen Alter

Das Durchschnittsalter der vierzehn teilnehmenden Kinder war 3,6 Jahre, bei den zwölf jüngeren und zwölf älteren Erwachsenen 32,9 und 68,3 Jahre. 42,9% der Probanden waren männlich. Die mittlere NCP war 3,1 (SD 1,1) bei Kindern, 1,0 (SD 0,7) bei den jüngeren Erwachsenen und 1,0 (SD 0,9) bei den älteren Erwachsenen. Die NCP war mit dem Alter negativ korreliert, während die Rauheitsparameter positiv mit dem Alter assoziiert waren. Es gab keine Zusammenhänge zwischen NCP und Hautrauheit. (12)

4.3. Zusammenhang zwischen klinischen und biophysikalischen Parametern mit dem chronologischen Alter

Es wurden jeweils acht Probandinnen im Alter von 30 bis 40, 50 bis 60 und 70 bis 80 Jahren in die Studie eingeschlossen. Die biophysikalischen Parameter zur Messung der Rauheit, Hautfarbe und Elastizität waren mit dem chronologischen Alter und untereinander assoziiert (z.B. die Rauheitsparameter R_z und R_{max} $r = 0,981$), während Parameter der Hautbarrierefunktion keine Zusammenhänge mit anderen Eigenschaften aufwiesen. Die Zusammenhänge zwischen Alter und den klinischen Scores waren am höchsten, z.B. Faltenscore und Alter $r = 0,901$. Nach statistischer Adjustierung auf das chronologische Alter waren kaum Zusammenhänge nachweisbar, z.B. zwischen dem

Gelbanteil (b^*) und der klinischen Hautalterung, $\beta = 0,302$, $R^2 = 0,859$, oder der Elastizität (residuale Hautdeformation) und dem klinischen Zeichen Sagging (13).

4.4. Änderungen der Hautrauheit, Elastizität und Festigkeit bei Immobilität

Zwanzig freiwillige Probandinnen mit einem durchschnittlichen Alter von 69,9 Jahren und einem BMI von $24,9 \text{ kg/m}^2$ nahmen an dieser Studie teil, an neun von Ihnen wurden zusätzlich Ultraschallmessungen durchgeführt. Die Hautrauheit nahm nach einer simulierten Immobilität an den Fersen ab, veränderte sich jedoch am Rücken und in der Sakralregion nicht. Die strukturelle Elastizität und die elastische Deformation erhöhte sich an allen untersuchten Körperstellen, diese Änderungen waren am Sakrum und der Ferse ($p \leq 0.01$) signifikant. Die residuale Hautdeformation nahm an allen Körperstellen zu. Änderungen über die Zeit waren am Sakrum (32,0%) und am oberen Rücken (20,6%) statistisch signifikant. Die strukturelle „biologische“ Elastizität der Haut nahm am Rücken nach der Belastung signifikant ab ($p = 0,001$), blieb aber an der Ferse stabil. Alle Veränderungen gingen nach Ende der Liegephasen auf ihre Ausgangswerte zurück (14).

Die mittleren Scherwellengeschwindigkeiten waren in der Fersenhaut am höchsten (2,7 m/s) und am Rücken am niedrigsten (1,9 m/s). Das heißt, dass die Haut der Ferse am festesten war. Auch die Festigkeit der subkutanen Gewebe war an der Ferse am höchsten (2,7 m/s) und am Rücken am niedrigsten (1,3 m/s). Nach 150 Minuten Immobilität stieg die Scherwellengeschwindigkeit an allen oberflächlichen Körperstellen, z.B. an den Fersen auf 2,9 m/s, was auf eine Zunahme der Festigkeit hindeutet. In den tieferen Hautschichten sank die Scherwellengeschwindigkeit an den Fersen und Sakralbereich (am letzteren von 1,8 m/s auf 1,2 m/s), was eine verminderte Festigkeit hindeutet. Die Abnahme der Festigkeit des subkutanen Gewebes war an der Ferse und im Sakralbereich am größten, blieb jedoch am Rücken unverändert (15).

5. Diskussion

In den Teilprojekten dieser Promotionsarbeit wurde die Hautalterung aus mehreren Perspektiven, von der kosmetischen Erscheinung bis zu klinischen Konsequenzen untersucht.

In der systematischen Übersichtsarbeit (Teilprojekt 1) wurden über einhundert klinische Skalen zur Bewertung der Hautalterung identifiziert, aber nur weniger als die Hälfte wiesen Evidenz über ihre testtheoretische Gütekriterien auf. Die Mehrheit dieser Skalen fokussierte auf altersbedingte Änderungen im Gesicht. Hautalterung ist jedoch ein Ganzkörperphänomen und hat auch an anderen Körperstellen klinische Relevanz. Die Hautalterungsskalen zielten auf die Messung unterschiedlicher Konstrukte, wie Falten, Pigmentstörungen oder auch komplexere Erscheinungen wie Hautalterung oder Lichtschaden ab. Die meisten Skalen wurden entwickelt um nur einen Aspekt zu messen. Die Interpretation der Konstrukte kann jedoch subjektiv sein, deshalb sind präzise Definitionen des Konstrukts und Beschreibungen möglicher Abstufungen notwendig. Die Messung der Falten, oder Sagging alleine, scheint z.B. nicht ausreichend zu sein um das komplexe Phänomen „Hautalterung“ widerzuspiegeln. Sagging z.B. kann auch durch Fettatrophie verursacht sein. Multidimensionale Skalen, die gleichzeitig mehrere Aspekte messen, scheinen das komplexe Phänomen Hautalterung besser zu reflektieren und hatten höhere Validität und Reliabilität. Das sollte in der Planung von zukünftigen Studien berücksichtigt werden. Es wurde kein Instrument identifiziert, das zur Selbsteinschätzung entwickelt wurde. Während die Mehrheit der Studien die Reproduzierbarkeit der Scores untersuchten war nur die Minderheit dieser Skalen durch Evidenz der Validität unterstützt. Etwa zwei Drittel der Studien waren eingeschränkt verwertbar aufgrund methodologischer Mängel. Die Hauptmängel waren kleine Stichproben oder inadäquate statistische Methoden. Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Qualität der Studien und dem Publikationsdatum. Trotz der vielen klinischen Skalen können nur vorsichtige Empfehlungen zu ihrer Verwendung ausgesprochen werden. Neben der Hautalterung im Gesicht sollten auch andere Körperregionen mehr Beachtung finden. Bislang publizierte Skalen sollten weiter auf ihre testtheoretischen Gütekriterien untersucht werden.

Als klinische Bewertung der Hautrauheit wurde im Teilprojekt 2 die NCP untersucht. Die Quantifizierung der NCP ergab ICC-Werte über 0,90, was auf eine hohe Reliabilität der Methode hindeutet. In dieser sekundären Datenanalyse wurde die altersabhängige Abnahme der NCP bestätigt. Die Änderung der NCP im Alter könnte

durch eine Heterogenität der Zellgröße in der Epidermis, durch die Verflachung der dermoepidermalen Junktionszone oder durch den Umbau der Kollagenstruktur erklärt werden (6). Die Rauheitsparameter, unter anderem Ra und Rz, waren positiv mit dem Alter assoziiert, ähnlich wie bereits beschrieben (3). Es wurden kein Zusammenhang zwischen der NCP und der Rauheitsparameter gefunden. Dies deutet darauf hin, dass die Mikrotopographie und die Rauheit der Haut unterschiedliche Maßstäbe haben. Die gemessene Rauheit wird von kleineren Strukturen beeinflusst. Hautschuppung kann ebenfalls zur gemessenen Rauheit beitragen. Somit kann der Parameter NCP als unabhängiger und reproduzierbarer Wert ergänzend zu den bereits etablierten Hautoberflächenparametern verwendet werden, um das Hautalter zu messen.

Neben der Rauheit wurden in Teilprojekt 3 weitere biophysikalische Parameter in Kombination mit klinischen Skalen im Gesicht gesunder Probanden erhoben. Die Mehrzahl der Messungen war mit dem chronologischen Alter assoziiert, zum Beispiel die klinische Bewertung der Falten $r = 0,901$ und residuale Hautdeformation auf der rechten Wange $r = 0,604$, ähnlich wie bereits beschrieben (3, 4, 8). Viele Eigenschaften zeigten auch Assoziationen untereinander, wie z.B. die Rauheitsparameter Rz und Rmax $r = 0,981$ auf der rechten Wange. Der starke Zusammenhang zwischen den klinischen Scores untereinander wurde erstmalig gezeigt und lässt sich damit erklären, dass „Hautalterung“ ein zusammengesetztes Konstrukt einzelner Aspekte wie z.B. Sagging und Falten ist. Nach statistischer Adjustierung auf das chronologische Alter blieben nur 16% der Assoziationen bestehen. Das deutet darauf hin, dass die Mehrzahl der Hautveränderungen im Gesicht trotz lebenslanger UV-Exposition mit dem chronologischen Alter erklärt werden können. Die Verteilung der Zusammenhänge vor und nach statistischer Adjustierung war auf beiden Gesichtshälften vergleichbar, was auf die interne Validität der Studie hindeutet. Der Gelbanteil (b^*) konnte die klinische Hautalterung und Faltenbildung unabhängig vom Alter vorhersagen. Möglicherweise wird dies vor allem durch die extrinsisch bedingte Ablagerung von elastotischen Materialien verursacht. Die Hautelastizität (residuale Hautdeformation) und das Sagging scheinen unabhängig vom Alter durch jeweils den anderen Parameter vorhergesagt werden zu können. Mit anderen Worten führt der Verlust an Elastizität zum klinisch sichtbaren Hängen der Haut, unabhängig vom Alter.

Die Rauheits- und Elastizitätswerte der Haut waren in der Immobilitätssimulationsstudie am Ausgangspunkt vergleichbar mit vorherigen Studien (3, 8). Die Änderungen der Mikrotopographie waren an den Fersen am größten, wo die

Rauheit nach den Liegephasen deutlich abnahm. Die Regionen am Rücken zeigten keine Änderungen. Die Abnahme der Rauheit deutet auf eine größere Kontaktoberfläche zwischen der Haut und den darunter liegenden Textilien hin. Dies könnte Auswirkungen auf die lokal auftretenden Reibungs- und Scherkräfte haben. Die Haut der Fersen zeigte auch die höchsten Festigkeitswerte. Die untersuchten Areale verhielten sich ähnlich bezüglich ihrer Rigidität und Elastizität nach der Immobilität. Die strukturelle Extensibilität und die elastische Deformation der Haut nahmen bei Belastung bis zu 16% zu. Änderungen der residualen Hautdeformation waren am oberen Rücken ausgeprägt. Unterschiede im Verhalten der Haut an den Körperstellen deuten auf unterschiedliche pathogenetische Prozesse in der Dekubitusentstehung hin.

Ergebnisse dieser Studie wurden durch Messergebnisse der Elastographie gestützt. Ausgangswerte der Scherwellengeschwindigkeit in den oberflächlichen Hautschichten waren, ähnlich zu den Festigkeitswerten, an den Fersen am höchsten. Diese Werte nahmen nach der Immobilität am Rücken zu, die Druck ausgesetzt waren. Die ähnliche Richtung der Änderungen beider Studien stärkt die Aussagekraft der Ergebnisse und betont die Validität der Messverfahren der Elastizitätsmessung und der Elastographie. Tiefere Hautschichten hingegen scheinen am Sakrum und an der Ferse weicher zu werden, was zurzeit nicht erklärt werden kann. Auch bei diesen Messungen wurde ein unterschiedliches Verhalten der Haut an den Prädilektionsstellen gezeigt. Es wurde ein Unterschied im Verhalten der oberflächlichen und der tieferen Hautschichten beobachtet. Die Entstehung der oberflächlichen und der tiefen Decubitus scheinen sich zu unterscheiden.

6. Schlussfolgerungen

Das Konzept „Hautalterung“ hat bislang keine einheitliche Definition. Publierte klinische Skalen messen in der Mehrheit nur einzelne isolierte Erscheinungen. Multidimensionale Skalen widerspiegeln die Komplexität der Hautalterung besser. Trotz der großen Auswahl an Skalen kann kein „bestes“ Instrument empfohlen werden. Selbsteinschätzungen der Patienten sollten mehr Beachtung finden. In Zukunft sollte die Entwicklung neuer Skalen gerechtfertigt werden. Diese sollten auf andere, bislang nicht beschriebene Hauteigenschaften, nichtkaukasische Hauttypen oder andere Körperstellen fokussieren und sollten präzise Definitionen verwenden.

Es wurde die Zahl der geschlossenen Polygone (NCP) als möglicher neuer Parameter zur Beschreibung der Hautmikrotopographie vorgestellt. Die NCP könnte zukünftig klinisch oder in Studien zur Beschreibung der Hautoberflächenstruktur als Ergänzung neben der Rauheit genutzt werden.

Der chronologische Alter hat den größten Einfluss auf die meisten biophysikalischen und klinischen Eigenschaften der Haut. Nach statistischer Adjustierung auf dem Alter verblieben nur vereinzelte Assoziationen zwischen diesen Parameter. Unabhängig vom Alter bestehen Zusammenhänge zwischen Hautfarbe, Elastizität und klinischen Eigenschaften, die eher durch extrinsische Faktoren zu erklären sind.

Änderungen der biophysikalischen Hauteigenschaften nach einer simulierten Immobilität deuten auf Unterschiede in der Pathogenese der Dekubitus hin an den Fersen und anderen Prädilektionsstellen sowie in tiefen und oberflächlichen Hautschichten. Es wird die Entwicklung von lokalisationsspezifischen Präventiven Maßnahmen empfohlen. Die Beeinflussung der Hautrauheit und -elastizität können mögliche neue Zielpunkte für die Prävention von Druckgeschwüren sein. Zur Früherkennung von möglichen Schäden können die Messung der Hautelastizität und der Scherwellengeschwindigkeit nützlich sein.

Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Im Blickpunkt: Ältere Menschen in Deutschland und der EU. Wiesbaden, Deutschland: Statistisches Bundesamt; 2011.
2. Elsner P, Fluhr JW, Gehring W, Kerscher MJ, Krutmann J, Lademann J, et al. Anti-aging data and support claims-consensus statement. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(Suppl 3):S1-32.
3. De Paepe K, Lagarde JM, Gall Y, Roseeuw D, Rogiers V. Microrelief of the skin using a light transmission method. *Arch Dermatol Res.* 2000;292(10):500-10.
4. Vierkötter A, Ranft U, Krämer U, Sugiri D, Reimann V, Krutmann J. The SCINEXA: a novel, validated score to simultaneously assess and differentiate between intrinsic and extrinsic skin ageing. *J Dermatol Sci.* 2009;53(3):207-11.
5. Hashimoto K. New methods for surface ultrastructure: Comparative studies of scanning electron microscopy, transmission electron microscopy and replica method. *Int J Dermatol.* 1974;13(6):357-81.
6. Yaar M, Gilchrist BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol.* 2007;157(5):874-87.
7. National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel, Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevention and treatment of pressure ulcers: Clinical practice guideline. Perth, Australia: Cambridge Media; 2014.
8. Luebberding S, Krueger N, Kerscher M. Mechanical properties of human skin in vivo: a comparative evaluation in 300 men and women. *Skin Res Technol.* 2014;20(2):127-35.
9. Williamson P, Clarke M. The COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials) Initiative: Its Role in Improving Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;13(5):ED000041.
10. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res.* 2010;19(4):539-49.
11. Dobos G, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Evaluation of skin ageing: a systematic review of clinical scales. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1249-61.
12. Trojahn C, Dobos G, Schario M, Ludriksone L, Blume-Peytavi U, Kottner J. Relation between skin micro-topography, roughness, and skin age. *Skin Res Technol.* 2015;21(1):69-75.
13. Trojahn C, Dobos G, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Characterizing facial skin ageing in humans: disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena. *Biomed Res Int.* 2015;2015:318586.
14. Dobos G, Gefen A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Weight-bearing-induced changes in the microtopography and structural stiffness of human skin in vivo following immobility periods. *Wound Repair Regen.* 2015;23(1):37-43.
15. Schäfer G, Dobos G, Lünemann L, Blume-Peytavi U, Fischer T, Kottner J. Using ultrasound elastography to monitor human soft tissue behaviour during prolonged loading: A clinical explorative study. *J Tissue Viability.* 2015;pii: S0965-206X(15):00054-6.

Anteilserklärung

Gábor Dobos hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. Dobos G, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Evaluation of skin ageing: a systematic review of clinical scales. *Br J Dermatol.* 2015 May;172(5):1249-61.

Beitrag im Einzelnem: Mitwirkung bei der Entwicklung des Reviewprotokolls, Einreichung und ständige Aktualisierung des Prospero-Protokolls, selbstständige Literatursuche, kritische Bewertung der klinischen Skalen, Mitwirkung bei der Darstellung der Studienergebnisse, Diskussionsleitung mit Koautoren, Federführung beim Schreiben, Einreichen und der Revision des Manuskriptes.

2. Trojahn C, Dobos G, Schario M, Ludriksone L, Blume-Peytavi U, Kottner J. Relation between skin micro-topography, roughness, and skin age. *Skin Res Technol.* 2015 Feb;21(1):69-75.

Beitrag im Einzelnem: Mitwirkung bei der Entwicklung des wissenschaftlichen Konzepts, Durchführung der Studie, selbstständige Literatursuche, statistische Auswertung, Interpretation der Ergebnisse, Mitwirkung bei der Darstellung der Studienergebnisse, Diskussionsleitung mit Koautoren, Federführung beim Schreiben, Einreichen und der Revision des Manuskriptes.

3. Trojahn C, Dobos G, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Characterizing facial skin ageing in humans: disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena. *Biomed Res Int.* 2015;2015:318586.

Beitrag im Einzelnem: Mitwirkung bei der Entwicklung des wissenschaftlichen Konzepts, Durchführung der Studie inkl. Rekrutierung und Messungen, Dateneingabe, selbstständige Literatursuche, Mitwirkung bei der statistischen Auswertung und der Darstellung der Studienergebnisse, Federführung beim Schreiben des Manuskriptes, Einreichen und der Revision des Manuskriptes.

4. Dobos G, Gefen A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Weight-bearing-induced changes in the microtopography and structural stiffness of human skin in vivo following immobility periods. *Wound Repair Regen.* 2015 Jan-Feb;23(1):37-43.

Beitrag im Einzelnem: Mitwirkung bei der Entwicklung des wissenschaftlichen Konzepts. Selbstständige Literatursuche, Durchführung der Studie inkl. Rekrutierung, Messung, Dateneingabe, Mitwirkung bei der statistischen Auswertung und der Darstellung der Studienergebnisse, Diskussionsleitung mit Koautoren, Erstellung des Manuskriptes, Einreichen und Revision.

5. Schäfer G, Dobos G, Lünemann L, Blume-Peytavi U, Fischer T, Kottner J. Using ultrasound elastography to monitor human soft tissue behaviour during prolonged loading: A clinical explorative study. *J Tissue Viability.* 2015 Jun 26. pii: S0965-206X(15)00054-6.

Beitrag im Einzelnem: Mitwirkung bei der Entwicklung des wissenschaftlichen Konzepts, Durchführung der Studie inkl. Rekrutierung, Messung, Dateneingabe, Mitwirkung bei der Literatursuche, Anfertigung einiger Textabschnitte. Mitarbeit bei der Korrektur.

Priv.-Doz. Dr. rer. cur. Jan Kottner
Betreuender Hochschullehrer

Gábor Dobos
Doktorand

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

1. Dobos G, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Evaluation of skin ageing: a systematic review of clinical scales. *Br J Dermatol*. 2015 May;172(5):1249-61.

Impact factor 2015: 4,275

<http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13509>

2. Trojahn C, Dobos G, Schario M, Ludriksone L, Blume-Peytavi U, Kottner J. Relation between skin micro-topography, roughness, and skin age. *Skin Res Technol.* 2015 Feb;21(1):69-75.

Impact factor 2015: 1,309

<http://dx.doi.org/10.1111/srt.12158>.

3. Trojahn C, Dobos G, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Characterizing facial skin ageing in humans: disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena. *Biomed Res Int.* 2015;2015:318586.

Impact factor 2015: 1,579

<http://dx.doi.org/10.1155/2015/318586>

4. Dobos G, Gefen A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Weight-bearing-induced changes in the microtopography and structural stiffness of human skin in vivo following immobility periods. *Wound Repair Regen.* 2015 Jan-Feb;23(1):37-43.

Impact factor 2015: 2,745

<http://dx.doi.org/10.1111/wrr.12259>.

5. Schäfer G, Dobos G, Lünemann L, Blume-Peytavi U, Fischer T, Kottner J. Using ultrasound elastography to monitor human soft tissue behaviour during prolonged loading: A clinical explorative study. *J Tissue Viability*. 2015 Jun 26. pii: S0965-206X(15)00054-6.

Impact factor 2015: 1,129

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtv.2015.06.001>

Lebenslauf

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

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Originalarbeiten als Erstautor in Zeitschriften mit Peer Review		IF 2015
1.	Dobos G* , Lichterfeld A*, Blume-Peytavi U, Kottner J. Evaluation of skin ageing: a systematic review of clinical scales. Br J Dermatol. 2015 May;172(5):1249-61. (geteilte Erstautorenschaft)	4,275
2.	Trojahn C*, Dobos G* , Schario M, Ludriksone L, Blume-Peytavi U, Kottner J. Relation between skin micro-topography, roughness, and skin age. Skin Res Technol. 2015 Feb;21(1):69-75. (geteilte Erstautorenschaft)	1,309
3.	Trojahn C*, Dobos G* , Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Characterizing facial skin ageing in humans: disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena. Biomed Res Int. 2015;2015:318586. (geteilte Erstautorenschaft)	1,579
4.	Dobos G , Gefen A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Weight- bearing-induced changes in the microtopography and structural stiffness of human skin in vivo following immobility periods. Wound Repair Regen. 2015 Jan-Feb;23(1):37-43.	2,745
5.	Dobos G , Trojahn C, Lichterfeld A, D Alessandro B, Patwardhan SV, Canfield D, Blume-Peytavi U, Kottner J. Quantifying dyspigmentation in facial skin ageing: an explorative study. Int J Cosmet Sci. 2015 Apr 21.	1,377
Gesamt IF		11,285

Originalarbeiten als Ko- Autor in Zeitschriften mit Peer Review		IF 2015
1.	Schäfer G, Dobos G , Lünemann L, Blume-Peytavi U, Fischer T, Kottner J. Using ultrasound elastography to monitor human soft tissue behaviour during prolonged loading: A clinical explorative study. J Tissue Viability. 2015 Jun 26. pii: S0965- 206X(15)00054-6.	1,129
2.	Trojahn C, Dobos G , Richter C, Blume-Peytavi U, Kottner J Measuring skin aging using optical coherence tomography in vivo: a validation study J Biomed Opt. 2015 Apr;20(4):045003	2,859
3.	Kottner J, Dobos G , Andruck A, Trojahn C, Apelt J, Wehrmeyer H, Richter C, Blume-Peytavi U. Skin response to sustained loading: A clinical explorative study. J Tissue Viability. 2015 May 14. pii: S0965-206X(15)00038-8.	1,129
4.	Kottner J, Hahnel E, Trojahn C, Stroux A, Dobos G , Lichterfeld A, Richter C, Blume-Peytavi U. A multi-center prevalence study	2,901

and randomized controlled parallel-group pragmatic trial to compare the effectiveness of standardized skin care regimens on skin health in nursing home residents: a study protocol. *Int J Nurs Stud.* 2015 Feb;52(2):598-604

5. Trojahn C, Schario M, **Dobos G**, Blume-Peytavi U, Kottner J. 1,309
Reliability and validity of two in vivo measurements for skin surface topography in aged adults. *Skin Res Technol.* 2015 Feb;21(1):54-60.

Gesamt IF 9,327

Beiträge an nationalen und internationalen Fachkonferenzen Konferenz

Vorträge

1. **Dobos G**, Richter C, Trojahn C, Blume-Peytavi U, Gefen A, Kottner J. (August, 2014) Changes in skin roughness and elasticity after loading. Vortrag am Studentensymposium am European Pressure Ulcer Advisory Panel Konferenz, Stockholm, Schweden
2. **Dobos G**, Trojahn C, Blume-Peytavi U, Kottner J. (November 2014) Weightbearing induced changes on the skin. Vortrag am Studentensymposium der Konferenz der Ungarischen Dermatologischen Gesellschaft, Budapest, Ungarn
3. **Dobos G**, Trojahn C, Richter C, Blume-Peytavi U, Kottner J. (September, 2015) Evaluation of skin ageing by optical coherence tomography: a validation study. Vortrag am Hautsymposium an der Konferenz Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, Montréal, Canada

Poster

1. **Dobos G***, Lichterfeld A*, Blume-Peytavi U, Kottner J. (November 2014) Evaluation of skin ageing: a systematic review of clinical scales. Poster an der Konferenz der Ungarischen Dermatologischen Gesellschaft, Budapest, Ungarn (geteilte Erstautorenschaft)
2. **Dobos G***, Lichterfeld A*, Blume-Peytavi U, Kottner J. (April 2015) Evaluation of skin ageing: a systematic review of clinical scales. Poster an der Konferenz der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Berlin, Deutschland. (geteilte Erstautorenschaft)
3. Trojahn C, **Dobos G**, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, Kottner J. (April 2015) Hautalterung im Gesicht: Abgrenzung zwischen intrinsischen und extrinsischen Faktoren. Poster an der Konferenz der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Berlin, Deutschland.
4. **Dobos G**, Trojahn C, D Alessandro B, Patwardhan SV, Canfield D, Blume-Peytavi U, Kottner J. (September 2015) The effect of intrinsic skin ageing and photo damage on skin dyspigmentation: an explorative study. Poster an der Konferenz der European Society of Dermatological Research, Rotterdam, Holland

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Gábor Dobos, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Hautalterung: Quantifizierung und klinische Konsequenzen,, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind.

Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. cur. Jan Kottner, wissenschaftlicher Leiter der klinischen Forschung des Klinischen Studienzentrums für Haut- und Haarforschung (CRC) der Charité - Universitätsmedizin Berlin für die außergewöhnlich engagierte und motivierte Betreuung. Er brachte mir die Faszination des wissenschaftlichen Arbeitens nah und leitete mich in die methodologischen Grundlagen der Forschung ein. Er führte mich nicht nur an das Thema sondern auch an die kritische Denkart heran.

Mein herzlicher Dank geht an Frau Prof. Dr. med. Blume-Peytavi, Leiterin der CRC und leitende Oberärztin der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die Möglichkeit diese Promotion an ihrem Zentrum anzutreten. Ihre fachliche Anregungen und konstruktive Impulse waren für mich von großer Bedeutung. Ich bin ihr sehr dankbar für die Förderung in meinem persönlichen und beruflichen Werdegang.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Torsten Zuberbier, geschäftsführender Direktor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertationsarbeit an seiner Klinik.

Zudem möchte ich mich bei meinen Kommilitoninnen Frau Carina Trojahn und Frau Andrea Lichterfeld bedanken für ihre tatkräftige Unterstützung und den motivierenden wissenschaftlichen Austausch. Ich möchte mich bei den Mitarbeitern der CRC für die kollegiale Zusammenarbeit und technische und praktische Hilfestellung bedanken. Ich wurde sehr herzlich aufgenommen. Mein besonderer Dank gilt Frau Annette Andruck, Frau Claudia Richter und Frau Tina Peters.

Weiterhin möchte ich mich bei den freiwilligen Probandinnen bedanken, die diese Studien ermöglichten.

Bei meiner Familie und Freunden möchte ich mich ausdrücklich bedanken, dass sie mich stets in meinen Bestrebungen ermutigt und unterstützt haben.