

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

DISSERTATION

**Struktur- und Funktionsparameter zur Quantifizierung
der Hautalterung**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carina Trojahn

aus Wolfen

Datum der Promotion: 26.02.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	3
1.1	Abstrakt.....	3
1.2	Einleitung	6
1.2.1	Hintergrund	6
1.2.2	Fragestellungen	9
1.3	Methodik	10
1.3.1	Herkunft der Daten.....	10
1.3.2	Messung der Rauheit und Oberflächentopographie der Haut.....	11
1.3.3	Messung der Hautfarbe und Dyspigmentierung.....	11
1.3.4	Messung der Hautelastizität und der Hautbarriere.....	12
1.3.5	Klinische Bewertung der Hautalterung.....	12
1.3.6	Optische Kohärenztomografie (OCT).....	13
1.3.7	Statistische Methoden.....	13
1.4	Ergebnisse	14
1.4.1	Reliabilität und Validität der Visioscan® VC98 und PRIMOS ^{lite} Parameter.....	14
1.4.2	Altersabhängige Veränderung der Hautoberflächentopographie und der Hautrauheit des volaren Unterarms	14
1.4.3	Validierung Dyspigmentierung des Gesichtes.....	15
1.4.4	Hautalterung des Gesichtes.....	15
1.4.5	OCT Parameter.....	15
1.5	Diskussion.....	17
1.6	Literaturverzeichnis	22
2	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	24
3	Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	26
4	Lebenslauf	70
5	Vollständige Publikationsliste.....	71
6	Eidesstattliche Versicherung.....	72
7	Danksagung.....	73

Struktur- und Funktionsparameter zur Quantifizierung der Hautalterung

Carina Trojahn

1 Zusammenfassung

1.1 Abstrakt

Abstrakt (deutsch)

Einleitung. Die Hautalterung wird durch intrinsische und extrinsische Faktoren verursacht. Um strukturelle und funktionelle Veränderungen während der Hautalterung quantitativ zu untersuchen, sind reliable und valide Parameter unerlässlich. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Reliabilität und Validität verschiedener Parameter zur Quantifizierung der Oberflächentopographie und Dyspigmentierung in verschiedenen Altersgruppen untersucht. Außerdem wurden Zusammenhänge zwischen biophysikalisch gemessenen und klinisch bewerteten Parametern berechnet. Schließlich wurden für die Nutzung der optischen Kohärenztomographie (OCT) neue Parameter entwickelt um strukturelle Unterschiede zwischen junger und alter Haut zu quantifizieren.

Methoden. Es wurden sowohl biophysikalische Struktur- und Funktionsparameter (Rauheit, Farbe, Elastizität, transepidermaler Wasserverlust, Stratum corneum Hydration, Haut-pH-Wert) gemessen, als auch klinische Bewertungen der Gesichtshaut (allgemeine Hautalterung, Faltenausprägung, Volumenverlust, Dyspigmentierung) in drei Altersgruppen vorgenommen. Die Reliabilität wurde mittels Intraklassen-Korrelation (ICC) und die Konstrukt- und Kriteriumsvalidität mittels bivariater oder multivariater Korrelationsanalysen gemessen.

Ergebnisse. 84% der Visioscan[®]- und 67% der PRIMOS^{lite}-Messungen hatten ICC-Koeffizienten $>0,7$. Die Rauheitsparameter R_{max} , R_z und R_a zeigten die meisten Assoziationen mit anderen Parametern. Für die Anzahl der geschlossenen Polygone pro mm^2 (NCP/ mm^2) wurden hohe Reliabilitätskoeffizienten, jedoch nur schwache Assoziationen mit gemessenen Rauheitsparametern festgestellt. Für die Indizes der Hyper- und Hypopigmentierung und der Gesamtpigmentierungsintensität wurden starke Korrelationen mit der klinisch bewerteten Dyspigmentierung im Gesicht gemessen. Die bivariate Korrelationsanalyse aller im Gesicht gemessenen

Parameter zeigte die stärksten Zusammenhänge mit dem chronologischen Alter. Nach statistischer Adjustierung auf diese Variable waren nur noch wenige Zusammenhänge feststellbar. Alle neu entwickelten OCT-Parameter konnten in der untersuchten Stichprobe quantifiziert werden. Jedoch unterschieden sich die Items hinsichtlich der Übereinstimmung zwischen den Ratern und der Fähigkeit, zwischen den Altersgruppen zu unterscheiden. Für das Item „surface unevenness“ wurden Korrelationen mit den Rauheitsparametern Rmax und Rz auf lichtgeschützten Testarealen gemessen.

Diskussion. Die Systeme Visioscan® und PRIMOS^{lite} liefern reliable und valide Messergebnisse zur Quantifizierung der Hautrauheit und vor allem die Anwendung der Parameter Rmax, Rz und Ra kann in zukünftigen Studien empfohlen werden. Daneben dient der Parameter NCP/mm² als zusätzliches Merkmal der Oberflächentopographie der Haut. Die automatisierte Bestimmung der Dyspigmentierung der Gesichtshaut anhand standardisierter Fotoaufnahmen liefert valide Messergebnisse und ist gegenüber der klinischen Bewertung vor allem durch eine gesteigerte Vergleichbarkeit von Studienergebnissen von Vorteil. Es bestehen zahlreiche Zusammenhänge zwischen biophysikalisch gemessenen und klinisch bewerteten Struktur- und Funktionsparametern der Gesichtshaut, jedoch sind die meisten Zusammenhänge auf den Einfluss des chronologischen Alters zurückzuführen. Mittels OCT können Unterschiede zwischen Altersgruppen festgestellt werden. Die neu entwickelten Items „stratum corneum reflectivity“, „upper dermal reflectivity“, „dermo-epidermal contrast“ und „surface unevenness“ scheinen dafür am geeignetsten zu sein.

Abstract (english)

Introduction. Skin aging is caused by intrinsic and extrinsic factors. Reliable and valid parameters are essential for the quantitative evaluation of structural and functional changes during skin aging. In this work the reliability and validity of different parameters were evaluated to quantify the skin surface topography and dyspigmentation in different age groups. Furthermore, relationships between biophysical and clinical parameters were calculated. Finally, new parameters were developed for the quantification of structural differences between young and old skin using optical coherence tomography (OCT).

Methods. Biophysical structural and functional parameters of the skin (roughness, color, elasticity, transepidermal water loss, stratum corneum hydration, surface pH) were measured and clinical assessments (global skin aging, wrinkles, sagging) of the facial skin were performed in three age groups. Reliability and construct and criterion validity were measured using intraclass correlation (ICC) and bivariate and multivariate correlation analysis, respectively.

Results. 84% of the Visioscan[®] and 67% of the PRIMOS^{lite} measurements had ICC coefficients >0.7. The roughness parameters Rmax, Rz, and Ra showed most associations with other parameters. For the number of closed polygons per mm² (NCP/mm²) high reliability coefficients but weak associations with measured roughness parameters were obtained. For the hyper- and hypopigmentation indices and overall pigmentation intensity strong correlations with the clinically assessed facial dyspigmentation were observed. Bivariate correlations analysis between all measured parameters revealed strongest associations with chronological age. After statistical adjustment for this variable only few associations remained. All newly developed OCT parameters could be quantified in our sample. However, there were differences between the items regarding interrater agreement and ability to differentiate between age groups. The item “surface unevenness” was correlated to the measured roughness parameters Rmax and Rz on sun-protected skin areas.

Discussion. Visioscan[®] and PRIMOS^{lite} provided reliable and valid results for quantification of skin roughness. In particular, the use of the parameters Rmax, Rz, and Ra is recommended for future studies. NCP/mm² is regarded as additional property of the skin surface topography. The automated evaluation of dyspigmentation of the facial skin using standardized images provides valid results and is regarded as advantageous over the clinical assessment due to increased comparability. There are numerous relationships between biophysically measured and clinically assessed structural and functional facial skin parameters. However, most of these relationships can be explained by the influence of chronological age. Using OCT, differences between age groups can be determined. For this purpose, the newly developed items „stratum corneum reflectivity“, „upper dermal reflectivity“, „dermo-epidermal contrast“ und „surface unevenness“ are regarded as most appropriate.

1.2 Einleitung

1.2.1 Hintergrund

Die Haut ist ein dynamisches und komplexes Organ. An ihr werden altersbedingte Veränderungen am deutlichsten sichtbar. In der Literatur werden zwei Arten der Hautalterung unterschieden (1): die sogenannte intrinsische Hautalterung unterliegt dem natürlichen Alterungsprozess und ist daher stark mit dem chronologischen Alter assoziiert. Dagegen können exogene Faktoren, wie chronische Exposition gegenüber ultravioletter (UV) Strahlung, Gravitation, Tabakrauch und Umweltverschmutzung, zu einem vorzeitigen Altern der Haut beitragen (extrinsische Hautalterung). Abhängig vom Ausmaß und der Dauer der Sonnenexposition lassen sich Körperregionen unterscheiden, in denen hauptsächlich intrinsisch gealterte Haut zu finden ist (z.B. Glutealregion, Innenseite des Oberarms, ventraler Unterarm) oder hauptsächlich extrinsisch gealterte Haut (z.B. dorsaler Unterarm, Gesicht). Obwohl beide Arten der Hautalterung auf ähnliche molekulare Mechanismen zurückzuführen sind (z.B. Telomerverkürzung, Zellschädigung durch reaktive Sauerstoffspezies), lassen sich makroskopische und histologische Unterschiede feststellen. So führt chronische UV-Strahlung zu einem insgesamt lederartigen, hypertrophen Erscheinungsbild der Haut, wohingegen intrinsisch gealterte Haut eher pergamentartig und atrophisch erscheint (1). Auf extrinsisch gealterter Haut zeigen sich zudem gröbere und tiefere Falten, sowie eine ungleichmäßige Hyper- und Hypopigmentierung mit gelblichem Farbton (2). Gemeinsamkeiten der zwei Arten der Hautalterung sind Abflachen der dermo-epidermalen Junctionszone und die Verringerung kollagener und elastischer Fasern, was zu einem deutlichen Elastizitätsverlust der Haut führt.

In der wissenschaftlichen Hautforschung ist es von großer Bedeutung, strukturelle und funktionelle Veränderungen der Altershaut quantitativ zu erfassen. Die angewandten Messverfahren müssen dafür zuverlässige und valide Ergebnisse hervorbringen. Ein Gütekriterium von Parametern ist die Reliabilität, die das Verhältnis aus der Variabilität zwischen den Individuen der untersuchten Stichprobe und der Gesamt-Variabilität widerspiegelt. Die Reliabilität kann daher eine Zahl zwischen 0 und 1 annehmen, wobei null auf keine Reliabilität und eins auf perfekte Reliabilität hindeutet. Der Reliabilitätskoeffizient charakterisiert daher die Fähigkeit

eines Parameters, zwischen Individuen, Hautstellen oder Behandlungen zu unterscheiden (3).

Neben der Reliabilität stellt die Validität ein weiteres Gütekriterium von Parametern dar. Je nach Art der Fragestellung, können unterschiedliche Validierungen angewendet werden. Bei der Kriteriumsvalidität werden die Messergebnisse des untersuchten Instrumentes mit denen eines Referenz-Instrumentes verglichen. Bei der Konstruktvalidität wird untersucht, inwieweit ein Instrument ein bestimmtes Merkmal so misst, dass es mit bestehenden Theorien übereinstimmt. Beide Arten der Validierung wurden in dieser Arbeit angewandt.

Die in dieser Arbeit untersuchten Messmethoden dienen alle dem Zweck, Struktur- und Funktionsparameter der Haut zu bestimmen, um Rückschlüsse auf das Hautalter ziehen zu können.

Zwei Beispiele für die Hautstruktur sind die Oberflächentopographie und Hautrauheit. Das Oberflächenrelief der Haut wird hauptsächlich von Furchen, Falten und Linien geprägt. Linien werden zudem entsprechend ihrer Länge und Tiefe in primäre und sekundäre Linien kategorisiert, die auf der Hautoberfläche eine netzartige Struktur bilden. Die geometrischen Formen, die komplett von primären und/oder sekundären Linien umschlossen werden, werden in dieser Arbeit als sogenannte Polygone bezeichnet. In der Literatur werden Polygone als ein charakteristisches Merkmal der Hautoberflächentopographie beschrieben, deren Anzahl und Größe sich bei Kindern und Erwachsenen unterscheiden (4). Neben der visuellen Beurteilung, z.B. mittels Polygon-Zählung, sind profilometrische Verfahren anwendbar, um die Struktur der Hautoberfläche mechanisch oder optisch zu analysieren. Diese Verfahren basierten in der Vergangenheit hauptsächlich auf Hautabdrücken (Replika), die heutzutage durch kontaktlose, optische Messverfahren ersetzt wurden. Dazu zählen die in dieser Arbeit verwendeten Messsysteme Visioscan[®] VC98 und PRIMOS^{lite}. Wichtige diagnostische Parameter des Oberflächenreliefs sind Rauheitsparameter, die ursprünglich in der Metallindustrie entwickelt und genormt (DIN EN ISO 4287) wurden. Für die Parameter beider Geräte fehlen bis heute Untersuchungen zur Reliabilität und Validität in verschiedenen Altersgruppen, speziell für Ältere. Das erste Ziel dieser Promotionsarbeit war es daher, die Reliabilität und Validität der Visioscan[®] VC98 und PRIMOS^{lite} Rauheitsparameter zu untersuchen und auf diese Weise die für die Altershautforschung am besten geeigneten Rauheitsparameter der

Haut zu identifizieren. In einer weiteren Untersuchung sollte festgestellt werden, ob die gemessene Hautrauheit mit der Anzahl der geschlossenen Polygone pro Quadratmillimeter Hautoberfläche in verschiedenen Altersgruppen miteinander assoziiert ist.

Weitere Aspekte der Hautalterung, die vor allem durch chronische UV-Exposition hervorgerufen werden, sind Pigmentveränderungen. Diese können sich sowohl als gleichmäßige Farbveränderung oder als heterogenes Muster aus Hyper- und Hypopigmentierung darstellen (Dyspigmentierung). Pigmentveränderungen tragen in entscheidendem Maße dazu bei, ob ein Individuum für sein Alter jünger oder älter eingeschätzt wird. Vorhergehende Studien untersuchten die Dyspigmentierung im Gesicht mittels klinischer Skalen (5). Spektrophotometrische Messungen geben Auskunft über die Hautfarbe auf einzelnen Testfeldern. Sie liefern aber kaum Informationen über die Heterogenität der Farbverteilung im gesamten Gesicht. Daher sollte in einem weiteren Teilprojekt dieser Arbeit die automatisierte Messung der Dyspigmentierung im Gesicht anhand standardisierter Fotoaufnahmen entwickelt und validiert werden.

Neben der Hautrauheit und -Farbe existieren weitere Struktur- und Funktionsparameter, wie z.B. die Hautelastizität, der pH-Wert der Hautoberfläche, die Statum corneum Hydration (SCH) und der transepidermale Wasserverlust (TEWL), der als Marker für die Intaktheit der Hautbarriere etabliert ist. Obwohl diese Parameter schon in zahlreichen Studien eingesetzt worden sind, fehlt ein umfassendes Bild darüber, inwiefern biophysikalisch gemessene und klinisch beurteilte Parameter untereinander assoziiert sind. Auf lichtexponierter Haut, wie der Gesichtshaut, ist zudem eine Unterscheidung zwischen intrinsischer und extrinsischer Hautalterung schwierig, da beide Formen gleichzeitig auftreten können. Zum Beispiel treten bei der Lichtalterung vermehrt grobe und feine Falten auf. Doch auch intrinsisch gealterte Haut ist durch feine Linien gekennzeichnet (2). In einem weiteren Teilschritt dieser Arbeit sollte daher die Frage beantwortet werden, ob sich durch statistische Adjustierung auf das chronologische Alter extrinsische Einflüsse von intrinsischen unterscheiden lassen.

Eine weitere Untersuchungsmethode, die eine schnelle, nicht-invasive Darstellung der Haut im Querschnitt erlaubt, ist die optische Kohärenztomografie (OCT). Obwohl die OCT bereits seit den 90er Jahren auf dem Gebiet der Dermatologie eingesetzt

wird (6), gibt es bisher nur wenige Studien, die mit dieser Methode Hautalterung untersuchen. Der dabei am häufigsten untersuchte Parameter ist die Epidermisdicke, die mit zunehmenden Alter abnimmt (7). In OCT-Bildern sind neben der Epidermisdicke jedoch noch weitere Eigenschaften der Haut erkennbar, die im Zusammenhang mit Hautalterung bisher noch nicht in der Literatur beschrieben worden sind. Im letzten Arbeitsschritt sollte daher untersucht werden, ob es weitere Merkmale in den OCT-Bildern gibt, mit denen die Hautalterung charakterisiert werden könnte.

1.2.2 Fragestellungen

Im Rahmen dieser Promotion wurden Daten aus drei klinischen Studien herangezogen, um folgende Fragestellungen zu untersuchen:

- a) Wie hoch sind die Reliabilität und Validität der Visioscan[®] VC98 und PRIMOS^{lite} Parameter zur Untersuchung der Hautrauheit? (sekundäre Datenanalyse aus Studie 2)
- b) Gibt es Zusammenhänge zwischen der klinisch beurteilten Oberflächentopographie, der gemessenen Rauheit und dem Alter? (sekundäre Datenanalyse aus Studien 1 und 2)
- c) Wie hoch ist die Validität einer automatisierten Bestimmung der Dyspigmentierung des Gesichtes? (Studie 3)
- d) Gibt es Zusammenhänge zwischen klinisch beurteilten und biophysikalisch gemessenen Struktur- und Funktionsparametern der Gesichtshaut? Wie hoch ist der Einfluss des chronologischen Alters? (Studie 3)
- e) Lassen sich mit Hilfe von OCT neue Parameter identifizieren, die sich zwischen verschiedenen Altersgruppen unterscheiden? (Studie 3)

1.3 Methodik

1.3.1 Herkunft der Daten

Für den Vergleich der Reliabilität und Validität der Rauheitsmessung zweier Systeme und zur Untersuchung der altersabhängigen Veränderung der Oberflächentopographie wurden sekundäre Datenanalysen durchgeführt. Die Daten stammen aus zwei klinischen Studien (Studien 1 und 2), die zwischen 2011 und 2012 im Klinischen Studienzentrum für Haut- und Haarforschung durchgeführt wurden (Tabelle 1). Für die Untersuchung der Hautoberflächentopographie wurden Daten von Kindern (Durchschnittsalter 3,6 (SD 1,4) Jahre), jungen Erwachsenen (Durchschnittsalter 32,9 (SD 7,2) Jahre) und älteren Erwachsenen (Durchschnittsalter 68,3 (SD 2,5) Jahre) ausgewertet. Für die Validierung der Rauheitsmessung wurden die Daten der älteren Erwachsenen ausgewertet.

Zur Untersuchung der Validität der Farbmessung, der Zusammenhänge verschiedener Parameter zur Messung der Hautalterung im Gesicht, sowie für die Entwicklung von neuen OCT-Parametern wurde 2014 eine explorative Studie (Studie 3) durchgeführt, in der 24 Frauen in drei Altersgruppen eingeschlossen wurden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Stichprobengröße und -beschreibung

	Studie 1	Studie 2		Studie 3		
	Kinder	Junge Erwachsene	Ältere Erwachsene	Junge Erwachsene	Mittelalte Erwachsene	Ältere Erwachsene
n	14	12	12	8	8	8
Alter [Jahre]						
M (SD)	3,6 (1,4)	32,9 (7,2)	68,3 (2,5)	33,5 (2,1)	55,4 (2,7)	76,6 (1,9)
Spannweite	2-6	24-44	65-73	31-37	51-59	74-79
Geschlecht						
Weiblich, n	5	11	6	8	8	8
	Sekundäre Datenanalysen			Explorative Studie		
Untersuchung	Hautoberflächen-topographie		Validierung Rauheitsmessung	Validierung der Farbmessung; Hautalterung im Gesicht; Junge und ältere Erwachsene: OCT-Messungen		

n, Anzahl; M, Mittelwert; SD, Standardabweichung

1.3.2 Messung der Rauheit und Oberflächentopographie der Haut

Alle Messungen fanden unter kontrollierten Umgebungsbedingungen (22 ± 2 °C Raumtemperatur; $50 \pm 10\%$ relative Luftfeuchtigkeit) statt und wurden entsprechend geltender *Standard Operating Procedures* (SOPs) des Studienzentrums durchgeführt.

Für die Validierung der Rauheitsmessung wurden zwei optische, kontaktlose *in vivo* Messsysteme verwendet. Das Visioscan[®] VC98 (Courage+Khazaka electronic GmbH) enthält eine UV-Kamera, mit der reflektionsfreie Bilder von der Hautoberfläche aufgenommen werden (Messbereich 6×8 mm). Mit Hilfe der entsprechenden Software erfolgt die elektronische Auswertung, der die Grauwertverteilung des einzelnen Bildes zugrunde liegt. Mit dieser lassen sich die Visioscan[®] eigenen SELS (Surface Evaluation of Living Skin) Parameter Hautglätte (smoothness, SEsm), Hautrauheit (roughness, SEr), Schuppigkeit (scaliness, SEsc) und Falten (wrinkles, SEw), sowie die herkömmlichen ISO/DIN Parameter Rz, Ra, Rp und Rmax berechnen. Das zweite Messsystem PRIMOS^{lite} (phaseshift rapid *in vivo* measurement of skin, GF Messtechnik GmbH) beruht auf der digitalen Projektion eines parallelen Streifenmusters auf die Haut, das durch Profilunterschiede des Hautreliefs abgelenkt wird. Die Daten werden mittels Software ausgewertet (Messbereich 18×13 mm). Es lassen sich unter anderem die ISO/DIN Rauheitsparameter Rz, Ra, Rp, Rmax, Wt und PC berechnen. Die Messungen wurden mit beiden Systemen auf vier gleichmäßig auf dem volaren Unterarm verteilten Hautstellen durchgeführt. Pro Hautstelle wurden jeweils drei Bilder aufgenommen und daraus die Rauheitsparameter berechnet.

Um altersabhängige Veränderungen der Hautoberflächentopographie zu untersuchen, wurde von jedem Probanden ein Visioscan[®]-Bild des volaren Unterarms von drei unabhängigen Ratern beurteilt. Auf den Ausdrucken dieser Bilder wurden alle primären und sekundären Linien eingezeichnet und anschließend die Anzahl der geschlossenen Polygone pro mm² (NCP/mm²) bestimmt (NCP, number of closed polygons). Dasselbe Visioscan[®] Bild wurde zusätzlich zur Berechnung der o.g. Rauheitsparameter herangezogen.

1.3.3 Messung der Hautfarbe und Dyspigmentierung

Die Hautfarbe wurde sowohl mittels Spektrophotometer CM-700d (Konica Minolta Sensing Inc.), das die Hautfarbe im L*-a*-b*-Farbraum darstellt, als auch mittels

Mexameter[®] MX 18, das den Melanin- und Erythem-Index der Haut bestimmt, gemessen.

Zur Untersuchung der Dyspigmentierung der Gesichtshaut wurden drei neue Parameter anhand standardisierter Aufnahmen und mittels RBX[®]-Technologie (Canfield Scientific Inc, Fairfield, NY, USA) entwickelt und deren Validität anhand von Korrelationsanalysen mit der klinischen Dyspigmentierungs-Skala nach Flament (5) berechnet. Mittels der Indizes für Hyper- und Hypopigmentierung sowie der Gesamtpigmentierungsintensität wurde die Inhomogenität des Melaningehalts der Haut quantifiziert.

1.3.4 Messung der Hautelastizität und der Hautbarriere

Die Hautelastizität wurde mittels Cutometer[®] MPA 580 gemessen, bei dem die Haut mit einem negativen Druck von -450 mbar durch eine kleine Öffnung (\varnothing 2 mm) für 2 Sekunden angesogen und anschließend für 2 Sekunden relaxiert wird. Die Zielparameter bei dieser Messung waren die maximale Dehnung der Haut (U_f , in mm), der Anteil der Haut, der sich in der Relaxionsphase nicht zurückbildet ($U_f - U_a$, in mm), die elastische Rückverformung (U_r/U_f , ohne Einheit) und die sofortige Elastizität (F_0 , ohne Einheit). Ein Anstieg dieser Parameter deutet auf eine gesteigerte Dehnbarkeit hin mit gleichzeitig verminderter Fähigkeit der Haut, sich nach einer Dehnung wieder in den Ausgangszustand zurückzubilden.

Die Hautbarrierefunktion wurde anhand des transepidermalen Wasserverlustes (gemessen mit dem Tewameter[®] TM 300), der Stratum corneum Hydration (gemessen mit dem Corneometer[®] CM 825) und des pH-Wertes der Hautoberfläche (gemessen mit dem Skin-pH-Meter[®] PH 905) untersucht. Die Messungen wurden mit dem Multi Probe Adapter System MPA[®] (Courage+Khazaka electronic GmbH) und entsprechend aktueller Leitlinien durchgeführt (siehe Publikation 4).

1.3.5 Klinische Bewertung der Hautalterung

Um die gemessenen biophysikalischen Parameter mit einer klinischen Bewertung der Hautalterung vergleichen zu können, wurden drei klinische Skalen verwendet, um die allgemeine Hautalterung im Gesicht, die Ausprägung von Falten und den Volumenverlust zu beurteilen. Diese Skalen wurden deshalb herangezogen, weil im Vergleich zu anderen existierenden Instrumenten deren Reliabilität und Validität nachgewiesen wurde (siehe Publikation 4). Die Skalen wurden von drei

unabhängigen Ratern mit Hilfe von standardisierten Gesichtsfotos der Probandinnen angewendet.

1.3.6 Optische Kohärenztomografie (OCT)

Mit Hilfe der OCT können die einzelnen Schichten der Haut im Querschnitt nicht-invasiv beurteilt werden. Bei dem in dieser Arbeit verwendeten System (Telesto, Thorlabs, Lübeck) wurden Unterschiede der optischen Streckenlängen von Licht, das durch die verschiedenen Hautschichten reflektiert oder gestreut wird, detektiert (Interferometrie). Die erzeugten Bilder wurden zum einen zur Messung der Epidermisdicke verwendet als auch zur Entwicklung neuer Parameter zur Quantifizierung der Hautalterung. Letzteres basierte auf einer Literaturrecherche nach unterschiedlichen Bildgebungsverfahren und Hautkonditionen. Die identifizierten OCT Items wurden in einer Expertenrunde diskutiert und angepasst. In einem nächsten Schritt wurden die OCT-Bilder von drei unabhängigen Ratern bewertet. Für die Bewertung wurde für jedes Item eine 4-Punkt Skala verwendet, da diese keine neutrale Position erlaubt (3). Die Übereinstimmung zwischen den Ratern wurde als Anteil in Prozent errechnet (siehe Publikation 5).

1.3.7 Statistische Methoden

Zur Einschätzung der Reliabilität der Rauheitsmessungen wurden Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) und deren 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Ein ICC Koeffizient von 0,7 oder höher wurde als Mindestniveau für die Reliabilität angesehen. Unterschiede zwischen Altersgruppen wurden mittels einfacher Varianzanalyse (One-way ANOVA) berechnet. Zur Untersuchung von Zusammenhängen kamen abhängig von der Fragestellung bivariate (Pearson's Korrelation für kontinuierliche Daten, Spearman's Korrelation für ordinale Daten) oder multivariate Analyseverfahren (lineare Regressionsanalysen) zur Anwendung. Für die Untersuchung der alters-unabhängigen Zusammenhänge im Gesicht wurden alle bivariaten Assoziationen, die einen Pearson's Korrelationskoeffizienten zwischen 0,3 und 0,8 bzw. zwischen -0,8 und -0,3 neben der Variable „Alter“ in die linearen Regressionsmodelle eingeschlossen.

Für alle Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von 5% angewendet. Die statistische Auswertung der Daten mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, NJ, USA).

1.4 Ergebnisse

1.4.1 Reliabilität und Validität der Visioscan® VC98 und PRIMOS^{lite} Parameter

Auf den vier untersuchten Hautstellen der volaren Unterarme waren die Mittelwerte der Visioscan® und PRIMOS Messungen vergleichbar. Die absoluten Mittelwerte für Ra, Rmax, Rz und Rp waren bei der PRIMOS Messung stets etwa 45% höher als bei der Visioscan® Messung.

Die ICC-Koeffizienten schwankten zwischen 0,50 (95% KI 0,15 bis 0,79) und 0,95 (95% KI 0,87 bis 0,98) für die Visioscan®-Messungen und zwischen 0,01 (95% KI -0,25 bis 0,43) und 1,00 (95% KI 1,00 bis 1,00) für die PRIMOS-Messungen. Bei 27 der 32 (84%) Visioscan® Messungen und bei 16 der 24 (67%) PRIMOS Messungen war der ICC Koeffizient größer als 0,7.

Die Pearson's Korrelationskoeffizienten zur Untersuchung der Kriteriumsvalidität schwankten zwischen 0,00 und 0,93. Insgesamt waren 72 von 352 (20,5%) der Parameterpaare signifikant miteinander assoziiert. Die Visioscan® Parameter S_{Er}, S_{Esm}, R_{max}, R_a und R_z, sowie die PRIMOS Parameter R_a, R_z und W_t waren am häufigsten mit anderen Rauheitsparametern assoziiert. S_{Esc}, S_{Ew} und PC zeigten die wenigsten signifikanten Korrelationen mit anderen Parametern.

1.4.2 Altersabhängige Veränderung der Hautoberflächentopographie und der Haurauheit des volaren Unterarms

Die Haut von Kindern, jungen und älteren Erwachsenen unterschied sich hinsichtlich der klinisch beurteilten Oberflächentopographie und der gemessenen Rauheit. Bei den Kindern war die mittlere NCP/mm² (3,13 (SD 1,09)) etwa drei Mal höher als bei den jungen (0,96 (SD 0,74)) und älteren (1,00 (SD 0,86)) Erwachsenen. Die Interrater-Reliabilität der NCP-Bestimmung ausgedrückt in ICC-Koeffizienten schwankten zwischen 0,74 (95% KI 0,49 bis 0,90) und 0,83 (95% KI 0,62 bis 0,96). Die SELS-Parameter S_{Er}, S_{Esm} und alle DIN Rauheitsparameter erhöhten sich signifikant mit dem Alter. Gleichzeitig wurden in der ältesten Gruppe die höchsten Standardabweichungen festgestellt. Die Korrelationskoeffizienten zwischen NCP/mm² und den Rauheitsparametern schwankten zwischen 0,065 und -0,263.

1.4.3 Validierung Dyspigmentierung des Gesichtes

Die neu entwickelten Parameter zur Quantifizierung der Dyspigmentierung der Gesichtshaut unterschieden sich in den drei Altersgruppen. In der ältesten Gruppe waren die Indizes der Hyper- und Hypopigmentierung am höchsten und die Gesamtpigmentierungsintensität am niedrigsten. Für alle drei Parameter konnten Korrelationen mit dem klinischen Dyspigmentierungs-Score festgestellt werden.

1.4.4 Hautalterung des Gesichtes

Auf beiden Gesichtshälften konnten Zusammenhänge zwischen gemessenen Hautparametern, klinischen Beurteilungen sowie dem Alter und der Sonnenexposition festgestellt werden. Auf der rechten und linken Wange konnte eine Zunahme der Rauheitsparameter R_z und R_{max} mit dem Alter festgestellt werden. Daneben nahm die Helligkeit der Haut altersbedingt ab, wohin gegen die Elastizitätsparameter anstiegen.

Aus der bivariaten Korrelationsanalyse wurde deutlich, dass es auf der linken Wange insgesamt mehr Korrelationen zwischen den Parametern $> 0,3$ oder $< -0,3$ ($n = 49$) als auf der rechten Wange ($n = 34$) gab. Die stärksten Assoziationen ($r > 0,8$) wurden zwischen dem chronologischen Alter, den drei verwendeten Hautalterungsskalen und den Elastizitätsparametern gemessen. Mit dem pH-Wert auf beiden Wangen, sowie mit dem TEWL und SCH auf der rechten Seite war das chronologische Alter dagegen nicht assoziiert.

Nach statistischer Adjustierung auf das Alter wurden nur noch zwölf signifikante Assoziationen auf der linken Wange und vier auf der rechten Wange festgestellt. Die stärksten Zusammenhänge wurden für den Volumenverlust-Score mit den beiden Elastizitätsparametern F_0 und U_f gefunden. Die Güte der Regressionsmodelle reichte von $R^2 = 0,320$ (zwischen L^* und R_{max}) bis $R^2 = 0,859$ (zwischen b^* und dem Hautalterungsscore).

1.4.5 OCT Parameter

Für die Epidermisdicke wurden Werte zwischen $64,8 \mu\text{m}$ auf dem dorsalen Unterarm und $78,1 \mu\text{m}$ auf dem inneren Oberarm gemessen. Zwischen den beiden untersuchten Altersgruppen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Basierend auf einer Literaturrecherche wurden die folgenden sieben Parameter induktiv entwickelt: „stratum corneum reflectivity“, „epidermal reflectivity“, „upper

dermal reflectivity“, „lower dermal reflectivity“, „dermo-epidermal contrast“, „vessel density“ und „surface unevenness“. Alle neu entwickelten OCT-Parameter konnten in der untersuchten Stichprobe erhoben und quantifiziert werden. Die prozentuale Übereinstimmung zwischen den Ratern variierte stark: die größte Übereinstimmung ergab sich für die Items „stratum corneum reflectivity“, „upper dermal reflectivity“, „dermo-epidermal contrast“ und „surface unevenness“. Die niedrigste Übereinstimmung wurde für das Item „epidermal reflectivity“ festgestellt. Die Mediane der einzelnen Parameter schwankten zwischen 0,8 für „Surface unevenness“ und 2,5 für „Upper dermal reflectivity“. Es wurden keine Boden- oder Deckeneffekte festgestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen wurden für die Item-Werte „stratum corneum reflectivity“, „upper dermal reflectivity“, „dermo-epidermal contrast“ auf dem volaren und dorsalen Unterarm, sowie für „surface unevenness“ auf der Innenseite des Oberarms gemessen. Die Spearman Korrelationskoeffizienten zwischen dem Item-Wert „surface unevenness“ und den gemessenen Rauheitsparametern Rmax und Rz waren auf der Innenseite des Oberarms und auf dem volaren Unterarm am größten ($r_s = 0,351$ bis $0,442$) und auf dem dorsalen Unterarm an kleinsten ($r_s = 0,101$ und $0,151$).

1.5 Diskussion

Beide Instrumente zur Untersuchung der Hautrauheit, Visioscan[®] und PRIMOS, lieferten reproduzierbare Messergebnisse auf dem volaren Unterarm. Auffällig war jedoch, dass PRIMOS für die ISO/DIN Parameter R_{max} , R_z , R_p und R_a systematisch höhere Werte misst als Visioscan[®]. Dieser Umstand wurde auch in anderen Studien, die diese beiden Geräte verglichen, deutlich (8). Dennoch können mit beiden Systemen reliable und reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden, was deren Einsatz in der Altershautforschung rechtfertigt. Allerdings fehlen systematische Übersichtsarbeiten, um Referenzwerte für die Rauheitsparameter der Haut identifizieren zu können. Im Vergleich zu einer jüngeren Altersgruppe aus derselben Studie wurden bei der untersuchten Gruppe höhere Standardabweichungen und ICC-Koeffizienten festgestellt. Dies deutet darauf hin, dass die Heterogenität der Hautoberflächenmerkmale bei den Älteren größer und damit die Sensitivität der Parameter, Unterschiede zwischen den Probanden zu messen, höher ist. Die Validität der gemessenen Parameter zeigte große Unterschiede. So wurden bei 20,5% der Parameterpaare relevante Assoziationen gefunden. Die Visioscan[®] Parameter SE_r , R_{max} und R_z , sowie die PRIMOS Parameter R_{max} , R_a und R_z hatten die größte Kriteriumsvalidität gemessen an der Anzahl der Korrelationen mit anderen Parametern. Andere Visioscan[®] Parameter, wie SE_{sc} (scaliness) und SE_w (wrinkles), waren dagegen nur sehr schwach korreliert. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass diese Parameter *per se* andere Eigenschaften der Haut messen sollen, als die „klassischen“ DIN Rauheitsparameter. Basierend auf diesen Studienergebnissen wurden die Visioscan[®] Parameter R_{max} und R_z in der Studie 3 bevorzugt verwendet. Deren Anwendung kann auch für zukünftige Studien mit ähnlichen Altersgruppen empfohlen werden.

Die Oberflächentopographie der Haut, ausgedrückt als die Anzahl der Polygone pro mm^2 (NCP/ mm^2), zeigte ebenfalls altersabhängige Veränderungen auf dem volaren Unterarm. Kinder hatten eine etwa 3-mal höhere NCP/ mm^2 als die jungen und alten Erwachsenen. Ein altersabhängiger Reduktion von Polygonen wurde auch in einer anderen Studie gezeigt (9). Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung könnte im Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Abnahme der dermalen Papillendichte liegen, da vermutet wird, dass Gruppen von Papillen von primären Linien umschlossen werden (10). Zusätzlich konnte in dieser Arbeit belegt werden, dass die

Abnahme von NCP/mm² nur schwach mit den gemessenen SELS- und DIN-Rauheitsparametern assoziiert ist. Die Topographie der primären und sekundären Linien scheint nur eine untergeordnete Rolle bei der Erklärung für die Hautrauheit zu spielen. Vielmehr könnten auch die Schuppigkeit der Haut einen Einfluss auf die Visioscan[®]-Messung haben (11). NCP/mm² stellt damit keinen Ersatz für die etablierten Rauheitsparameter dar, sondern kann vielmehr zusätzliche Informationen über die Oberflächentopographie und Struktur der Haut geben.

Pigmentveränderungen während der Hautalterung wurden in früheren Studien häufig spektrophotometrisch als L*a*b*-Werte oder Melanin- und Erythem-Index dargestellt. Diese punktuellen Messungen liefern jedoch kein adäquates Bild der gesamten Pigment-Heterogenität. Daher wurden in dieser Arbeit Parameter entwickelt, die mittels standardisierter Übersichtsaufnahmen des Gesichtes quantifiziert werden können. Die gemessenen Indizes für Hyper- und Hypopigmentierung und die Gesamtpigmentierungsintensität unterschieden sich in den drei untersuchten Altersgruppen und korrelierten sowohl mit dem chronologischen Alter als auch mit Ratingergebnissen des klinischen Dyspigmentierungsscores. Damit konnte eine hohe Konstruktvalidität dieser Parameter gezeigt werden. Mit Hilfe dieser Parameter war es möglich, den altersbedingten Anstieg der Dyspigmentierung im Gesicht, wie er bereits bei asiatischen Hauttypen bekannt ist (12), erstmals auch in einem kaukasischen Kollektiv zu zeigen. Die automatisierte Messung der Dyspigmentierung mittels standardisierter Fotoaufnahmen ermöglicht zudem die Vergleichbarkeit von Ergebnissen in zukünftigen, auch multizentrischen Studien und trägt somit zu einer Steigerung der Genauigkeit von Outcome-Messungen bei.

Die Untersuchung der Hautalterung im Gesicht mittels verschiedener biophysikalischer Messungen und klinischer Beurteilungen zeigte, dass der stärkste Zusammenhang der Parameter mit dem chronologischen Alter bestand. Es gab keinen anderen Parameter, der stärker mit einem anderen Parameter assoziiert war. Daraus kann geschlossen werden, dass das chronologische Alter die größte Erklärungskraft für die messbaren Veränderungen der Gesichtshaut hat. Nach statistischer Adjustierung auf das Alter waren die meisten Zusammenhänge zwischen den Parametern nicht mehr nachweisbar. Nur Hautrauheit, Faltenbildung, Volumenverlust und Helligkeit der Haut scheinen unabhängig vom chronologischen Alter miteinander assoziiert zu sein. Dies könnte auf den Einfluss von extrinsischen

Mechanismen zurückzuführen sein. Diese Erkenntnisse werden teilweise durch die Studie von Flament et al. (5) gestützt, die den Einfluss von extrinsischen Faktoren auf verschiedene Zeichen der Hautalterung untersuchte. Demnach stehen Pigmentveränderungen und der Volumenverlust im direkten Zusammenhang mit extrinsischen Faktoren, wie UV-Exposition und Gravitationskraft. Dagegen lassen sich die Ursachen für Faltenbildung und Oberflächenstruktur nicht voneinander trennen.

OCT gehört zu den neueren und vielseitig einsetzbaren Diagnostikmethoden in der dermatologischen Praxis und Forschung (6). In der Altersforschung wurde OCT bislang zur Messung der Epidermisdicke eingesetzt. In dieser Arbeit konnte eine leichte Verdünnung der Epidermis nur auf der Innenseite des Oberarms gemessen werden, die beiden Unterarm-Stellen blieben weitgehend unverändert. In der Literatur ist die Epidermisdicke mit einer altersabhängigen Reduktion beschrieben (7). Die schwache Reproduzierbarkeit der veröffentlichten Daten zur Epidermisdicke könnte dadurch erklärt werden, dass eine Verdünnung der Epidermis häufig nur etwa bis zum 30. Lebensjahr auftritt und dieser Prozess durch den Einfluss von UV-Strahlung abgebremst werden könnte (13). Der Parameter Epidermisdicke scheint daher nur mäßig gut geeignet zu sein, um das Hautalter zu charakterisieren. Daher wurden in dieser Arbeit weitere Parameter und deren Quantifizierung entwickelt und validiert. Die Validität der neuen OCT Parameter wurde mit Hilfe des Konstruktes Hautalterung untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass die Items „stratum corneum reflectivity“, „upper dermal reflectivity“, „dermo-epidermal contrast“ und „surface unevenness“ die höchste prozentuale Übereinstimmung zwischen den Ratern aufwiesen. Zudem waren diese Items auch in der Lage, Unterschiede zwischen den Altersgruppen aufzudecken, die durch altersbedingte Veränderungen im Statum corneum, wie der Reduktion der Turnover-Rate von Korneozyten und der interzellulären Lipiden (14) bzw. durch den Ab- und Umbau von Kollagen- und Elastinfasern in der Dermis (15), erklärt werden können. Dagegen zeigte das Item „epidermal reflectivity“ sowohl die niedrigste Übereinstimmung als auch die geringste Diskriminierungsfähigkeit zwischen den Altersgruppen. Daher scheint dieser Parameter für das untersuchte Konstrukt nicht geeignet zu sein. Für das Item „surface unevenness“ konnte zusätzlich die Kriteriumsvalidität, gemessen anhand der starken Assoziation mit den Visioscan Parametern R_{max} und R_z , auf den

überwiegend sonnengeschützten Hautstellen festgestellt werden. Dies deutet darauf hin, dass beide Methoden ähnliche Eigenschaften der Haut messen.

Da es nicht „die“ Reliabilität eines Instrumentes gibt, sondern diese sehr stark von der Art der Stichprobe abhängt (3), gelten die in dieser Arbeit beschriebenen Reliabilitätswerte nur für die betrachteten Altersgruppen. Darüber hinaus hatten alle beschriebenen Studien ein rein exploratives Forschungsdesign, weswegen von einer formalen Fallzahlbestimmung abgesehen wurde. Die Studienergebnisse könnten aber in Zukunft bei der Planung konfirmatorischer Studien als Grundlage für die formale Fallzahlbestimmung dienen. Die Untersuchungen zu den neu entwickelten Dyspigmentierungs- und OCT-Parameter liefern erste Hinweise auf deren Validität in der untersuchten Stichprobe. Um jedoch Empfehlungen für deren Nutzen und Anwendung in der klinischen Forschung aussprechen zu können, sind weitere Beobachtungen notwendig, um die Studienergebnisse auch in einer größeren Fallzahl zu reproduzieren und um den Einfluss zum Beispiel des Geschlechtes oder unterschiedlicher OCT Geräte empirisch zu untersuchen. Diese Arbeit bietet aber die Grundlage für einen neuen OCT-Score zur Untersuchung der Hautalterung, der in einer zukünftigen Studie weiterentwickelt werden könnte.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend konnten in der vorliegenden Arbeit die folgenden Aspekte deutlich gezeigt werden:

- 1) Die Systeme Visioscan[®] VC98 und PRIMOS^{lite} liefern reliable und valide Messergebnisse zur Quantifizierung der Hautrauheit und vor allem die Anwendung der Parameter R_{max}, R_z und R_a kann in klinischen Studien der Altershautforschung empfohlen werden.
- 2) Daneben dient der Parameter NCP/mm² als zusätzliches Charakteristikum der Oberflächentopographie der Haut.
- 3) Die automatisierte Bestimmung der Dyspigmentierung der Gesichtshaut anhand standardisierter Fotoaufnahmen liefert reliable und valide Messergebnisse und ist gegenüber der klinischen Bewertung vor allem durch eine gesteigerte Vergleichbarkeit von Studienergebnissen von Vorteil.

- 4) Das Zusammenspiel zwischen intrinsischer und extrinsischer Hautalterung ist komplex und die Quantifizierung der Effekte, die allein durch Lichtalterung hervorgerufen werden, bleibt schwierig. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass nur wenige Parameter explizit auf extrinsische Einflüsse zurückzuführen sind und die Variable Alter weiterhin als bester Prädiktor für die Hautalterung angenommen werden kann.
- 5) OCT stellt eine geeignete Methode dar, um Hautalterung nicht-invasiv zu untersuchen. Die Validität der neu entwickelten OCT-Items und deren Quantifizierung mittels Skalen wurden anhand des Konstruktes Hautalterung nachgewiesen.

1.6 Literaturverzeichnis

1. Krutmann J, Diepgen T. Hautalterung: Grundlagen, Prävention, Therapie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008.
2. Griffiths CE. The clinical identification and quantification of photodamage. The British journal of dermatology. 1992;127 Suppl 41:37-42.
3. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. Health Measurement Scales. A practical guide to their development and use.: Oxford University Press; 2015. 397 p.
4. Stamatas GN, Nikolovski J, Luedtke MA, Kollias N, Wiegand BC. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. Pediatric dermatology. 2010;27(2):125-31.
5. Flament F, Bazin R, Laquieze S, Rubert V, Simonpietri E, Piot B. Effect of the sun on visible clinical signs of aging in Caucasian skin. Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2013;6:221-32.
6. Sattler E, Kastle R, Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. Journal of biomedical optics. 2013;18(6):061224.
7. Tsugita T, Nishijima T, Kitahara T, Takema Y. Positional differences and aging changes in Japanese woman epidermal thickness and corneous thickness determined by OCT (optical coherence tomography). Skin Res Technol. 2013;19(3):242-50.
8. Kottner J, Schario M, Garcia Bartels N, Pantchechnikova E, Hillmann K, Blume-Peytavi U. Comparison of two in vivo measurements for skin surface topography. Skin Res Technol. 2013;19(2):84-90.
9. Gao Q, Hu LW, Wang Y, Xu WY, Ouyang NN, Dong GQ, et al. Skin texture parameters of the dorsal hand in evaluating skin aging in China. Skin Res Technol. 2011;17(4):420-6.
10. Lagarrigue SG, George J, Questel E, Lauze C, Meyer N, Lagarde JM, et al. In vivo quantification of epidermis pigmentation and dermis papilla density with

- reflectance confocal microscopy: variations with age and skin phototype. *Experimental dermatology*. 2012;21(4):281-6.
11. Chu M, Kollias N. Documentation of normal stratum corneum scaling in an average population: features of differences among age, ethnicity and body site. *The British journal of dermatology*. 2011;164(3):497-507.
 12. Chung JH, Lee SH, Youn CS, Park BJ, Kim KH, Park KC, et al. Cutaneous photodamage in Koreans. *Arch Dermatol*. 2001;137:1043-51.
 13. Mogensen M, Morsy HA, Thrane L, Jemec GB. Morphology and epidermal thickness of normal skin imaged by optical coherence tomography. *Dermatology*. 2008;217(1):14-20.
 14. Tagami H. Functional characteristics of the stratum corneum in photoaged skin in comparison with those found in intrinsic aging. *Arch Dermatol Res*. 2008;300 Suppl 1:S1-6.
 15. Watson RE, Gibbs NK, Griffiths CE, Sherratt MJ. Damage to skin extracellular matrix induced by UV exposure. *Antioxidants & redox signaling*. 2014;21(7):1063-77.

2 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Carina Trojahn hatte folgende Anteile an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Trojahn C, Schario M, Dobos G, Blume-Peytavi U, Kottner J. *Reliability and validity of two in vivo measurements for skin surface topography in aged adults*. Skin Res Technol; 2015; 21(1):54-60. *Impact Factor: 1.536*

Beitrag im Einzelnen: Statistische Auswertung und Interpretation der Daten, tabellarische Darstellung der Daten, Federführung beim Schreiben der Publikation, einschließlich Einreichung und Revision des Manuskriptes.

Publikation 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; 21(1):69-75. * geteilte Erstautorenschaft *Impact Factor: 1.536*

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung zur Polygonanzahl, Statistische Auswertung und Interpretation der Daten, tabellarische Darstellung der Daten, wesentliche Mitwirkung beim Schreiben der Publikation, einschließlich Einreichung und Revision des Manuskriptes.

Publikation 3:

Dobos G, **Trojahn C**, Lichterfeld A, D'Alessandro B, Patwardhan SV, Canfield D, Blume-Peytavi U, Kottner J. *Quantifying dyspigmentation in facial skin ageing: a validation study*. Int J Cosmet Sci, 2015; 37(5):542-9. *Impact Factor: 1.451*.

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an Idee, Konzept und Design der Studie inklusive Erstellung des Studienprotokolls, wesentliche Beteiligung an der Rekrutierung der Probanden und der Durchführung der Studie, Mitwirkung bei der statistischen Auswertung, Mitwirkung beim Schreiben der Publikation.

Publikation 4:

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 *Impact Factor*: 2.706

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an Idee, Konzept und Design der Studie inklusive Erstellung des Studienprotokolls, wesentliche Beteiligung an der Rekrutierung der Probanden und der Durchführung der Studie, Mitwirkung bei der statistischen Auswertung und grafischen Darstellung der Daten, Federführung beim Schreiben der Publikation, einschließlich Einreichung und Revision des Manuskriptes.

Publikation 5:

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; 20(4):045003. *Impact Factor*: 2.752

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an Idee der Forschungsfrage, Literaturrecherche, wesentliche Beteiligung an der Score-Entwicklung, statistische Auswertung und grafische Darstellung der Daten, Federführung beim Schreiben der Publikation, einschließlich Einreichung und Revision des Manuskriptes.

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

Carina Trojahn
Doktorandin

3 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Publikation 1:

Trojahn C, Schario M, Dobos G, Blume-Peytavi U, Kottner J. *Reliability and validity of two in vivo measurements for skin surface topography in aged adults*. Skin Res Technol; 2015; 21(1):54-60. doi: 10.1111/srt.12156.

<http://dx.doi.org/10.1111/srt.12156>

Impact Factor: 1.536

Publikation 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; 21(1):69-75. doi: 10.1111/srt.12158. *geteilte Erstautorenschaft

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

Impact Factor: 1.536

Publikation 3:

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. doi: 10.1111/ics.12233.

<http://dx.doi.org/10.1111/ics.12233>

Impact Factor: 1.451

Publikation 4:

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. doi: 10.1155/2015/318586.

*geteilte Erstautorenschaft

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

Impact Factor: 2.706

Publikation 5:

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; 20(4):045003. doi: 10.1117/1.JBO.20.4.045003

<http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.20.4.045003>

Impact Factor: 2.752

4 Lebenslauf

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

5 Vollständige Publikationsliste

Originalarbeiten

- Richter C, **Trojahn C**, Hillmann K, Dobos G, Stroux A, Blume-Peytavi U, Kottner J. *Reduction of Inflammatory and Noninflammatory Lesions with Topical Tyrothricin 0.1% in the Treatment of Mild to Severe Acne Papulopustulosa: A Randomized Controlled Clinical Trial*. *Skn Pharmacol Physiol*; 2015; 29(1):1-8. 8.
- Trojahn C**, Dobos G, Blume-Peytavi U, Kottner J. *The skin barrier function: differences between intrinsic and extrinsic aging*. *G Ital Dermatol Venereol*; 2015; 150(6):687-92.
- 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*; 2015:114-22. doi: 10.1016/j.jtv.2015.04.002.
- Dobos G, **Trojahn C**, Lichterfeld A, D'Alessandro B, Patwardhan SV, Canfield D, Blume-Peytavi U, Kottner J. *Quantifying dyspigmentation in facial skin ageing: a validation study*. *Int J Cosmet Sci*; 2015;37(5):542-9. doi: 10.1111/ics.12233.
- 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; 20(4), 045003. doi:10.1117/1.JBO.20.4.045003.
- 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. doi: 10.1155/2015/318586.
- Kottner J, Hahnel E, **Trojahn C**, Stroux A, Dobos G, Lichterfeld A, Richter C, Blume-Peytavi U. *A multi-center prevalence study 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;52(2):598-604. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2014.11.007.
- 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. doi: 10.1111/srt.12156.
- Trojahn C**, Schario M, Dobos G, Blume-Peytavi U, Kottner J. *Reliability and validity of two in vivo measurements for skin surface topography in aged adults*. *Skin Res Technol*; 2015; 21(1):54-60. doi: 10.1111/srt.12156.

Poster

- Trojahn C**, Dobos G, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, Kottner J. *Hautalterung im Gesicht: Abgrenzung zwischen intrinsischen und extrinsischen Faktoren*. 48. DDG Tagung, Berlin, 2015.
- Dobos G, Richter C, **Trojahn C**, Blume-Peytavi U, Gefen A, Kottner J. *Changes in topography and structural properties of healthy aged skin after loading*. 17th Annual European Pressure Ulcer Meeting, Stockholm, 2014.

Vortrag

- Trojahn C**. *Visioscan® VC98 measurements in clinical research*. Courage+Khazaka electronic GmbH, Köln, 2014.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Carina Trojahn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Struktur- und Funktionsparameter zur Quantifizierung der Hautalterung“ 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.“

Ort, Datum

Carina Trojahn
Doktorandin

7 Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben und mich während der gesamten Entstehungszeit begleitet und unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. cur. Jan Kottner für seine exzellente, engagierte und anhaltende Betreuung auf meinem Weg zur Dissertation. Er vertraute mir nicht nur dieses interessante Promotionsthema an, sondern unterstützte mich vor allem durch kritische und inspirierende Diskussionen beim Erstellen meiner Publikationen und der Zusammenfassung. Zudem hat er mich auch stets im Hinblick auf meine fachliche, berufliche und persönliche Weiterentwicklung gefördert.

Mein Dank richtet sich ebenfalls an Frau Prof. Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi für die Möglichkeit zur Promotion und beruflichen Weiterentwicklung. Sie schuf eine überaus angenehme und motivierende Arbeitsatmosphäre und trug durch ihre fachliche und kompetente Beratung wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Keine der Ergebnisse dieser Arbeit wären ohne die Hilfe und Unterstützung meiner Kollegen möglich gewesen. Ein großes Dankeschön geht daher an alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Klinischen Studienzentrums für Haut- und Haarforschung für die stets sehr kollegiale und freundliche Arbeitsatmosphäre. Besonders hervorheben möchte ich meinen Ko-Autor Gabor Dobos, der mit seinem Enthusiasmus für die Wissenschaft und der ständigen Bereitschaft zum fachlichen Austausch einen wesentlichen Beitrag an den eingereichten Publikationen leistete, und Claudia Richter, die mit ihrer lebenswerten Art für jedes Problem eine Lösung zu haben scheint und mich auf diese Weise nicht nur fachlich, sondern auch freundschaftlich immer unterstützt hat. Ich danke Euch!

Mein abschließender Dank gilt meinen Eltern, ohne deren Unterstützung und Liebe ich nicht da wäre, wo ich heute bin, und meinem Fast-Ehemann Tim, der mich in meinen Plänen immer unterstützt und alle Höhen und Tiefen mit mir durchgestanden hat.