



*„Molekular-epidemiologische Untersuchung  
ethnischer Unterschiede in umweltinduzierten  
Hautalterungsprozessen von  
deutschen und japanischen Frauen“*

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Mathematischen-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich Heine Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Andrea Vierkötter, geb. Schofer  
aus Berlin

November 2009

Aus dem Institut für umweltmedizinische Forschung  
an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf gGmbH

sowie

Aus dem Institut für Genetik  
der Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der  
Mathematischen-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Referent: PD Dr. Ursula Krämer

Koreferent: Prof. Dr. Martin Beye

Tag der mündlichen Prüfung: 20.01.2010

*Für meine Eltern Irene und Egbert Schofer  
sowie meinen Ehemann Marcel Vierkötter*





# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1	Hintergrund der Arbeit.....	1
1.2	Formen und Mechanismen der Hautalterung.....	2
1.2.1	Einführung in den Aufbau und die Funktion der Haut.....	2
1.2.2	Formen der Hautalterung.....	4
1.2.3	Molekulare Mechanismen der Hautalterung.....	7
1.3	Einflussfaktoren der Hautalterung.....	12
1.3.1	Hautfarbe.....	12
1.3.2	Umweltfaktoren und Lebensstil.....	14
1.3.3	Genetische Variation und Suszeptibilität der Hautalterung.....	19
1.4	Zielstellung der Arbeit.....	24
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>27</b>
2.1	Studiendesign und Studienkollektive.....	27
2.1.1	JAGE-Studie.....	27
2.1.2	SALIA-Studie.....	29
2.2	Studieninstrumente.....	30
2.2.1	Bestimmung der Hautalterung mithilfe eines Hautalterungsscores.....	30
2.2.2	Digitale Analyse von Pigmentflecken.....	33
2.2.3	Bestimmung der Hautfarbe.....	36
2.2.4	Interview.....	36
2.3	Blutentnahme und Bestimmung von Karotinoiden und genetischen Polymorphismen.....	37
2.3.1	Blutentnahme.....	37
2.3.2	Bestimmung von Karotinoiden.....	37
2.3.3	DNS-Isolation aus Blut.....	38
2.3.4	Kandidatengene und Auswahl genetischer Polymorphismen.....	38
2.3.5	Bestimmung der SNPs.....	38
2.4	Bestimmung der Exposition mit Luftschadstoffen.....	43
2.5	Statistische Analyse.....	44
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>51</b>
3.1	Ergebnisse der JAGE-Studie.....	51
3.1.1	Validierung des Hautalterungsscores.....	51
3.1.2	Deskription des Probandenkollektives der JAGE-Studie.....	56
3.1.3	Einflussfaktoren auf die Hautalterung von deutschen und japanischen Frauen.....	65
3.2	Ergebnisse der SALIA-Studie.....	86
3.2.1	Deskription des Probandenkollektives der SALIA-Studie.....	86
3.2.2	Einflussfaktoren auf die Hautalterung von älteren deutschen Frauen.....	92

<b>3.3</b>	<b>Erklärung des ethnischen Unterschieds in der Hautalterung</b> .....	<b>105</b>
3.3.1	Hautfarbe .....	105
3.3.2	Umweltfaktoren .....	105
3.3.3	Lebensstilfaktoren.....	106
3.3.4	Genetische Varianten und Gen-Umwelt-Interaktionen .....	107
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>109</b>
<b>4.1</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b> .....	<b>109</b>
<b>4.2</b>	<b>Diskussion des Studiendesigns und der Methoden</b> .....	<b>110</b>
<b>4.3</b>	<b>Ursachen für den ethnischen Unterschied der Hautalterung</b> .....	<b>112</b>
4.3.1	Hautfarbe .....	112
4.3.2	Umweltfaktoren und Lebensstil .....	112
4.3.3	Genetische Varianten des Kollagenmetabolismus und der Melaninsynthese .....	116
4.3.4	Genetische Suszeptibilitäten .....	119
<b>5</b>	<b>AUSBLICK</b> .....	<b>122</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>123</b>
<b>7</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>125</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>127</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>141</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>171</b>
<b>11</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>172</b>
<b>12</b>	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....	<b>173</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Aufbau der menschlichen Haut (Abbildung verändert nach: medOCT group, 2006) .....	3
Abbildung 2: Histologie der solaren Elastose nach Hämatoxylin/Eosin-Färbung; der helle Bereich stellt die massiv verdickte Dermis dar (nach: Berneburg, 2008) .....	6
Abbildung 3: Loop-Struktur der Telomere eines Chromosoms (nach: Gilchrest, 2003).....	10
Abbildung 4: Mechanismus der Lichtalterung (verändert nach: Fisher <i>et al.</i> , 1996).....	11
Abbildung 5: Eindringtiefe der unterschiedlichen Strahlungen in die Haut (nach: Gerber <i>et al.</i> , 2002) .....	15
Abbildung 6: Syntheseweg der Melanine (nach: Opitz und Zülke, 2002) .....	22
Abbildung 7: Vorgehen in der JAGE-Studie zur Aufdeckung von erklärenden Faktoren des ethnischen Unterschieds bei der Hautalterung.....	26
Abbildung 8: SALIA-Studiengebiete in Nordrhein-Westfalen (Deutschland).....	30
Abbildung 9: Erhebungsbogen des Hautalterungsscores .....	31
Abbildung 10: Ansicht des Robo Skin Analyser 50 der Firma Inforward Inc. (Tokio, Japan) .....	33
Abbildung 11: Gesichtsaufnahmen mit dem Robo Skin Analyser 50 (Inforward Inc., Tokio, Japan) .....	34
Abbildung 12: Definition von Poren und Pigmentflecken (nach: Skin Analyser Clinical Suite 2 User Manual).....	34
Abbildung 13: Auswertung der Falten in der „Krähenfußzone“ (nach: Skin Analyser Clinical Suite 2 User Manual).....	35
Abbildung 14: Auswertung der Falten unter den Augen (nach: Skin Analyser Clinical Suite 2 User Manual).....	35
Abbildung 15: Chromameter CR-300 (Konika-Minolta, Osaka, Japan) bestehend aus der Kontrolleinheit, dem Messkopf und dem Weißstandard zur Kalibration des Chromameters.....	36
Abbildung 16: JAGE-Studie: Vergleich der Bewertungen von Pigmentflecken im Gesicht (Bewertungen erfolgten mit dem Hautalterungsscore und mit dem Robo Skin Analyser (RSA))... 53	53
Abbildung 17: JAGE-Studie: Vergleich der Bewertungen der Falten unter den Augen (Bewertungen erfolgten mit dem Hautalterungsscore und mit dem Robo Skin Analyser (RSA)) .....	54
Abbildung 18: JAGE-Studie: Vergleich der Bewertungen der Falten in der „Krähenfußzone“ (Bewertungen erfolgten mit dem Hautalterungsscore und mit dem Robo Skin Analyser (RSA))....	55

**Abbildung 19: JAGE-Studie: Ethnischer Unterschied in der Manifestation von Hautalterungssymptomen dargestellt für 2 Altersgruppen (30-50 Jahre und 51-70 Jahre):**  
**A) Pigmentflecken auf den Wangen (geometrischer Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall) und**  
**B) Falten unter den Augen (arithmetischer Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall). ..... 64**

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische und morphologische Charakteristika von intrinsisch und extrinsisch gealterter Haut (verändert nach: Berneburg, 2008).....	7
Tabelle 2: Phototypen der Haut (nach Fitzpatrick, 1988) .....	13
Tabelle 3: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO, Stand 2008) .....	19
Tabelle 4: Ausgewählte Kandidatengene .....	39
Tabelle 5: Beschreibung der ausgewählte SNPs aus den Kandidatengene (Informationen von der NCBI Internetseite: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez</a> vom 10.07.2009).....	40
Tabelle 6: Übersicht über Ziel- und Einflussvariablen.....	46
Tabelle 7: JAGE-Studie: Vergleich der Bewertung des Hautalterungsscores des Untersuchungspersonals mit der Bewertung einer Dermatologin.....	51
Tabelle 8: JAGE-Studie: Deskription der Fragebogenangaben.....	58
Tabelle 9: JAGE-Studie: Deskription der gemessenen Hautfarbe mit dem Chromameter CR-300 (Konika Minolta).....	61
Tabelle 10: JAGE-Studie: Deskription der Hautalterungssymptome .....	63
Tabelle 11: JAGE-Studie: Einfluss der Hautfarbe auf die Hautalterung adjustiert für weitere Einflussfaktoren (signifikante Einflüsse mit einem p-Wert < 0,05 sind fett gedruckt).....	67
Tabelle 12: JAGE-Studie: Einfluss von verschiedenen Umweltfaktoren und des Lebensstils auf die Hautalterung gegenseitig adjustiert und adjustiert für das Alter (signifikante Einflüsse mit einem p-Wert < 0,05 sind fett gedruckt) .....	71
Tabelle 13: JAGE-Studie: Vergleich des Gehalts an Karotinoiden im Blut von deutschen und japanischen Frauen adjustiert für das Alter (signifikante Assoziationen mit einem p-Wert < 0,05 sind fett gedruckt).....	75
Tabelle 14: JAGE-Studie: Einfluss des Karotinoidgehalts (pro Konzentrationsverdopplung) auf Falten bei deutschen und japanischen Frauen adjustiert für das Alter (signifikante Assoziationen mit einem p-Wert < 0,05 sind fett gedruckt).....	76
Tabelle 15: JAGE-Studie: Assoziation der SNPs aus Genen des Kollagenmetabolismus und von weiteren strukturbildenden Proteinen mit Falten adjustiert für weitere Einflussfaktoren (signifikante Assoziationen mit einem p-Wert < 0,1 sind fett gedruckt) .....	78
Tabelle 16: JAGE-Studie: Assoziation der SNPs aus Genen der Melaninsynthese mit Pigmentflecken adjustiert für weitere Einflussfaktoren (signifikante Assoziationen mit einem p-Wert < 0,1 sind fett gedruckt).....	80

Tabelle 17: JAGE-Studie: Gen-Umwelt-Interaktionen bei deutschen Frauen adjustiert für das Alter (signifikante Assoziationen mit einem $p < 0,1$ sind fett gedruckt).....	84
Tabelle 18: SALIA-Studie: Deskription der Fragebogenangaben und der Staubbelastungsdaten durch Verkehr und Industrie.....	88
Tabelle 19: SALIA-Studie: Deskription der Hautalterungssymptome .....	91
Tabelle 20: SALIA-Studie: Einfluss der verschiedenen Partikelexpositionen auf die Hautalterung (signifikante Assoziationen mit einem $p$ -Wert $< 0,05$ sind fett gedruckt) .....	94
Tabelle 21: SALIA-Studie: Weiteren Einflussfaktoren auf die Hautalterung gegenseitig adjustiert und adjustiert für Alter und „Wohnung $\leq 100m$ von einer verkehrsreichen Straße“ (Body Mass Index (BMI) und jemals Hormonersatztherapie (HET) wurden nur für Falten berücksichtigt; signifikante Assoziationen mit einem $p$ -Wert $< 0,05$ sind fett gedruckt).....	95
Tabelle 22: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengen des Kollagenmetabolismus und von weiteren strukturbildenden Proteinen mit Falten im Gesichts adjustiert für weitere Einflussfaktoren (signifikante Assoziationen mit einem $p$ -Wert $< 0,1$ sind fett gedruckt) .....	97
Tabelle 23: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengen der Melaninsynthese mit Pigmentflecken adjustiert für weitere Einflussfaktoren (signifikante Assoziationen mit einem $p$ -Wert $< 0,1$ sind fett gedruckt).....	98
Tabelle 24: SALIA-Studie: Gen-Umwelt-Interaktionen .....	101

## Abkürzungen

ADP:	Adenosindiphosphat
AM:	arithmetischer Mittelwert
AP-1:	engl.: Activator Protein-1
ATP:	Adenosintriphosphat
BMI:	engl.: Body Mass Index
CIE:	franz.: Commission Internationale de l'Eclairage
DHEA:	Dehydroepiandrosteron
DHI:	Dihydroxyindol
DHICA:	Dihydroxyindolcarboxylsäure
DNS:	Desoxyribonukleinsäure
DOPA:	Dihydroxyphenylalanin
EDTA:	Ethylendiamin-tetraacetat
EGF:	engl.: Epidermal Growth Factor
GH:	engl.: Growth Hormone
GIS:	Geographisches Informationssystem
GM:	geometrischer Mittelwert
HET:	Hormonersatztherapie
HPLC:	engl.: High Pressure Liquid Chromatography
HWE:	Hardy Weinberg Equilibrium
IGF-1:	engl.: Insuline-like Growth Factor-I
IL:	Interleukin
IR:	Infrarot
JAGE:	engl.: Study of the extrinsic skin aging of <u>J</u> Apanese and <u>G</u> erman women
JNK:	c-Jun terminale Kinase
KORA:	<u>K</u> Ooperative Gesundheitsforschung in der <u>R</u> egion <u>A</u> ugsburg
LANUV:	Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW
MAF:	engl.: Minor Allele Frequency

MALDI TOF MS:	engl.: Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry
MAP:	engl.: Mitogen-activated Protein
MD:	Mittelwertsdifferenz
MMP:	Matrixmetalloproteinase
MQ:	Mittelwertsquotient
mRNS:	messanger Ribonukleinsäure
MSH:	engl.: Melanocyte stimulating Hormone
mtDNS:	mitochondriale DNS
NF- $\kappa$ B:	engl.: Nuclear Factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
OR:	engl.: Odds Ratio
PAK:	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PM:	engl.: Particulate Matter
PM <sub>10</sub> :	Partikel mit einem Durchmesser um 10 $\mu$ m
PM <sub>2.5</sub> :	Partikel mit einem Durchmesser um 2,5 $\mu$ m
rER:	rauhes endoplasmatisches Retikulum
RNS:	Ribonukleinsäure
ROS:	engl.: Reactive Oxygen Species
RSA:	engl.: Robo Skin Analyser
SALIA:	engl.: <u>S</u> tudy on the influence of <u>A</u> ir pollution on <u>L</u> ung function, <u>I</u> nflammation and <u>A</u> ging
SCINEXA:	engl.: <u>S</u> Core for <u>I</u> Ntrinsic and <u>E</u> Xtrinsic skin <u>A</u> ging
SNP:	engl.: Single Nucleotide Polymorphism
TGF- $\beta$ :	engl.: Tumor Growth Factor- $\beta$
TIMP:	engl.: Tissue Inhibitor of Matrixmetallo-Proteinases"
TNF- $\alpha$ :	engl.: Tumor Necrose Factor- $\alpha$
TSP:	engl. : Total Suspended Particles
UTR :	untranslatierte Region
UV:	Ultraviolett



# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund der Arbeit

Bei der Hautalterung werden zwei Prozesse voneinander unterschieden. Zum einen gibt es die chronologische (intrinsische) Hautalterung, der das gesamte Organ unterliegt und die hauptsächlich durch einen Funktionsabbau gekennzeichnet ist. Zum anderen gibt es die umweltinduzierte (extrinsische) Hautalterung, die sich nur an umweltexponierten Arealen der Haut manifestiert. Äußere Zeichen einer extrinsischen Hautalterung sind im Wesentlichen eine tiefe Faltenbildung und die Bildung von Pigmentflecken. Die extrinsische Hautalterung vollzieht sich in den verschiedenen ethnischen Gruppen unterschiedlich schnell und manifestiert sich durch spezifische Hautalterungscharakteristika (Tschachler *et al.*, 2006; Halder *et al.*, 2003). Eine entscheidende Rolle spielen hierbei u.a. die Hautfarbe der jeweiligen ethnischen Gruppe, der Lebensstil, die Ernährung, kulturelle Gepflogenheiten und das genetische Make-up.

Schon 1990 zeigte Goh, dass sich die Hautalterung der asiatischen Population von der kaukasischen Population (=Menschen mit weißer Haut) unterscheidet (Goh, 1990). Falten werden in der asiatischen Population erst ab einem Alter von ca. 50 Jahren sichtbar. Außerdem ist der Schweregrad der Falten bei Asiaten geringer als in altersgleichen Kaukasiern. Im Gegensatz dazu sind Hyperpigmentierungen ein frühes und prominentes Zeichen der Hautalterung bei Asiaten im Vergleich zu Kaukasiern. Eine erste Quantifizierung dieser Unterschiede wurde in der Studie von Tschachler *et al.* (2006) durchgeführt. Hier wurden die Hautalterungsmerkmale im Gesicht bei 256 Japanerinnen aus Sendai und 280 Französinen aus Paris im Alter zwischen 20 und 80 Jahren bestimmt. Es stellte sich heraus, dass Falten im Gesicht ca. 15 Jahre früher bei den Französinen als bei den Japanerinnen auftraten. Ab einem Alter von 65 Jahren wurden allerdings nur noch sehr geringe Unterschiede bei der Faltenausprägung im Gesicht in den untersuchten Populationen festgestellt. Hinsichtlich der Pigmentfleckenbildung unterschied sich vor allem die Fleckenbildung auf den Wangen. Diese trat stärker und früher bei den Japanerinnen auf.

Ursachen, die zu dieser unterschiedlichen Manifestation der Hautalterung zwischen Asiaten und Kaukasier führen, wurden bisher nur wenig untersucht. Asiaten weisen teilweise eine dunklere Hautfarbe als Kaukasier auf und besitzen somit einen besseren Schutz gegenüber ultravioletten (UV)-Strahlen (Knaggs, 2008), einer der Haupteinflussfaktoren der umweltinduzierten Hautalterung. Außerdem schützen

sich Asiatinnen durch ihr Verhalten vor einer übermäßigen UV-Exposition, da ein traditionelles Schönheitsideal die „weiße Haut“ darstellt (Ramosa, 2006). Im Gegensatz dazu ist in den westlichen Ländern eher die „gebräunte Haut“ ein Zeichen für Attraktivität und paradoxerweise auch für Gesundheit, obwohl eine übermäßige UV-Exposition zu schweren Schäden der Haut und letztendlich zu Hautkrebs führen kann. Zusätzlich können weitere Umweltfaktoren (z.B. Feinstäube), der Lebensstil (z.B. Rauchen, Sonnenbankbenutzung) und auch genetische Unterschiede die Hautalterung beeinflussen.

In dieser Arbeit soll der Einfluss der Hautfarbe, verschiedener Umweltfaktoren, des Lebensstils sowie von genetischen Varianten in Form von SNPs (engl.: Single Nucleotide Polymorphisms) auf die Hautalterung von deutschen und japanischen Frauen untersucht und miteinander verglichen werden. Hier soll ermittelt werden, ob Unterschiede in der Exposition mit Einflussfaktoren der Hautalterung eine Ursache für die unterschiedliche Manifestation der Hautalterung in den untersuchten Populationen sein können. Bezüglich der Umweltfaktoren stellt der Einfluss von Feinstäuben auf die Hautalterung einen Schwerpunkt dieser Arbeit dar, da dieser bisher noch nicht systematisch untersucht wurde.

## 1.2 Formen und Mechanismen der Hautalterung

### 1.2.1 Einführung in den Aufbau und die Funktion der Haut

#### Aufbau der Haut

In Abbildung 1 ist schematisch der Aufbau der Haut dargestellt. Die Haut gliedert sich von außen nach innen in 3 Hauptschichten: (1) Oberhaut (Epidermis), (2) Lederhaut (Dermis) und (3) Unterhaut (Subcutis).

Bei der Epidermis handelt es sich um ein mehrschichtiges, verhorntes Plattenepithel, in dem 90 % der Zellen Keratinozyten sind (Fritsch, 2004). In der innersten Schicht der Epidermis, dem Stratum basale, finden sich die Stammzellen und Amplifikationszellen, aus denen die Keratinozyten hervorgehen. Sie wandern dann über die weiteren Schichten der Epidermis vom Stratum spinosum über das Stratum granulosum nach außen bis zum Stratum corneum (Hornschicht) und durchlaufen währenddessen einen Differenzierungsprozess. Letztendlich entstehen die Korneozyten der Hornschicht. Weitere Zellen der Epidermis sind die Langerhans-Zellen, die Merkelzellen sowie die Melanozyten. Die Grenzzone zwischen Epidermis und der darunter liegenden Dermis ist stark verzahnt und wird als dermoepidermale Junctionszone bezeichnet. Die Dermis besteht vorwiegend aus Bindegewebsfasern

und dient zur Versorgung und Verankerung der Epidermis. Hier liegen in einem Netz aus miteinander verknüpften Kollagenfaserbündeln sowie einem Gemisch aus Glykosaminglykanen und Proteoglykanen, der so genannten extrazellulären Matrix, vereinzelt Fibroblasten vor (Fritsch, 2004). Ferner sind in der Dermis Blutgefäße, Nerven, Schweißdrüsen und Haarwurzeln zu finden. Die Subcutis bildet die Unterlage für die darüber liegenden Hautschichten. Sie enthält die größeren Blutgefäße und Nerven für die oberen Hautschichten sowie das subkutane Fett und lockeres Bindegewebe.

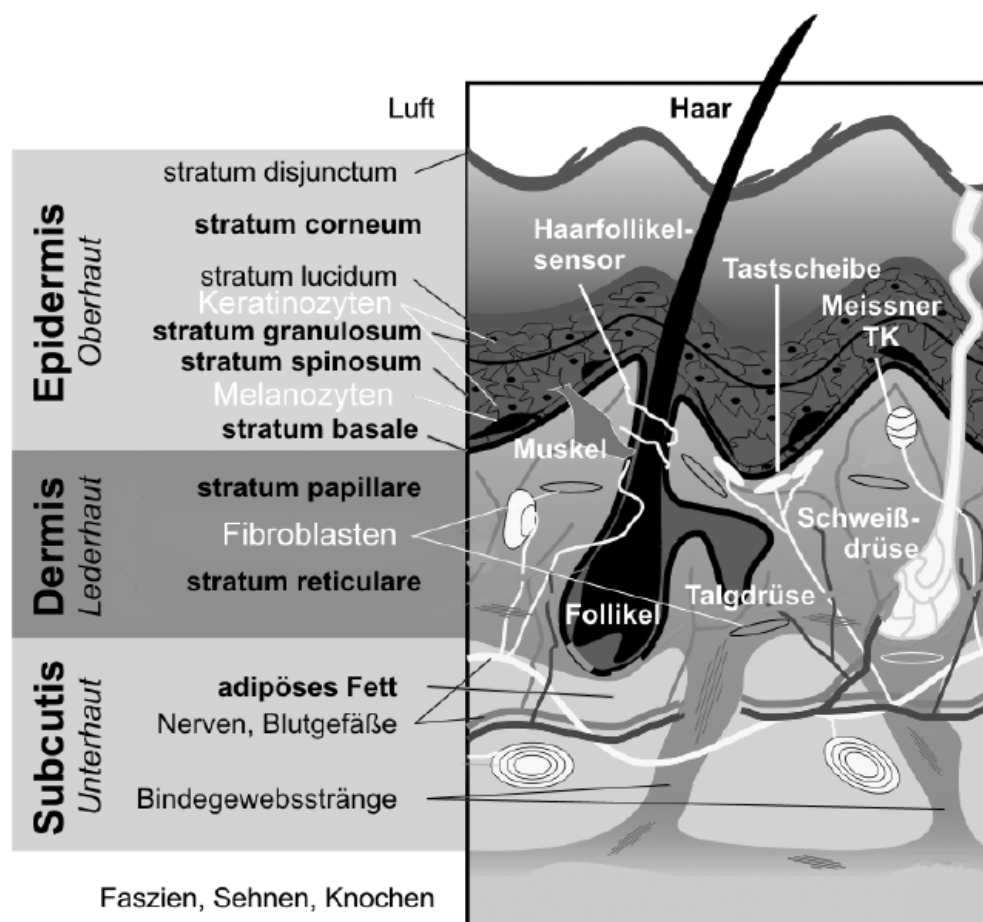


Abbildung 1: Schematischer Aufbau der menschlichen Haut (Abbildung verändert nach: medOCT group, 2006)

## Funktion der Haut

Die Haut dient als Abgrenzung zwischen den inneren Organen und der Umwelt und erfüllt zahlreiche Schutzfunktionen. Sie schützt als äußerste Schicht des Körpers vor mechanischen Angriffen. Die Keratinozyten der Epidermis bilden die Hornschicht, die maßgeblich zur Barrierefunktion der Haut beiträgt. Durch sie wird der Austausch von Substanzen mit der Umwelt unterbunden. Zusätzlich stellt der saure

pH-Wert (pH=5,5) der Hornschicht einen Schutz vor Mikroorganismen dar. Darüber hinaus sind die Keratinozyten metabolisch aktiv und setzen Cytokine und andere Wachstumsfaktoren frei (Stingl *et al.*, 1999), die die Proliferation und die Differenzierung anderer Zellen regulieren. Somit kann die Haut auf eine große Anzahl von Stimuli aus der Umwelt reagieren und die Homöostase der Haut aufrechterhalten. Zum Schutz vor UV-Strahlen kann die Haut den Grad der Pigmentierung durch die Aktivierung der Melanozyten erhöhen. Die Haut spielt eine Rolle bei der Thermoregulation des Körpers. Darüber hinaus besitzt die Haut eigene antigen-präsentierende Zellen, z.B. die Langerhans-Zellen, durch die die Haut auch immunologische Kompetenz hat.

### 1.2.2 Formen der Hautalterung

#### **Intrinsische und extrinsische Hautalterung: Klinische und morphologische Unterschiede**

Die Haut als Grenze zwischen inneren Organen und der Umwelt ist zwei Formen der Alterung unterworfen. Zum einen ist sie von allgemeinen chronologischen (intrinsischen) Alterungsprozessen betroffen. Diese sind genetisch determiniert und können durch Hormone beeinflusst werden. Zum anderen ist die Haut durch ihre besondere Schutzfunktion einer Vielzahl von exogenen Einflüssen ausgesetzt, die direkt oder auch in Interaktion mit genetischen Faktoren zu einer vorzeitigen (extrinsischen) Hautalterung führen können. Hierbei ist die UV-Strahlung als wichtigster exogener Einfluss auf die Haut zu nennen. Eine weit verbreitete Bezeichnung der extrinsischen Hautalterung ist daher auch die Lichtalterung („Photoaging“). Im Folgenden werden die klinischen und morphologischen Charakteristika dieser beiden Hautalterungsformen näher vorgestellt.

#### ***Intrinsische Hautalterung:***

Die intrinsische Hautalterung ist ein Prozess, der sich langsam mit steigendem Lebensalter vollzieht. Diese Form der Alterung läuft für das gesamte Organ gleichmäßig ab. Sie ist klinisch dadurch charakterisiert, dass die Haut eine zigarettenpapierartige, feine Faltenbildung aufweist, Anzeichen von Erschlaffung zeigt sowie regelmäßig pigmentiert ist mit einem zum Teil leicht silbrigen Glanz (Berneburg, 2008). Die Haut wird zunehmend anfällig für Bagatelltraumen, sie ist rissig und die Heilung von Wunden ist verlangsamt. Darüber hinaus zeigt sich ein gehäuftes Auftreten von benignen Tumoren wie z.B. seborrhoische Keratosen (Alterswarzen). Die Zahl der Schweiß- und Talgdrüsen ist reduziert, ebenso die Zahl der Haarfollikel. Ursächlich für dieses klinische Erscheinungsbild ist eine

Größenabnahme aller Hautschichten. In der Epidermis nimmt die Proliferationsrate der Keratinozyten ab, wobei allerdings die Hornschicht unverändert bleibt. Die Regeneration der Hornschicht nach Verletzung ist aber verlangsamt (Ghadially *et al.*, 1995). Die dermoepidermale Junktionszone ist abgeflacht und die Dicke der Dermis nimmt aufgrund von Veränderungen der Matrixproteine ab. Hier ist das Gleichgewicht von Synthese und Abbau des Kollagens und der elastischen Fasern zum Abbau hin verschoben. Außerdem liegen eine Desorganisation sowie eine pathologische Quervernetzung der Kollagenfaserbündel vor.

### ***Extrinsische Hautalterung:***

Die extrinsische Hautalterung tritt nur an Stellen auf, die chronisch exogenen Faktoren wie z.B. UV-Strahlung ausgesetzt sind. Es kommt zu charakteristischen Veränderungen der Haut, die jedoch nicht unabhängig von der intrinsischen Hautalterung stattfinden. Beide Prozesse finden gleichzeitig nebeneinander statt und lassen sich nicht immer eindeutig morphologisch voneinander unterscheiden. Es kann zu einer Überlagerung der intrinsischen Alterungscharakteristika kommen, wenn die Haut sehr stark durch exogene Faktoren geschädigt wurde und somit die extrinsischen Merkmale sehr weit fortgeschritten sind. Es werden zwei Formen der extrinsischen Hautalterung voneinander unterschieden (Lober *et al.*, 1990):

#### **a) atrophische Form:**

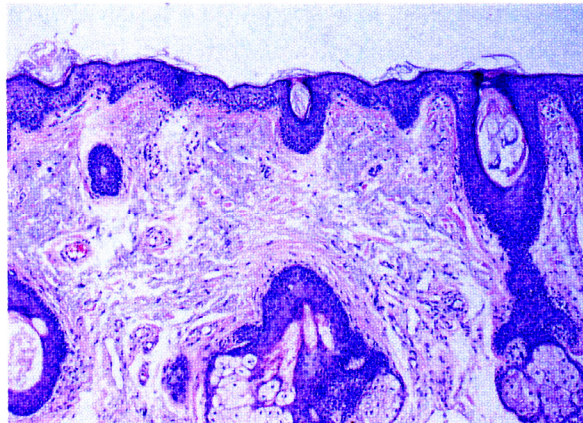
Es tritt eine ausgedehnte Bildung von Teleangiektasien (= sichtbare, erweiterte Kapillargefäße der Haut) in sonnenexponierten Arealen auf bei nur geringer Faltenbildung. Diese Form der extrinsischen Hautalterung findet sich bevorzugt bei helleren Hauttypen.

#### **b) Milians zitrine Haut:**

Stellt die am weitesten verbreitete Form der extrinsischen Hautalterung dar. Hier ist die Haut lederartig verdickt mit groben Faltenrelief, einem gelblichen Erscheinungsbild und reduzierter Elastizität.

Bei der extrinsischen Hautalterung kommt es anders als bei der intrinsischen Hautalterung zu einer Größenzunahme fast aller Hautschichten. Das liegt zum einen an zellulärer Hyperproliferation, zum anderen an einer Veränderung der dermalen Matrixproteine in Zahl und Qualität. Die dermoepidermale Junktionszone ist noch stärker abgeflacht als bei der intrinsischen Hautalterung. Die Melanozyten liegen ungleichmäßig verteilt im Stratum basale vor. Es zeigen sich Regionen mit erhöhter Anzahl an Melanozyten sowie Regionen, in denen sie reduziert vorliegen (Yaar *et al.*, 2002). Dadurch kommt es zu einer typisch unregelmäßigen Pigmentierung und zur Ausbildung von Pigmentflecken (Lentigines senilis und Lentigines solaris). Die

Anzahl an Langerhans-Zellen in der Epidermis ist reduziert (Gilchrest *et al.*, 1983). Die auffälligsten Veränderungen sind in der Dermis zu verzeichnen. Durch eine vorliegende chronische Entzündungsreaktion weist sie zahlreiche Zellen des Immunsystems auf. Sie ist massiv verdickt und zeichnet sich durch eine Ablagerung von degradierten Kollagen und elastischen Fasern aus. Diese Veränderungen in der Dermis beschreiben das prominenteste Zeichen der extrinsischen Hautalterung, die solare Elastose (Abb. 2).



**Abbildung 2: Histologie der solaren Elastose nach Hämatoxylin/Eosin-Färbung; der helle Bereich stellt die massiv verdickte Dermis dar (nach: Berneburg, 2008)**

Hervorgerufen werden die Veränderungen in der Dermis durch Matrixmetalloproteinasen (MMPs). Diese führen bei einer Imbalance von MMPs zu ihren spezifischen Inhibitoren (TIMPs, engl.: Tissue Inhibitors of Matrixmetallo-Proteinases) zur Degradation der unterschiedlichsten Matrixproteine. MMPs stellen somit die zentralen Enzyme in der Pathogenese der extrinsischen Hautalterung dar. Darüber hinaus zeigt sich bei extrinsisch gealterter Haut ein verstärktes Auftreten von benignen, prämaligen und malignen Neoplasien (Gilchrest *et al.*, 1999).

In Tabelle 1 sind die charakteristischen klinischen und morphologischen Merkmale der intrinsischen und extrinsischen Hautalterung noch einmal zusammengefasst.

**Tabelle 1: Klinische und morphologische Charakteristika von intrinsisch und extrinsisch gealterter Haut (verändert nach: Berneburg, 2008)**

<b>Formen der Hautalterung und deren Charakteristika:</b>	
<i>intrinsisch (chronologisch):</i>	<i>extrinsisch (umweltinduziert, vorzeitig):</i>
feine Faltenbildung	grobe Faltenbildung
laxes Erscheinungsbild	solare Elastose
gleichmäßige Pigmentierung	unregelmäßige, fleckige Pigmentierung
unverändertes Stratum corneum	verdicktes Stratum corneum
atrophische Epidermis	früh: akanthotische Epidermis spät: atrophische Epidermis
geringe Zelldysplasie	ausgedehnte Zelldysplasie
geringe Atrophie der dermoepidermalen Junktionszone	ausgedehnte Atrophie der dermoepidermalen Junktionszone
geringe Reorganisation der elastischen Fasern	massive Degeneration und Deposition der elastischen Fasern
geringe Veränderung der Kollagenbündelgröße und -organisation	starke Veränderung der Kollagenbündelgröße und -organisation
<u>Verringerung der Mikrovaskulatur:</u> Pupura senilis	<u>prominente vaskuläre Veränderung:</u> Teleangiektasien Ekchymosen perivaskulär entzündliches Infiltrat
Reduktion der Haarfollikel	Reduktion der Haarfollikel
Reduktion der Schweiß- und Talgdrüsen	Reduktion der Schweiß- und Talgdrüsen
normaler Melaningehalt	teilweise verstärkter Melaningehalt, Lentigines
benigne Neoplasien	benigne Neoplasien prä-maligne Neoplasien maligne Neoplasien

### 1.2.3 Molekulare Mechanismen der Hautalterung

Die intrinsische Hautalterung sowie die extrinsische Hautalterung werden größtenteils durch die gleichen molekularen Alterungsmechanismen induziert. Im Folgenden werden allgemeine Alterungsmechanismen, die auch eine Rolle bei der Hautalterung spielen vorgestellt. Darauf wird der bekannteste Mechanismus der extrinsischen Hautalterung - die Lichtalterung - im Speziellen beschrieben.

## Allgemeine Mechanismen der Hautalterung

### *Oxidativer Stress und Alterung:*

Eine zentrale Rolle bei der intrinsischen sowie der extrinsischen Hautalterung spielen reaktive Sauerstoffspezies (ROS, engl.: Reactive Oxygen Species). Sauerstoff ist unabdingbar für die Energiegewinnung, allerdings kann oxidativer Stress in Form von reaktiven Sauerstoffspezies auch zu Schäden in Zellen führen und permanenter oxidativer Stress kann den Alterungsprozess vorantreiben.

Denham Harman formulierte 1956 (Harman, 1956) die „Freie-Radikale Theorie der Alterung“, nach der es im Laufe des Lebens kontinuierlich zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies kommt, die zu einer Akkumulation von Zellschäden führen und letztendlich ausschlaggebend und limitierend für die verbleibende Lebensspanne sind. Mehrere Studien konnten zeigen, dass es zu einem altersabhängigen Anstieg der ROS Produktion (Sohal *et al.*, 1992) sowie der durch oxidativen Stress geschädigten DNS (Ames *et al.*, 1993) und Proteinen (Stadtman, 1992) kommt. Auch konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der Kalorienaufnahme die Lebensspanne in vielen Organismen verlängert (Sohal *et al.*, 1996). Eine Reduktion der Kalorienaufnahme führt zu einer Reduktion der metabolischen Rate und somit zu geringerem oxidativen Stress. Der menschliche Körper ist Angriffen durch ROS nicht hilflos ausgesetzt, sondern er hat im Laufe der Evolution verschiedene Abwehrmechanismen entwickelt. Hierzu gehören u.a. Katalase, Cytochrom p450, Glutathion und Fenton Reaktion. Erst wenn die Quencherkapazität des Körpers überschritten ist, können ROS mit verschiedenen Bestandteilen der Zelle reagieren z.B. DNS, Proteine und Lipoproteine und im Laufe der Zeit akkumulieren sich irreversible Schäden.

Auf Zellebene sind die Mitochondrien der Ort mit dem höchsten Umsatz an ROS. Mitochondrien sind Zellorganelle, die vor ca. 1,5 Mrd. Jahren aus so genannten Purpurbakterien entstanden sind. Ihre Hauptaufgabe ist die Bereitstellung von Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP). Dies geschieht durch die Atmungskette, einem Prozess, der durch 5 Proteinkomplexe betrieben wird. Die Atmungskette befindet sich an der inneren Mitochondrienmembran. Entlang dieser wird ein Protonengradient aufgebaut, durch dessen Hilfe im letzten Schritt der Atmungskette aus Adenosindiphosphat (ADP) und Organophosphat ATP generiert wird. Dieser Prozess läuft nicht immer fehlerfrei ab. Bei Fehlern in der Atmungskette kann es zur Entstehung von ROS kommen, weshalb das Mitochondrion den Ort mit dem höchsten Umsatz an ROS in der Zelle darstellt. Mitochondrien enthalten ihr eigenes genetisches Material. Die mitochondriale (mt) DNS ist ein 16.559 Basenpaar langes, zirkuläres und doppelsträngiges Molekül, welches in ca. 4-10 Kopien pro



Mitochondrion vorliegt. Die mtDNS befindet sich in unmittelbarer Nähe der Atmungskette und ist damit möglichen schädigenden Einflüssen durch ROS im Besonderen ausgesetzt. Mutationen der mtDNS akkumulieren im normalen Alterungsprozess und die Funktion der Atmungskette nimmt umgekehrt proportional dazu ab, was zu einer Abnahme der Energiebereitstellung führt. Deshalb wurde zusätzlich zur „Freie-Radikale Theorie der Alterung“ die „mitochondriale Theorie der Alterung“ postuliert (Jang *et al.*, 2009). Mutationen in der mtDNS spielen nicht nur bei der intrinsischen sondern auch bei der extrinsischen Alterung der Haut eine Rolle (Berneburg *et al.*, 1997).

### ***Die Rolle der Telomere bei der Alterung:***

In den 1960er Jahren fand Leonard Hayflick, dass die Teilungsfähigkeit menschlicher Zellen in Zellkultur begrenzt ist (Hayflick, 1965). Der Mechanismus, der diesem so genannten „Hayflick Limit“ zugrunde liegt, konnte mit der Länge der telomeren Sequenzen an den Chromosomenenden bzw. mit der Aktivität der Telomerase in Verbindung gebracht werden (Bodnar *et al.*, 1998).

Telomere bestehen aus Tandem-Wiederholungen der Basensequenz „TTAGGG“. Die doppelsträngige DNS der Telomere bildet eine charakteristische Loop-Struktur am Ende des Chromosoms mit einem einzelsträngigen 3'-Überhang von ca. 150-200 Basen (Abb. 3). Diese Struktur ist wesentlich für die Stabilität der Chromosomen verantwortlich. Da die DNS-Polymerase die initialen Basen der Telomere nicht replizieren kann, kommt es bei jeder Zellteilung zu einer Verkürzung der Telomere. Das Enzym Telomerase kann die Verkürzung der Telomere wieder ausgleichen. Es handelt sich hierbei um ein RNS-Protein-Komplex mit einer reversen Transkriptase-Aktivität. Die Telomerase ist beim Menschen nur in bestimmten Zellen wie z.B. Keimzellen, Embryonalzellen, Stammzellen oder auch proliferierenden Krebszellen aktiv. Wenn eine kritische Telomerlänge in adulten humanen Zellen erreicht ist, ist keine weitere Zellteilung mehr möglich. Es wird angenommen, dass eine Auflösung der Telomer-Loop-Struktur bei einer kritischen Telomerlänge wie sie nach wiederholten Zellteilungen vorliegt, zu einer Freigabe des einzelsträngigen 3'-Überhangs führt und durch Interaktion mit dem Werner-Protein der Tumorsupressor p53 und andere Proteine der DNS-Reparatur aktiviert werden (Eller *et al.*, 2006), die schließlich den programmierten Zelltod (Apoptose) oder einen Wachstumsstopp (Seneszenz) einleiten. Der 3'-Überhang kann auch durch DNS-Schädigung, wie sie z.B. von UV-Strahlung ausgeht, freigelegt werden, und dadurch können ebenfalls die genannten Prozesse eingeleitet werden. Somit sind die Telomere sowohl an der Induktion der intrinsischen als auch der extrinsischen Hautalterung beteiligt.

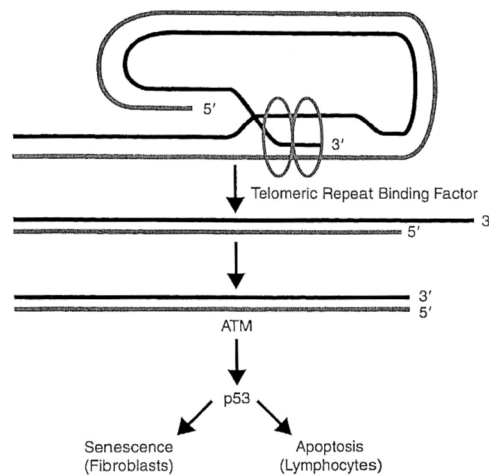


Abbildung 3: Loop-Struktur der Telomere eines Chromosoms (nach: Gilchrest, 2003)

### **Veränderung der Genexpression mit der Alterung:**

Es wurden einige Gene gefunden, deren Transkriptionsaktivität sich mit der Lebenszeit ändert (Yaar *et al.*, 2002). Für die Haut ist z.B. relevant, dass die Expression von extrazellulären Matrixproteinen und deren degradierenden Enzymen betroffen ist. Die Expression von Fibronektin steigt an (Smith *et al.*, 1989), ebenso die Expression von MMP-1, während der spezifische Inhibitor von MMP-1, TIMP-1, reduziert im Gewebe vorliegt (Burke *et al.*, 1994). Diese Vorgänge stehen im Gleichklang mit der Abnahme der Dicke der Dermis bei der intrinsischen Alterung, bei der das Gleichgewicht zwischen Kollagensynthese und dessen Abbau zum Abbau hin verschoben ist. Die koordinierte Genexpression, die während des Durchlaufens des Zellzyklus stattfindet, ist bei der Alterung beeinträchtigt (Stein *et al.*, 1998), so dass sich die Zellen nicht mehr teilen können. Dies steht ebenfalls im Gleichklang mit der Abnahme der Proliferationsrate der Zellen, wie sie bei der intrinsischen Alterung stattfindet.

### **Hormone:**

Die „neuroendokrine Theorie des Alterns“ besagt, dass biologische Uhren über Hormone den Alterungsprozess kontrollieren. Die Haut ist zum einen Zielorgan für Hormone zum anderen synthetisiert sie Hormone auch selbst (Zouboulis *et al.*, 2006). In Frauen sinkt der Serumgehalt an 17 $\beta$ -Östradiol, Dehydroepiandrosteron (DHEA), Progesteron, Wachstumshormon (GH, engl.: Growth Hormone) und „insulin-like growth factor I“ (IGF-I) mit dem Alter, wobei die Östrogene vor allem nach der Menopause abfallen. In Männern sinkt der Testosterongehalt in 20-30% der Männer im Alter zwischen 60-80 Jahren (Morley, 2001). Auch sinkt bei ihnen der Serumgehalt

an GH und IGF-I mit dem Alter, während  $17\beta$ -Östradiol nur geringe Veränderungen zeigt.

Hormone sind an der intrinsischen Hautalterung beteiligt, allerdings ist noch nicht bekannt, ob ein Hormonabfall indirekt oder direkt an der Hautalterung beteiligt ist. Systematische Substitution bei Frauen mit Östrogenen sowie bei Männern mit GH führte zu positiven Effekten bei verschiedenen Organen, auch bei der Haut (Callens *et al.*, 1996; Rudman *et al.*, 1990). Eine Einnahme von Östrogenen in einer Kohorte von 3.403 postmenopausalen Frauen war mit signifikant weniger alterungsbedingter trockener Haut und weniger Falten assoziiert (Dunn *et al.*, 1997). Eine lokale Applikation von  $17\beta$ -Östradiol führte auf sonnengeschützten sowie sonnenexponierten Arealen der Haut zu einer verstärkten Expression von Prokollagen-I und -III mRNS sowie zu einem erhöhten Kollagen-I Proteinlevel (nur in sonnengeschützter Haut) (Rittié *et al.*, 2008). Daher konnte indirekt darauf geschlossen werden, dass der Abfall an Östrogenen nach der Menopause an der damit einhergehenden reduzierten Kollagenproduktion beteiligt ist.

### Mechanismus der Lichtalterung der Haut

Die Lichtalterung, das heißt die Hautalterung, die durch UV-Strahlen induziert wird, ist die bekannteste Form der extrinsischen Hautalterung und soll hier etwas näher vorgestellt werden. Albert M. Kligman führte 1986 den Begriff „Photoaging“ (Lichtalterung) ein (Kligman *et al.*, 1986) und bis heute stellt die Lichtalterung der Haut ein wichtiges Forschungsgebiet dar. Die molekularen Mechanismen, die zur Lichtalterung mit ihren typischen klinischen Symptomen der Haut führen, sind teilweise schon aufgeklärt und werden im Folgenden vorgestellt. In Abbildung 4 ist der Mechanismus der Lichtalterung graphisch dargestellt.

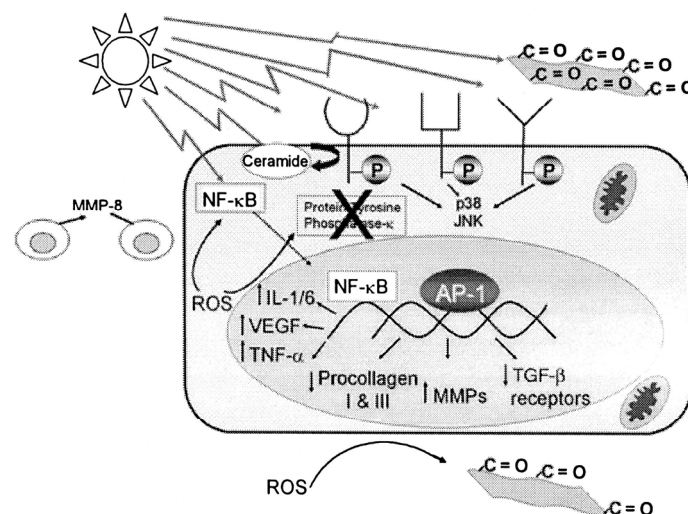


Abbildung 4: Mechanismus der Lichtalterung (verändert nach: Fisher *et al.*, 1996)

UV-Strahlen generieren ROS in den verschiedenen Zellen der Haut. Diese können den Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B aktivieren, der wiederum die Expression von proinflammatorischen Zytokinen induziert. ROS inhibieren darüber hinaus die Protein-Tyrosin-Phosphatase- $\kappa$ , wodurch verschiedene Rezeptoren auf der Zelloberfläche aktiviert werden (z.B. EGF-, IL-1- und TNF- $\alpha$ -Rezeptor) (Xu *et al.*, 2006). Die Aktivierung der Rezeptoren leitet den intrazellulären Signalweg über MAP-Kinasen (engl.: Mitogen-Activated Protein, p38 und JNK) ein (Fisher *et al.*, 1998). Diese Enzyme sowie die Freisetzung von Ceramiden aus der Zellmembran aktivieren den nukleären Transkriptions-Komplex AP-1 (Fisher *et al.*, 1996; Garmyn *et al.*, 2006). AP-1 verstärkt die Transkription von MMPs und verringert die Expression der Gene, die für Prokollagen I und III sowie für den TGF- $\beta$  Rezeptor kodieren. Diese Prozesse führen letztendlich zu einer Reduktion der Bildung der dermalen Matrix. Die Aktivierung von NF- $\kappa$ B führt weiterhin zur Rekrutierung von Neutrophilen, die MMP-8 freisetzen und somit den Matrixabbau noch verstärken (Fisher *et al.*, 2001). ROS führen auch zur Bildung von Carbonylgruppen (C=O) bei Proteinen und zur Akkumulation von oxidativ geschädigten dermalen Proteinen (Sander *et al.*, 2002). Außerdem finden sich in photogeschädigter Haut zahlreiche Deletionen im mitochondrialen Genom, die auf eine verstärkte ROS-Bildung durch UV-Strahlen zurückzuführen sind (Berneburg *et al.*, 2000).

### 1.3 Einflussfaktoren der Hautalterung

#### 1.3.1 Hautfarbe

Die Hautfarbe, die durch die natürliche Pigmentierung der Haut bestimmt wird, ist ein wichtiger Einflussfaktor der extrinsischen Hautalterung. Ihre primäre Funktion ist der Schutz vor UV-Strahlung. Nach Fitzpatrick (Fitzpatrick, 1988) werden verschiedenen Hauttypen hinsichtlich der Hautfarbe und somit der Empfindlichkeit gegenüber UV-Strahlung eingeteilt. In Tabelle 2 sind die sogenannten Phototypen der Haut von I (sehr empfindlich) bis VI (unempfindlich) nach Fitzpatrick angegeben. Bei den Europäern kommen nur die Phototypen I bis IV vor. Die Phototypen V und VI beziehen sich auf dunkelbraune bis schwarze Hauttypen. Phototypen, die eine hohe Eigenschutzzeit besitzen, sind eher vor der extrinsischen Hautalterung geschützt (Nagashima *et al.*, 1999; Malvy *et al.*, 2000). Phototypen mit geringem Eigenschutz zeigen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von malignen Melanomen (Rodenas *et al.*, 1996; Loria *et al.*, 2001).

Tabelle 2: Phototypen der Haut (nach Fitzpatrick, 1988)

Phototyp:	Sonnenbrandverhalten und Bräunung:	Eigenschutzzeit:	vorherrschender Phänotyp:
I	immer Sonnenbrand, keine oder kaum Bräunung	< 10 min	sehr helle Haut, Sommersprossen, rote oder blonde Haare, blaue oder grüne Augen
II	immer Sonnenbrand, mäßige Bräunung	10 bis 20 min	helle Haut, blonde bis hellbraune Haare, blaue oder grüne Augen
III	mäßig oft Sonnenbrand, mäßige Bräunung	20 bis 30 min	helle Haut, hellbraunes bis dunkelbraunes Haar, braune Augen
IV	kaum Sonnenbrand, gute Bräunung	> 30 min	bräunlich bis oliv-farbene Haut, dunkle Haare, braune Augen,
V	selten Sonnenbrand, sehr gute Bräunung	> 60 min	dunkle Haut, dunkelbraune bis schwarze Haare, dunkle Augen
VI	kein Sonnenbrand, keine Bräunung mehr feststellbar	> 90 min	sehr dunkle bis schwarze Haut, schwarze Haare, schwarze Augen

Die Hautfarbe hängt von dem Gehalt an Melanin, der Verpackung des Melanins in Melanosomen sowie der Melanin-Zusammensetzung ab (Jimbow *et al.*, 1976). Die Dichte der Melanocyten unterscheidet sich zwar in verschiedenen Teilen des Körpers, ist aber sehr ähnlich bei fast allen Völkern der Erde (Szabo, 1954; Stariccio *et al.*, 1957). Ein höherer Gehalt an Melanin kommt daher nicht durch eine höhere Melanozytendichte, sondern eher durch eine verstärkte Aktivität des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms der Melanogenese, der Tyrosinase, zustande (Iwata *et al.*, 1990; Iozumi *et al.*, 1993). Melanin ist keine Reinsubstanz, sondern eine Mischung aus verschiedenen Pigmenten. Es ist aus dem gelb bis roten Phäomelanin, dem hellbraunen Dihydroxyindolcarboxylsäure (DHICA) angereicherten Eumelanin und dem dunkelbraun-schwarzen Dihydroxyindol (DHI) angereicherten Eumelanin zusammengesetzt (Alaluf *et al.*, 2001).

Die Zusammensetzung variiert in den verschiedenen ethnischen Gruppen (Alaluf *et al.*, 2001; Thody *et al.*, 1991; Tobin *et al.*, 1994; Hunt *et al.*, 1995; Maeda *et al.*, 1997). Bei den dunkleren Hauttypen überwiegt das dunkelbraun bis schwarze Eumelanin vor den anderen Pigmenttypen und die helleren Hauttypen besitzen nur halb soviel Gesamtmelanin wie die dunkleren Hauttypen (Alaluf *et al.*, 2001). Die Verpackung des Melanins in Melanosomen, deren Größe sowie die Verteilung der Melanosomen im Zytoplasma der Keratinozyten nach Phagozytose unterscheidet sich ebenfalls zwischen den ethnischen Gruppen. Die sehr dunkle Haut der Afrikaner enthält die größten Melanosomen, gefolgt von den Indern, Mexikanern, Chinesen und Europäern (Alaluf *et al.*, 2001). Die Verteilung der Melanosomen reicht von großen,

einzelnen Melanosomen in dunklen Hauttypen über eine Mischung aus kleinen, einzelnen und zu Komplexen zusammengeschlossenen Melanosomen in der Haut der Asiaten bis zu kleinen Melanosomen in hellen Hauttypen (Kaukasier), die überwiegend in Komplexen vorliegen, (Szabo *et al.*, 1996; Toda *et al.*, 1972; Rawlings, 2006). Die Dispersion und Absorption von UV-Strahlung und somit auch der UV-Schutz ist bei Melanosomenkomplexen geringer als bei einzelnen, großen Melanosomen. Außerdem verschmelzen die Melanosomenkomplexe leicht mit Lysosomen, die das Melanin abbauen. Bei hellen Hauttypen ist das Melanin schon vor dem Stratum corneum abgebaut, während man in den dunklen Hauttypen hier noch Melanin findet. Die Haut des Afrikaners hat einen Lichtschutzfaktor von 13,5; während die eines Weißen nur eine von  $< 3,5$  aufweist (Fritsch, 2004).

### 1.3.2 Umweltfaktoren und Lebensstil

Theoretisch ist davon auszugehen, dass letztendlich alle exogenen Umweltfaktoren, die in der Lage sind, in die Haut einzudringen und oxidativen Stress hervorzurufen, von pathologischer Bedeutung für eine vorzeitige Hautalterung sind. Andererseits wirkt ein gesunder Lebensstil wie eine gesunde Ernährung und der Verzicht des Rauchens einer Hautalterung entgegen. Im Folgenden werden die wichtigsten Einflussfaktoren der Hautalterung vorgestellt.

#### Strahlung

##### *Ultraviolette-Strahlung:*

Schon im späten 19. Jahrhundert erkannten die Dermatologen Unna und Dubreuilh (Gilchrest, 2003) den fatalen Effekt von Sonnenlicht auf die Haut, als sie die Haut von Farmern und Seeleuten mit der von Arbeitern, die sich größtenteils in Innenräumen aufhielten, verglichen. Allerdings gerieten diese Erkenntnisse wieder in Vergessenheit bis Albert M. Kligman schließlich 1969 seine Erkenntnisse darüber veröffentlichte (Kligman, 1969). Er führte 1986 den Begriff „Photoaging“ (Lichtalterung) ein (Kligman *et al.*, 1986). Heutzutage ist bekannt, dass UV-Strahlung die wichtigste Noxe ist, durch die es zu einer vorzeitigen Hautalterung der menschlichen Haut kommt. Hierbei spielt neben der natürlichen Sonnenstrahlung auch die künstliche UV-Strahlung, wie sie z.B. von Sonnenbänken ausgeht, eine immer größer werdende Rolle (Reimann *et al.*, 2008). Sowohl die kurzweilige UV-B Strahlung im Wellenlängenbereich von 290-320 nm als auch die langwelligere UV-A Strahlung im Wellenlängenbereich von 320-400 nm sind wesentlich an der Pathogenese der vorzeitigen Hautalterung beteiligt. Die UV-Strahlung dringt je nach Strahlungsart unterschiedlich tief in die Haut ein und übt hier einen Einfluss auf die

vorhandenen Hautbestandteile aus (Abb. 5). UV-B Strahlung wird schon in der Epidermis absorbiert und übt den größten Effekt auf die hier vorhandenen Keratinozyten aus. UV-A Strahlung kann aufgrund seiner strahlungsphysikalischen Eigenschaften tiefer in die Haut bis in die Dermis eindringen und wirkt hier direkt auf die dermalen Fibroblasten.

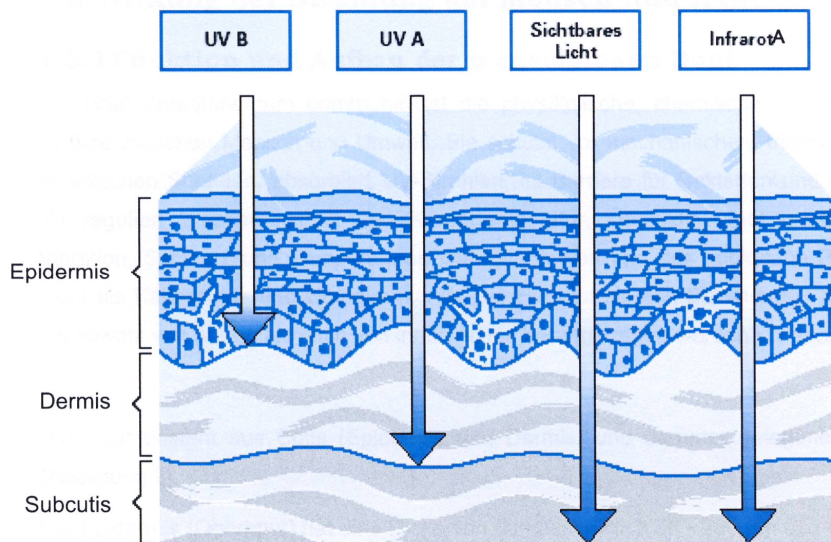


Abbildung 5: Eindringtiefe der unterschiedlichen Strahlungen in die Haut (nach: Gerber *et al.*, 2002)

### **Infrarotstrahlung:**

Sonnenstrahlung, die auf die menschliche Haut auftrifft, umfasst neben UV-Strahlung auch noch sichtbares Licht (400 - 700 nm) sowie Infrarot (IR)-Strahlung (700 - 4000 nm). Neben der natürlichen Infrarotstrahlung kommt es immer mehr zum Einsatz von künstlicher Infrarotbestrahlung vor allem im Wellnessbereich. Man muss heute davon ausgehen, dass Infrarotstrahlung ähnlich wie UV-Strahlung in der Lage ist, eine Reihe von biologischen Wirkungen auf die menschliche Haut zu entfalten. Kligman konnte schon vor mehr als 20 Jahren zeigen dass eine chronische IR-Strahlung der enthaarten Haut von Albinomeerschweinchen zu charakteristischen Veränderungen der extrinsischen Hautalterung in der Dermis führen (Kligman, 1982). Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass eine IR-Bestrahlung von menschlicher Haut zu einer Induktion der MMP-1 Expression in der Dermis führte und somit ein zentrales Enzym der extrinsischen Hautalterung induziert wurde (Schröder *et al.*, 2008).

### **Tabakrauch**

Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Rauchen von Tabak und dem Alterungsprozess der Haut gibt (Daniell, 1971; Kadunce *et al.*, 1991; Ernster *et al.*, 1995; Smith *et al.*, 1996). Zum Beispiel konnte Harry Daniell schon 1971 anhand einer epidemiologischen Studie an 1.104 Probanden im Alter zwischen 30 und 70 Jahren zeigen, dass bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern eine vorzeitige Faltenbildung im Bereich der Gesichtshaut auftrat. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass Tabakrauch ein Faktor ist, der unabhängig von der Sonnenexposition zur Hautalterung beiträgt (Yin *et al.*, 2001). Im Einklang mit den epidemiologischen Studien stehen experimentelle Studien. Hier konnte gezeigt werden, dass eine Tabakrauch-Stimulation von primären humanen Fibroblasten zu einer signifikanten Aufregulation der Expression von MMPs führt, aber nicht von deren spezifischen Inhibitoren (Yin *et al.*, 2000). Zigarettenrauch hat auch eine direkte Wirkung auf die Kollagenbiosynthese. Er führt zu einer Reduktion der Kollagenbiosynthese, die über reaktive Sauerstoffspezies vermittelt wird (Yin *et al.*, 2000).

### **Feinstäube**

Obwohl die Luftverschmutzung in den letzten Jahren in Europa durch strenge Kontrollmaßnahmen abgenommen hat, ist die heutzutage vorkommende Luftverschmutzung weiterhin ein wichtiger Umweltfaktor, der Einfluss auf die Gesundheit nimmt (WHO, 2003). Insbesondere eine Exposition mit Feinstäuben, Ozon und Stickstoffdioxid ist immer noch mit einer erhöhten Krankenhausaufnahme und Mortalität assoziiert (Ezzati *et al.*, 2002).

Stäube bzw. Partikel sind feste und flüssige Schwebstoffe, die in der Luft suspendiert sind. Sie haben eine unterschiedliche Zusammensetzung, stammen aus unterschiedlichen Quellen und unterscheiden sich in Größe und Form. Salzkristalle aus Ozeanen, Mineralteilchen aus Vulkanausbrüchen und Bodenerosion sind natürliche Quellen von Schwebstäuben. Ein erheblicher Anteil der Mineralsalzkristalle entsteht in landwirtschaftlichen Arealen mit Mastbetrieben. In Städten entsteht der größte Anteil durch Verbrennungsprozesse in der Industrie und im Straßenverkehr. Diese Unterschiede können die Wirkung der Partikel beeinflussen. Um die Wirkung dieser Vielzahl von Partikeln zu untersuchen, werden diese in unterschiedliche Fraktionen unterteilt. Am gebräuchlichsten ist eine Einteilung der Partikel nach ihrer Größe.



Die Einteilung nach der Partikelgröße erfolgt folgendermaßen (Krämer, 2004):

1. „Total Suspended Particles“ (TSP): Gesamter Schwebstaub in der Luft, der Teilchen bis zu 35  $\mu\text{m}$  enthalten kann.
2. „Particulate Matter“ mit einem Durchmesser um 10 $\mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{10}$ ): Diese Partikelfraktion stellt keine scharfe Aufteilung der Partikelimmission bei einem aerodynamischen Durchmesser von 10 $\mu\text{m}$  dar, sondern es wird vielmehr versucht das Abscheideverhalten der oberen Atemwege nachzubilden. Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von weniger als 1  $\mu\text{m}$  werden hierbei zu 100% einbezogen, größere Partikeln werden nur zu einem gewissen Prozentsatz gewertet. Dieser nimmt mit zunehmender Partikelgröße ab und bei ca. 15 $\mu\text{m}$  erreicht die Wertung 0%. Da bei einer Partikelgröße von 10 $\mu\text{m}$  50% der Partikel berücksichtigt werden, erhielt diese Partikelfraktion die Bezeichnung  $\text{PM}_{10}$ .
3. Feinstaub ( $\text{PM}_{2.5}$ ): Diese Partikelfraktion bezeichnet den alveolengängigen Feinstaub. Seine Definition erfolgt analog zu  $\text{PM}_{10}$ : Partikel, die kleiner 0,5 $\mu\text{m}$  im Durchmesser sind werden zu 100% erfasst, 50% der Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von 2,5 $\mu\text{m}$  werden einbezogen, Partikel die größer 3,5  $\mu\text{m}$  im Durchmesser sind werden nicht mehr miteinbezogen
4. Ultrafeiner Staub: Bezeichnet die Partikelfraktion, die kleiner 0,1 $\mu\text{m}$  im Durchmesser ist. Diese trägt kaum zur Gesamtmasse des Staubes bei, ist aber wegen der großen Oberfläche und der großen Anzahl von Teilchen für zahlreiche gesundheitliche Auswirkungen relevant.

Zurzeit wird noch kontrovers diskutiert, ob feine bzw. ultrafeine Partikel in die menschliche Haut eindringen können. Verschiedene Experimente an *ex vivo* Modellen zeigten Ergebnisse, die von keiner Penetration bis zu einer hohen Penetration der Partikel durch die Haut reichten (Rouse *et al.*, 2007; Baroli *et al.*, 2007; Toll *et al.*, 2004; Tinkle *et al.*, 2003). Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass *in vivo* zumindest eine follikuläre Penetration möglich ist (Lademann *et al.*, 2003). Da feine und ultrafeine Partikel aufgrund ihrer großen Oberfläche sehr gut in der Lage sind, oxidative Prozesse zu induzieren, ist es zumindest theoretisch vorstellbar, dass sie ebenfalls zu einer vorzeitigen Alterung beitragen können.

Ein weiterer Mechanismus, über den Partikel zu Schädigungen von verschiedenen Organen führen können, geht von den chemischen Substanzen sowie den Metalle aus, die an ihrer Oberfläche gebunden sind (Li *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2003). Es ist bekannt, dass polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAKs), Produkte der unvollständigen Verbrennung von fossilen Brennstoffen (Pershagen, 1990), an der

Oberfläche von Partikeln aus der Luft von Städten gebunden sind (Menichini, 1992; Pleil *et al.*, 2004). PAKs werden zu Quinonen über den Fremdstoffmetabolismus umgewandelt. Diese Quinone sind in der Lage oxidativen Stress hervorzurufen und sind wahrscheinlich die Substanzen neben den Metallen, die zu einem Großteil der Toxizität von Partikeln beitragen (Monks *et al.*, 1992; Penning *et al.*, 1999). Da oxidativer Stress auch ein wichtiger Mechanismus der extrinsischen Hautalterung ist und PAKs sehr viel leichter durch die Haut penetrieren können als die Partikel ansich, ist es anzunehmen, dass diese Substanzen zum Prozess der Hautalterung beitragen können.

### **Ernährung und BMI**

Hautfunktion und Hautalterung sind auch von der Ernährung abhängig. Es kommt zu Hautbeeinträchtigungen bei Mangelernährung. Diese Hautbeeinträchtigungen können durch Nahrungsergänzungsmittel in Form von fehlenden Vitaminen, Mineralien und notwendige Fettsäuren wieder verbessert werden (Roe, 1986). Außerdem ist bekannt, dass Antioxidanzien, die mit der Nahrung aufgenommen werden, sich in der Haut anreichern können und hier vor oxidativen Stress schützen können (Darwin *et al.*, 2006). Eine Ergänzung der Nahrung mit Vitaminen, Karotinoiden oder mehrfach ungesättigten Fettsäuren oder einer Kombination aus diesen kann einen photoprotektiven Schutz der Haut hervorrufen (La Ruche *et al.*, 1991; Fuchs *et al.*, 1998; Heinrich *et al.*, 1998; Orengo *et al.*, 1992; Boelsma *et al.*, 2001). Probanden mit einem hohen Gehalt an Antioxidanzien in der Haut sehen für ihr Alter jünger aus (Darwin *et al.*, 2006). Weiterhin hat eine hohe Aufnahme von Gemüse, Hülsenfrüchte und Olivenöl einen protektiven Effekt auf die Faltenbildung, während eine hohe Aufnahme von Fleisch, Milchprodukten und Butter diese eher fördert (Purba *et al.*, 2001). Eine hohe Aufnahme von Vitamin C, Linolensäure sowie weniger Fett und Kohlenhydrate schützten vor Hautalterungserscheinungen (Cosgrove *et al.*, 2007).

In vielen epidemiologischen Studien konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass der BMI (engl.: Body Mass Index), der ein Maß für die Einteilung in Untergewicht, Normalgewicht oder Übergewicht ist (Tab. 3), negativ mit der Hautalterung korreliert ist (Purba *et al.*, 2001, Guinot *et al.*, 2002, Rexbye *et al.*, 2006). Man nimmt an, dass das Fett metabolisch wirkt, und in dieser Weise den lokalen Östrogengehalt in der Haut erhöht (Cohen, 1999; Wardlaw, 1996) und so einer Alterung entgegenwirkt.

Tabelle 3: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO, Stand 2008)

Gewichtsklasse:	BMI:
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5-24,99
Übergewicht	25-29,99
Adipositas	≥ 30

Die westliche Ernährung ist reich an Fleisch und Fett und trägt daher oft zur Entstehung von Krankheiten insbesondere Herzinfarkt (Hu *et al.*, 1997) bei. Im Gegensatz dazu nimmt die asiatische Ernährung, die reich an Fisch- und Sojaprodukten ist, einen positiven Einfluss auf die Gesundheit und Alterung ein (Kirk *et al.*, 1998; Barrett, 2002). Hinsichtlich einer positiven Auswirkung auf die Hautalterung zeigten Südel *et al.* (2005), dass humane Fibroblasten, die mit einem Sojaextrakt behandelt wurden, eine erhöhte Kollagen- und Hyaluronsäure-Produktion aufwiesen. Weiterhin ist bekannt, dass die Polyphenole des grünen Tees, ein weit verbreitetes Getränk in asiatischen Ländern, den UV-induzierten oxidativen Stress sowie die Immunsuppression durch UV-Strahlung reduzieren (Katiyar *et al.*, 2000).

### 1.3.3 Genetische Variation und Suszeptibilität der Hautalterung

Das menschliche haploide Genom besteht aus ca. 3 Mrd. Basenpaaren (Knippers, 1997). Davon sind ca. 99,9 % identisch zwischen den Individuen und nur ca. 0,1 % unterscheiden sich. Diese Unterschiede im menschlichen Genom können zu einer unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber Umwelteinflüssen, Erkrankungen sowie Alterungsprozessen führen (= genetische Suszeptibilität). Es gibt auch genetische Variationen zwischen den verschiedenen ethnischen Populationen. Besonders augenfällig ist hierbei natürlich die genetische Diversität in Genen der Melaninsynthese, die zu einer unterschiedlichen Hautpigmentierung der verschiedenen Populationen führt (Parra, 2007). Es sind aber auch Populations-spezifische Varianten in anderen funktionalen Bereichen bekannt (Chan *et al.*, 2008; Zabaleta *et al.*, 2008).

Bisher wurde der Zusammenhang zwischen genetischen Varianten und der Hautalterung noch nicht eingehend untersucht. Erste Hinweise auf einen Einfluss von genetischen Varianten auf die Hautalterung fanden Latreille *et al.* (2008). Sie konnten einen Zusammenhang zwischen einer Genvariante des Elastin-Gens mit einem verstärkten Vorkommen einer Hauterschaffung bei Französinen aufzeigen. Darüber hinaus konnten Elfakir *et al.* (2008) zeigen, dass einige Varianten des

Melanocortin-1-Rezeptor (MC1R)-Gens mit photogealterter Haut in Zusammenhang stehen. Es ist anzunehmen, dass Polymorphismen in Genen, die am Kollagen- und Melaninstoffwechsel beteiligt sind, sowie antioxidativen Genen, DNS-Reperaturgene und Gene des Fremdstoffmetabolismus den Prozess der Hautalterung beeinflussen können. Im Folgenden sollen die Mechanismen vorgestellt werden, aus denen für diese Arbeit Gene mit ihren zugehörigen genetischen Varianten ausgewählt wurden, um deren Einfluss auf die Hautalterung näher zu untersuchen. Als genetische Varianten wurden SNPs (engl.: Single Nucleotide Polymorphisms) ausgewählt, deren Definition und Bedeutung ebenfalls in diesem Kapitel erklärt werden.

### **Untersuchung der genetische Variation folgender Mechanismen der Hautalterung**

#### ***Kollagenmetabolismus:***

Kollagene sind fibrilläre Proteine, die in allen Organen des Körpers vorkommen. Sie sind als hauptsächlich extrazelluläres Stütz- und Struktur-Protein für deren mechanische Eigenschaften verantwortlich. Die Dermis der Haut enthält ca. 10 Typen von Kollagenen. Die wichtigsten sind die Typen: I (50% des Trockengewichts), III und IV (je 10% des Trockengewichts) (Fritsch, 2004). Die Kollagentypen I und III gehören zu den fibrillären Kollagenen und Typ IV bezeichnet ein netzbildendes Kollagen der Basalmembran. Die Kollagenbiosynthese durch Fibroblasten ist ein komplexer Mehrstufenprozess, der über die Ribosomen des rauhen endoplasmatischen Retikulums (rER) und den Golgi-Apparat abläuft. Daraufhin verlieren die neusynthetisierten Kollagene ihre Löslichkeit und bündeln sich spontan zu Kollagenfibrillen zusammen. Zum Schluss wird das neu geformte Fibrillensystem durch Crosslinks miteinander verbunden (Fritsch, 2004). Die Regulation der Kollagenproduktion kann prinzipiell an mehreren Stellen erfolgen: bei oder während der Transkription, bei oder nach der Translation und durch beschleunigten Abbau. Eine wesentliche Kontrolle erfolgt vermutlich bei der Transkription, z.B. durch Beeinflussung der Promotoraktivität (Fritsch, 2004). Die Promotoraktivität kann auch durch genetische Varianten verändert werden.

Der Kollagenabbau und -umbau ist bei vielen physiologischen und pathologischen Prozessen erforderlich (Embryogenese, Wundheilung, Entzündung, Tumordinvasion und -metastasierung). Dieser Vorgang erfolgt durch eine Gruppe von zinkhaltigen, meist kalziumabhängigen Metalloenzymen, den sog. Matrix-Metalloproteinasen (MMPs). Derzeit sind 26 MMPs bekannt, die in 4 Familien gegliedert werden: Kollagenasen (die Fibroblasten-Kollagenase MMP-1, die Leukozyten-Kollagenase MMP-8, -13 und -18), Gelatinasen (MMP-2, -9), Stromelysin (MMP-3, -10, -11) und membranständige MMP (MT-MMP-14 bis -17). Die MMPs unterscheiden sich in

ihren Zielsubstraten, die sie abbauen. Die MMPs werden von verschiedenen Zellarten, z.B. Fibroblasten, als Proenzyme produziert, in den Extrazellularraum ausgeschleust und durch Abspaltung des Propeptids aktiviert. Die Regulation der MMPs ist straff und komplex. Die Transkription wird durch Wachstumsfaktoren und Zytokine und mehrere Onkogene auf- durch andere abreguliert. Eine wesentliche Kontrolle sind ihre Inhibitoren (TIMPs). Vier solcher Inhibitoren sind derzeit bekannt. Sie hemmen die Aktivierung der MMPs bzw. die schon aktive MMP-1 (Fritsch, 2004). Viele Arbeiten deuten darauf hin, dass das Ausmaß der letztendlich beobachteten klinischen und morphologischen Veränderungen im Rahmen der Lichtalterung durch das Verhältnis zwischen UV-induzierten MMPs und ihren spezifischen Inhibitoren, den TIMPs, entschieden wird (Krutmann, 2003).

### ***Elastin und Filaggrin:***

Weitere wichtige Strukturproteine der Haut sind das Elastin und das Filaggrin. Elastin kommt häufig in Haut, Lunge und Blutgefäße vor und verleiht diesen Organen Elastizität. Die Zusammensetzung ist ähnlich derer von Kollagen, allerdings ist Elastin im Gegensatz zu Kollagen elastisch dehnbar. Elastin bildet ein Proteinnetzwerk aus vielen Elastin-Einheiten. Es wird von verschiedenen Zellen sekretiert und anschließend durch das Enzym Lysyloxidase vernetzt. Filaggrine werden beim Verhornungsprozess der Haut in den Keratinozyten gebildet. Sie helfen dabei Keratin-Filamente über Disulfidbrücken zu vernetzen (Fritsch, 2004).

### ***Melaninmetabolismus:***

Melanozyten sind Dendritenzellen, die sich in der Basalschicht der Epidermis bzw. des Haarfollikels befinden und das Pigment Melanin bilden, das für die Haut- und Haarfarbe verantwortlich ist. Melanin wird als Antwort auf physiologische und pathologische Stimuli gebildet, insbesondere als Reaktion auf UV-Strahlung und bewirkt die Pigmentierung der Haut durch Transfer von Melanosomen in die benachbarten Keratinozyten. Die hauptsächliche Funktion des Melanins ist der UV-Schutz. Melanozyten werden durch Hormone wie Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH), Androgene und Gestagene stimuliert. Eine aktivierende und Proliferation-stimulierende Wirkung besitzen ferner Neuropeptide, Entzündungsmediatoren und der basische Fibroblastenfaktor. Die Bausteine der Melaninsynthese sind die Aminosäure Tyrosin und das Enzym Tyrosinase. Diese werden an den Ribosomen gebildet und über noch nicht im Detail geklärte Wege (via Golgi-Apparat) in die Melanosomen abgepackt. Dort läuft nun die Biosynthese des Melanins ab, ein Polymerisationsprodukt des Tyrosins. Anschließend findet der Pigmenttransfer in die Keratinozyten statt.

Der Syntheseweg der Melanine ist vereinfacht in Abbildung 6 dargestellt. Es können verschiedene Melanintypen gebildet werden: das gelb-rötliche Phäomelanin und das braun-schwarzen Eumelanin. Die ersten Schritte der Melaninsynthese sind die Oxidation von Tyrosin zu Dihydroxyphenylalanin (DOPA) und weiter zu DOPACHINON. Diese Schritte sind gleich bei Phäo- und Eumelaninbildung und werden durch die Tyrosinase, eine Kupfer enthaltende aerobe Oxidase, katalysiert. Ohne MSH wird das DOPACHINON über mehrere Zwischenstufen weiter zum Phäomelanin umgesetzt. Für die Bildung des Eumelanins sind die Melanosomen mit folgenden weiteren Proteinen ausgestattet (Opitz und Zülke, 2002):

**TYRP-1 Protein:** katalysiert einen weiteren wichtigen Reaktionsschritt in der Eumelaninbildung und spielt eine Rolle bei der Stabilisierung der Tyrosinase

**P Protein:** besitzt Ähnlichkeiten mit bekannten Anionenkanälen und ist wahrscheinlich an der Regulation des intramelanosomalen pH-Wertes beteiligt, somit ist es indirekt an der Aktivität und Stabilität der Tyrosinase beteiligt

**AIM-1 Protein:** besitzt Ähnlichkeit mit Transportern für Zuckermoleküle in Pflanzen, ist beteiligt an der Regulation von TYRP-1

**OA-1 Protein:** spielt eine Rolle bei der strukturellen Organisation der Melanosomen

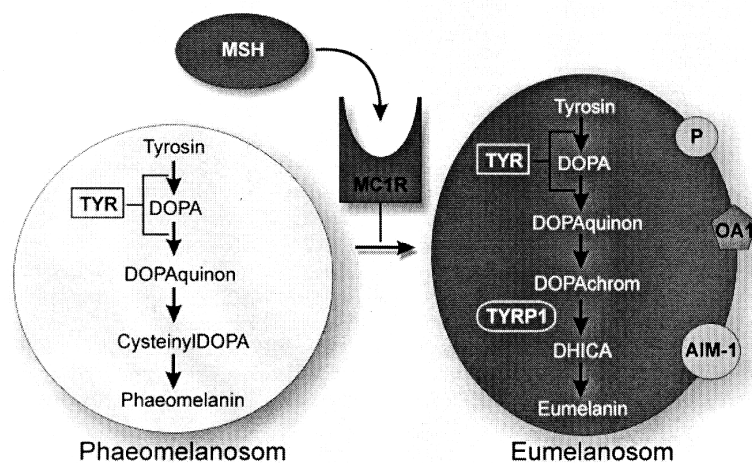


Abbildung 6: Syntheseweg der Melanine (nach: Opitz und Zülke, 2002)

### *Antioxidative Enzyme, DNS-Reparatur und Fremdstoffmetabolismus*

Einer der wichtigsten Mechanismen, der Hautalterung induzieren kann, ist oxidativer Stress (Kap. 1.2.3). Da der Mensch zur Energiegewinnung Sauerstoff

benötigt, ist er auch ständig reaktiven Sauerstoffspezies ausgesetzt, die zu Zellschäden führen können. Um diesen schädigenden Effekten entgegen zu wirken, besitzt der menschliche Körper effektive Schutzmechanismen. Das so genannte antioxidative System umfasst enzymatische und nicht-enzymatische Strategien. Die enzymatischen Antioxidantien werden in drei Hauptklassen unterteilt. Hierzu gehören Superoxid-Dismutasen, Katalasen und die Enzyme des Glutathion-Redox-Systems (Mates, 2000). Sie weisen eine indirekte antioxidative Wirkung auf. Zu den nicht-enzymatischen Antioxidantien gehören Karotinoide und Vitamine. Auch andere Pflanzenstoffe, wie Polyphenole, die vor allem in Tee und Rotwein vorhanden sind, oder auch Curcumin und das Knoblauchsulfid Allicin haben antioxidative Wirkung. Der Schutz vor Schädigungen durch oxidativen Stress ist nur gewährleistet, wenn ein Gleichgewicht zwischen oxidativen Stress und dem antioxidativen System besteht. Bei einem Ungleichgewicht zu Gunsten der Oxidantien kommt es zu oxidativem Stress und zur Schädigung der Zelle.

Oxidativer Stress kann weiterhin zu Schädigungen des genetischen Materials führen. Hier konnte ebenfalls gezeigt werden, dass DNS-Schädigungen und anschließende DNS-Reparatur zur Hautalterung und Hautkrebsentstehung beitragen (Hadshiew *et al.*, 2000). Effektive DNS-Reparatursysteme müssen eingreifen, um DNS-Schädigungen zu entfernen und die Zelle vor Mutationen zu schützen. Zu den DNS-Reparatursystemen gehören die Nukleotidexzisionsreparatur, die Mismatch Reparatur und die Photoreaktivierung. Es gibt zwei verschiedene Formen der Nukleotidexzisionsreparatur. Zum einen die „Global Genome Repair“, welche Schäden in transkriptionsinaktiven Bereichen der DNS behebt, und zum anderen die „Transcription Coupled Repair“, welche Schäden an der aktuell zu transkribierenden DNS repariert (Gillet *et al.*, 2006). Diese beiden Formen unterscheiden sich nur in der Schadenserkenkung. Die weiteren Schritte sind bei beiden Reparaturwegen identisch. Eine Helikase entwindet die DNS unmittelbar in der Nähe der Schädigung, eine Endonuklease entfernt das fehlerhafte DNS-Stück, eine Polymerase füllt die fehlende DNS wieder auf und durch eine Ligase wird der neusynthetisierte Strang mit dem alten Strang wieder verbunden. Die Mismatch-Reparatur bezeichnet die Fähigkeit der DNS-Polymerase, den neuen DNA-Strang noch während der Synthese zu überprüfen und mit dem ursprünglichen Strang zu vergleichen. Entdeckt es fehlerhafte Nukleotide, werden diese herausgeschnitten und neu synthetisiert. Unter Photoreaktivierung versteht man die Entfernung von Cyclobutan-Ringe und (6-4)-Photoprodukte in der DNS, die durch UV-Einwirkungen entstanden sind. Die Photoreaktivierung wird durch das Enzym Photolyase unter Lichteinwirkung vermittelt.

Darüber hinaus besitzt die Haut ebenfalls Enzyme des Fremdstoffmetabolismus (Baron *et al.*, 2001). Dadurch können Xenobiotika, die durch die Haut gelangen, transformiert werden. Diese Transformation kann zu oxidativem Stress führen und zum Prozess der Hautalterung beitragen.

### **Genetische Varianten: Definition von SNP**

Eine der häufigsten Variationen im Genom stellen SNPs (engl.: Single Nucleotide Polymorphisms) dar. Ein SNP bezeichnet einen Austausch einer Base im Genom. Die vorherrschende Definition eines SNPs besagt, dass diese vererbte Allelvariation mindestens mit >1% in der Population vorkommen muss. Der größte Teil der SNPs liegt außerhalb der Gen-kodierenden Sequenzen. SNPs die vor dem Anfang der Gen-kodierenden Sequenzen liegen, können die Bindung von Regulationsfaktoren der Transkription beeinträchtigen wie z.B. Promotoren oder Repressoren. Dadurch kann die Transkription des jeweiligen Gens beeinflusst werden. Polymorphismen in der 3'-untranslatierten-Region (3'-UTR) können zur Unterbrechung der Polyadenylierung der mRNA führen und somit die Überlebensdauer der mRNA herabsetzen. Weiterhin können Polymorphismen, die an der Grenze zwischen Intron und Exon lokalisiert sind, den Splicevorgang beeinflussen. SNPs, die in der Gen-kodierenden Region lokalisiert sind, können zu einem Aminosäureaustausch im Genprodukt (nicht-synonyme Variante) oder zu einem vorzeitigen Abbruch des Genprodukts (nonsense Variante) führen oder aber trotz Basenaustausch immer noch die gleiche Aminosäure kodieren (synonyme Variante). Es gibt Hinweise, dass auch synonyme SNPs einen Einfluss auf die Folgeprozesse haben können, nämlich indem sie die Sekundärstruktur der mRNA beeinflussen (Shen *et al.*, 1999).

Ein Hauptziel der molekularen Epidemiologie ist es herauszufinden, welche genetischen Varianten bei einer bestimmten Erkrankung eine Rolle spielen. Da SNPs zu den häufigsten Varianten gehören und einfach zu messen sind, stehen diese im Fokus von molekular-epidemiologischen Studien (Bhatti *et al.*, 2006).

## **1.4 Zielstellung der Arbeit**

Bisher wurden die Ursachen, die zur unterschiedlichen Manifestation der extrinsischen Hautalterung bei Asiaten und Kaukasier führen, nur sehr wenig untersucht. Daher war die Hauptfragestellung dieser Arbeit, welche Einflussfaktoren den ethnischen Unterschied in der Hautalterung von deutschen und japanischen Frauen erklären können. In Abbildung 7 ist das Vorgehen zur Beantwortung der Hauptfragestellung dieser Arbeit schematisch dargestellt.



Die JAGE-Studie wurde initiiert, um die extrinsische Hautalterung von deutschen und japanischen Frauen zu untersuchen sowie mögliche Ursachen, die zur unterschiedlichen Manifestation der extrinsischen Hautalterung beitragen, aufzudecken. Für die Untersuchung der extrinsischen Hautalterung und ihren Einflussfaktoren war es unabdingbar, dass ein valides Instrument zur Bestimmung der Hautalterung eingesetzt wurde und sich der ethnische Unterschied in der extrinsischen Hautalterung hiermit bestätigen ließ. Nur wenn diese Vorbedingung erfüllt war, konnten in einem nächsten Schritt Einflussfaktoren auf die Hautalterung untersucht werden. Zu den bekannten Einflussfaktoren gehört eine UV-Exposition, Tabakrauch und die Ernährung. Darüber hinaus wurden in dieser Arbeit der Einfluss einer Feinstaubexposition sowie der Einfluss von genetischen Varianten und Gen-Umwelt-Interaktionen auf die Hautalterung analysiert. Hierbei wurde die Assoziation von genetischen Varianten, die einen direkten Einfluss auf den Prozess der Hautalterung ausüben können z.B. von genetischen Varianten des Kollagenmetabolismus oder der Melaninsynthese, mit dem Auftreten von Falten und Pigmentflecken untersucht. Darüber hinaus wurden Gen-Umwelt-Interaktionen bei genetischen Varianten in Genen, die indirekt durch Einwirkungen von äußeren Faktoren auf die Hautalterung einwirken können, getestet. Hier sind insbesondere genetische Varianten der DNS-Reparatur und des Fremdstoffmetabolismus zu nennen. Einflussfaktoren, die einen signifikanten Zusammenhang mit Hautalterungssymptomen in der JAGE-Studie zeigten und deren signifikante Assoziationen sich ebenfalls in der SALIA-Studie bestätigen ließen, wurden weiter hinsichtlich ihres erklärenden Potentials für die ethnischen Unterschiede in der Hautalterung untersucht. Hierzu wurde verglichen, ob die Exposition mit relevanten Einflussfaktoren sich in den beiden ethnischen Gruppen voneinander unterschied und somit erklärend für den ethnischen Unterschied sein könnte.

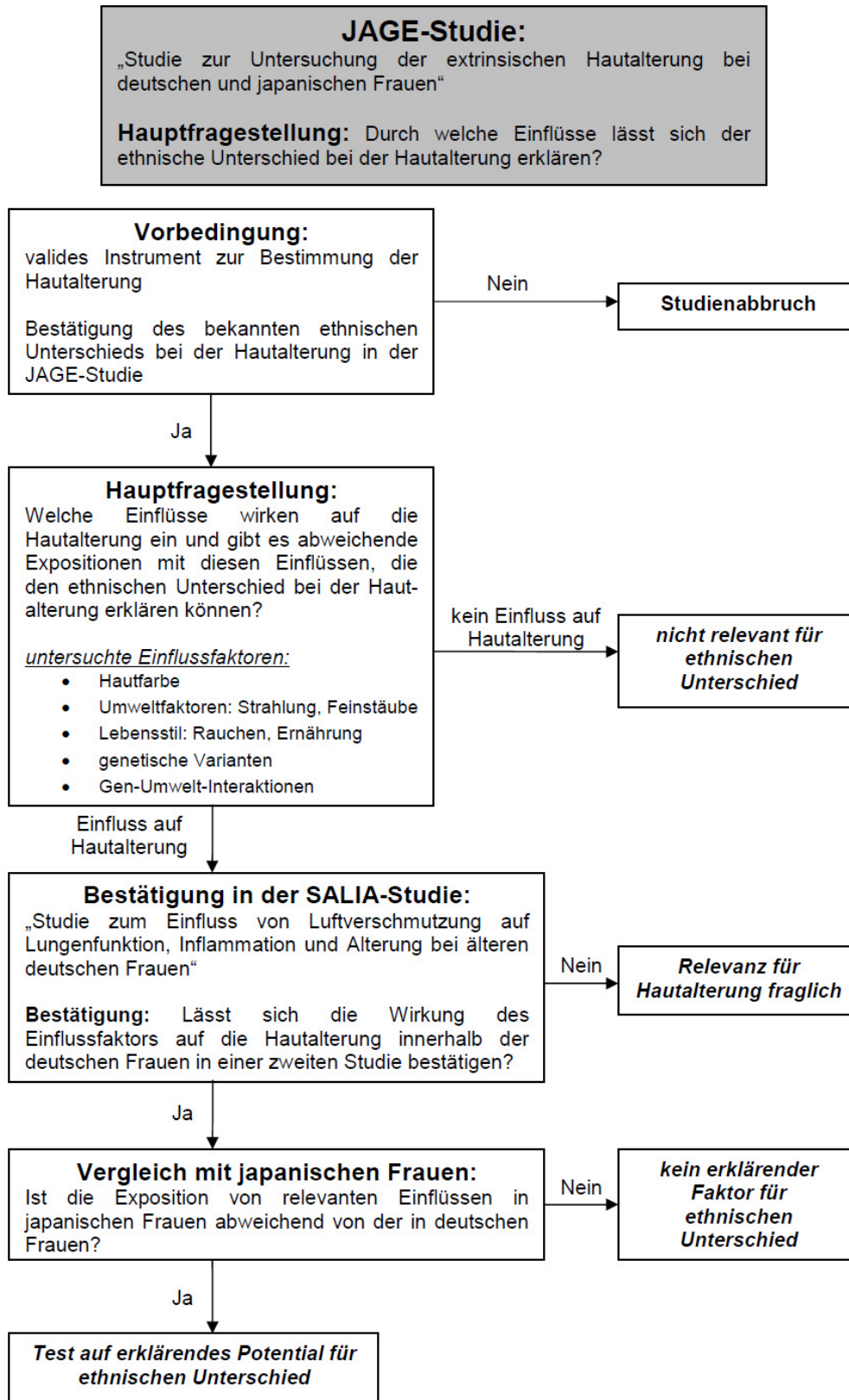


Abbildung 7: Vorgehen in der JAGE-Studie zur Aufdeckung von erklärenden Faktoren des ethnischen Unterschieds bei der Hautalterung

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Studienkollektive

#### 2.1.1 JAGE-Studie

##### Studiendesign und Studienkollektiv

Die ethnischen Unterschiede in der umweltinduzierten Hautalterung von deutschen und japanischen Frauen wurden in einer Vorstudie, der so genannten JAGE-Studie (engl.: Study of the extrinsic skin aging of JApanese and German women), untersucht. Das Studiendesign sah vor, dass in Düsseldorf (Deutschland) 50 deutsche Frauen und 20 japanische Frauen untersucht werden und in Nagoya (Japan) 50 japanische Frauen und 20 Frauen kaukasischer Abstammung. In Nagoya konnten allerdings keine Probandinnen kaukasischer Abstammung für die Studie rekrutiert werden, so dass hier nur 50 japanische Frauen untersucht wurden. Die Untersuchungen in Japan wurden in Kooperation mit Prof. Akimichi Morita vom Department of Geriatric and Environmental Dermatology der Nagoya City University durchgeführt. Die Vorstudie hatte zum Ziel, die Ursachen für die bekannte unterschiedliche Manifestation der extrinsischen Hautalterung in diesen beiden Populationen alters- sowie regionsabhängig näher zu untersuchen und soll die Grundlage für eine größer angelegte Studie darstellen.

Die klinischen Symptome der Hautalterung wurden zum einen visuell anhand eines Hautalterungsscores mithilfe von Photoreferenzskalen bewertet. Zum anderen wurden objektive Messinstrumente zur Quantifizierung von Pigmentflecken und Falten eingesetzt. Die Hautfarbe wurde mithilfe eines Chromameters bestimmt. Weitere Einflussfaktoren wie Lebensstil, Ernährung, Sonnenexposition usw. wurden in einem Interview erhoben. Für die Bestimmung der Karotinoidkonzentration und der genetischen Polymorphismen wurde den Probanden Blut aus der Armvene entnommen. Die Bestimmung der genetischen Polymorphismen wurde in Kooperation mit Dr. Thomas Illig vom Institut für Epidemiologie des Helmholtz Zentrum München durchgeführt.

Die Planung der Studie, die Entwicklung der Studieninstrumente, das Einholen des Ethikvotums, das Anwerben der Probanden sowie die gesamte Durchführung und Auswertung der Studie wurde von Andrea Vierkötter vollzogen.

### **Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Als Studienteilnehmer eingeschlossen wurden gesunde, volljährige, geschäftsfähige Teilnehmer weiblichen Geschlechts deutscher bzw. japanischer Herkunft im Alter von 30 bis 70 Jahren. Die Teilnehmerinnen mussten zum Zeitpunkt der Untersuchung gesund sein und sollten die letzten drei Jahre hauptsächlich in Düsseldorf bzw. in Nagoya gelebt haben. Ausgeschlossen wurden Teilnehmer mit schweren Hauterkrankungen.

### **Votum der Ethikkommission**

Ein positives Votum der Ethikkommission der Heinrich Heine Universität Düsseldorf zur JAGE-Studie liegt vor (Anh. 1). Die Deklaration von Helsinki wurde beachtet und es wurden keine Versuche an nicht einwilligungsfähigen Personen durchgeführt. Informationen zur Probandenhaftpflichtversicherung waren in der Probandenaufklärung festgehalten.

### **Probandenrekrutierung**

Das Anwerben der Studienteilnehmerinnen erfolgte über Aushänge und Kleinanzeigen (Anh. 2).

### **Probandenaufklärung, Einverständniserklärung und Datenschutz**

Vor der schriftlichen Einwilligung zur Teilnahme wurden die Probandinnen mündlich und schriftlich in allgemein verständlicher Form über Versuchsablauf, Studienziel sowie Zweck und Risiken der Blutentnahme informiert. Die Risiken der Blutentnahme sind: Nachblutung, Infektionsgefahr, Bildung eines Hämatoms, Schwindel und Übelkeit, Verletzung von Nervensträngen und Arterien. Die Probandinnen wurden außerdem über die Aufbewahrung von Proben schriftlich und mündlich in Kenntnis gesetzt. Der Datenschutz blieb zur jeder Zeit gewährt, Proben konnten auf Anfrage vernichtet werden und die Studie konnte zu jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden, ohne dass den Probandinnen hieraus Nachteile entstehen. Jede Probandin erhielt eine Aufwandsentschädigung.

Nach der Aufklärung erfolgte die Einwilligung der Probanden freiwillig und schriftlich, in urkundlicher Form und doppelter Ausführung. Ein Exemplar der Probandenaufklärung und Einverständniserklärung befindet sich im Anhang (Anh. 3 und 4). Die Einverständniserklärung wurde räumlich getrennt von allen Untersuchungsergebnissen und dem anonymisierten Fragebogen aufbewahrt.

## 2.1.2 SALIA-Studie

### Studiendesign und Studienkollektiv

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit war die Untersuchung des Einflusses einer Luftverschmutzung auf die Hautalterung im Rahmen der SALIA-Studie (engl.: Study of the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging). Des Weiteren diente diese Studie dazu, um gefundene Assoziation von Einflussfaktoren mit einer Hautalterung bei der JAGE-Studie zu bestätigen.

Die SALIA-Studie wurde bereits in den 90iger Jahren initiiert als Teil des Luftreinhalteplanes des Landes Nordrhein-Westfalen (NRW) (Dolgner *et al.*, 1993). Damals wurde eine unselektierte Gruppe von 55-jährigen Frauen von verschiedenen Gebieten des Ruhrgebietes (Dortmund, Duisburg, Essen, Gelsenkirchen und Herne) sowie von zwei Referenzarealen im südlichen Münsterland (Borken und Dülmen) untersucht (Abb. 8). Das Ruhrgebiet war historisch ein Gebiet mit einer hohen Belastung an Luftschadstoffen durch die dort ansässige Stahl- und Kohleindustrie sowie durch ein hohes Verkehrsaufkommen. Die Untersuchungen beschränkten sich auf Frauen, da die Männer meist in Stahl- und Kohleindustrie beschäftigt waren und somit sehr wahrscheinlich einer starken Exposition am Arbeitsplatz ausgesetzt waren. Der Schwerpunkt lag aber auf der Untersuchung der Exposition von Außenluftverschmutzung auf die Atemwegsgesundheit. In der Basisuntersuchung zwischen 1985-1994 füllten 4757 Frauen einen Fragebogen hinsichtlich Atemwegserkrankungen aus. Zusätzlich wurde jede zweite Probandin eingeladen, um ihre Lungenfunktion zu messen. In einer Folgeuntersuchung in 2007/08 wurden 402 Frauen aus dieser Kohorte, die nun zwischen 70-80 Jahre alt waren, noch einmal untersucht. Im Rahmen dieser Folgeuntersuchung wurde u.a. der Einfluss einer Luftverschmutzung auf die Hautalterung bei 400 der 402 Frauen untersucht.

Die klinischen Symptome der Hautalterung wurden mit dem gleichen Hautalterungsscore wie in der JAGE-Studie bewertet und die Interviewfragen waren aufeinander abgestimmt. Zusätzlich erfolgte in der SALIA-Studie eine quantitative Erfassung der Luftschadstoffbelastung bei der Basisuntersuchung sowie bei der Folgeuntersuchung. Ein positives Votum der Ethikkommission der Rhein-Ruhr Universität Bochum liegt vor.

In der SALIA-Studie war Andrea Vierkötter für die Planung und Durchführung des Moduls Hautalterung zuständig. Des Weiteren hat sie den Bluttransport und teilweise die Blutaufbereitung durchgeführt.

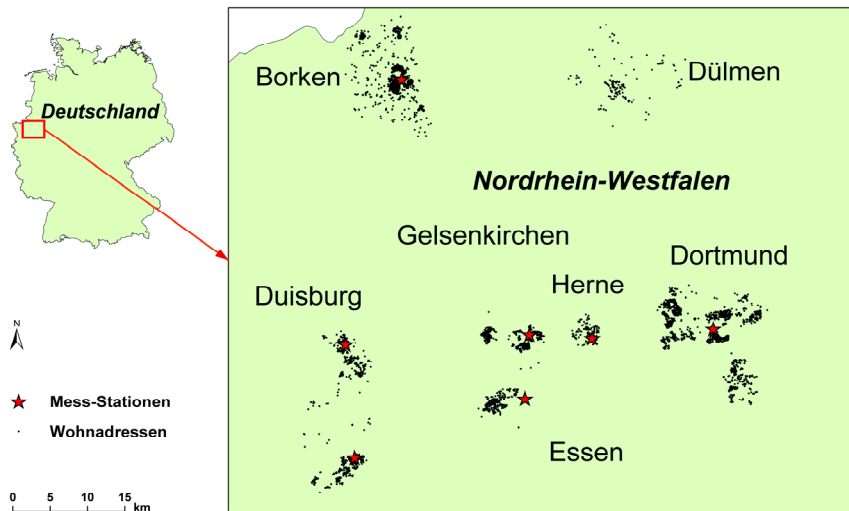


Abbildung 8: SALIA-Studiengebiete in Nordrhein-Westfalen (Deutschland)

## 2.2 Studieninstrumente

Die Untersuchung der Probandinnen fand unter standardisierten Raumbedingungen statt. Die Raumtemperatur sowie die Raumfeuchtigkeit wurden ständig kontrolliert. Der Sollwert für die Raumtemperatur war  $21^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 4^{\circ}\text{C}$ ) und der für die relative Luftfeuchtigkeit  $45\%$  ( $\pm 5\%$ ).

### 2.2.1 Bestimmung der Hautalterung mithilfe eines Hautalterungsscores

#### Hautalterungsscore

Die charakteristischen klinischen Symptome der extrinsischen bzw. intrinsischen Hautalterung wurden anhand der Erhebung eines Hautalterungsscores bewertet. Der angewandte Hautalterungsscore basierte auf dem bereits validierten SCINEXA (engl.: Skin Ageing Score for Intrinsic and Extrinsic Skin Aging) (Vierkötter *et al.*, 2009). Es wurden nur kleine Veränderungen sowie einige Verbesserungen gegenüber dem SCINEXA durchgeführt. Da sich die Hautalterung der Kaukasier und Japaner vor allem in der Falten- und Pigmentfleckenbildung unterscheidet, wurden diese klinischen Hautalterungsmerkmale detailliert auf verschiedenen Arealen des Gesichts bestimmt und nicht allgemein, wie es im SCINEXA vorgesehen ist. Des Weiteren wurden seltene und schwer zu bewertende Hautalterungssymptome ausgeschlossen. Um eine möglichst objektive Bewertung der Hautalterungssymptome vorzunehmen, wurde der SCINEXA weiterhin dadurch verbessert, dass Photoreferenzskalen für viele der Hautalterungskriterien herangezogen wurden. Die Photoreferenzskalen wurden von Prof. Erwin Tschachler

des Institutes für Dermatologie und Venereologie der Medizinischen Universität Wien zur Verfügung gestellt.

Im SCINEXA erfolgt die Bewertung von 0 (nicht vorhanden) bis 3 (schwerwiegend vorhanden) oder durch eine Klassifizierung mit Ja (vorhanden) oder Nein (nicht vorhanden). Durch Anwendung der Photoreferenzskalen konnte im überarbeiteten Hautalterungsscore eine feinere Abstufung von 0 (nicht vorhanden) bis 5 (schwerwiegend vorhanden) vorgenommen werden. Der angewandte Hautalterungsscore ist in Abbildung 9 dargestellt. Die Photoreferenzskalen sind im Anhang 6 bis 8 abgebildet.

Kriterien	Lokalisation	Score
<b>extrinsisch gealterter Haut:</b>		
Lentiginos (Pigmentflecken) <sup>(1)</sup>	Stirn	0 (0), 1-10 (5), 11-50 (35), >50 (75)
	Wangen	0 (0), 1-10 (5), 11-50 (35), >50 (75)
	Oberseite des Unterarms	0 (0), 1-10 (5), 11-50 (35), >50 (75)
	Handrücken	0 (0), 1-10 (5), 11-50 (35), >50 (75)
Faltenbildung in Form tiefer Furchen <sup>(2)</sup>	Stirn	Grad: 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5
	„Krähenfußregion“ unter den Augen	Grad: 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5
	Oberlippe	Grad: 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5
	Nasolabialfalten	Grad: 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5
solare Elastosen <sup>(3)</sup>	Wangen	Ja / Nein
Teleangiectasien <sup>(2)</sup>	Wangen / Nase	Grad: 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5
<b>intrinsisch gealterter Haut:</b>		
gleichmäßige Pigmentierung <sup>(3)</sup>	Armunterseite	Ja / Nein
laxes Erscheinungsbild <sup>(2)</sup>	Augenlider	Grad: 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5
	untere Gesichtshälfte	Grad: 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5
zigarettenspapierartige Faltenbildung <sup>(3)</sup>	Handrücken	Ja / Nein

(1): Die Anzahl der Pigmentflecken wird quantitativ erfasst: 0 = 0 Pigmentflecken, 1-10 = 5 Pigmentflecken, 11-50 = 35 Pigmentflecken, > 50 = 75 Pigmentflecken.

(2): Bewertung erfolgt mithilfe von Photoreferenzskalen, die 5 verschiedene Schweregrade von 0 = „nicht vorhanden“ bis 5 = „schwerwiegend vorhanden“ zeigen.

(3): Symptome werden als Ja = „vorhanden“ oder Nein = „nicht vorhanden“ bewertet

**Abbildung 9: Erhebungsbogen des Hautalterungsscores**

### **Bestimmung des Hautalterungsscores**

Zur Bestimmung der klinischen Symptome der Hautalterung wurden das Gesicht sowie der Oberkörper visuell untersucht. Die Probandin stand hierfür aufrecht, der Oberkörper war freigemacht und die Arme waren lang an den Körperseiten ausgestreckt. Zuvor sollte jegliches Make-up aus dem Gesicht entfernt werden. Darauf musste sich die Haut mindestens 20 Minuten an das Raumklima adaptieren bevor sie weiter untersucht wurde. Zu Beginn der Studie wurde der Score im Beisein einer Dermatologin, Frau Medve-Königs, bestimmt. Dies diente zur Schulung von Andrea Vierkötter. Weiterhin wurde jede 6. Probandin zur Qualitätssicherung sowohl von Andrea Vierkötter als auch von Frau Medve-Königs unabhängig voneinander untersucht und der Hautalterungsscore bestimmt. Anschließend wurden die zwei unabhängigen Bewertungen des Hautalterungsscores miteinander verglichen.

#### ***Kriterien der extrinsischen Hautalterung:***

Zunächst wurden Lentigines (Pigmentflecken) untersucht. Die Stirn und die Wangen wurden quantitativ nach der Anzahl der Pigmentflecken bewertet: 0 = 0 Pigmentflecken, 1-10 = 5 Pigmentflecken, 11-50 = 35 Pigmentflecken, > 50 = 75 Pigmentflecken. Der Schweregrad der Falten auf den verschiedenen Gesichtsregionen wurde anhand der Photoreferenzskalen von Grad 0 (= nicht vorhanden) bis Grad 5 (= schwerwiegend vorhanden) bewertet. Das Auftreten von solarer Elastose (Verdickung der Haut) wurde als Ja (vorhanden) oder Nein (nicht vorhanden) klassifiziert. Das Auftreten von Teleangiektasien (Rötung der Haut, Hervortreten von Äderchen) wurde anhand der Photoreferenzskalen von Grad 0 (= nicht vorhanden) bis Grad 5 (schwerwiegend vorhanden) bewertet.

#### ***Kriterien der intrinsischen Hautalterung:***

Die gleichmäßige Pigmentierung wurde auf der Armunterseite bestimmt und mit Ja (vorhanden) oder Nein (nicht vorhanden) klassifiziert. Das laxe Erscheinungsbild der Augenlider und der unteren Gesichtshälfte wurde anhand der Photoreferenzskalen von Grad 0 (= nicht vorhanden) bis Grad 5 (= schwerwiegend vorhanden) bewertet. Die zigarettenpapierartige Faltenbildung wurde auf den Handrücken bestimmt. Ihr Vorhandensein wurde mit „Ja“ oder „Nein“ klassifiziert.



## 2.2.2 Digitale Analyse von Pigmentflecken

### Robo Skin Analyser 50

Der Robo Skin Analyser 50 (RSA 50, Inforward Inc., Tokio, Japan) generiert digitale Aufnahmen des Gesichts in standardisierter Form. Mittels geeigneter Software werden Pigmentflecken im Gesicht über Grauskalen objektiv bewertet. Außerdem werden Falten in bestimmten Regionen sowie Poren quantitativ und qualitativ mithilfe des RSA 50 erfasst. Eine Ansicht des RSA 50 ist in Abbildung 10 dargestellt.

In dieser Arbeit diente der RSA 50 nur zum Vergleich und zur Validierung der visuellen Bewertung vor allem der Pigmentflecken mittels Hautalterungsscore.



Abbildung 10: Ansicht des Robo Skin Analyser 50 der Firma Inforward Inc. (Tokio, Japan)

### Gesichtsaufnahmen

Vor den Gesichtsaufnahmen wurde jegliches Make-up und Schmuck aus dem Gesicht entfernt. Die Gesichtshaut adaptierte sich darauf mindestens 20 Minuten an die Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit. Jede Probandin erhielt ein Stirnband, um die Kopfbehaarung aus dem Gesicht zu halten. Für die Aufnahmen war eine standardisierte Positionierung des Gesichtes sehr wichtig. Das Kinn wurde auf die Kinnhalterung aufgesetzt und die Stirnhalterung wurde so eingestellt, dass die untere Begrenzung am Haaransatz positioniert war. Die gesamte Gesichtshalterung (Stirnhalter und Kinnhalter) konnte in drei Positionen gedreht werden. Es wurden jeweils 3 Aufnahmen des Gesichtes gemacht: frontal, rechte Seite, linke Seite. Die seitlichen Aufnahmen wurden in einem 45° Winkel aufgenommen. Die Augen des Probanden waren während der Aufnahme geschlossen und die Gesichtsmuskulatur entspannt. Ein Beispiel der 3 Gesichtsaufnahmen ist in Abbildung 11 dargestellt.

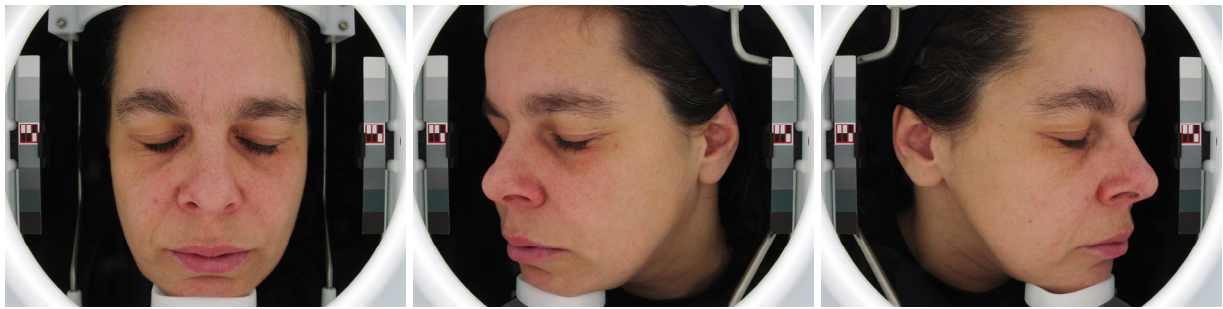


Abbildung 11: Gesichtsaufnahmen mit dem Robo Skin Analyser 50 (Inforward Inc., Tokio, Japan)

### Bestimmung von Pigmentflecken und Falten mithilfe des Robo Skin Analyser 50

Die verwendete Software von Clinical Suite bestimmte mittels Grauskalen und gewissen Formcharakteristika Poren, Pigmentflecke und Falten (Abb. 12). Poren wurden in dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

		Area of detected object			
		0.1 mm <sup>2</sup>	0.3 mm <sup>2</sup>	0.6 mm <sup>2</sup>	1.2 mm <sup>2</sup>
Darkness of detected object	Light area (Bare skin)	Bare skin			
	Somewhat dark compared with other areas	Noticeable pores	Open pores	Pigmentation (Small)	Pigmentation (Large)
	Dark compared with other areas	Black pores			

Abbildung 12: Definition von Poren und Pigmentflecken (nach: Skin Analyser Clinical Suite 2 User Manual)

Pigmentflecken wurden wie folgt definiert:

**kleine Pigmentflecken:** dunkle, runde Fläche von 0,6-1,2 mm<sup>2</sup>

**große Pigmentflecken:** dunkle, runde Fläche  $\geq 1,2$  mm<sup>2</sup>

Die Pigmentflecke konnten zusätzlich noch in 3 Schweregrade je nach Farbintensität geteilt werden:

**Level 1:** helle Pigmentierung

**Level 2:** dunkle Pigmentierung

**Level 3:** sehr dunkle Pigmentierung

Das Vorkommen von Falten wurde in der „Krähenfußzone“ sowie unter dem Auge bestimmt. Falten in der „Krähenfußzone“ (Abb. 13) erschienen dunkler als die normale Haut. In einer festgelegten Region neben dem Augenwinkel wurden die Gesamtlänge sowie die Gesamtfläche der Falten bestimmt. Bei der Messung von Falten unter dem Auge (Abb. 14) wurden Detektionslinien, die unter dem Auge laufen, herangezogen. Wenn eine Falte unter dem Auge diese Detektionslinien schnitt, erschien die Fläche des Schnittpunktes dunkler als die der normalen Haut. Zur Auswertung wurde die Detektionslinie herangezogen, die von den meisten Falten unter den Augen geschnitten wurde (= Anzahl Falten unter dem Auge).

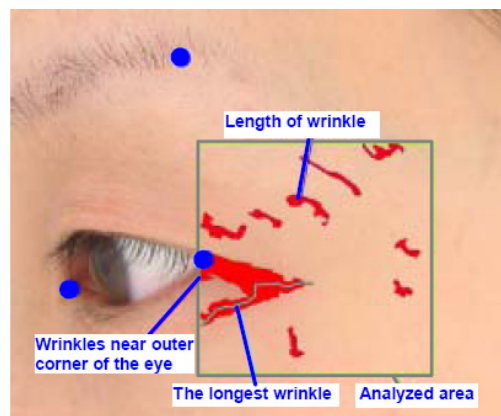


Abbildung 13: Auswertung der Falten in der „Krähenfußzone“ (nach: Skin Analyser Clinical Suite 2 User Manual)

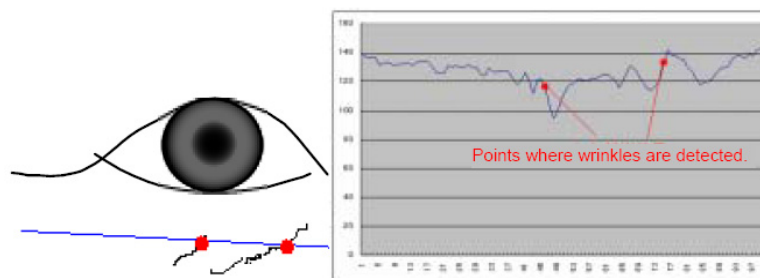


Abbildung 14: Auswertung der Falten unter den Augen (nach: Skin Analyser Clinical Suite 2 User Manual)

### 2.2.3 Bestimmung der Hautfarbe

Die Bestimmung der Hautfarbe erfolgte mit dem Chromameter CR-300 der Firma Konica Minolta (Osaka, Japan, Abb. 15). Die Hautfarbe wurde nach den Empfehlungen der Commission Internationale de l'Eclairage (CIE) (Fullerton *et al.*, 1996) durch Einsatz der Lichtquelle D65 gemessen und das CIE-Farbsystem: L\* (weiß-schwarz), a\* (rot-grün) und b\* (blau-gelb) zur Bestimmung der Hautfarbe herangezogen. Vor jeder Messung wurde das Chromameter mithilfe eines Weißstandards kalibriert.



Abbildung 15: Chromameter CR-300 (Konica-Minolta, Osaka, Japan) bestehend aus der Kontrolleinheit, dem Messkopf und dem Weißstandard zur Kalibration des Chromameters

Bei der Bestimmung der Hautfarbe war es wichtig, eine standardisierte Position der zu messenden Hautareale einzuhalten. Daher erfolgte die Messung der Hautfarbe, während der Proband auf einer Liege lag. Um den natürlichen Hautton zu messen, wurde mittig auf der Armunterseite des linken Unterarms gemessen, da diese Stelle nur sehr wenig der Sonne ausgesetzt ist. Zum Vergleich wurde der Hautton einer sonnenexponierten Region gemessen und zwar mittig auf der Wange und der Stirn. Die automatisch durchgeführte Dreifachmessung des Chromameters wurde zweimal durchgeführt und die Werte wurden auf dem Dokumentationsbogen für die Hautfarbe vermerkt. Bei der Messung der Hautfarbe war zu beachten, dass der Messkopf des Chromameters senkrecht und nur mit leichtem Druck auf die zu messende Hautstelle aufgelegt wurde. Nach jeder Messung wurde der Messkopf mit 70%igem Ethanol gereinigt.

### 2.2.4 Interview

Im Interview wurden die wichtigsten Einflussfaktoren der Hautalterung erfasst. Es enthielt Fragen zur jeweiligen Soziodemographie (Alter, Familienstand, Schulbildung etc.), Ernährung, sportlichen Aktivität, Rauchgewohnheiten (aktives und passives

Rauchen) sowie Exposition gegenüber der Sonne und gegenüber künstlichen UV-Strahlen durch Sonnenbänke.

Das verwendete Interview basiert weitestgehend auf dem Fragebogen, der in der KORA-Studie („Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“, z.B. Schäfer *et al.*, 2006) angewendet wurde. Die Übersetzung des deutschen Interviews erfolgte über einen englischen Fragebogen, der in Japan ins Japanische übersetzt wurde. Dieses japanische Interview wurde ein weiteres Mal von einer Japanerin, Frau Higuchi, ins Deutsche übersetzt und hinsichtlich dieser Übersetzung von Andrea Vierkötter überprüft. Schwierigkeiten gab es bei der Erfassung der Schulbildung, da in Japan ein anderes Schulsystem als in Deutschland vorliegt. Des Weiteren musste die Frage: „Ist Ihre Wohnung feucht und gab oder gibt es Stockflecken in Ihrer Wohnung?“ aus dem Interview genommen werden, da diese Frage in Japan keine Akzeptanz fand. Das genaue Interview ist im Anhang in deutscher und japanischer Sprache dargestellt (Anh. 5).

## **2.3 Blutentnahme und Bestimmung von Karotinoiden und genetischen Polymorphismen**

### **2.3.1 Blutentnahme**

39 von 53 deutschen Frauen und 14 von 18 japanischen Frauen aus Düsseldorf sowie alle 48 japanischen Frauen erklärten sich zur Blutentnahme bereit. Es wurden 2 x 2,7 ml Ethylendiamin-tetraacetat (EDTA) -Vollblut (Blutmonovetten der Firma Sarstedt, 05.1167) aus der Armvene abgenommen. Eine Monovette wurde direkt bis zur weiteren Verarbeitung bei -80°C gelagert. Die zweite Monovette wurde bei 1500 x g und 4°C für 10min zentrifugiert, um das Plasma von den Erythrozyten zu trennen. Das Plasma wurde ebenfalls bis zur weiteren Analyse bei -80°C gelagert.

### **2.3.2 Bestimmung von Karotinoiden**

Die Bestimmung der Karotinoide erfolgte im Blutplasma. Die Durchführung der Bestimmung erfolgte mittels HPLC (engl.: High Performance Liquid Chromatography) und wurde von der Firma DSM Nutritional Products (Basel, Schweiz) vorgenommen.

### 2.3.3 DNS-Isolation aus Blut

Aus 200 µl EDTA-Vollblut wurde die genomische DNS mithilfe des „QIAamp DNA blood Mini Kits“ (Firma Qiagen, 51104) nach dem Herstellerprotokoll isoliert und bei -20°C gelagert bis zur weiteren Verwendung.

### 2.3.4 Kandidatengene und Auswahl genetischer Polymorphismen

In Tabelle 4 sind die ausgewählten Kandidatengene des Kollagenmetabolismus, der Melaninsynthese, der DNS-Reparatur sowie aus dem Bereich des antioxidativen Systems und des Fremdstoffmetabolismus aufgeführt.

Für jedes Kandidatengen wurden relevante Polymorphismen der Hautalterung, sogenannte SNPs (engl.: Single Nucleotide Polymorphisms) ausgewählt. Da jedes Kandidatengen eine Vielzahl von SNPs enthält, wurden vor der SNP-Auswahl Strategien festgelegt. Es sollten möglichst eindeutig beschriebene und verifizierte SNPs mit einer MAF (engl.: Minor Allel Frequency) von  $\geq 5\%$  sein. Die SNPs wurden aus zur Verfügung stehenden Literaturquellen (Publikationen, Datenbanken) herausgesucht. Es wurde Priorität auf SNPs gelegt, deren funktionelle Bedeutung in der Literatur bereits beschrieben ist, sowie auf Sequenzvarianten, die schon im Zusammenhang mit Erkrankungen gefunden wurden oder einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Umweltfaktoren gezeigt haben. In Tabelle 5 sind die ausgewählten SNPs der vorher beschriebenen Kandidatengene vorgestellt.

### 2.3.5 Bestimmung der SNPs

Die SNPs wurden mittels MALDI TOF MS (engl.: Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry) in Kooperation mit Dr. Thomas Illig vom Helmholtz Zentrum München bestimmt. Der potentielle Einfluss der SNPs sowie von Gen-Umwelt-Interaktionen wurde mithilfe von statistischen Verfahren analysiert (siehe Kapitel 2.5).

Tabelle 4: Ausgewählte Kandidatengene

	Kandidatengen:	Funktion des Kandidatengens:
Kollagenmetabolismus und weitere strukturgebende Proteine	COL1A1	kodiert $\alpha$ -(1) Untereinheit von Kollagen I
	COL1A2	kodiert $\alpha$ -(2) Untereinheit von Kollagen I
	MMP-1	codiert Matrix Kollagenase, baut Kollagen I, II, III, VII und X ab
	TIMP-1	kodiert Inhibitor von MMP-1
	ELN	kodiert Elastin, Bestandteil der extrazellulären Matrix in der Dermis
	FLG	kodiert Filaggrin, spielt eine Rolle bei der Aufrechterhaltung einer intakten epidermalen Barriere
Melaninsynthese	MC1R	kodiert den Melanocortin-1-Rezeptor, ist an der Regulation von Haut- und Haarfarbe beteiligt
	TYR	kodiert die Tyrosinase, das wichtigste Enzym der Melaninsynthese
	TYRP-1	kodiert Protein der Melaninsynthese (engl.: Tyrosinase Related Protein-1)
	TPCN-2	kodiert Protein der Melaninsynthese (engl.: Two Pore Cation Channel Family-2)
	P	kodiert Protein der Melaninsynthese; benannt nach homologen Pinkeye-Protein der Maus
	ASIP	bindet an MC1R und ist somit an Regulation der Melaninsynthese beteiligt (engl.: Agouti Signaling Protein)
	AIM-1	kodiert Protein der Melaninsynthese (engl.: Antigen in human Melanoma)
DNS- Reparatur	XPA, C, D	kodieren Proteine der Nukleotidexzisionsreparatur
	XRCC1, 3	kodieren DNS-Reparatur Proteine
	OGG1	kodiert 8-Oxoguanin Glykosylase, beteiligt an der Basen-exzisionsreparatur
	ERCC6	kodiert DNS-Reparatur Protein
Antioxidative Proteine und Fremdstoffmetabolismus	AHR	kodiert Arylhydrokarbon-Rezeptor
	AHRR	kodiert den Arylhydrokarbon-Rezeptor-Repressor
	CYP1A1	kodiert Cytochrom P450 1A1, gehört zu Phase I Enzymen, vermittelt Metabolismus von Umwelttoxinen
	CYP1B1	kodiert Cytochrom P450 1B1, gehört zu Phase I Enzymen, vermittelt Metabolismus von Umwelttoxinen
	GSTP1	kodiert Glutathion-S-Transferase PI, katalysiert die Detoxifikation von Nebenprodukten der Lipid- und DNS-Oxidation
	SOD2	kodiert Sodiumpoxidismutase, antioxidativ

Tabelle 5: Beschreibung der ausgewählte SNPs aus den Kandidatengene (Informationen von der NCBI Internetseite: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez> vom 10.07.2009)

	Gen:	Referenzsequenz des SNP (rsNummer)	Nukleotid-austausch in der mRNS	Aminosäure-austausch	Minor Allel Frequency bei Kaukasier (%)	Minor Allele Frequency bei Japanern (%)	Literaturquelle
Kollagenmetabolismus und weitere strukturegebende Proteine	COL1A1	rs1800012	Intron	-	T: 18,8	k. A.	Long <i>et al.</i> , 2004; Liu <i>et al.</i> , 2004
		rs1107946	3' UTR	-	T: 13,3	T: 28,9	Liu <i>et al.</i> , 2004
	COL1A2	rs42524	C2116G	A459P	C: 20,2	T: 2,4	Yoneyama <i>et al.</i> , 2004
	MMP-1	rs1799750	Promotor	-	G: 43,3	G: 31,3	Rutter <i>et al.</i> , 1998; Ye <i>et al.</i> , 2001
	TIMP-1	rs4898	T564C	F124F	T: 48,3	C: 47,0	Ogata <i>et al.</i> , 2005
		rs11551797	C666T	I158I	k. A.	k. A.	Lose <i>et al.</i> , 2006
FLG	rs11584340	C1468T	P478S	T: 18,5	C: 40,7	Hubiche <i>et al.</i> , 2007; Baurecht <i>et al.</i> , 2007	
ELN	rs2071307	G1355A	S422G	A: 36,7	A: 14,8	Latreille <i>et al.</i> , 2008	
Melaninsynthese	MC1R	rs1805005	G1558T	V60L	T: 10,0	T: 0	Box <i>et al.</i> , 1997; Sturm <i>et al.</i> , 2003
		rs1805006	C1632A	D84E	A: 0	k. A.	Makova <i>et al.</i> , 2004; Nakayama <i>et al.</i> , 2006
		rs2228479	G1654A	V92M	A: 8,1	k. A.	Nakayama <i>et al.</i> , 2006
		rs1110400	T1844C	I155T	C: 3,2	k. A.	Beaumont <i>et al.</i> , 2005
		rs1805009	G2260C	D294H	C: 14,8	k. A.	Makova <i>et al.</i> , 2004; Nakayama <i>et al.</i> , 2006
	TYR	rs1126809	G1287A	R402Q	A: 21,7	A: 0	Sulem <i>et al.</i> , 2007
		rs1393350	Intron		A: 19,2	A: 0	Sulem <i>et al.</i> , 2007
		rs1042602	C657A	S192Y	A: 41,7	A: 0	Sulem <i>et al.</i> , 2007
	TYRP-1	rs1408799	k. A.	k. A.	T: 30,0	C: 2,2	Sulem <i>et al.</i> , 2007
		rs2762464	3' UTR	-	A: 30,0	T: 0	Lao <i>et al.</i> , 2007



	Gen:	Referenzsequenz des SNP (rsNummer)	Nukleotid- austausch in mRNA	Aminosäure- austausch	„Minor Allel Frequency“ bei Kaukasier (%)	„Minor Allele Frequency“ bei Japanern (%)	Literaturquelle
Melaninsynthese	TPCN-2	rs35264875	A1566T	M484L	T: 17,5	T: 0	Sulem <i>et al.</i> , 2007
		rs3829241	G2317A	G734E	A: 45,0	A: 27,3	Sulem <i>et al.</i> , 2007
	P	rs7495174	Intron	-	C: 11,0	T: 27,8	Sulem <i>et al.</i> , 2007
		rs1800414	A1954G	H615R	G: 0	A: 46,7	Lao <i>et al.</i> , 2007
		rs1800401	C1023T	R305W	T: 6,5	k.a.	Duffy <i>et al.</i> , 2004
rs1800407	G1366A	R419Q	A: 6,7	A: 0	Duffy <i>et al.</i> , 2004		
ASIP	rs6058017	3' UTR	-			Kanetsky <i>et al.</i> , 2002	
	rs1015362	k. A.	k. A.	T: 23,3	T: 26,1	Sulem <i>et al.</i> , 2007	
	rs4911414	k. A.	k. A.	T: 27,5	T: 26,1	Sulem <i>et al.</i> , 2007	
AIM-1	rs26722	G906A	E272K	A: 0	A: 40,9	Graf <i>et al.</i> , 2005	
	rs16891982	C1214G	F374L	G: 11,3	k.a.	Graf <i>et al.</i> , 2005	
DNS-Reparatur	XPA	rs1800975	5' UTR	-	A: 41,4	A: 46,6	Feng <i>et al.</i> , 2009
	XPC	rs2228001	A2886C	K939Q	C: 40,8	C: 34,4	Huang <i>et al.</i> , 2006
	XPD	rs13181	A2298C	K751Q	G: 37,5	G: 36,7	Han <i>et al.</i> , 2005
rs1799793		G981A	D312N	A: 31,4	A: 43,3	Han <i>et al.</i> , 2005	
rs238406		A515C	R156R	A: 49,2	A: 43,3	Vogel <i>et al.</i> , 2005	

	Gen:	Referenzsequenz des SNP (rsNummer)	Nukleotid-austausch	Aminosäure-austausch	„Minor Allel Frequency“ bei Kaukasier (%)	„Minor Allele Frequency“ bei Japanern (%)	Literaturquelle
DNS-Reparatur	XRCC1	rs25487	A1316G	Q399R	A: 46,8	A: 27,9	Han <i>et al.</i> , 2004
	XRCC3	rs861539	C1045T	T241M	T: 41,7	T: 14,8	Thirumaram <i>et al.</i> , 2006
	OGG1	rs1052133	C1320G	S326C	G: 22,4	C: 47,7	Goode <i>et al.</i> , 2002
	ERCC6	rs3793784 rs12571445 rs4253160	k. A. Intron Intron	k. A. - -	G: 37,5 C: 0,8 T: 40,8	G: 31,8 C: 7,8 T: 29,5	Ma <i>et al.</i> , 2009 Ma <i>et al.</i> , 2009 Ma <i>et al.</i> , 2009
antioxidative Proteine und Fremdstoff-metabolismus	AHR	rs2066853 rs17779352	G2243A T714C	R554L N44N	A: 9,2 C: 9,2	A: 50,0 C: 3,3	Wong <i>et al.</i> , 2001 Anttila <i>et al.</i> , 2000
	AHRR	rs2292596	C609G	P189A	C: 41,2	C: 36,4	Fujita <i>et al.</i> , 2002
	CYP1A1	rs1048943	A1506G	I462V	G: 6,7	G: 20,0	Nock <i>et al.</i> , 2007
	CYP1B1	rs1056836	G1697C	L432V	G: 44,2	G: 10,0	Harth <i>et al.</i> , 2008
	GSTP1	rs1695	A562G	I105V	G: 39,2	G: 9,1	Kerb <i>et al.</i> , 2002
	SOD2	rs4880	T201C	V16A	C: 44,0	C: 10,0	Glynn <i>et al.</i> , 2009

## 2.4 Bestimmung der Exposition mit Luftschadstoffen

Die Bestimmung der Exposition mit Luftschadstoffen erfolgte in der JAGE-Studie nur durch das Fragebogen gestützte Interview mit der Frage:

„Wie weit liegt Ihre Wohnung (Luftlinie) von einer verkehrsreichen Straße (Berufs-/Durchgangsverkehr) entfernt?

- 1) bis zu 10m
- 2) 11-50m
- 3) 51-150m
- 4) mehr als 150m“

Eine Wohnung bis zu 10 m an einer verkehrsreichen Straße definierte in der JAGE-Studie eine hohe Belastung mit Luftverschmutzung durch den Straßenverkehr.

In der SALIA-Studie wurde die Exposition mit Luftschadstoffen detaillierter erfasst. Die Entfernung von der Wohnung zur nächsten verkehrsreichen Straße mit mehr als 10.000 Kraftfahrzeugen pro Tag wurde mithilfe des Geographischen Informationssystems (GIS) (ArcGIS Version 9.1, ESRI, Redlands) ermittelt. Das „Wohnen in der Nähe einer verkehrsreichen Straße“ wurde definiert als „Wohnung  $\leq 100\text{m}$  von einer verkehrsreichen Straße mit mehr als 10.000 Kraftfahrzeugen pro Tag“. Hierzu wurden das amtliche, georeferenzierte Straßennetz von Nordrhein-Westfalen aus dem Jahr 2000 und die Gauß-Krüger Koordinaten der Wohnadresse der Probanden benutzt. Weiterhin wurde in der SALIA-Studie die Hintergrundbelastung an Feinstäuben mit einem aerodynamischen Durchmesser um  $10\ \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{10}$ ) durch Messstationen, die nicht mehr als 8 km von der Wohnadresse der Studienteilnehmerinnen entfernt lagen, bestimmt. Diese Messwerte wurden vom Landesamt für Umwelt, Natur und Verbraucherschutz (LANUV) zur Verfügung gestellt. Um den Einfluss einer Luftverschmutzung auf die Hautalterung zu untersuchen, wurden die Jahresmittelwerte der  $\text{PM}_{10}$  Messwerte von 2003 bis 2007 herangezogen und hieraus ein 5-Jahres Mittelwert berechnet. Darüber hinaus wurde jeder Wohnadresse eine individuelle Russkonzentration zugeordnet, indem „land-use regression“ Modelle angewendet wurden (Hochadel, 2006). Diese Bestimmung der Exposition stimmt mit der in der TRAPCA-Studie (engl.: Traffic Related Air Pollution and Childhood Asthma; Brauer *et al.*, 2003; Cyrus *et al.*, 2003; Hoek *et al.*, 2002) überein. Russ entsteht bei unvollständigen Verbrennungsprozessen von fossilen Brennstoffen. Die Russkonzentration wurde anhand der  $\text{PM}_{2.5}$  Absorption nach ISO 9835 (1993) bestimmt. Schließlich wurden noch Partikelemissionen aus dem

Straßenverkehr als Indikator für eine Exposition mit Luftverschmutzung genutzt. In dieser Arbeit wurden die Partikelemissionen des Jahres 2000 herangezogen, die ebenfalls vom LANUV zur Verfügung gestellt wurden. Die Partikelemission wurde hier in einem 1 km<sup>2</sup> Netz angegeben.

## ***2.5 Statistische Analyse***

Zunächst wurde das Hauptinstrument zur Bewertung der Hautalterung, der Hautalterungsscore, validiert. Die Validierung erfolgte auf zwei Weisen. Zum einen wurde der Hautalterungsscore jeder 6. Probandin zusätzlich zum Untersuchungspersonal auch von einer Dermatologin erhoben. Auf diese Weise konnten die zwei Bewertungen direkt anhand des Korrelationskoeffizienten miteinander verglichen werden. Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) ist ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen, hier der zwei Bewertungen. Dieser kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Bei einem Wert von +1 (bzw. -1) besteht ein vollständig positiver (bzw. negativer) linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen. Wenn der Korrelationskoeffizient den Wert 0 aufweist, hängen die beiden Merkmale überhaupt nicht linear voneinander ab. Zum anderen wurde vor allem die Quantifizierung der Pigmentflecken noch zusätzlich mit einer objektiven Messmethode, dem sogenannten Robo Skin Analyser 50, verglichen. Hier wurde ebenfalls mithilfe des Korrelationskoeffizienten die Vergleichbarkeit der beiden Bewertungen überprüft.

Die erhobenen Einflussfaktoren der Hautalterung wurden in einem nächsten Schritt getrennt für deutsche und japanische Frauen beschrieben. Die Beschreibung (Deskription) ist für die japanischen Frauen zudem getrennt nach Wohnort (Düsseldorf (Deutschland) oder Nagoya (Japan)) dargestellt. In der Datendeskription ist der Mittelwert sowie das zugehörige 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) für stetige Variablen angegeben (z.B. Alter) und „% Ja“ für dichotome Ja/Nein Variablen (z.B. Einnahme von hormonalen Verhütungsmitteln). Ein 95%-Konfidenzintervall gibt den Bereich an, in dem der wahre Mittelwert mit 95%iger Wahrscheinlichkeit liegt. Zusätzlich wurde mithilfe linearer und logistischer Regression untersucht, ob ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Einflussvariablen zwischen den beiden untersuchten Populationen unter Berücksichtigung des Alters vorlag. Der Unterschied wurde ab einem p-Wert von 0,05 als signifikant betrachtet.

Ebenfalls wurde die Verteilung der Hautalterungssymptome getrennt für deutsche und japanische Frauen beschrieben. Die Anzahl der Pigmentflecke war logarithmisch

normalverteilt und daher wurde hierfür der geometrische Mittelwert (GM) angegeben sowie das dazugehörige 95%-KI. Um die Anzahl an Pigmentflecken logarithmieren zu können, wurde zuvor das Auftreten von 0 Pigmentflecken auf 1 Pigmentfleck gesetzt. Der Schweregrad der Falten, einer Erschlaffung sowie einer Teleangiektasie war annähernd normalverteilt und daher wurde hier der arithmetische Mittelwert (AM) angegeben ebenfalls mit zugehörigem 95%-KI. Für die Symptome „gleichmäßige Pigmentierung“ und „zigarettenpapierartige Faltenbildung“ wurde der Anteil „% Ja“ angegeben. Zusätzlich wurde mithilfe linearer und logistischer Regression untersucht, ob ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Hautalterungssymptome in den beiden untersuchten Populationen unter Berücksichtigung des Alters vorlag. Der Unterschied wurde ab einen p-Wert von 0,05 als signifikant betrachtet.

In Tabelle 6 sind die Zielvariablen sowie die untersuchten Einflussvariable mit ihrer Kategorisierung und Operationalisierung (stetig, dichotom oder diskret) dargestellt. Hinsichtlich der Hautalterungssymptome liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit auf den Symptomen Pigmentflecken und Falten im Gesicht, da diese Symptome den ethnischen Unterschied kennzeichnen.

Tabelle 6: Übersicht über Ziel- und Einflussvariablen

Zielvariablen: Hautalterungssymptome (Pigmentflecke und Falten im Gesicht)		
<b>Pigmentflecke auf der Stirn</b>	Anzahl der Pigmentflecken auf der Stirn → stetig	
<b>Pigmentflecke auf den Wangen</b>	Anzahl der Pigmentflecken auf den Wangen → stetig	
<b>Stirnfalten</b>	Ausprägung der Falten auf der Stirn (Grad 0-5) → stetig	
<b>Falten in der „Krähenfußzone“</b>	Ausprägung der Falten in der „Krähenfußzone“ (Grad 0-5) → stetig	
<b>Augenfalten</b>	Ausprägung der Falten unter den Augen (Grad 0-5) → stetig	
<b>Lippenfalten</b>	Ausprägung der Falten über der Oberlippe (Grad 0-5) → stetig	
<b>Nasolabialfalten</b>	Ausprägung der Nasolabialfalten (Grad 0-5) → stetig	
Einflussvariablen der Hautalterung::		
<b>Alter</b>	Alter nach Fragebogenangabe → stetig	
<b>Hautfarbe</b>	L-, a- und b-Wert gemessen mit dem Chromameter → stetig	
<b>UV-Exposition:</b> Sonnenbrände in der Kindheit	Jemals Sonnenbrände in der Kindheit → dichotom	
Benutzung von Solarien	< 2 Jahr, ≥ 2 Jahre Solarienbesuche → dichotom	
<b>Rauchen</b>	Jemals Raucher → dichotom	
<b>Feinstaub-Exposition:</b>		
Wohnung nahe einer verkehrsreichen Straße	<b>JAGE:</b> ≤ 10 oder > 10 m (Fragebogenangaben) → dichotom	<b>SALIA:</b> ≤ 100 oder > 100 m (GIS) → dichotom
5-Jahres-Mittelwert von PM <sub>10</sub> [µg/m <sup>3</sup> ] von 2003 bis 2007	<b>nur SALIA:</b> → stetig (pro 5µg/m <sup>3</sup> )	
Russ [10 <sup>-5</sup> /m]	<b>nur SALIA:</b> → stetig (pro 0,5 · 10 <sup>-5</sup> /m)	
Partikelemission aus dem Straßenverkehr im Jahr 2000 [kg/a/km <sup>2</sup> ]	<b>nur SALIA:</b> → stetig (pro 475 kg/a/km <sup>2</sup> )	
<b>genetische Polymorphismen:</b>		
des Kollagenmetabolismus und der Melaninsynthese	bis zu 3 Genotypen → diskret	
<b>Gen-Umwelt-Interaktionen:</b>		
zwischen SNPs in antioxidativen Genen und fremdstoff-metabolisierenden Genen mit Umweltfaktoren	bis zu 2 Wechselwirkungen → diskret	

GIS: Geographisches Informationssystem

Die Assoziation der Einflussvariablen mit den Hautalterungssymptomen (Zielvariablen) von deutschen und japanischen Frauen wurde mithilfe der linearen Regression untersucht. Für logarithmisch normalverteilte Variablen wurde der adjustierte Mittelwertsquotient (MQ) und für normalverteilte Variablen die adjustierte Mittelwertsdifferenz (MD) aus dem Regressionskoeffizienten berechnet. Der so ermittelte Schätzer gibt an, um wie viel sich der jeweilige Mittelwert adjustiert für potentiell störende Einflüsse vervielfacht, wenn sich die jeweilige Einflussvariable um eine Einheit ändert. Dieser Schätzer nimmt den Wert 1 an, wenn keine Assoziation mit der Einflussvariablen besteht, er ist kleiner 1, wenn eine negative Assoziation besteht und größer 1 bei einer positiven Assoziation.

Folgendes Modell der linearen Regression wurde angewandt:

**Modell 1:**

$$\eta = \beta_0 + \sum_{i=1}^n (\beta_i \cdot x_i)$$

$$\eta = \log y: MQ_i = \exp^{\beta_i}$$

$$\eta = y: MD_i = \frac{\beta_i}{MW_{gesamt}} + 1$$

$\eta$ :	Link-Funktion
$y$ :	Zielgröße
$\beta_0$ :	Intercept (Schnittpunkt mit y-Achse)
$\beta_i$ :	i-ter Regressionskoeffizient
$x_i$ :	i-te Einflussvariable (i=1, 2, ..., n)
MQ:	adjustierter Mittelwertsquotient zur i-ten Einflussvariable
MD:	adjustierte Mittelwertsdifferenz zur i-ten Einflussvariable
$MW_{gesamt}$ :	arithmetischer Mittelwert der Zielgröße y

Die SALIA-Studie dient hierbei zur Bestätigung der gefundenen Einflüsse der Hautalterung bei den deutschen Frauen. Nur wenn hier ähnliche Assoziationen mit der Hautalterung gefunden wurden, gilt der Einflussfaktor als relevant für die Hautalterung. Des Weiteren wurde in der SALIA-Studie der Einfluss einer Exposition mit Luftverschmutzung näher untersucht. In dieser Studie wurde der Einfluss von verschiedenen Umweltfaktoren nicht nur auf Pigmentflecken und Falten untersucht, sondern auch auf weitere Hautalterungssymptome. Hierzu wurde zusätzlich noch die logistische Regression bei der Berechnung von Assoziationen für dichotome Zielvariablen angewendet. Mittels der logistischen Regression wurden Odds Ratios (Chancenverhältnisse, OR) berechnet, die für potentiell wechselseitige

Störungen (Confounding) der Einflussgrößen adjustiert sind. Das Chancenverhältnis schätzt approximativ das relative Risiko mit dem jeweiligen Hautalterungssymptom bei Exposition mit einer Einflussvariablen betroffen zu sein.

Folgendes logistisches Regressionsmodell wurde verwendet:

**Modell 2:** 
$$\eta = \beta_0 + \sum_{i=1}^n (\beta_i \cdot x_i)$$

$$\eta = \log \frac{p}{1-p} : \quad \text{OR}_i = \exp^{(\beta_i)}$$

- $\eta$ : Link-Funktion
- $p$ : Wahrscheinlichkeit für „Symptom vorhanden“
- $\beta_0$ : Intercept (Schnittpunkt mit y-Achse)
- $\beta_i$ : i-ter Regressionskoeffizient
- $x_i$ : i-te Einflussvariable ( $i=1, 2, \dots, n$ )
- $\text{OR}_i$ : adjustiertes Odds Ratio zur i-ten Einflussvariable

Um den Einfluss von genetischen Polymorphismen auf die Hautalterung von deutschen und japanischen Frauen zu untersuchen, wurden die Genotypen der verschiedenen SNPs der einzelnen Probandinnen bestimmt. Darauf wurde zunächst die Qualität der SNP-Messung überprüft. SNPs, bei denen mehr als 5% der Proben nicht genotypisiert werden konnten, wurden aus den weiteren Analysen ausgeschlossen. Eine hohe Rate an fehlenden Werten deutet hierbei auf Probleme bei der Genotypisierung dieser SNPs mit der verwendeten Methode hin. Die Genotypenverteilung für die ausgewählten SNPs wurde getrennt für deutsche und japanische Frauen dargestellt. Jeder SNP lag in zwei Allelen vor. Daraus ergaben sich 3 verschiedene Genotypen: homozygot Allel 1, homozygot Allel 2 oder heterozygot Allel 1/Allel 2. Es wurde überprüft, ob die Verteilung der Genotypen in den einzelnen Populationen nach der Verteilung von Hardy und Weinberg (Hardy, 1908; Weinberg 1908), dem so genannten Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE), erfolgte. Beim HWE verändert sich weder die Häufigkeit der Allele noch die Häufigkeit der Genotypen. Es ist abgeleitet von einer idealen Population, die sich im Gleichgewicht befindet und bei der keine Evolutionsfaktoren eingreifen. Abweichungen vom HWE können auf nicht-zufällige Paarungen, Populationsschichten oder Probleme bei der Genotypisierung hindeuten. Wenn Probanden mit einer gewissen Krankheit untersucht werden, können Abweichungen vom HWE auch auf eine Assoziation mit dieser Krankheit hindeuten. Der Test auf HWE erfolgt mit dem exakten HWE-Test nach Wigginton *et al.* (2005). Dieser Test ist angelehnt an Fisher's exakten Test für Kontingenztafeln (Fisher, 1934). Bei einem p-Wert  $< 0,05$  wurde das HWE abgelehnt.



SNPs, deren Genotypenverteilung nicht dem HWE entsprach, wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

In einem nächsten Schritt wurde getestet, ob sich die ethnischen Gruppen hinsichtlich der Verteilung der Genotypen voneinander unterschieden. Dies erfolgte mithilfe des  $\chi^2$ -Tests. Ab einem p-Wert  $< 0,05$  wurde der ethnische Unterschied als signifikant bezeichnet.

Schließlich wurde der Einfluss von genetischen Polymorphismen in Genen des Kollagenmetabolismus und der Melaninsynthese auf die Hautalterung getestet. Dies erfolgte unter Berücksichtigung von weiteren signifikanten Einflussfaktoren der Hautalterung. Der Einfluss einer genetischen Variante galt ab einem p-Wert  $< 0,1$  als signifikant. Hierzu wurde wiederum lineare Regression angewandt, wobei die diskret kodierte Genotypen der verschiedenen SNPs in dichotome Variablen umgeformt wurden. Man benötigt bei 3 Genotypen allerdings nur 2 dichotome Variablen, da die 3. dichotome Variable genau dann zutrifft, wenn die anderen beiden nicht zutreffen.

Folgendes Modell wurde verwendet:

$$\text{Modell 3:} \quad \eta = \beta_0 + \sum_{j=1}^2 (\beta_j^{SNP} \cdot x_j^{SNP}) + \beta^{Expo} \cdot x^{Expo} + \sum_{i=1}^k (\beta_i \cdot x_i)$$

$$\eta = \log y: \quad MQ_j = \exp^{(\beta_j^{SNP})}$$

$$\eta = y: \quad MD_j = \frac{\beta_j^{SNP}}{MW_{gesamt}} + 1$$

$\eta$ : Link-Funktion

$y$ : Zielgröße

$\beta_0$ : Intercept (Schnittpunkt mit y-Achse)

$\beta_j^{SNP}$ : Regressionkoeffizient des j-ten SNP-Genotyps

$x_j^{SNP}$ : j-te SNP-Genotyp

$\beta^{Expo}$ : Regressionkoeffizient der Expositions-Variable

$x^{Expo}$ : Expositions-Variable

$\beta_i$ : i-ter Regressionskoeffizient

$x_i$ : i-te weitere Einflussvariable ( $i=1, 2, \dots, k$ )

$MQ_j$ : adjustierter Mittelwertsquotient zur j-ten SNP-Variable

$MD_j$ : adjustierte Mittelwertsdifferenz zur j-ten SNP-Variable

$MW_{gesamt}$ : arithmetischer Mittelwert der Zielgröße  $y$

Für Gene, die nicht direkt mit der Entwicklung von Hautalterungssymptomen in Verbindung stehen, sondern über weitere Faktoren, z.B. Umwelteinflüsse, auf die Entwicklung von Hautalterungssymptomen einwirken können, wurde der Einfluss einer Interaktion mit dem jeweiligen Expositionsfaktor auf die Hautalterung getestet (= Gen-Umwelt-Interaktion). Hier wurde für weitere Einflussfaktoren sowie den Einfluss der SNP-Genotypen adjustiert und die einzelnen Interaktion zwischen den 3 Genotypen des SNPs und dem jeweiligen Expositionsfaktor berücksichtigt.

Hier wurde folgendes Modell angewendet:

$$\text{Modell 4: } \eta = \beta_0 + \sum_{j=1}^2 (\beta_j^{SNP} \cdot x_j^{SNP}) + \beta^{Expo} \cdot x^{Expo} + \sum_{l=1}^2 \beta_l^{Int} \cdot x_l^{SNP} \cdot x^{Expo} + \sum_{i=1}^k (\beta_i \cdot x_i)$$

$$\eta = \log y: \quad MQ_l = \exp(\beta_l^{Int})$$

$$\eta = y: \quad MD_l = \frac{\beta_l^{Int}}{MW_{gesamt}} + 1$$

$\eta$ :	Link-Funktion
$y$ :	Zielgröße
$\beta_0$ :	Intercept (Schnittpunkt mit y-Achse)
$\beta_j^{SNP}$ :	Regressionkoeffizient des j-ten SNP-Genotyps
$x_j^{SNP}$ :	j-te SNP-Genotyp
$\beta^{Expo}$ :	Regressionkoeffizient der Expositions-Variable
$x^{Expo}$ :	Expositions-Variable
$\beta_l^{Int}$ :	Regressionkoeffizient der l-ten Gen-Umwelt-Interaktion
$x_l^{INT}$ :	l-te Gen-Umwelt-Interaktion
$\beta_i$ :	i-ter Regressionkoeffizient
$x_i$ :	i-te weitere Einflussvariable (i=1, 2, ..., n)
MQ:	adjustierter Mittelwertsquotient zur l-ten Gen-Umwelt-Interaktion
MD:	adjustierte Mittelwertsdifferenz zur l-ten Gen-Umwelt-Interaktion
$MW_{gesamt}$ :	arithmetischer Mittelwert der Zielgröße y

Die SALIA-Studie dient hier wiederum zur Bestätigung der gefundenen Assoziationen mit genetischen Polymorphismen und der Gen-Umwelt-Interaktionen. Eine Assoziation oder eine Gen-Umwelt-Interaktion gilt als bestätigt, wenn in der SALIA-Studie ebenfalls eine solche Assoziation oder Interaktion vorhanden ist, unabhängig von der Lokalisation der Hautalterungssymptome.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Ergebnisse der JAGE-Studie

#### 3.1.1 Validierung des Hautalterungsscores

Der Hautalterungsscore, der im Rahmen der JAGE-Studie angewendet wurde, wurde zunächst hinsichtlich seiner Objektivität validiert. Diese Validierung erfolgte zum einen, indem die Bewertung des Untersuchungspersonals (Frau Andrea Vierkötter) mit der Bewertung einer Dermatologin (Frau Medve-Königs) sowie zusätzlich mit der digitalen Analyse durch den Robo Skin Analyser 50 verglichen wurde.

#### Vergleich mit Bewertung der Dermatologin

Zu Beginn der JAGE-Studie wurde der Hautalterungsscore jeder 6. Probandin (insgesamt von 12 Probandinnen) zusätzlich von der Dermatologin Frau Medve-Königs erhoben, um die Bewertung von Frau Andrea Vierkötter zu überprüfen. In der folgenden Tabelle sind die Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) der zwei Bewertungen von Pigmentflecken und Falten dargestellt. Diese qualitätssichernde Maßnahme fand nur im Studienzentrum Düsseldorf statt.

**Tabelle 7: JAGE-Studie: Vergleich der Bewertung des Hautalterungsscores des Untersuchungspersonals mit der Bewertung einer Dermatologin.**

Hautalterungssymptom:	Korrelation zwischen Bewertung von Untersuchungspersonal und Dermatologin:
	$r$ :
Pigmentflecken auf der Stirn	0,65
Pigmentflecken auf der Wange	0,67
Pigmentflecken auf dem Oberarm	0,89
Pigmentflecken auf der Hand	0,76
Stirnfalten	0,85
Falten in der „Krähenfußzone“	0,93
Augenfalten	0,98
Lippenfalten	0,97
Nasolabialfalten	0,86

$r$ : Korrelationskoeffizient

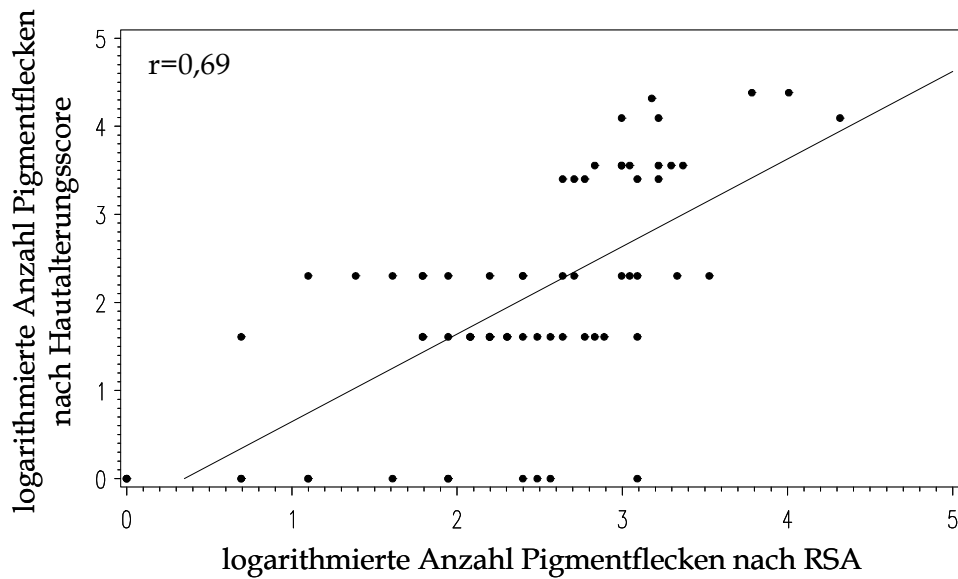
Es zeigten sich insgesamt hohe positive Korrelationen besonders beim Vergleich der Bewertung der Falten. Diese Korrelationskoeffizienten nahe +1 geben eine gute bis sehr gute Übereinstimmung der zwei Bewertungen an und zeigen, dass das Untersuchungspersonal gut geschult wurde und der Hautalterungsscore objektiv erfasst wurde.

#### **Vergleich mit digitaler Analyse des Robo Skin Analysers 50**

Die visuelle Bewertung der verschiedenen Hautalterungssymptome wurde zusätzlich mit einem objektiven Messverfahren, dem Robo Skin Analyser 50 (RSA 50), verglichen. Hierbei wurde zunächst festgestellt, dass die visuelle Bewertung vor allem der Pigmentflecken in der Studie in Nagoya nicht gut vergleichbar mit der Quantifizierung des RSA war. Daher wurden die Pigmentflecken sowie auch die Falten noch mal anhand der digitalen Fotos von Andrea Vierkötter bewertet und mit der RSA Quantifizierung verglichen. Hierbei wurde eine bessere Übereinstimmung mit dem RSA gefunden, die auch in den folgenden Abbildungen dargestellt ist. Für die weiteren statistischen Analysen wurde ebenfalls die Bewertung anhand der digitalen Fotos herangezogen.

In den folgenden Abbildungen ist der Vergleich der visuellen Bewertung des Hautalterungsscore mit der Bewertung durch den RSA dargestellt. In Abbildung 16 ist die Anzahl Pigmentflecken im Gesicht, die im Hautalterungsscore erhoben wurde, über die Anzahl großer Pigmentflecken mit Level 2, die mithilfe des RSA bestimmt wurde, aufgetragen. Die Quantifizierung der Pigmentflecken mit Level 2 zeigte die beste Übereinstimmung mit dem visuellen Hautalterungsscore. Es wurden hohe Korrelationen mit  $r=0,69$  für die Studie in Düsseldorf und mit  $r=0,68$  für die Studie in Nagoya gefunden.

## A) Studie in Düsseldorf:



## B) Studie in Nagoya:

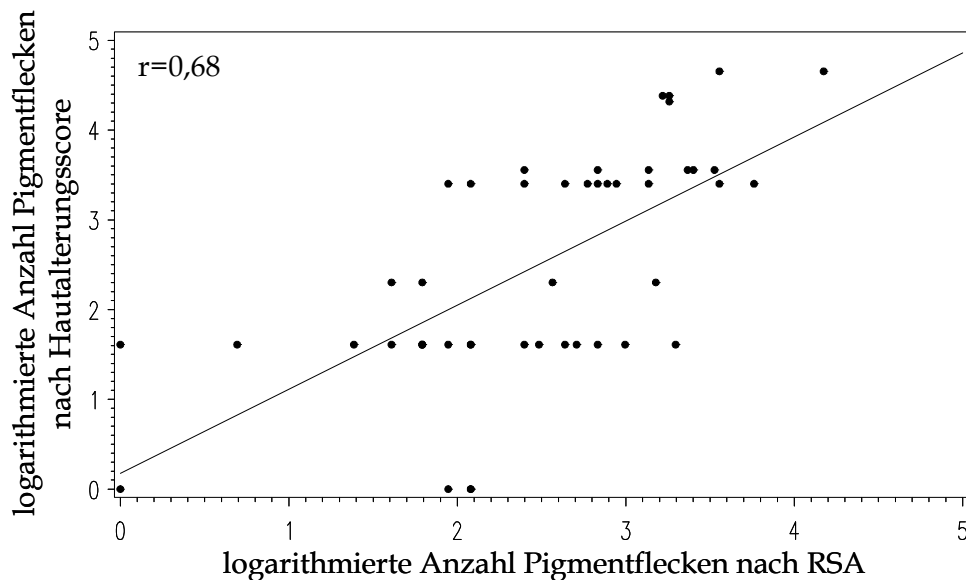
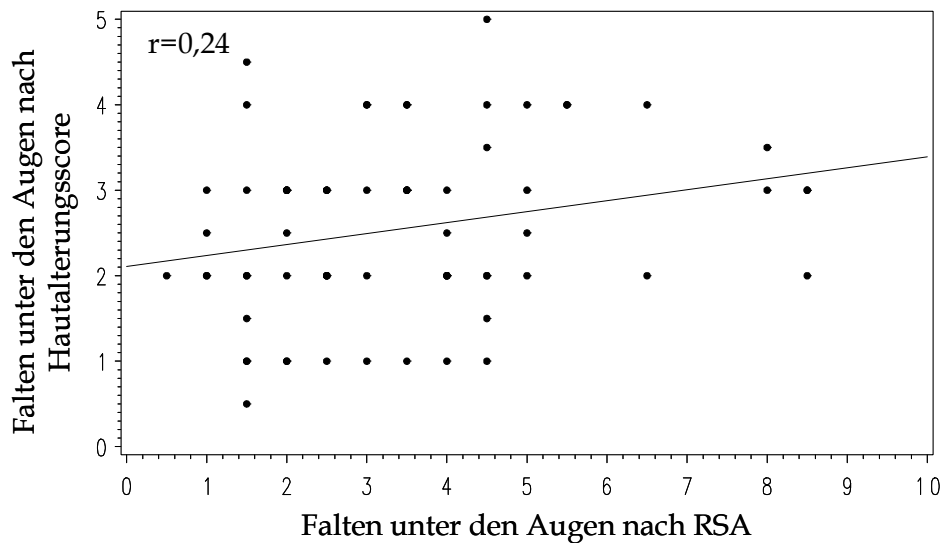


Abbildung 16: JAGE-Studie: Vergleich der Bewertungen von Pigmentflecken im Gesicht (Bewertungen erfolgten mit dem Hautalterungsscore und mit dem Robo Skin Analyser (RSA))

In Abbildung 17 ist der Schweregrad der Falten unter den Augen, der im Hautalterungsscore erhoben wurde, über die Quantifizierung der Anzahl an Falten unter den Augen des RSA aufgetragen. Hier zeigte sich für die Studie in Düsseldorf eine geringe positive Korrelation mit  $r=0,24$ . Bei der Studie in Nagoya waren die beiden Bewertungen gar nicht vergleichbar, da hier eher eine negative Korrelation auftrat. Dieser geringe bis kein Zusammenhang beim Vergleich liegt wahrscheinlich daran, dass der RSA hier nur die Anzahl an Falten unter den Augen bestimmt und die Anzahl nicht unbedingt ausschlaggebend dafür ist, wie schwerwiegend die Falten unter dem Auge ausgeprägt sind. Es können z.B. viele feine Falten unter dem

Auge vorhanden sein, aber da diese nicht besonders tief oder lang sind, ist der Schweregrad im Hautalterungsscore nur gering.

#### A) Studie in Düsseldorf:



#### B) Studie in Nagoya:

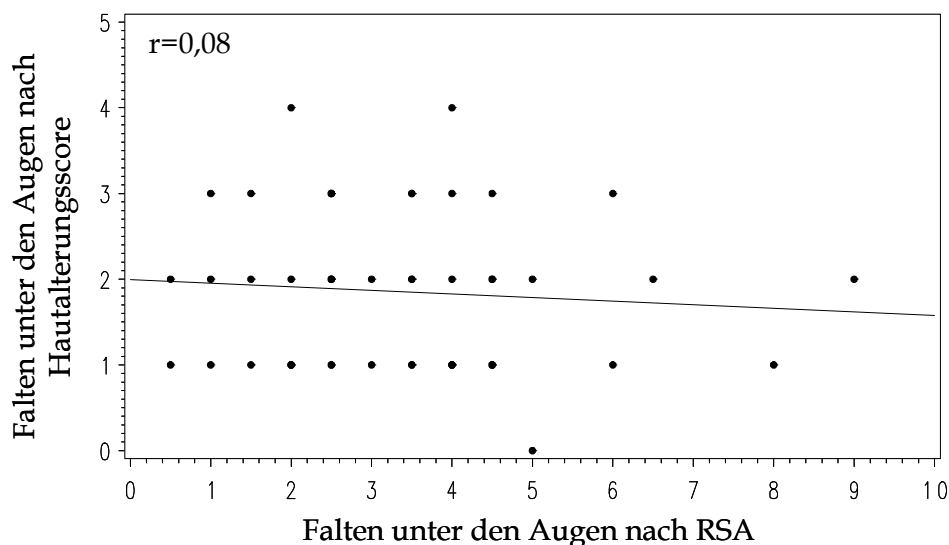
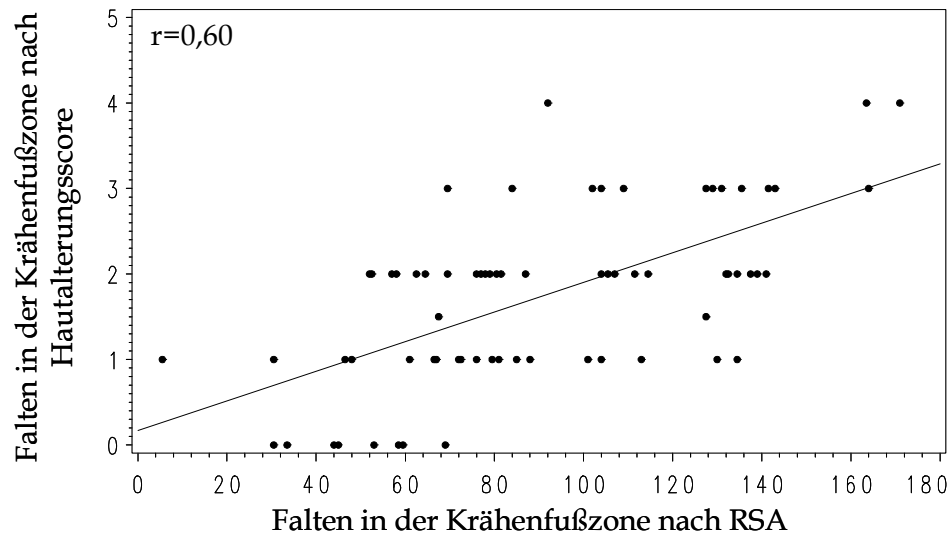


Abbildung 17: JAGE-Studie: Vergleich der Bewertungen der Falten unter den Augen (Bewertungen erfolgten mit dem Hautalterungsscore und mit dem Robo Skin Analyser (RSA))

Für den Vergleich der Bewertungen der Falten in der „Krähenfußzone“ (Abb. 18) wurden wiederum hohe Korrelationen mit  $r=0,60$  für die Studie in Düsseldorf und mit  $r=0,75$  für die Studie in Nagoya gefunden. Hier wurde als Vergleichsmaß für die Bewertung im Hautalterungsscore die Gesamtlänge der Falten in der „Krähenfußzone“ herangezogen. Der RSA bewertet auch noch die Gesamtfläche der Falten in der „Krähenfußzone“. Hierfür sah der Vergleich sehr ähnlich aus mit  $r=0,62$

für die Studie in Düsseldorf und  $r=0,75$  für die Studie in Nagoya und ist daher nicht zusätzlich dargestellt.

#### A) Studie in Düsseldorf:



#### B) Studie in Nagoya:

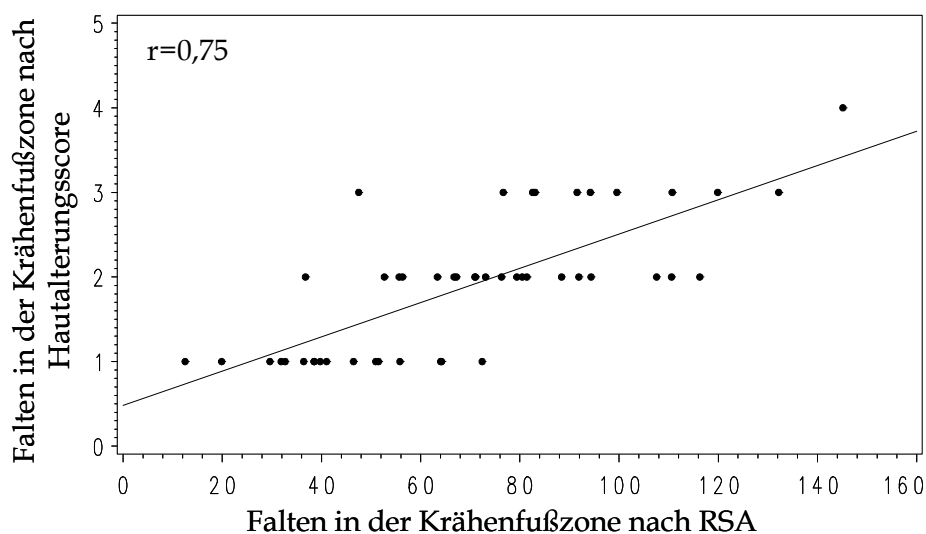


Abbildung 18: JAGE-Studie: Vergleich der Bewertungen der Falten in der „Krähenfußzone“ (Bewertungen erfolgten mit dem Hautalterungsscore und mit dem Robo Skin Analyser (RSA))

Der Robo Skin Analyser 50 wurde insbesondere für die Validierung der Bewertung von Pigmentflecken herangezogen, da hier die Bewertungsgröße (Anzahl Pigmentflecken) direkt vergleichbar mit der Bewertung im Hautalterungsscore war. Die Validierung der Falten mit dem Robo Skin Analyser 50 spielte eine untergeordnete Rolle, da hier die Bewertungsgrößen unterschiedlich sind und eine Vergleichbarkeit eher fraglich ist. Da eine gute Übereinstimmung zwischen visueller

Bewertung der Pigmentflecken mithilfe des Scores und objektiver Bewertung mittels RSA gefunden wurde, ist der visuelle Score somit hinsichtlich der Pigmentflecken Bewertung validiert.

### 3.1.2 Deskription des Probandenkollektives der JAGE-Studie

#### Deskription der Fragebogenangaben

Im Rahmen der JAGE-Studie wurden insgesamt 119 Probandinnen untersucht: 53 deutsche Frauen und 18 japanische Frauen, die in Düsseldorf (Deutschland) leben, sowie 48 japanische Frauen, die in Nagoya (Japan) leben. Es wurden Frauen im Alter von 30 bis 70 Jahren untersucht. In Tabelle 8 ist eine Deskription der wesentlichen Fragebogenangaben dargestellt. In dieser Deskription ist das Studienkollektiv in 3 Gruppen unterteilt: 1) deutsche Frauen aus Düsseldorf, 2) japanische Frauen aus Düsseldorf und 3) japanische Frauen aus Nagoya. Alle Angaben sind jeweils für zwei Altersgruppen ( $\leq 50$  Jahre und  $> 50$  Jahre) der jeweiligen Gruppe dargestellt sowie für das gesamte Studienkollektiv (Alle). Für stetige Variablen wie z.B. das Alter ist der arithmetische Mittelwert (AM) sowie das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) angegeben, für dichotome Ja/Nein Variablen ist der Prozentanteil angegeben, der mit „Ja“ geantwortet hat. Zusätzlich ist angezeigt, ob es signifikante Unterschiede in der Verteilung der Einflussvariablen zwischen deutschen und japanischen Frauen unter Berücksichtigung des Alters gibt. Der Unterschied wurde ab einem p-Wert  $< 0,05$  als signifikant bezeichnet.

Das durchschnittliche Alter des untersuchten Kollektivs betrug 49,1 Jahre. Unterschiede zwischen deutschen und japanischen Frauen zeigten sich beim BMI, in der Schulbildung, bei der Einnahme von Hormonen, im Rauchverhalten sowie bei der UV-Exposition. Japanerinnen wiesen unabhängig vom Wohnort einen etwas geringeren BMI im Vergleich zu den deutschen Frauen auf sowie eine durchweg hohe Schulbildung von mehr als 10 Jahren. Auf die Frage, ob hormonale Verhütungsmittel eingenommen werden oder wurden, antworteten weniger Japanerinnen mit „Ja“, insbesonde in Japan lebende Japanerinnen. Unter den deutschen Frauen gab es wesentlich mehr jemals Raucher ( $\leq 50$  Jahre: 50%,  $> 50$  Jahre: 70,4%) als bei den japanischen Frauen, die in Düsseldorf leben ( $\leq 50$  Jahre: 20%,  $> 50$  Jahre: 37,5%) sowie bei den japanischen Frauen, die in Nagoya leben ( $\leq 50$  Jahre: 26,3%,  $> 50$  Jahre: 20%). Keine der untersuchten japanischen Frauen hat jemals eine Sonnenbank benutzt. Im Gegensatz dazu haben 19,2% der jüngeren deutschen Frauen jemals eine Sonnenbank benutzt und 37% der älteren deutschen Frauen.



Bei der Selbstbewertung des eigenen Hauttyps im Fragebogen gaben die Japanerinnen aus Nagoya ähnlich häufig einen sensitiven Hauttyp an wie die deutschen Frauen aus Düsseldorf (ca. 55%). Nur die Japanerinnen, die in Düsseldorf leben, stuften ihren Hauttyp häufiger als Hauttyp III oder IV im Vergleich zu den deutschen Frauen ein und entsprachen somit auch eher ihrem natürlichen Hauttyp. Die Japanerinnen aus Nagoya gaben zu 100% an jemals Sonnenbrände in der Kindheit erfahren zu haben, während die deutschen und japanischen Frauen, die in Düsseldorf leben, durchschnittlich zu 60% angaben, jemals Sonnenbrände in der Kindheit erfahren zu haben.

Das Studienkollektiv ernährte sich zu einem großen Teil (68,9%) gesund, d.h. es wurden täglich Obst und Gemüse gegessen. Im Durchschnitt lebten 26,7% der untersuchten Frauen  $\leq 10$  Meter an einer verkehrsreichen Straße.

Tabelle 8: JAGE-Studie: Deskription der Fragebogenangaben

Gruppe		Studie in Düsseldorf				p <sub>1</sub>	Studie in Nagoya		p <sub>2</sub>	Alle
		deutsche Frauen ≤ 50 Jahre	deutsche Frauen > 50 Jahre	japanische Frauen ≤ 50 Jahre	japanische Frauen > 50 Jahre		japanische Frauen ≤ 50 Jahre	japanische Frauen > 50 Jahre		
Gesamtzahl	N	26	27	10	8		38	10		119
<b>Soziodemographie:</b>										
Alter	AM (95%-KI)	44,3 (42,8-45,8)	59,8 (57,5-62,0)	39,5 (36,2-46,8)	61,0 (55,5-66,5)	0,244	43,0 (41,2-44,8)	55,8 (51,4-60,2)	0,000	49,1 (47,4-50,8)
BMI	AM (95%-KI)	24,8 (22,6-27,1)	25,0 (22,9-27,1)	21,0 (19,8-22,2)	23,7 (21,9-25,5)	0,001	21,6 (20,1-23,0)	22,1 (19,9-24,3)	0,001	23,2 (22,3-24,1)
Schulbildung (> 10 Jahre)	%Ja (N)	57,7 (15)	37,0 (10)	100,0 (10)	100,0 (8)	n.b.	100,0 (38)	90,0 (9)	0,000	75,0 (90)
<b>Einnahme von Östrogenen:</b>										
Einnahme von hormonalen Verhütungsmitteln	%Ja (N)	88,5 (23)	92,6 (25)	40,0 (4)	37,5 (3)	0,000	2,6 (1)	0,0 (0)	0,000	47,1 (56)
Einnahme von Hormonersatzpräparaten	%Ja (N)	3,9 (1)	40,7 (11)	10,0 (1)	75,0 (6)	0,066	7,9 (3)	10,0 (1)	0,429	19,3 (23)
<b>Ernährung:</b>										
täglich Obst und/oder Gemüse	%Ja (N)	65,4 (17)	74,1 (20)	70 (7)	100 (8)	0,149	55,3 (21)	90 (9)	0,929	68,9 (82)
<b>Rauchverhalten:</b>										
jemals Rauchen	%Ja (N)	50 (13)	70,4 (19)	20 (2)	37,5 (3)	0,025	26,3 (10)	20 (2)	0,001	41,2 (49)

AM (95%-KI): arithmetischer Mittelwert (95%-Konfidenzintervalls); %Ja (N): Prozentanteil, auf den die Antwort Ja zutrifft (Anzahl Probandinnen), p<sub>1</sub>: p-Wert für den Vergleich der Verteilung der verschiedenen Einflüsse zwischen deutschen und japanischen Frauen aus Düsseldorf adjustiert für das Alter; p<sub>2</sub>: p-Wert für den Vergleich der Verteilung der verschiedenen Einflüsse zwischen deutschen und japanischen Frauen aus Nagoya adjustiert für das Alter; n.b.: nicht berechenbar

Fortsetzung Tabelle 8

Gruppe		Studie in Düsseldorf				p <sub>1</sub>	Studie in Nagoya		p <sub>2</sub>	Alle
		deutsche Frauen ≤ 50 Jahre	deutsche Frauen > 50 Jahre	japanische Frauen ≤ 50 Jahre	japanische Frauen > 50 Jahre		japanische Frauen ≤ 50 Jahre	japanische Frauen > 50 Jahre		
sensitiver Hauttyp (I/II nach Fitzpatrick)	%Ja (N)	57,7 (15)	55,6 (15)	30,0 (3)	12,5 (1)	0,016	55,3 (21)	60,0 (6)	0,871	51,3 (61)
jemals Sonnenbrände in der Kindheit	%Ja (N)	73,1 (19)	55,6 (15)	70,0 (7)	37,5 (3)	0,354	100,0 (34)	100,0 (10)	0,850	76,5 (88)
jemals Solarienbenutzung	%Ja (N)	19,2 (5)	37,0 (10)	0,0 (0)	0,0 (0)	n.b.	0,0 (0)	0,0 (0)	n.b.	12,6 (15)
Solarienbenutzung > 2 Jahre	%Ja (N)	7,7 (2)	29,6 (8)	0,0 (0)	0,0 (0)	n.b.	0,0 (0)	0,0 (0)	n.b.	8,4 (10)
Wohnung ≤ 10m zur verkehrsreicher Straße	%Ja (N)	19,2 (5)	25,9 (7)	40,0 (4)	12,5 (1)	0,804	33,3 (13)	22,2 (2)	0,615	26,7 (32)

%Ja (N): Prozentanteil auf den die Antwort Ja zutrifft (Anzahl Probandinnen); p<sub>1</sub>: p-Wert für den Vergleich der Verteilung der verschiedenen Einflüsse zwischen deutschen und japanischen Frauen aus Düsseldorf adjustiert für das Alter; p<sub>2</sub>: p-Wert für den Vergleich der Verteilung der verschiedenen Einflüsse zwischen deutschen und japanischen Frauen aus Nagoya adjustiert für das Alter; n.b.: nicht berechenbar

### **Deskription der Messung der Hautfarbe**

In Tabelle 9 sind die arithmetischen Mittelwerte (AM) der gemessenen Hautfarbe mit dem Chromameter CR-300 auf der Unterseite des Arms, auf der Wange und auf der Stirn dargestellt. Hierbei soll die gemessene Stelle auf dem Unterarm die natürliche Hautfarbe (intrinsische Hautfarbe) wiedergeben, während die Stellen im Gesicht einer ständigen Umweltexposition ausgesetzt sind, so dass hier die induzierte Hautfarbe (extrinsische Hautfarbe) gemessen wird. Der L-Wert gibt die Helligkeit, der a-Wert die Rötung und der b-Wert den Gelbton der Haut an. Je größer diese Werte sind, desto heller, röter oder gelber ist die Haut. Zusätzlich ist noch der p-Wert für den Vergleich der Hautfarbe zwischen deutschen und japanischen Frauen adjustiert für das Alter dargestellt. Der Unterschied in der Hautfarbe ist ab einem p-Wert  $< 0,05$  signifikant.

#### **Unterseite des Arms:**

Bei der natürlichen Hautfarbe auf der Armunterseite zeigten die Japanerinnen in Düsseldorf sowie in Nagoya einen geringfügig dunkleren Hautton als die deutschen Frauen. Die Japanerinnen in Nagoya hatten auf der Armunterseite einen etwas höheren a-Wert als deutsche bzw. japanische Frauen aus Düsseldorf. Der b-Wert war generell höher bei den Japanerinnen als bei den Deutschen.

#### **Wange:**

Die Wange zeigte sich etwas dunkler und sehr viel röter als die Armunterseite. Diese Region war etwas röter bei den deutschen Frauen im Vergleich zu den japanischen Frauen. Der Gelbton war bei den Frauen, die in Düsseldorf untersucht wurden, etwas höher als auf der Armunterseite und bei den Frauen, die in Nagoya untersucht wurden, etwas niedriger als auf der Armunterseite.

#### **Stirn:**

Die Stirn war ebenfalls dunkler als die Armunterseite und ähnlich dunkel wie die Wangenregion. Der Grad der Rötung der Stirn war vergleichbar mit der Wangenregion. Der Gelbton war bei den deutschen Frauen vergleichbar mit der Wangenregion, bei den japanischen Frauen allerdings etwas höher als auf der Wangenregion.

Tabelle 9: JAGE-Studie: Deskription der gemessenen Hautfarbe mit dem Chromameter CR-300 (Konika Minolta)

Gruppe			Studie in Düsseldorf				p <sub>1</sub>	Studie in Nagoya		p <sub>2</sub>	Alle
			deutsche Frauen ≤ 50 Jahre	deutsche Frauen > 50 Jahre	japanische Frauen ≤ 50 Jahre	japanische Frauen > 50 Jahre		japanische Frauen ≤ 50 Jahre	japanische Frauen > 50 Jahre		
Gesamtanzahl	N		26	27	10	8		38	10		119
Arm	L	AM	67,6 (66,6-68,6)	65,6 (65,0-66,2)	66,8 (65,4-68,2)	65,4 (63,2-67,6)	0,269	65,5 (64,5-66,4)	64,7 (63,8-65,5)	0,000	66,0 (65,5-66,4)
	a	AM	6,1 (5,5-6,8)	7,1 (6,6-7,5)	6,5 (6,0-6,9)	6,4 (5,2-7,5)	0,932	7,9 (7,4-8,3)	8,0 (7,5-8,5)	0,000	7,1 (6,9-7,4)
	b	AM	13,8 (12,8-14,9)	14,4 (13,7-15,2)	15,8 (14,8-16,9)	15,6 (14,2-17,0)	0,006	17,8 (17,1-18,5)	18,0 (16,9-19,1)	0,000	15,9 (15,4-16,3)
Wange	L	AM	62,4 (61,0-63,7)	62,9 (62,0-63,8)	64,3 (62,7-66,0)	61,9 (59,4-64,4)	0,470	62,4 (61,7-63,2)	61,4 (59,5-63,2)	0,287	62,6 (62,1-63,0)
	a	AM	15,1 (13,8-16,5)	13,6 (12,6-14,5)	11,6 (10,2-13,0)	12,0 (10,3-13,6)	0,000	12,3 (11,7-12,8)	11,9 (10,4-13,3)	0,000	13,1 (12,6-13,6)
	b	AM	14,6 (13,6-15,6)	15,4 (14,6-16,3)	16,0 (15,0-16,9)	16,0 (14,8-17,2)	0,065	16,5 (15,8-17,3)	17,6 (15,8-19,3)	0,000	15,9 (15,5-16,3)
Stirn	L	AM	62,4 (61,4-63,3)	62,5(61,6-63,4)	61,1 (59,3-62,9)	61,0 (59,5-62,5)	0,023	61,7 (60,9-62,5)	60,9(59,4-62,4)	0,019	61,9 (61,4-62,3)
	a	AM	14,7 (13,7-15,8)	13,7 (12,7-14,6)	12,2 (10,9-13,5)	12,1(10,7-13,6)	0,001	11,1(10,6-11,5)	10,7 (9,6-11,8)	0,000	12,6 (12,1-13,0)
	b	AM	14,6(13,9-15,3)	15,5 (14,7-16,3)	17,9(16,4-19,4)	17,1 (15,5-18,8)	0,000	18,5 (17,9-19,2)	18,4 (17,1-19,7)	0,000	16,8 (16,3-17,3)

L: Helligkeit, a: Rötung, b: Gelbheit; AM: arithmetischer Mittelwert (95%-Konfidenzintervalls), p<sub>1</sub>: p-Wert für den Vergleich der Hautfarbe zwischen deutschen und japanischen Frauen aus Düsseldorf adjustiert für das Alter; p<sub>2</sub>: p-Wert für den Vergleich der Hautfarbe zwischen deutschen und japanischen Frauen aus Nagoya adjustiert für das Alter

### **Deskription der Symptome der Hautalterung**

Die Symptome der Hautalterung sind in Tabelle 10 als geometrischer Mittelwert (GM) für die Anzahl an Pigmentflecken (logarithmisch normalverteilt) und als arithmetischer Mittelwert (AM) für den Schweregrad der verschiedenen Faltentypen, der Erschlaffung und der Teleangiektasie (normalverteilt) dargestellt. Weiterhin ist für die Symptome „gleichmäßige Pigmentierung“ und „zigarettenpapierartige Faltenbildung“ der Prozentanteil, bei dem das Symptom vorhanden war, in dieser Tabelle dargestellt. Das Hautalterungssymptom „solare Elastose“ ist in dieser Tabelle nicht dargestellt, da nur eine japanische Frau, die älter als 50 Jahre war, Elastose auf den Wangen zeigte. Wiederum sind die p-Werte für den Vergleich der Verteilung der Hautalterungssymptome in deutschen mit der in japanischen Frauen dargestellt. Der Unterschied gilt als signifikant ab einem p-Wert  $< 0,05$ .

Es ist deutlich zu sehen, dass die japanischen Frauen mehr Pigmentflecke auf der Wange als die deutschen Frauen hatten, allerdings vergleichbar viele Pigmentflecke auf der Stirn und weniger Pigmentflecke auf Armen und Handrücken. Des Weiteren hatten die japanischen Frauen weniger Falten auf den verschiedenen Arealen des Gesichts als die deutschen Frauen, nur die Nasolabialfalte war ähnlich stark in beiden Populationen ausgebildet. Die Erschlaffung sowie die Ausbildung einer Teleangiektasie erfolgten recht vergleichbar in den beiden ethnischen Gruppen. Hier wiesen nur die japanischen Frauen aus Düsseldorf in jüngeren Jahren weniger Erschlaffung und Teleangiektasie als die deutschen Frauen auf.

Eine „gleichmäßige Pigmentierung“ auf der Armunterseite trat in den einzelnen Gruppen sehr häufig auf und der Prozentanteil betrug für alle zusammen 87,8%. Die japanischen Frauen in Düsseldorf zeigten zu 100% eine „gleichmäßige Pigmentierung“ auf der Armunterseite. Eine „zigarettenpapierartige Faltenbildung“ trat vor allem in den älteren deutschen und japanischen Frauen auf und insgesamt zu 15,3%.

Tabelle 10: JAGE-Studie: Deskription der Hautalterungssymptome

Gruppe	Studie in Düsseldorf					p <sub>1</sub>	Studie in Nagoya		p <sub>2</sub>	Alle
	deutsche Frauen ≤ 50 Jahre	deutsche Frauen > 50 Jahre	japanische Frauen ≤ 50 Jahre	japanische Frauen > 50 Jahre	japanische Frauen ≤ 50 Jahre		japanische Frauen > 50 Jahre			
Gesamtanzahl	26	27	10	8			38	10		119
<b>Anzahl Pigmentflecke:</b>										
auf der Wange	GM (95%-KI)	0,5 (0,2-1,2)	6,4 (4,1-10,0)	19,2 (9,6-38,5)	19,3 (7,2-51,7)	0,000	8,5 (4,7-15,6)	14,7 (6,3-34,4)	0,000	4,1 (3,0-5,7)
auf der Stirn	GM (95%-KI)	0,2 (0,1-0,3)	1,5 (0,6-3,7)	0,7 (0,2-3,1)	1,2 (0,2-6,3)	0,151	0,3 (0,2-0,6)	0,7 (0,1-5,2)	0,410	0,5 (0,3-0,7)
auf dem Arm	GM (95%-KI)	0,4 (0,2-1,1)	6,4 (2,3-18,3)	0 (-)	0,5 (0,1-4,0)	0,007	0,2 (0,1-0,3)	0,8 (0,2-4,4)	0,008	0,6 (0,4-0,9)
auf der Hand	GM (95%-KI)	0,4 (0,2-0,9)	4,7 (1,6-13,4)	0 (-)	2,3 (0,3-21,3)	0,219	0,2 (0,1-0,3)	0,2 (0,1-0,7)	0,002	0,5 (0,3-0,8)
<b>Schweregrad der Falten:</b>										
Stirnfalten	AM (95%-KI)	2,0 (1,6-2,5)	2,8 (2,3-3,3)	1,2 (0,5-1,9)	1,8 (1,2-2,4)	0,007	1,4 (1,1-1,7)	2,5 (1,6-3,3)	0,087	2,2 (1,9-2,4)
Krähenfußfalten	AM (95%-KI)	1,6 (1,3-1,8)	2,6 (2,2-2,9)	0,3 (0-0,6)	1,3 (0,6-1,9)	0,000	1,2 (0,9-1,5)	2,4 (1,6-3,1)	0,269	1,9 (1,6-2,0)
Augenfalten	AM (95%-KI)	2,4 (2,1-2,6)	3,2 (2,8-3,5)	1,2 (0,9-1,4)	2,6 (1,7-3,5)	0,000	1,7 (1,4-2,0)	2,8 (2,0-3,5)	0,006	2,3 (2,1-2,4)
Lippenfalten	AM (95%-KI)	1,0 (0,7-1,2)	2,6 (2,1-3,0)	0 (-)	1,5 (0,7-2,3)	0,000	0,6 (0,4-0,7)	1,3 (0,7-1,9)	0,001	1,2 (1,0-1,4)
Nasolabialfalten	AM (95%-KI)	2,3 (1,8-2,7)	3,6 (3,3-4,0)	1,9 (1,1-2,6)	3,3 (2,6-4,0)	0,330	2,1 (1,7-2,6)	3,0 (2,3-3,6)	0,540	2,6 (2,3-2,8)
<b>Schweregrad der Erschlaffung:</b>										
des Gesichts	AM (95%-KI)	1,2 (0,9-1,4)	2,7 (2,3-3,1)	0,2 (-0,1-0,5)	2,4 (1,6-3,1)	0,013	1,2 (0,9-1,5)	2,4 (1,9-2,9)	0,285	1,6 (1,4-1,8)
der Augen	AM (95%-KI)	1,7 (1,4-2,1)	2,4 (1,9-2,8)	0,2 (-0,2-0,5)	2,4 (1,3-3,6)	0,011	1,4 (1,1-1,7)	2,7 (2,0-3,4)	1,000	1,8 (1,6-2,0)
<b>weitere Symptome:</b>										
Teleangiektasien	AM (95%-KI)	1,3 (0,6-1,9)	1,0 (0,6-1,3)	0,3 (0-0,6)	0,7 (0,1-1,3)	0,029	1,0 (0,8-1,2)	1,2 (0,7-1,7)	0,893	1,0 (0,8-1,1)
Gleichmäßige Pigmentierung	%Ja (N)	92 (24)	75 (21)	100 (10)	100 (8)	n.b.	89,5 (34)	80 (8)	0,875	87,8 (105)
zigarettenpapierartige Faltenbildung	%Ja (N)	7,7 (2)	40,7 (11)	0 (0)	37,5 (3)	0,490	0 (0)	20 (2)	0,138	15,3 (18)

GM/ AM (95%-KI): geometrischer/arithmetrischer Mittelwert (95%-Konfidenzintervalls); %Ja (N): Prozentanteil mit dem jeweiligen Hautalterungssymptom (Anzahl Probandinnen); p<sub>1</sub>: p-Wert für den Vergleich der verschiedenen Hautalterungssymptome zwischen deutsche und japanische Frauen aus Düsseldorf adjustiert für das Alter; p<sub>2</sub>: p-Wert für den Vergleich der verschiedenen Hautalterungssymptome zwischen deutschen und japanischen Frauen aus Nagoya adjustiert für das Alter; n.b.: nicht berechenbar

In Abbildung 19 ist beispielhaft der ethnische Unterschied in der Hautalterung zwischen deutschen und japanischen Frauen graphisch dargestellt. Japanische Frauen entwickeln früher im Leben Pigmentflecke (hier: Pigmentflecke auf den Wangen) und deutsche Frauen entwickeln eher Falten (hier: Falten unter den Augen).

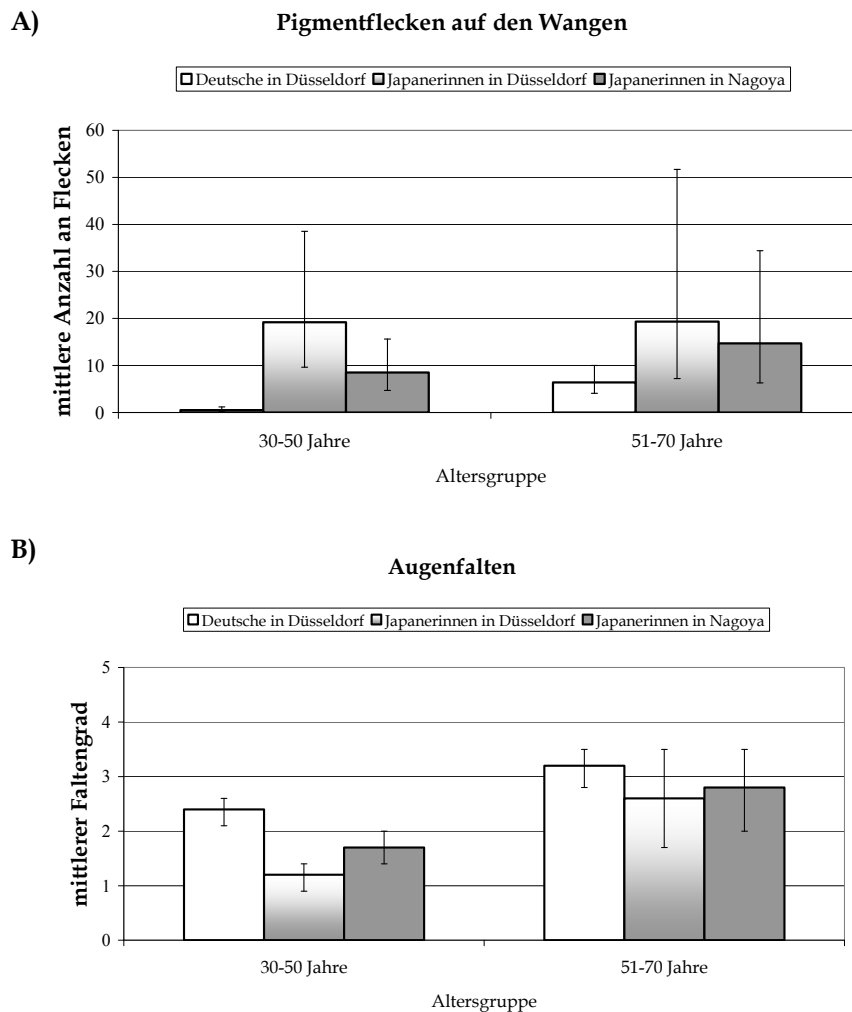


Abbildung 19: JAGE-Studie: Ethnischer Unterschied in der Manifestation von Hautalterungssymptomen dargestellt für 2 Altersgruppen (30-50 Jahre und 51-70 Jahre): A) Pigmentflecken auf den Wangen (geometrischer Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall) und B) Falten unter den Augen (arithmetischer Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall).

### Deskription der Genotypen der untersuchten SNPs

Für die Untersuchung des Einflusses von genetischen Varianten auf die Hautalterung wurden japanische Frauen aus Düsseldorf und aus Nagoya zu einer Gruppe zusammengefasst. In Anhang 9 ist die Verteilung der Genotypen für die ausgewählten SNPs getrennt für deutsche und japanische Frauen dargestellt. Wenn



mehr als 5% der DNS-Proben nicht genotypisiert werden konnten, wurden diese ausgeschlossen und ihre Verteilung ist auch nicht in Anhang 9 dargestellt. In der JAGE-Studie traten für folgende SNPs mehr als 5% fehlgeschlagene Messungen auf: TYR: rs1042602; TYRP-1: rs2762464; AIM-1: rs16891982; XPA: rs1800975.

In Anhang 9 ist zusätzlich der p-Wert des exakten HWE-Tests angegeben, der überprüft, ob die Verteilung der Genotypen nach dem Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) erfolgt oder nicht. Bei einem p-Wert  $< 0,05$  wurde HWE abgelehnt. Für die Gruppe der deutschen Frauen trifft für die SNPs rs2071307 (ELN), rs2292596 (AHRR) und rs1799793 (XPD) das HWE nicht zu. Bei der Gruppe der japanischen Frauen weist der SNP rs35264875 (FLG) kein HWE auf. Des Weiteren kann bei einer rein homozygoten Verteilung eines SNPs das HWE nicht berechnet werden. SNPs, auf deren Genotypverteilung HWE nicht zutraf, wurden nicht weiter ausgewertet.

Darüber hinaus wurde ein  $\chi^2$ -Tests durchgeführt, um zu testen, inwieweit sich die Genotypenverteilung in den beiden ethnischen Gruppen voneinander unterschied. Die p-Werte des  $\chi^2$ -Tests sind ebenfalls in Anhang 9 dargestellt. Der Unterschied war signifikant ab einem p-Wert  $< 0,05$ . Ein großer Teil der untersuchten SNPs unterschied sich signifikant zwischen den beiden ethnischen Gruppen.

### **3.1.3 Einflussfaktoren auf die Hautalterung von deutschen und japanischen Frauen**

#### **Rolle der Hautfarbe bei der Hautalterung**

Zunächst wurde getestet, in wie weit die Hautfarbe einen Einfluss auf die Hautalterungssymptome Pigmentflecken und Falten nimmt, und zwar getrennt für deutsche und japanische Frauen und ebenfalls getrennt für japanische Frauen aus Düsseldorf und aus Nagoya. In Tabelle 11 ist der Einfluss der Hautfarbe des Unterarms und der Stirn auf die verschiedenen Hautalterungssymptome dargestellt. Hierbei repräsentiert die Hautfarbe des Unterarms die angeborene Hautfarbe, während die Hautfarbe der Stirn die durch Umweltfaktoren induzierte Hautfarbe darstellt. Zusätzlich wurde noch die Hautfarbe der Wange gemessen, die ebenfalls eine Region mit induzierter Hautfarbe darstellt. Hier ist exemplarisch der Einfluss der Hautfarbe der Stirn dargestellt, da sich die Hautfarbe der Stirn und der Wange kaum voneinander unterscheiden.

Die Hauthelligkeit (L-Wert) sollte hierbei der entscheidende Einflussfaktor für die Hautalterung sein, da dieser am ehesten die Hauttönung durch das braun-schwarze Eu-Melanin wiedergibt. Die Hautrötung (a-Wert) kann durch Blutgefäße oder Erytheme beeinflusst werden, und die Hautgelbheit (b-Wert) kann durch bestimmte

Melaninzusammensetzung zwischen Eu-Melanin und Phäomelanin zustande kommen sowie durch eine karotinhaltige Ernährung oder durch die Ablagerung von Bilirubin, dem Abbauprodukt von Hämoglobin, in der Haut.

Der Einfluss der Hautfarbe ist in Tabelle 11 als Mittelwertsquotient (MQ) bzw. Mittelwertsdifferenz (MD) adjustiert für das Alter, Sonnenbrände in der Kindheit, Sonnenbankbenutzung, jemals Rauchen sowie für Wohnung in der Nähe einer verkehrsreichen Straße dargestellt.

Eine hellere Haut auf dem Unterarm war mit weniger Falten auf der Stirn bei Japanerinnen aus Nagoya assoziiert. Ansonsten zeigten sich mit der Hauthelligkeit keine weiteren signifikanten Assoziationen mit einem p-Wert  $< 0,05$ . Die Theorie besagt, dass hellere Hauttypen weniger vor der schädlichen UV-Strahlung geschützt sind und somit diese Hauttypen empfänglicher für die Ausbildung von Falten sein müssten. Es kommt allerdings auch auf das Sonnenschutzverhalten der Probandinnen mit hellem Hauttyp an. Wenn sie sich ihres hellen Hauttyps bewusst sind und sich eher vor der UV-Strahlung schützen als dunklere Hauttypen, kann ein heller Hauttyp auch protektiv für eine Faltenausprägung sein. Des Weiteren zeigte sich sowohl bei deutschen als auch bei japanischen Frauen, dass ein erhöhter Gelbanteil der Haut mit einer stärkeren Ausprägung von Falten assoziiert war. Es ist bereits bekannt, dass eine gelbe Verfärbung der Haut mit einer Alterung einhergeht (Ohshima *et al.*, 2009). Allerdings sind die Ursachen hierfür noch nicht eingehend untersucht. Eine gelbere Haut war ebenfalls mit weniger Pigmentflecken bei den Japanerinnen aus Düsseldorf assoziiert. Dies konnte allerdings nicht für die Japanerinnen aus Nagoya beobachtet werden. Weiterhin zeigte sich eine röttere Haut protektiv gegenüber Falten auf der Oberlippe bei deutschen Frauen. Dies könnte durch eine bessere Versorgung der Haut über den Bluttransport erklärt werden.

Die untersuchten Populationen unterschieden sich in der Hauthelligkeit sowie im Gelbton der Haut. Die Hauthelligkeit stellte keinen entscheidenden Einflussfaktor der Hautalterung dar. Ein erhöhter Gelbanteil war eher mit mehr Falten assoziiert und da gerade die Japanerinnen einen höheren Gelbanteil der Haut aufwiesen, kann dieser Parameter ebenfalls nicht erklärend für den ethnischen Unterschied bei der Hautalterung sein. Dieser Einflussfaktor wurde in weiteren Analysen nicht mehr berücksichtigt.

Tabelle 11: JAGE-Studie: Einfluss der Hautfarbe auf die Hautalterung adjustiert für weitere Einflussfaktoren (signifikante Einflüsse mit einem p-Wert < 0,05 sind fett gedruckt)

A) Einfluss der Hautfarbe auf die Hautalterung von deutschen Frauen (N=53)

Hautalterungssymptome		Arm			Stirn		
		L	a	b	L	a	b
<b>Pigmentflecken:</b>							
auf der Stirn	MQ (95%-KI)	1,06 (0,85-1,32)	0,91 (0,64-1,30)	0,96 (0,78-1,18)	1,03 (0,84-1,26)	0,95 (0,79-1,15)	0,98 (0,77-1,26)
auf der Wange	MQ (95%-KI)	0,92 (0,83-1,02)	1,10 (0,93-1,30)	1,01 (0,92-1,12)	0,97 (0,88-1,06)	0,96 (0,90-1,08)	1,01 (0,89-1,13)
auf dem Arm	MQ (95%-KI)	1,10 (0,92-1,32)	1,06 (0,79-1,41)	1,04 (0,88-1,23)	1,06 (0,90-1,25)	0,94 (0,81-1,10)	1,13 (0,93-1,38)
auf dem Handrücken	MQ (95%-KI)	1,07 (0,92-1,24)	0,99 (0,77-1,26)	1,04 (0,90-1,20)	0,94 (0,82-1,07)	1,04 (0,91-1,18)	1,09 (0,92-1,30)
<b>Falten:</b>							
auf der Stirn	MD (95%-KI)	0,98 (0,92-1,04)	1,01 (0,91-1,11)	<b>1,08</b> <b>(1,03-1,14)*</b>	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,90-1,01) <sup>(*)</sup>	<b>1,11</b> <b>(1,04-1,17)**</b>
in der Krähenfußzone	MD (95%-KI)	1,00 (0,95-1,04)	1,03 (0,96-1,09)	1,02 (0,98-1,06)	1,01 (0,98-1,05)	0,99 (0,95-1,02)	1,00 (0,95-1,05)
unter den Augen	MD (95%-KI)	0,97 (0,93-1,00) <sup>(*)</sup>	1,05 (0,99-1,10) <sup>(*)</sup>	<b>1,04</b> <b>(1,01-1,07)*</b>	1,00 (0,97-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	1,03 (0,99-1,07)
auf der Oberlippe	MD (95%-KI)	1,02 (0,96-1,08)	1,05 (0,95-1,14)	1,05 (1,00-1,11) <sup>(*)</sup>	1,04 (0,98-1,09)	<b>0,98</b> <b>(0,88-0,98)**</b>	<b>1,08</b> <b>(1,02-1,15)**</b>
nasolabial	MD (95%-KI)	0,97 (0,93-1,02)	1,06 (0,99-1,13) <sup>(*)</sup>	<b>1,05</b> <b>(1,02-1,09)**</b>	1,00 (0,96-1,03)	1,00 (0,96-1,03)	<b>1,07</b> <b>(1,02-1,11)**</b>

MQ (95%-KI): Mittelwertsquotient (95%-Konfidenzintervall); MD (95%-KI): Mittelwertsdifferenz (95%-Konfidenzintervall); <sup>(\*)</sup>: p<0,1; \*; p<0,05; \*\*: p<0,001

## B) Einfluss der Hautfarbe auf die Hautalterung von japanischen Frauen aus Düsseldorf (N=18)

Hautalterungssymptome		Arm			Stirn		
		L	a	b	L	a	b
<b>Pigmentflecken:</b>							
auf der Stirn	MQ (95%-KI)	1,50 (0,90-2,38) <sup>(*)</sup>	<b>0,41</b> <b>(0,17-0,97)*</b>	1,07 (0,56-2,08)	1,02 (0,61-1,70)	0,81 (0,41-1,59)	1,47 (0,72-2,99)
auf der Wange	MQ (95%-KI)	0,88 (0,71-1,09)	1,03 (0,68-1,57)	0,96 (0,73-1,28)	0,87 (0,71-1,08)	1,12 (0,84-1,50)	0,84 (0,62-1,14)
auf dem Arm	MQ (95%-KI)	1,04 (0,85-1,26)	<b>1,47</b> <b>(1,07-2,02)**</b>	<b>0,78</b> <b>(0,63-0,97)*</b>	1,06 (0,88-1,29)	1,07 (0,82-1,39)	<b>0,73</b> <b>(0,58-0,92)*</b>
auf dem Handrücken	MQ (95%-KI)	1,23 (0,96-1,58)	0,69 (0,43-1,11) <sup>(*)</sup>	<b>0,70</b> <b>(0,53-0,94)*</b>	1,05 (0,80-1,37)	1,13 (0,79-1,60)	0,90 (0,62-1,33)
<b>Falten:</b>							
auf der Stirn	MD (95%-KI)	0,93 (0,79-1,08)	1,09 (0,81-1,36)	1,04 (0,85-1,23)	0,95 (0,81-1,10)	1,00 (0,81-1,20)	1,04 (0,82-1,25)
in der Krähenfußzone	MD (95%-KI)	1,10 (0,84-1,35)	0,65 (0,21-1,10) <sup>(*)</sup>	1,15 (0,83-1,46)	1,03 (0,78-1,28)	0,99 (0,66-1,33)	1,18 (0,83-1,53)
unter den Augen	MD (95%-KI)	0,95 (0,85-1,05)	0,96 (0,78-1,15)	1,05 (0,92-1,17)	0,99 (0,89-1,09)	0,99 (0,86-1,12)	1,07 (0,93-1,21)
auf der Oberlippe	MD (95%-KI)	0,92 (0,71-1,12)	0,71 (0,35-1,07) <sup>(*)</sup>	<b>1,31</b> <b>(1,10-1,52)**</b>	0,89 (0,70-1,08)	0,88 (0,61-1,14)	<b>1,33</b> <b>(1,10-1,57)**</b>
nasolabial	MD (95%-KI)	1,00 (0,90-1,10)	0,98 (0,80-1,16)	1,06 (0,95-1,18)	1,01 (0,91-1,01)	0,98 (0,86-1,11)	1,10 (0,98-1,23) <sup>(*)</sup>

MQ (95%-KI): Mittelwertsquotient mit 95%-Konfidenzintervall; MD (95%-KI): Mittelwertsdifferenz mit 95%-Konfidenzintervall; <sup>(\*)</sup>: p<0,1; \*: p<0,05;

\*\* : p<0,001

## C) Einfluss der Hautfarbe auf die Hautalterung von japanischen Frauen aus Nagoya (N=41)

Hautalterungssymptome		Arm			Stirn		
		L	a	b	L	a	b
<b>Pigmentflecken:</b>							
auf der Stirn	MQ (95%-KI)	0,99 (0,68-1,28)	1,07 (0,62-1,84)	0,89 (0,64-1,25)	1,04 (0,74-1,45)	1,53 (0,81-2,88)	1,29 (0,92-1,81)
auf der Wange	MQ (95%-KI)	1,11 (0,92-1,33)	0,93 (0,68-1,28)	0,89 (0,73-1,08)	0,98 (0,80-1,20)	1,38 (0,96-1,98) <sup>(*)</sup>	1,01 (0,83-1,23)
auf dem Arm	MQ (95%-KI)	0,99 (0,90-1,11)	0,93 (0,78-1,10)	1,01 (0,90-1,12)	1,11 (1,00-1,23) <sup>(*)</sup>	0,92 (0,75-1,13)	1,03 (0,92-1,16)
auf dem Handrücken	MQ (95%-KI)	1,01 (0,93-1,09)	0,92 (0,80-1,05)	1,00 (0,92-1,09)	1,00 (0,92-1,08)	1,13 (1,00-1,32)	1,07 (0,98-1,16)
<b>Falten:</b>							
auf der Stirn	MD (95%-KI)	<b>0,91</b> <b>(0,83-0,99)*</b>	1,09 (0,95-1,24)	<b>1,09</b> <b>(1,00-1,17)*</b>	1,08 (1,00-1,17) <sup>(*)</sup>	0,87 (0,70-1,04)	1,04 (0,95-1,13)
in der Krähenfußzone	MD (95%-KI)	1,02 (0,94-1,09)	0,99 (0,86-1,12)	1,02 (0,94-1,10)	1,03 (0,95-1,11)	1,01 (0,85-1,16)	1,05 (0,97-1,13)
unter den Augen	MD (95%-KI)	1,02 (0,96-1,08)	1,00 (0,90-1,10)	1,00 (0,94-1,06)	1,00 (0,94-1,07)	1,03 (0,91-1,15)	1,02 (0,96-1,09)
auf der Oberlippe	MD (95%-KI)	1,03 (0,95-1,12)	0,97 (0,82-1,12)	1,03 (0,94-1,12)	1,04 (0,94-1,13)	0,86 (0,69-1,03) <sup>(*)</sup>	1,00 (0,91-1,09)
nasolabial	MD (95%-KI)	1,02 (0,95-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	1,01 (0,94-1,09)	1,00 (0,92-1,08)	0,95 (0,81-1,10)	1,02 (0,95-1,10)

MQ (95%-KI): Mittelwertsquotient (95%-Konfidenzintervall); MD (95%-KI): Mittelwertsdifferenz (95%-Konfidenzintervall); <sup>(\*)</sup>: p<0,1; \* : p<0,05; \*\* : p<0,001

### **Rolle von Umweltfaktoren und des Lebensstils bei der Hautalterung**

Verschiedene Umweltfaktoren und der Lebensstil können den Hautalterungsprozess vorzeitig induzieren, so dass dieser im Vergleich zur intrinsischen Alterung früher auftritt und in der Entwicklung verstärkt verläuft. In Tabelle 12 ist der Einfluss einer UV-Exposition, des Rauchverhaltens und zusätzlich der Einfluss des Wohnens in der Nähe zur verkehrsreichen Straße als ein Indikator für die Feinstaubbelastung durch Verkehr auf Pigmentflecken und Falten getrennt für die ethnischen Gruppen aufgeführt. Alle Einflüsse auf die Hautalterung sind gegenseitig adjustiert und zusätzlich adjustiert für das Alter. Da die untersuchten Japanerinnen nicht auf die Sonnenbank gingen, konnte hier der Einfluss einer Sonnenbankbenutzung nicht untersucht werden. Die Variable „jemals Sonnenbrand in der Kindheit“ wurde für die Japanerinnen, die in Nagoya leben, etwas modifiziert, da hier alle Japanerinnen jemals Sonnenbrände hatten und sie im Interview auch wesentlich mehr Sonnenbrände angaben als die deutschen oder japanischen Frauen, die in Düsseldorf leben. Um den Einfluss von Sonnenbränden in der Kindheit bei den Japanerinnen aus Nagoya berechnen zu können, wurde hier  $< 7$  Sonnenbrände in der Kindheit als „wenige Sonnenbrände in der Kindheit“ und  $\geq 7$  Sonnenbrände in der Kindheit als „viele Sonnenbrände in der Kindheit“ definiert.

**Tabelle 12: JAGE-Studie: Einfluss von verschiedenen Umweltfaktoren und des Lebensstils auf die Hautalterung gegenseitig adjustiert und adjustiert für das Alter (signifikante Einflüsse mit einem p-Wert < 0,05 sind fett gedruckt)**

A) Einflüsse auf die Hautalterung von deutschen Frauen (N=53)

Hautalterungssymptome		jemals Sonnenbrände	Solarienbenutzung > 2 Jahre	jemals Zigaretten geraucht	Wohnung ≤10m zur verkehrsreichen Straße
<b>Pigmentflecken:</b>					
auf der Stirn	MQ (95%-KI)	1,72 (0,60-4,91)	<b>5,08</b> <b>(0,75-7,95)**</b>	1,37 (0,51-3,67)	2,44 (0,75-7,95)
auf der Wange	MQ (95%-KI)	1,30 (0,80-2,13)	1,20 (0,67-2,14)	1,44 (0,91-2,28)	<b>1,72</b> <b>(0,99-3,00)*</b>
auf dem Arm	MQ (95%-KI)	1,87 (0,80-4,39)	2,51 (0,92-6,84)(*)	1,68 (0,76-3,73)	1,14 (0,44-2,96)
auf dem Handrücken	MQ (95%-KI)	1,22 (0,60-2,52)	1,33 (0,57-3,11)	<b>2,20</b> <b>(1,12-4,31)*</b>	1,27 (0,56-2,85)
<b>Falten:</b>					
auf der Stirn	MD (95%-KI)	0,82 (0,52-1,11)	1,23 (0,88-1,58)	1,17 (0,89-1,44)	1,14 (0,81-1,47)
in der Krähenfußzone	MD (95%-KI)	0,96 (0,76-1,15)	1,05 (0,82-1,28)	0,98 (0,80-1,16)	0,97 (0,75-1,19)
unter den Augen	MD (95%-KI)	0,90 (0,74-1,06)	0,95 (0,76-1,14)	1,02 (0,87-1,17)	0,93 (0,75-1,11)
auf der Oberlippe	MD (95%-KI)	0,88 (0,60-1,17)	1,18 (0,84-1,51)	1,15 (0,88-1,41)	0,95 (0,63-1,27)
nasolabial	MD (95%-KI)	0,92 (0,72-1,12)	1,06 (0,83-1,30)	<b>1,20</b> <b>(1,02-1,39)*</b>	0,90 (0,68-1,12)

MQ (95%-KI): Mittelwertsquotient (95%-Konfidenzintervall); MD (95%-KI): Mittelwertsdifferenz (95%-Konfidenzintervall); (\*): p<0,1; \*: p<0,05; \*\*: p<0,001

B) Einflüsse auf die Hautalterung von japanischen Frauen aus Düsseldorf (N=18)

Hautalterungssymptome		jemals Sonnen- brände	jemals Zigaretten geraucht	Wohnung ≤10m zur verkehrs- reichen Straße
<b>Pigmentflecke:</b>				
auf der Stirn	MQ (95%-KI)	4,32 (0,54-34,29)	0,86 (0,09-8,15)	1,58 (0,2-12,58)
auf der Wange	MQ (95%-KI)	0,71 (0,29-1,74)	0,39 (0,15-1,02) <sup>(*)</sup>	<b>3,18</b> <b>(1,30-7,77)**</b>
auf dem Arm	MQ (95%-KI)	1,87 (0,85-4,13) <sup>(*)</sup>	1,16 (0,49-2,74)	0,79 (0,36-1,75)
auf dem Handrücken	MQ (95%-KI)	2,00 (0,68-5,89)	1,12 (0,35-3,63)	0,89 (0,30-2,62)
<b>Falten:</b>				
auf der Stirn	MD (95%-KI)	1,26 (0,67-1,86)	1,23 (0,58-1,88)	1,20 (0,60-1,80)
in der Krähenfußzone	MD (95%-KI)	0,78 (0,00-1,79)	1,17 (0,07-2,27)	1,1 (0,08-2,11)
unter den Augen	MD (95%-KI)	1,13 (0,73-1,53)	0,87 (0,44-1,31)	1,10 (0,70-1,50)
auf der Oberlippe	MD (95%-KI)	0,44 (0,00-1,26)	<b>1,91</b> <b>(1,02-2,81)*</b>	1,14 (0,32-1,97)
nasolabial	MD (95%-KI)	1,14 (0,76-1,53)	1,09 (0,67-1,51)	1,07 (0,69-1,46)

MQ (95%-KI): Mittelwertsquotient (95%-Konfidenzintervall); MD (95%-KI): Mittelwertsdifferenz (95%-Konfidenzintervall); <sup>(\*)</sup>: p<0,1; \* : p<0,05; \*\*: p<0,001



## C) Einflüsse auf die Hautalterung von japanischen Frauen, die in Nagoya leben (N=41)

Hautalterungssymptome		viele Sonnenbrände	jemals Zigaretten geraucht	Wohnung ≤10m zur verkehrsreichen Straße
<b>Pigmentflecke:</b>				
auf der Stirn	MQ (95%-KI)	0,64 (0,15-2,73)	0,91 (0,19-4,38)	1,08 (0,26-4,44)
auf der Wange	MQ (95%-KI)	0,57 (0,24-1,38)	0,78 (0,30-2,02)	0,50 (0,21-1,18)
auf dem Arm	MQ (95%-KI)	0,81 (0,51-1,31)	0,88 (0,53-1,48)	0,78 (0,49-1,24)
auf dem Handrücken	MQ (95%-KI)	1,09 (0,75-1,59)	1,00 (0,67-1,50)	0,97 (0,68-1,40)
<b>Falten:</b>				
auf der Stirn	MD (95%-KI)	0,88 (0,50-1,26)	1,07 (0,66-1,48)	1,08 (0,71-1,45)
in der Krähenfußzone	MD (95%-KI)	1,13 (0,78-1,48)	0,98 (0,61-1,36)	1,01 (0,66-1,35)
unter den Augen	MD (95%-KI)	1,18 (0,92-1,44)	0,92 (0,63-1,20)	0,97 (0,71-1,22)
auf der Oberlippe	MD (95%-KI)	1,15 (0,68-1,62)	1,25 (0,75-1,76)	0,90 (0,44-1,36)
nasolabial	MD (95%-KI)	1,15 (0,83-1,47)	1,09 (0,74-1,43)	1,16 (0,85-1,47)

MQ (95%-KI): Mittelwertsquotient (95%-Konfidenzintervall); MD (95%-KI): Mittelwertsdifferenz (95%-Konfidenzintervall); (\*):  $p < 0,1$ ; (\*):  $p < 0,05$ ; (\*\*):  $p < 0,001$

Bei den deutschen Frauen waren Sonnenbrände in der Kindheit sowie eine Solarienbenutzung vor allem mit einem verstärkten Auftreten von Pigmentflecken assoziiert. Es traten hier z.B. 5,1-mal mehr Pigmentflecken auf der Stirn in der Gruppe auf, die mehr als 2 Jahre Solarien benutzte. Auch ein ehemaliges Zigarettenrauchen war mit 2,2-mal mehr Pigmentflecken auf dem Handrücken assoziiert sowie mit einer 1,2-mal stärkeren Ausprägung der Nasolabialfalte. Hier konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass auch eine Feinstaubbelastung durch Verkehr mit Hautalterung assoziiert ist. Wenn die deutschen Frauen näher als 10 m zur verkehrsreichen Straße wohnten, hatten diese 1,7-mal mehr Pigmentflecke auf der Wange, als die Frauen, die weiter weg wohnten.

Bei den japanischen Frauen, die in Düsseldorf leben, zeigte sich auch ein positiver Zusammenhang mit jemals Sonnenbrände in der Kindheit und Pigmentflecken. Hier traten z.B. 1,9-mal mehr Pigmentflecke auf dem Arm auf, als in der Gruppe, die

keine Sonnenbrände in der Kindheit erfahren hat. Wenn diese japanischen Frauen jemals Zigaretten geraucht hatten, war das mit einem 1,9-mal stärkerem Auftreten von Falten auf der Oberlippe assoziiert. Auch für diese Gruppe konnten wir zeigen, dass das Wohnen nahe an verkehrsreichen Straßen mit mehr Pigmentflecken auf der Wange assoziiert ist. Dieser Einfluss ist sogar noch stärker als bei den deutschen Frauen.

Bei der Untersuchung des Einflusses der verschiedenen Faktoren auf die Hautalterung der japanischen Frauen in Nagoya, konnten keine signifikanten Zusammenhänge beobachtet werden. Hier waren allerdings viele Sonnenbrände in der Kindheit mit einem angedeuteten stärkeren Auftreten von einigen Faltentypen assoziiert. Jemalige Raucher waren mit stärkeren Oberlippenfalten assoziiert. Das Wohnen nahe an verkehrsreichen Straßen war noch am ehesten mit einem stärkeren Auftreten der Nasolabialfalten assoziiert.

#### **Rolle der Ernährung bei der Hautalterung**

In einer Diplomarbeit (Perner, 2008), die ebenfalls im Rahmen der JAGE-Studie in Zusammenarbeit mit Andrea Vierkötter durchgeführt wurde, wurde u.a. der Gehalt an verschiedenen Karotinoiden in Nüchternblut der JAGE-Probandinnen gemessen. Die Messung der Karotinoide erfolgte durch die Firma DSM Nutritional Products in Basel mittels HPLC (engl.: High Pressure Liquid Chromatographie).

Karotinoide gehören zu den sekundären Pflanzenstoffen. Sie sind verantwortlich für die gelbe bis rote Färbung von Pflanzen. Ihre biologische Bedeutung liegt in der Beteiligung an der Photosynthese als Komponenten der Energieübertragung und allgemein im Schutz der Zellen vor schädlichen Lichteinfluss. Menschen sind nicht zur de-novo Synthese von Karotinoiden befähigt, sondern müssen diese mit der Nahrung aufnehmen. Als sekundäre Pflanzenstoffe in der Nahrung haben sie ein bedeutendes antioxidatives Potential. Karotinoide, die mit der Nahrung aufgenommen werden, können sich auch in der Haut anreichern und hier schützend gegenüber oxidativen Stress z.B. durch Umweltfaktoren wirken (Darwin *et al.*, 2006).

In Tabelle 13 ist der Vergleich des Gehalts der verschiedenen Karotinoide im Blut von deutschen Frauen zu dem von japanischen Frauen adjustiert für das Alter als Mittelwertsquotient (MQ) dargestellt. Der Gehalt an Karotinoiden war für nahezu alle gemessenen Karotinoide signifikant unterschiedlich zwischen deutschen und japanischen Frauen. Sowohl japanische Frauen aus Düsseldorf wie auch japanische Frauen aus Nagoya wiesen einen höheren Gehalt an Antioxidantien als die deutschen Frauen auf. Dieser war am deutlichsten für  $\alpha$ -Carotin. Hier hatten die Japanerinnen ca. 3-Mal höhere Konzentrationen im Blut als die deutschen Frauen.

Tabelle 13: JAGE-Studie: Vergleich des Gehalts an Karotinoiden im Blut von deutschen und japanischen Frauen adjustiert für das Alter (signifikante Assoziationen mit einem p-Wert < 0,05 sind fett gedruckt)

Karotinoide:		Japanerinnen (Nagoya) im Vgl. zu deutschen Frauen (N=87)	Japanerinnen (Düsseldorf) im Vgl. zu deutschen Frauen (N=53)
<b>α-Tocopherol</b>	MQ (95%-KI) p-Wert	<b>1,5 (1,2-2,0)</b> <b>0,002</b>	1,4 (0,9-2,2) 0,094
<b>γ-Tocopherol</b>	MQ (95%-KI) p-Wert	<b>2,4 (1,8-3,1)</b> <b>&lt;0,001</b>	<b>1,6 (1,1-2,3)</b> <b>0,007</b>
<b>β-Carotin</b>	MQ (95%-KI) p-Wert	<b>2,6 (1,8-3,9)</b> <b>&lt;0,001</b>	<b>2,5 (1,4-4,5)</b> <b>0,001</b>
<b>α-Carotin</b>	MQ (95%-KI) p-Wert	<b>3,1 (2,1-4,6)</b> <b>&lt;0,001</b>	<b>2,9 (1,8-4,7)</b> <b>&lt;0,001</b>
<b>β-Cryptoxanthin</b>	MQ (95%-KI) p-Wert	<b>1,7 (1,2-2,5)</b> <b>0,005</b>	<b>2,0 (1,2-3,4)</b> <b>0,007</b>
<b>Lycopin</b>	MQ (95%-KI) p-Wert	<b>1,7 (1,2-2,4)</b> <b>0,005</b>	1,5 (0,9-2,5) 0,123
<b>Retinol</b>	MQ (95%-KI) p-Wert	1,3 (1,0-1,7) 0,091	1,2 (0,8-1,9) 0,419

MQ (95%-KI): Mittelwertsquotient (95%-Konfidenzintervall)

Des Weiteren zeigte sich, dass der Karotinoidgehalt negativ mit Falten assoziiert war. Dieser Effekt war besonders stark ausgeprägt für Falten unter den Augen und auf der Oberlippe bei deutschen Frauen aus Düsseldorf und japanischen Frauen aus Nagoya. Bei den japanischen Frauen aus Düsseldorf wurden keine signifikanten Assoziationen zwischen dem Karotinoidgehalt und Falten gefunden. Die Assoziationen zwischen einer Verdopplung der Karotinoidkonzentration mit Falten unter den Augen und auf der Oberlippe sind in Tabelle 14 dargestellt.

Die Karotinoidkonzentration war ebenfalls negativ mit Pigmentflecken im Gesicht assoziiert. Bei japanischen Frauen lag hier allerdings eine Modifikation durch das Alter vor, d.h. in jungen Jahren ( $\leq 50$  Jahre) war kein Einfluss der Karotinoide auf Pigmentflecken festzustellen, erst im Alter von 51 bis 70 Jahren konnte der protektive Effekt mit steigender Karotinoidkonzentration festgestellt werden (hier nicht näher dargestellt).

Tabelle 14: JAGE-Studie: Einfluss des Karotinoidgehalts (pro Konzentrationsverdopplung) auf Falten bei deutschen und japanischen Frauen adjustiert für das Alter (signifikante Assoziationen mit einem p-Wert < 0,05 sind fett gedruckt)

Karotinoide:	Falten:	deutsche Frauen		japanische Frauen aus Düsseldorf		japanische Frauen aus Nagoya	
		unter den Augen	auf der Lippe	unter den Augen	auf der Lippe	unter den Augen	auf der Lippe
<b>α-Tocopherol</b>	MD (95%-KI) p-value	<b>0.90 (0.83-0.97)</b> <b>0.006</b>	<b>0.87 (0.75-1.00)</b> <b>0.044</b>	1.39 (0.66 2.11) 0.236	< 1 0.050	0.93 (0.68 1.18) 0.566	<b>0.64 ( 0.24 1.05)</b> <b>0.077</b>
<b>γ-Tocopherol</b>	MD (95%-KI) p-value	0.95 (0.85-1.05) 0.333	0.95 (0.78-1.11) 0.507	1.08 (0.68 1.48) 0.654	1.31 (0.21 2.41) 0.530	1.09 (0.95 1.23) 0.206	1.15 0.91 1.39) 0.203
<b>β-Carotin</b>	MD (95%-KI) p-value	<b>0.95 (0.89-1.01)</b> <b>0.073</b>	1.00 (0.89-1.10) 0.913	0.94 (0.56 1.32) 0.720	1.50 (0.50 2.51) 0.266	0.96 (0.84 1.07) 0.429	<b>0.81 (0.62 0.99)</b> <b>0.030</b>
<b>α-Carotin</b>	MD (95%-KI) p-value	0.96 (0.89-1.03) 0.270	0.97 (0.85-1.09) 0.644	1.02 (0.66 1.39) 0.896	< 1 0.899	0.99 (0.89 1.08) 0.750	0.94 (0.78 1.11) 0.477
<b>β-Cryptoxanthin</b>	MD (95%-KI) p-value	<b>0.93 (0.86-0.99)</b> <b>0.022</b>	0.92 (0.81-1.04) 0.181	0.89 (0.64 1.14) 0.328	1.43 (0.77 2.09) 0.150	<b>0.89 (0.79 0.99)</b> <b>0.026</b>	0.90 (0.73 1.08) 0.252
<b>Lycopene</b>	MD (95%-KI) p-value	<b>0.93 (0.87-0.99)</b> <b>0.022</b>	0.96 (0.85-1.07) 0.468	1.24 (0.89 1.59) 0.132	< 1 0.740	<b>0.86 (0.74 0.97)</b> <b>0.014</b>	<b>0.74 ( 0.54 0.94)</b> <b>0.008</b>
<b>Retinol</b>	MD (95%-KI) p-value	<b>0.92 (0.85-0.99)</b> <b>0.016</b>	<b>0.89 (0.77-1.01)</b> <b>0.064</b>	< 1 0.316	> 1 0.764	<b>0.59 (0.26 0.92)</b> <b>0.012</b>	0.63 (0.05 1.21) 0.198

MD (95%-KI): Mittelwertsdifferenz (95%-Konfidenzintervall)

## **Rolle von genetischen Varianten bei der Hautalterung**

### *Assoziationen der untersuchten SNPs mit Falten und Pigmentflecken bei deutschen und japanischen Frauen*

Zunächst wurde der Einfluss von verschiedenen SNPs aus Kandidatengenomen des Kollagenmetabolismus sowie von weiteren strukturgebenden Proteinen auf Falten sowie der Einfluss von SNPs aus Kandidatengenomen der Melaninsynthese auf Pigmentflecken getrennt für deutschen und japanischen Frauen analysiert. Die Assoziationen sind adjustiert für: „Alter“, „jemals Sonnenbrände in der Kindheit“, „jemals Zigaretten geraucht“, „Wohnung  $\leq$  10m zu einer verkehrsreichen Strasse“ und für deutsche Frauen noch zusätzlich für „mehr als 2 Jahre ein Solarium benutzt“ dargestellt. In Tabelle 15 ist die Assoziation der genetischen Marker des Kollagenmetabolismus mit Falten dargestellt und in Tabelle 16 entsprechend die Assoziationen der genetischen Marker der Melaninsynthese mit Pigmentflecken. Die Assoziationen sind für die einzelnen Genotypen dargestellt. Wenn ein Genotyp nur sehr selten vorkam konnte hierfür die Assoziation nicht berechnet werden.

**Tabelle 15: JAGE-Studie: Assoziation der SNPs aus Genen des Kollagenmetabolismus und von weiteren strukturbildenden Proteinen mit Falten adjustiert für weitere Einflussfaktoren (signifikante Assoziationen mit einem p-Wert < 0,1 sind fett gedruckt)**

A) Einfluss von SNPs auf Falten von deutschen Frauen:

Gen mit SNPs:		Falten:	auf der Stirn	in der „Krähenfußzone“	unter den Augen	über der Lippe	nasolabial
<b>COL1A1:</b>							
rs1800012 (n=36)	GG	MD (95%-KI)	1,01 (0,63-1,39)	1,07 (0,84-1,30)	1,05 (0,84-1,25)	1,12 (0,76-1,47)	1,15 (0,88-1,42)
	GT	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-
rs1107946 (n=37)	GG	MD (95%-KI)	1,24 (0,78-1,70)	1,04 (0,75-1,33)	1,11 (0,86-1,36)	<b>1,59</b> <b>(1,23-1,95)**</b>	1,07 (0,73-1,41)
	GT	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-
<b>COL1A2:</b>							
rs42524 (n=38)	CG	MD (95%-KI)	0,91 (0,58-1,24)	1,11 (0,91-1,24)	1,05 (0,87-1,24)	0,86 (0,54-1,18)	1,18 (0,94-1,42)
	GG	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-
<b>MMP-1:</b>							
rs1799750 (n=39)	DelDel	MD (95%-KI)	0,96 (0,44-1,49)	1,11 (0,81-1,42)	0,84 (0,58-1,11)	0,76 (0,30-1,22)	0,88 (0,30-1,22)
	DelG	MD (95%-KI)	1,04 (0,60-1,49)	0,93 (0,67-1,19)	<b>0,75</b> <b>(0,52-0,97)*</b>	0,99 (0,60-1,38)	1,11 (0,80-1,41)
	GG	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-
<b>TIMP-1:</b>							
rs4898 (n=39)	CC	MD (95%-KI)	1,31 (0,84-1,78)	0,99 (0,70-1,29)	0,99 (0,73-1,25)	1,25 (0,83-1,68)	1,26 (0,93-1,59)
	CT	MD (95%-KI)	1,16 (0,77-1,54)	0,97 (0,73-1,21)	0,96 (0,75-1,17)	1,10 (0,75-1,45)	<b>1,23</b> <b>(0,926-1,50)(*)</b>
	TT	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-
rs11551797	CT	SNP ist homozygot CC					
rs2070584 (n=34)	GG	MD (95%-KI)	1,27 (0,78-1,70)	1,03 (0,73-1,33)	1,01 (0,74-1,28)	1,32 (0,88-1,75)	1,22 (0,87-1,56)
	GT	MD (95%-KI)	1,13 (0,76-1,50)	0,98 (0,75-1,20)	1,04 (0,84-1,24)	1,05 (0,73-1,38)	<b>1,23</b> <b>(0,98-1,49)(*)</b>
	TT	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-
<b>FLG:</b>							
rs11584340	CT	SNP ist nahezu homozygot CT					
<b>ELN:</b>							
rs2071307	AG	HWE nicht erfüllt					

MD (95%-KI): Mittelwertsdifferenz (95%-Konfidenzintervall); (\*): p<0,1; (\*): p<0,05; (\*\*): p<0,001; HWE: Hardy-Weinberg-Equilibrium

## B) Einfluss der SNPs auf Falten von japanischen Frauen:

Gen mit SNPs:		Falten:	auf der Stirn	in der „Krähenfußzone“	unter den Augen	über der Lippe	nasolabial
<b>COL1A1:</b>							
rs1800012	GG	SNP ist homozygot GG					
rs1107946 (n=56)	GG	MD (95%-KI)	1,07 (0,62-1,52)	0,93 (0,41-1,44)	<b>0,67</b> <b>(0,40-0,95)*</b>	0,60 (0,03-1,16)	0,97 (0,64-1,30)
	GT	MD (95%-KI)	1,16 (0,73-1,58)	1,13 (0,64-1,62)	0,81 (0,55-1,07)	0,72 (0,18-1,26)	1,05 (0,73-1,36)
	TT	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-
<b>COL1A2:</b>							
rs42524	CG	SNP ist nahezu homozygot GG					
<b>MMP-1:</b>							
rs1799750 (n=57)	DelDel	MD (95%-KI)	1,21 (0,80-1,63)	1,36 (0,89-1,84)	<b>1,24</b> <b>(0,98-1,50)(*)</b>	<b>1,44</b> <b>(0,92-1,96)(*)</b>	1,01 (0,70-1,32)
	DelG	MD (95%-KI)	1,13 (0,79-1,47)	<b>1,43</b> <b>(1,04-1,82)*</b>	<b>1,20</b> <b>(0,99-1,41)(*)</b>	<b>1,43</b> <b>(1,01-1,86)*</b>	1,05 (0,80-1,31)
	GG	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-
<b>TIMP-1:</b>							
rs4898 (n=57)	CC	MD (95%-KI)	0,96 (0,56-1,36)	0,78 (0,31-1,24)	0,94 (0,69-1,20)	1,07 (0,56-1,59)	0,87 (0,58-1,17)
	CT	MD (95%-KI)	1,00 (0,65-1,35)	<b>0,63</b> <b>(0,22-1,04)(*)</b>	1,00 (0,77-1,23)	1,07 (0,62-1,52)	0,96 (0,70-1,22)
	TT	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-
rs11551797 (n=52)	CC	MD (95%-KI)	1,05 (0,72-1,38)	0,74 (0,35-1,13)	<b>0,80</b> <b>(0,61-0,99)*</b>	0,78 (0,36-1,19)	0,99 (0,75-1,23)
	CT	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-
rs2070584 (n=57)	GG	MD (95%-KI)	0,96 (0,55-1,37)	0,77 (0,30-1,24)	0,94 (0,68-1,20)	1,08 (0,55-1,60)	0,87 (0,57-1,17)
	GT	MD (95%-KI)	1,00 (0,64-1,36)	<b>0,63</b> <b>(0,21-1,04)(*)</b>	1,00 (0,77-1,23)	1,08 (0,61-1,54)	0,96 (0,69-1,22)
	TT	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-
<b>FLG:</b>							
rs11584340	CT	HWE nicht erfüllt					
<b>ELN:</b>							
rs2071307 (n=56)	AG	MD (95%-KI)	1,17 (0,85-1,49)	1,17 (0,78-1,55)	0,95 (0,74-1,16)	1,19 (0,77-1,61)	0,87 (0,63-1,10)
	GG	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-

MD (95%-KI): Mittelwertsdifferenz (95%-Konfidenzintervall); (\*): p<0,1; (\*): p<0,05; (\*\*): p<0,001; HWE: Hardy-Weinberg-Equilibrium

### 3 Ergebnisse

**Tabelle 16: JAGE-Studie: Assoziation der SNPs aus Genen der Melaninsynthese mit Pigmentflecken adjustiert für weitere Einflussfaktoren (signifikante Assoziationen mit einem p-Wert < 0,1 sind fett gedruckt)**

A) Einfluss der SNPs auf Pigmentflecken von deutschen Frauen:

Gen mit SNPs:		Pigmentflecken:	auf der Stirn	auf der Wange	auf dem Arm	auf der Hand
<b>MC1R:</b>						
rs1805005 (n=39)	GG	MQ (95%-KI)	<b>1,72</b> <b>(0,90-3,26)<sup>(*)</sup></b>	1,17 (0,63-2,18)	1,21 (0,44-3,32)	1,21 (0,44-3,32)
	GT	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
rs1805006	CA	SNP ist nahezu homozygot CC				
rs1110400	CT	SNP ist nahezu homozygot TT				
rs2228479 (n=38)	AG	MQ (95%-KI)	0,70 (0,31-1,61)	0,74 (0,34-1,58)	0,65 (0,18-2,28)	0,94 (0,35-2,47)
	GG	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
<b>TYR:</b>						
rs1126809 (n=35)	AG	MQ (95%-KI)	0,62 (0,34-1,14)	1,07 (0,59-1,92)	0,69 (0,28-1,69)	0,65 (0,00-1,46)
	GG	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
rs1393350 (n=39)	AA	MQ (95%-KI)	0,50 (0,21-1,18)	0,68 (0,30-1,53)	0,71 (0,19-2,75)	0,66 (0,23-1,84)
	AG	MQ (95%-KI)	0,69 (0,39-1,21)	1,24 (0,73-2,11)	0,85 (0,35-2,07)	0,70 (0,36-1,38)
	GG	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
<b>TYRP-1:</b>						
rs1408799 (n=36)	CC	MQ (95%-KI)	0,92 (0,47-1,78)	0,96 (0,51-1,79)	1,80 (0,66-4,86)	1,08 (0,49-2,35)
	CT	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
<b>TPCN-2:</b>						
rs35264875 (n=39)	AA	MQ (95%-KI)	1,05 (0,57-1,93)	1,25 (0,71-2,20)	1,98 (0,80-4,85)	1,66 (0,83-3,34)
	AT	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
rs3829241 (n=39)	AA	MQ (95%-KI)	0,70 (0,32-1,52)	0,76 (0,37-1,58)	0,89 (0,27-2,91)	0,89 (0,35-2,23)
	AG	MQ (95%-KI)	1,00 (0,54-1,86)	1,02 (0,57-1,83)	0,85 (0,33-2,22)	1,03 (0,49-2,16)
	GG	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
<b>P:</b>						
rs1800407	AG	SNP ist nahezu homozygot GG				
rs1800414	AG	SNP ist homozygot AA				
rs7495174	TC	SNP ist nahezu homozygot TT				
<b>ASIP:</b>						
rs1015362 (n=38)	CC	MQ (95%-KI)	1,22 (0,71-2,09)	0,97 (0,57-1,66)	1,08 (0,45-2,58)	1,18 (0,60-2,31)
	CT	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
rs4911414 (n=35)	GG	MQ (95%-KI)	0,75 (0,44-1,28)	0,78 (0,46-1,32)	1,39 (0,59-3,27)	1,45 (0,76-2,74)
	GT	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
rs6058017 (n=34)	AA	MQ (95%-KI)	1,30 (0,66-2,55)	1,18 (0,63-2,23)	0,99 (0,63-2,23)	0,71 (0,32-1,56)
	AG	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
<b>AIM-1:</b>						
rs26722	GA	SNP ist nahezu homozygot GG				

MQ (95%-KI): Mittelwertsquotient (95%-Konfidenzintervall); (\*): p<0,1; \*: p<0,05; \*\*: p<0,001



## B) Einfluss der SNPs auf Pigmentflecken von japanischen Frauen:

Gene mit SNPs:		Pigmentflecken:	auf der Stirn	auf der Wange	auf dem Arm	auf der Hand
<b>MC1R:</b>						
rs1805005	GT	SNP ist homozygot GG				
rs1805006	CA	SNP ist homozygot CC				
rs1110400	CT	SNP ist homozygot TT				
rs2228479 (n=56)	AG	MQ (95%-KI)	0,74 (0,32-1,79)	1,40 (0,51-3,84)	0,95 (0,53-1,70)	0,78 (0,41-1,47)
	GG	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
<b>TYR:</b>						
rs1126809	AG	SNP ist homozygot GG				
rs1393350	AG	SNP ist homozygot GG				
<b>TYRP-1:</b>						
rs1408799	CT	SNP ist nahezu homozygot TT				
<b>TPCN-2:</b>						
rs35264875	AT	SNP ist nahezu homozygot AA				
rs3829241 (n=54)	AG	MQ (95%-KI)	0,93 (0,52-1,65)	0,88 (0,44-1,78)	0,94 (0,63-1,40)	1,15 (0,74-1,77)
	GG	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
<b>P:</b>						
rs1800407	AG	SNP ist homozygot GG				
rs1800414 (n=57)	AA	MQ (95%-KI)	0,83 (0,38-1,81)	0,72 (0,28-1,87)	0,97 (0,56-1,68)	1,33 (0,73-2,43)
	AG	MQ (95%-KI)	0,65 (0,34-1,24)	0,66 (0,30-1,45)	0,97 (0,61-1,54)	0,98 (0,60-1,62)
	GG	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
rs7495174 (n=57)	TT	MQ (95%-KI)	1,74 (0,67-4,51)	1,50 (0,47-4,85)	1,54 (0,79-3,01)	1,24 (0,59-2,60)
	TC	MQ (95%-KI)	1,69 (0,94-3,03)	1,65 (0,80-3,40)	1,43 (0,95-2,16)	1,30 (0,84-2,08)
	CC	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
<b>ASIP:</b>						
rs1015362 (n=57)	CC	MQ (95%-KI)	0,85 (0,31-2,34)	0,93 (0,27-3,17)	<b>1,82</b> <b>(0,92-3,61)<sup>(*)</sup></b>	1,51 (0,70-3,24)
	CT	MQ (95%-KI)	0,88 (0,33-2,35)	0,79 (0,24-2,60)	1,42 (0,73-2,76)	1,41 (0,67-2,96)
	TT	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
rs4911414 (n=57)	GG	MQ (95%-KI)	0,93 (0,37-2,37)	1,00 (0,32-3,12)	1,63 (0,86-3,08)	1,44 (0,71-2,93)
	GT	MQ (95%-KI)	0,98 (0,40-2,41)	0,86 (0,29-2,56)	1,26 (0,68-2,33)	1,35 (0,68-2,68)
	TT	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
rs6058017 (n=57)	AA	MQ (95%-KI)	0,84 (0,45-1,56)	1,26 (0,59-2,68)	1,11 (0,72-1,72)	1,01 (0,63-1,63)
	AG	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
<b>AIM-1:</b>						
rs26722 (n=57)	GG	MQ (95%-KI)	0,81 (0,36-1,81)	<b>0,31</b> <b>(0,12-0,79)*</b>	1,29 (0,74-2,28)	0,76 (0,41-1,41)
	GA	MQ (95%-KI)	0,70 (0,32-1,53)	0,54 (0,22-1,34)	1,30 (0,75-2,24)	0,73 (0,40-1,32)
	AA	MQ (95%-KI)	-	-	-	-

MQ (95%-KI): Mittelwertsquotient (95%-Konfidenzintervall); <sup>(\*)</sup>: p<0,1; \* : p<0,05; \*\*: p<0,001

Hinsichtlich des Einfluss von genetischen Marker des Kollagenmetabolismus auf die Faltenausprägung bei deutschen Frauen war die GG-Variante des SNPs rs1107946 im COL1A1-Gen signifikant positiv mit Falten über der Lippe assoziiert. Die DelG-Variante des SNPs rs1799750 des MMP-1-Gens war signifikant negativ mit Falten unter den Augen assoziiert. Die SNPs rs4898 und rs2070584 des TIMP-1-Gens zeigten ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Faltenbildung. Hier traten die CT-Variante von rs4898 sowie auch die GT-Variante von rs2070584 in Zusammenhang mit stärker ausgeprägten Nasolabialfalten auf.

Für die untersuchten japanischen Frauen waren ebenfalls viele der SNP-Varianten, die bei den deutschen Frauen einen signifikanten Zusammenhang auf die Falten zeigten, ebenfalls signifikant mit Falten assoziiert, allerdings anders als bei den deutschen Frauen. Dort, wo bei den deutschen Frauen ein positiver Einfluss gefunden wurde, wurde nun ein negativer Einfluss gefunden und vice versa. Zusätzlich zeigte noch die CC-Variante des SNP rs11551797 des TIMP-1-Gens einen signifikant negativen Zusammenhang mit Falten unter den Augen. Dieser SNP war in den untersuchten deutschen Frauen homozygot CC.

Bezüglich der Assoziationen der SNPs aus Kandidatengenomen des Melaninmetabolismus auf die Pigmentfleckenbildung bei deutschen Frauen zeigte sich nur die GG-Variante des MC1R-SNPs rs1805005 signifikant positiv mit Pigmentflecken auf der Stirn assoziiert. Bei den untersuchten japanischen Frauen war dieser SNP homozygot GG. Weiterhin waren bei den japanischen Frauen die genetische Variante CC des SNPs rs1015362 des ASIP-Gens signifikant positiv mit Pigmentflecken auf dem Arm sowie die GG-Variante von rs26722 des AIM-1 Gens signifikant negativ mit Pigmentflecken auf der Wange assoziiert. Die untersuchten deutschen Frauen waren für diesen SNP homozygot GG.

#### *Gen-Umwelt-Interaktionen bei der Hautalterung von deutschen und japanischen Frauen*

In einem nächsten Schritt wurden nun Gen-Umwelt-Interaktionen getestet. Es wurde schon gezeigt, dass Umweltfaktoren und der Lebensstil einen Einfluss auf Hautalterungssymptome hatten (Kap. 3.2.2). Für die dort gefundenen signifikanten Einflüsse wird nun weiterhin untersucht, ob es genetische Suszeptibilitäten gibt, die die Empfänglichkeit für die umweltinduzierte Hautalterung beeinflussen.

Es wurde getestet, ob es Interaktionen zwischen genetischen Varianten von Genen der DNS-Reparatur, Genen von antioxidativen Enzyme und Genen des Fremdstoffmetabolismus mit der durch Umweltfaktoren induzierten Hautalterung gibt. In diesen Modellen wurde nur für das Alter adjustiert, nicht für weitere potentielle Einflüsse, da die Stichprobengröße in der JAGE-Studie nur sehr klein ist.

In Tabelle 17 sind die Gen-Umwelt-Interaktionen für deutsche Frauen dargestellt und zwar für die Einflüsse UV-Exposition und Zigarettenrauch. Für die durch Verkehr-induzierte Hautalterung, die bei den deutschen Frauen ebenfalls gefunden wurde, konnten keine Gen-Umwelt-Interaktionen berechnet werden, da hier nur 5 Probandinnen von 39 in der Nähe einer verkehrsreichen Straße wohnten und dieses Kollektiv zu klein ist, um Gen-Umwelt-Interaktionen zu berechnen. Für japanische Frauen konnten keine Gen-Umwelt-Interaktionen getestet werden, da für die japanischen Frauen aus Nagoya keine signifikanten Umwelteinflüsse gefunden wurden und die Stichprobe der japanischen Frauen aus Düsseldorf zu klein ist, um separat in dieser Gruppe Gen-Umwelt-Interaktionen zu untersuchen.

Genetische Suszeptibilitäten für eine UV-induzierte Hautalterung wurden für Gene der DNS-Reparatur und Gene, die antioxidative Enzyme kodieren, untersucht. Hinsichtlich einer erhöhten Suszeptibilität gegenüber einer durch Zigarettenrauch induzierten Hautalterung wurden Gene der DNS-Reparatur, antioxidative Gene und Gene des Fremdstoffmetabolismus herangezogen.

Die SALIA-Studie wurde zur Bestätigung von signifikanten Gen-Umwelt-Interaktionen in der JAGE-Studie herangezogen. Allerdings wurde hier nun auch abweichend von der Vorgehensweise, die in der Zielstellung beschrieben ist, Gen-Umwelt-Interaktionen, die sich in der SALIA-Studie als signifikant herausstellen, ebenfalls für die JAGE-Studie dargestellt. So konnte zumindest ermittelt werden, ob die Schätzer in der JAGE-Studie ähnlich wie bei der SALIA-Studie sind und vice versa.

Es zeigten sich jeweils signifikante Gen-Umwelt-Interaktionen für die Symptome Pigmentflecken auf der Stirn, auf der Wange und auf dem Handrücken sowie für die Falten über der Lippe und Nasolabialfalten. Die Schätzer und p-Werte sind für diese Symptome für alle Gen-Umwelt-Interaktionen dargestellt, die sich in einer der beiden Studie als signifikant erwiesen.

Tabelle 17: JAGE-Studie: Gen-Umwelt-Interaktionen bei deutschen Frauen adjustiert für das Alter (signifikante Assoziationen mit einem  $p < 0,1$  sind fett gedruckt)

A) Genetische Suszeptibilitäten für UV-induzierte Hautalterung (hier: &gt; 2 Jahre Solarien benutzt)

Pigmentflecken:			auf der Stirn				auf der Wange				auf dem Handrücken			
Gen	SNP	Genotyp	MQ	95%-KI	p	p <sub>int</sub>	MQ	95%-KI	p	p <sub>int</sub>	MQ	95%-KI	p	p <sub>int</sub>
XPD	rs13181	GG	<b>15,93</b>	<b>2,54-99,83</b>	<b>0,002</b>	<b>0,062</b>	1,16	0,20-6,83	0,866	0,901	1,13	0,11-11,18	0,915	0,564
		GT	<b>2,35</b>	<b>0,84-6,55</b>	<b>0,089</b>	<b>0,701</b>	1,62	0,60-4,38	0,319	0,548	1,52	0,42-5,49	0,503	0,600
		TT	<b>1,72</b>	<b>0,59-4,95</b>	<b>0,299</b>		1,01	0,36-2,81	0,988		2,60	0,69-9,81	0,140	
	rs1799793	AA	6,09	1,53-24,19	0,008	0,404	0,87	0,25-3,04	0,817	0,742	0,39	0,08-1,93	0,232	0,180
		AG	2,71	0,68-10,75	0,141	0,567	3,22	0,92-11,29	0,057	0,483	4,71	0,96-23,14	0,047	1,375
		GG	1,83	0,73-4,58	0,176		1,12	0,49-2,58	0,777		2,47	0,86-7,11	0,080	
XRCC3	rs861539	CC	<b>0,80</b>	<b>0,35-1,83</b>	<b>0,575</b>	<b>0,003</b>	0,91	0,36-2,30	0,844	0,771	2,02	0,62-6,62	0,226	0,960
		CT	<b>4,37</b>	<b>1,82-10,50</b>	<b>0,001</b>	<b>0,113</b>	1,60	0,61-4,23	0,322	0,852	1,44	0,41-5,04	0,548	0,864
		TT	<b>24,32</b>	<b>4,21-140,5</b>	<b>0,000</b>		1,29	0,18-8,98	0,792		1,87	0,15-22,84	0,609	
ERCC6	rs4252160	AA	<b>1,87</b>	<b>0,68-5,14</b>	<b>0,207</b>	<b>0,049</b>	1,51	0,53-4,30	0,425	0,557	1,97	0,49-7,85	0,319	0,614
		AT	<b>1,96</b>	<b>0,79-4,90</b>	<b>0,133</b>	<b>0,046</b>	1,07	0,42-2,77	0,879	0,321	1,26	0,36-4,40	0,705	0,363
		TT	<b>11,21</b>	<b>3,13-40,20</b>	<b>0,000</b>		2,39	0,64-9,00	0,178		4,00	0,70-22,94	0,105	
	rs3793784	CC	<b>1,92</b>	<b>0,72-5,07</b>	<b>0,173</b>	<b>0,061</b>	1,33	0,48-3,71	0,572	0,633	1,76	0,46-6,78	0,392	0,506
		CG	<b>1,95</b>	<b>0,78-4,85</b>	<b>0,137</b>	<b>0,056</b>	1,14	0,43-2,99	0,781	0,510	1,29	0,36-4,57	0,681	0,347
		GG	<b>10,47</b>	<b>2,87-38,15</b>	<b>0,000</b>		2,07	0,53-8,12	0,276		3,97	0,66-23,78	0,116	

MQ: Mittelwertsquotient, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; p: p-Wert der Assoziation der genetischen Subgruppe mit dem Hautalterungssymptom; p<sub>int</sub>: p-Wert des Interaktionstests

## B) Genetische Suszeptibilitäten für Zigarettenrauch-induzierte Hautalterung (hier: jemals Zigaretten geraucht)

Pigmentflecken:			auf der Stirn				auf der Wange				auf dem Handrücken			
Gen	SNP	Genotyp	MQ	95%-KI	p	p <sub>int</sub>	MQ	95%-KI	p	p <sub>int</sub>	MQ	95%-KI	p	p <sub>int</sub>
XPC	rs2228001	GG	0,38	0,10-1,48	0,146	0,596	1,10	0,36-3,39	0,858	0,130	<b>5,79</b>	<b>1,38-24,33</b>	<b>0,013</b>	<b>0,035</b>
		GT	1,00	0,39-2,58	0,998	0,532	0,58	0,27-1,27	0,159	0,395	<b>1,91</b>	<b>0,70-5,17</b>	<b>0,186</b>	<b>0,210</b>
		TT	0,62	0,22-1,73	0,341		0,34	0,15-0,79	0,009		<b>0,68</b>	<b>0,23-2,02</b>	<b>0,475</b>	

MQ: Mittelwertsquotient, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; p: p-Wert der Assoziation der genetischen Subgruppe mit dem Hautalterungssymptom; p<sub>int</sub>: p-Wert des Interaktionstests

Falten:			über der Lippe				nasolabial			
Gen	SNP	Genotyp	MD	95%-KI	p	p <sub>int</sub>	MD	95%-KI	p	p <sub>int</sub>
XPC	rs2228001	GG	1,31	0,64-1,37	0,346	0,372	1,33	0,81-1,85	0,196	0,553
		GT	1,34	0,88-1,80	0,127	0,239	1,14	0,78-1,50	0,421	0,935
		TT	0,90	0,40-1,40	0,686		1,12	0,73-1,51	0,537	
XPD	rs238406	AA	1,68	1,02-2,34	0,037	0,224	<b>1,09</b>	<b>0,57-1,60</b>	<b>0,730</b>	<b>0,730</b>
		AC	0,80	0,32-1,28	0,388	0,330	<b>1,44</b>	<b>1,06-1,81</b>	<b>0,018</b>	<b>0,098</b>
		CC	1,14	0,71-1,58	0,502		<b>0,97</b>	<b>0,63-1,31</b>	<b>0,859</b>	
XRCC3	rs861539	CC	1,32	0,83-1,82	0,185	0,903	<b>1,30</b>	<b>0,96-1,65</b>	<b>0,075</b>	<b>0,308</b>
		CT	1,00	0,54-1,46	1,991	0,671	<b>0,95</b>	<b>0,63-1,27</b>	<b>0,769</b>	<b>0,065</b>
		TT	1,25	0,29-2,21	0,596		<b>1,73</b>	<b>1,05-2,40</b>	<b>0,028</b>	
GSTP1	rs1695	AA	1,21	0,72-1,71	0,382	0,915	1,17	0,80-1,54	0,345	0,600
		AG	1,17	0,71-1,63	0,442		1,31	0,97-1,66	0,064	

MD: Mittelwertsdifferenz, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; p: p-Wert der Assoziation der genetischen Subgruppe mit dem Hautalterungssymptom; p<sub>int</sub>: p-Wert des Interaktionstests

Gen-Umwelt-Interaktionen traten bei den deutschen Frauen vor allem für Gene der DNS-Reparatur auf. Die GG-Variante von rs13181 des XPD-Gens war in Interaktion mit einer UV-Exposition mit deutlich mehr Pigmentflecken auf der Stirn assoziiert als die anderen Varianten dieses SNPs, ebenso die TT-Variante von rs861539 (XRCC3), die TT-Variante von rs4252160 und die GG-Variante von rs3793784 (ERCC6).

Bezüglich der durch Zigarettenrauch induzierten Hautalterung zeigten sich wiederum genetische Suszeptibilitäten in Genen der DNS-Reparatur. Hier war die GG-Variante von rs2228001 (XPC) empfänglicher für eine durch Zigarettenrauch induzierte Pigmentfleckenbildung auf dem Handrücken. Des Weiteren war die AC-Variante von rs238406 (XPD) stärker und die CT-Variante von rs861539 (XRCC3) schwächer mit der durch Zigarettenrauch induzierten Nasolabialfalte assoziiert.

## **3.2 Ergebnisse der SALIA-Studie**

### **3.2.1 Deskription des Probandenkollektives der SALIA-Studie**

#### **Deskription der Fragebogenangaben**

In der Follow-up Untersuchung der SALIA-Studie 2007/08 wurden insgesamt 400 Frauen hinsichtlich ihrer Hautalterung untersucht. Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Auswirkungen einer hohen Luftverschmutzung auf die Gesundheit. Weiterhin diente diese Studie zum Vergleich der gefundenen Zusammenhänge bei den deutschen Frauen in der JAGE-Studie.

In Tabelle 18 ist die Deskription der für die Hautalterung relevanten Daten aus dem Fragebogen dargestellt sowie der Daten, die die Luftverschmutzung am jeweiligen Herkunftsort angeben. Diese Daten sind zum einen für die unterschiedlichen Herkunftsorte getrennt angegeben sowie in der Gruppe „Alle“ für alle Orte zusammen.

Das durchschnittliche Alter der Damen betrug 74,1 Jahre, der durchschnittliche „Body Mass Index“ (BMI) lag bei 27,6 und 31,8% der Frauen gingen länger als 10 Jahre zur Schule. Über 30% nahmen jemals hormonale Verhütungsmittel ein und ebenfalls über 30% nahmen jemals Hormonersatzpräparate ein. Das Studienkollektiv aß zu einem großen Teil täglich frisches Obst oder Gemüse (91,7%). Durchschnittlich tranken nur 11,7% täglich oder fast täglich Alkohol. Hierbei fiel allerdings auf, dass mehr Dortmunder (21,4%) und Essener (28,2%) Frauen als Frauen aus den anderen Herkunftsorten täglich oder fast täglich Alkohol tranken. Insgesamt rauchten 18,7%

der untersuchten Frauen jemals Zigaretten. Ein großer Teil der Nichtraucher war Passivrauch ausgesetzt (39,6%). Etwas über die Hälfte der Frauen gab an, einen sensitiven Hauttyp zu haben. Einige der Frauen haben auch schon Solarien benutzt (13,4%). Insgesamt lebten 18,8%  $\leq$  100m an einer verkehrsreichen Straße. Die Frauen aus Essen zeigten die höchste Exposition mit Feinpartikeln mit im Durchschnitt  $2,2 \cdot 10^{-5}/\text{m}$  Russpartikel, mit 1714,0 kg/a/m<sup>2</sup> Partikeln aus dem Straßenverkehr und 29,2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  PM<sub>10</sub>.

Tabelle 18: SALIA-Studie: Deskription der Fragebogenangaben und der Staubbelastungsdaten durch Verkehr und Industrie

<i>Herkunftsort</i>		<i>Borken</i>	<i>Dortmund</i>	<i>Duisburg</i>	<i>Essen</i>	<i>Gelsenkirchen</i>	<i>Alle</i>
Gesamtzahl	<b>N</b>	189	56	78	38	39	400
<b>Soziodemographie:</b>							
Alter	<b>AM (95%-KI)</b>	73,9 (73,6-74,4)	78,2 (78,1-78,3)	72,7 (72,6-72,7)	72,1 (71,9-72,2)	73,9 (73,2-74,5)	74,1 (73,9-74,4)
BMI	<b>AM (95%-KI)</b>	27,6 (26,9-28,2)	27,4 (26,1-28,8)	28,0 (26,9-29,2)	26,2 (25,0-27,4)	28,4 (26,9-29,9)	27,6 (27,1-28,0)
Schulbildung (> 10 Jahre)	<b>%Ja (N)</b>	31,2 (59)	39,3 (22)	24,4 (19)	50 (19)	20,5 (8)	31,8 (127)
<b>Frauenspezifische Fragen:</b>							
Einnahme von hormonalen Verhütungsmitteln	<b>%Ja (N)</b>	29,6 (56)	25,0 (14)	50,0 (39)	44,7 (17)	30,8 (12)	34,5 (138)
Einnahme von Hormonersatzpräparaten	<b>%Ja (N)</b>	29,1 (55)	28,6 (16)	48,7 (38)	60,5 (23)	41,0 (16)	37,0 (148)
<b>Ernährung:</b>							
täglich Obst oder Gemüse	<b>%Ja (N)</b>	92,6 (175)	90,7 (49)	88,3 (68)	94,7 (36)	92,3 (36)	91,7 (364)
täglich oder fast täglich Alkoholeinnahme	<b>%Ja (N)</b>	8,4 (16)	21,4 (12)	7,8 (6)	28,2 (11)	5,1 (2)	11,7 (47)
<b>Rauchverhalten:</b>							
Jemals Raucher	<b>%Ja (N)</b>	13,2 (25)	23,2 (13)	19,2 (15)	35,9 (14)	20,5 (8)	18,7 (75)
Passivrauchbelastung	<b>%Ja (N)</b>	35,8 (68)	42,9 (24)	30,8 (24)	51,3 (20)	59,0 (23)	39,6 (159)

AM (95%-KI): arithmetischer Mittelwert (95%-Konfidenzintervalls); %Ja (N): Prozentanteil, auf den die Antwort Ja zutrifft (Anzahl Probandinnen)



Fortsetzung Tabelle 18

<i>Herkunftsort</i>		<i>Borken</i>	<i>Dortmund</i>	<i>Duisburg</i>	<i>Essen</i>	<i>Gelsenkirchen</i>	<i>Alle</i>
<b>UV-Exposition:</b>							
sensitiver Hauttyp (I/ II nach Fitzpatrick)	<b>%Ja (N)</b>	53,7 (102)	55,4 (31)	57,7 (45)	48,7 (19)	56,4 (22)	54,5 (219)
jemals Sonnenbrände in der Kindheit	<b>%Ja (N)</b>	19,6 (37)	16,1 (9)	19,2 (15)	29,0 (11)	28,2 (11)	20,8 (83)
jemals Sonnenbrände in der Jugend	<b>%Ja (N)</b>	23,8 (45)	25,0 (14)	53,9 (42)	36,8 (14)	56,4 (22)	31,5 (126)
jemals Solarien benutzt	<b>%Ja (N)</b>	10,5 (29)	3,6 (2)	20,5 (16)	30,8 (12)	10,3 (4)	13,4 (54)
<b>Luftverschmutzung:</b>							
Wohnung $\leq$ 100m zur verkehrsreicher Straße	<b>%Ja (N)</b>	15,3 (29)	8,9 (5)	21,8 (17)	42,1 (16)	20,5 (8)	18,8 (75)
Russ [ $10^{-5}$ /m]	<b>AM (95%-KI)</b>	1,7 (1,6-1,7)	2,0 (2,0-2,0)	2,1 (2,1-2,2)	2,4 (2,3-2,6)	2,2 (2,1-2,3)	1,9 (1,9-2,0)
Partikel aus dem Straßenverkehr (gemessen 2000) [kg/a/km <sup>2</sup> ]	<b>AM (95%-KI)</b>	225,7 (203,8-247,5)	699,2 (531,4-867,1)	600,4 (501,4-699,5)	1714,0 (1419,0-2010,9)	992,6 (760,4-1224,8)	581,3 (517,1-645,6)
PM <sub>10</sub> 5-Jahresmittelwert (2003-2007) [ $\mu$ g/m <sup>3</sup> ]	<b>AM (95%-KI)</b>	25,2 (-)	27,1 (26,7-27,4)	27,6 (27,2-28,1)	29,2 (-)	28,2 (-)	26,6 (26,4-26,8)

AM (95%-KI): arithmetischer Mittelwert (95%-Konfidenzintervalls); %Ja (N): Prozentanteil, auf den die Antwort Ja zutrifft (Anzahl Probandinnen)

### **Deskription der Symptome der Hautalterung**

Die Symptome der Hautalterung sind in Tabelle 19 als geometrischer Mittelwert (GM) der Anzahl an Pigmentflecken (logarithmisch-normalverteilt) sowie als arithmetischer Mittelwert (AM) des Schweregrads der verschiedenen Faltentypen, der Erschlaffung und der Teleangiektasie (normalverteilt) dargestellt. Weiterhin ist für die Symptome „solare Elastose“, „gleichmäßige Pigmentierung“ und „zigarettentpapierartige Faltenbildung“ der Prozentanteil, bei dem das Symptom vorhanden war, in dieser Tabelle dargestellt.

Es ist auffällig, dass bei den Frauen aus Essen und Gelsenkirchen im Durchschnitt sehr viel mehr Pigmentflecke auf den unterschiedlichen Regionen auftraten als bei den Frauen aus den anderen Städten. Eine „solare Elastose“ trat zu 36,8% auf. Der Unterarm war zu 76,8% gleichmäßig pigmentiert. Eine „zigarettentpapierartige Faltenbildung“ trat insgesamt zu 62,4% auf, wobei diese vor allem bei den Dortmunder Frauen (87,5%) und nur sehr wenig bei den Essener Frauen (18,9%) vorhanden war.

Tabelle 19: SALIA-Studie: Deskription der Hautalterungssymptome

<i>Untersuchungsorte:</i>		<i>Borken</i>	<i>Dortmund</i>	<i>Duisburg</i>	<i>Essen</i>	<i>Gelsenkirchen</i>	<i>Alle</i>
Gesamtzahl	N	189	56	78	38	39	400
<b>Anzahl Pigmentflecken:</b>							
auf der Wange	GM (95%-KI)	4,8 (3,7-6,3)	5,5 (3,4-8,8)	6,6 (4,9-8,9)	13,2 (9,4-18,4)	13,3 (8,8-20,1)	6,3 (5,4-7,5)
auf der Stirn	GM (95%-KI)	2,7 (2,0-3,7)	3,6 (2,1-6,1)	2,1 (1,3-3,6)	10,0 (6,1-16,4)	6,9 (4,2-11,3)	3,3 (2,7-4,1)
auf dem Arm	GM (95%-KI)	18,3 (14,3-23,5)	14,3 (8,6-23,5)	21,2 (15,7-28,5)	34,6 (22,7-52,9)	27,5 (20,1-37,7)	20,1 (17,2-23,5)
auf der Hand	GM (95%-KI)	5,7 (4,2-7,7)	8,0 (5,1-12,6)	5,3 (3,2-8,7)	14,1 (7,8-25,5)	10,1 (6,1-16,6)	6,8 (5,6-8,2)
<b>Schweregrade der verschiedenen Faltenantypen:</b>							
Stirnfalten	AM (95%-KI)	3,4 (3,2-3,6)	3,2 (2,8-3,5)	2,8 (2,6-3,1)	3,0 (2,6-3,4)	3,1 (2,8-3,5)	3,2 (3,1-3,3)
Falten in der „Krähenfußzone“	AM (95%-KI)	2,9 (2,8-3,0)	3,0 (2,8-3,2)	2,8 (2,7-3,0)	2,3 (2,1-2,5)	2,7 (2,5-2,9)	2,8 (2,8-2,9)
Augenfalten	AM (95%-KI)	3,7 (3,5-3,8)	3,5 (3,3-3,7)	3,5 (3,3-3,7)	3,2 (2,9-3,5)	3,6 (3,3-3,8)	3,6 (3,5-3,6)
Lippenfalten	AM (95%-KI)	3,3 (3,2-3,5)	3,4 (3,2-3,7)	3,4 (3,2-3,6)	3,5 (3,2-3,8)	3,3 (3,0-3,7)	3,4 (3,3-3,5)
Nasolabialfalten	AM (95%-KI)	3,6 (3,6-3,7)	3,9 (3,7-4)	3,6 (3,4-3,7)	4,2 (4,0-4,4)	3,7 (3,4-3,9)	3,7 (3,7-3,8)
<b>Erschlaffungsgrad:</b>							
des Gesichts	AM (95%-KI)	3,6 (3,5-3,7)	3,8 (3,6-4,0)	3,3 (3,2-3,5)	3,8 (3,5-4,0)	3,4 (3,1-3,6)	3,6 (3,5-3,7)
<b>weitere Symptome:</b>							
Teleangiektasien	AM (95%-KI)	2,0 (1,8-2,2)	1,7 (1,4-2,1)	2,1 (1,7-2,4)	2,1 (1,7-2,6)	1,7 (1,3-2,1)	1,9 (1,8-2,1)
solare Elastose	%Ja (N)	36,1 (68)	44,6 (25)	35,9 (28)	42,1 (16)	25,6 (10)	36,8 (147)
Gleichmäßige Pigmentierung	%Ja (N)	81,8 (153)	69,6 (39)	80,5 (77)	70,2 (26)	69,2 (27)	76,8 (307)
zigarettenspapierartige Faltenbildung	%Ja (N)	68,4 (128)	87,5 (49)	57,1 (44)	18,9 (7)	48,6 (18)	62,4 (246)

GM (95%-KI): geometrischer Mittelwert (95%-Konfidenzintervalls); AM (95%-KI): arithmetrischer Mittelwert (95%-Konfidenzintervalls); %Ja (N): Prozentanteil, der das Hautalterungssymptom aufweist (Anzahl Probandinnen)

### **Deskription der Genotypen der untersuchten SNPs bei älteren deutschen Frauen**

In Anhang 10 ist die Verteilung der Genotypen für die ausgewählten SNPs getrennt für die untersuchten Frauen aus dem Ruhrgebiet sowie dem ländlichen Areal Borken dargestellt. Hier mussten folgende SNPs aufgrund von mehr als 5% fehlgeschlagener Genotypisierungen ausgeschlossen werden: COL1A1: rs1107946; MC1R: rs2228479; TYR: rs1042602; TYRP-1: rs2762464; P: 1800401; XPA: rs1800975; XPD: rs13181; SOD2: rs4880. Die Verteilung dieser Genotypen ist nicht in Anhang 10 dargestellt, da diese für weitere Analysen nicht verwendet wurden.

Der Fisher-Test zur Überprüfung, ob ein HWE der Genotypenverteilung vorliegt, zeigte, dass für die SNPs rs11584340 (FLG), rs2071307 (ELN), rs1126809 (TYR), rs16891982 (AIM-1), rs2292596 (AHRR), rs1052133 (OGG1) und rs25487 (XRCC1) HWE nicht zutraf. Des Weiteren kann bei einer rein homozygoten Verteilung eines SNPs das HWE nicht berechnet werden. Für SNPs, die nicht nach HWE verteilt waren, wurden keine weiteren Analysen vorgenommen.

Darüber hinaus wurde ein  $\chi^2$ -Tests durchgeführt, um zu testen, inwieweit sich die Genotypenverteilung in den beiden Ortsgruppen voneinander unterschied. Die p-Werte des  $\chi^2$ -Tests sind ebenfalls in Anhang 10 dargestellt. Der Unterschied war signifikant ab einem p-Wert  $< 0,05$ . Ein großer Teil der untersuchten SNPs unterschied sich nicht in den beiden Ortsgruppen. Nur ein SNP zeigte einen signifikanten Unterschied und zwar: rs1052133 (OGG1).

### **3.2.2 Einflussfaktoren auf die Hautalterung von älteren deutschen Frauen**

In der SALIA-Studie wurde ebenfalls der Einfluss von verschiedenen Faktoren wie UV-Exposition und Rauchverhalten sowie weiteren Einflüssen auf die Hautalterung getestet. Als Schwerpunkt wurde hier der Einfluss einer Partikelbelastung durch Verkehr und Industrie auf die Hautalterung untersucht. Die SALIA-Studie diente grundsätzlich dazu, um die Ergebnisse der JAGE-Studie zu bestätigen. Der Einfluss der Hautfarbe wurde hier nicht weiter untersucht, da die Hautfarbe in der JAGE-Studie kein entscheidender Faktor für die Hautalterung darstellte.

### **Rolle von Umweltfaktoren und des Lebensstils bei der Hautalterung**

In Tabelle 20 ist der Einfluss der verschiedenen Partikelbelastungen auf die Hautalterungssymptome dargestellt. Die Schätzwerte sind für das Alter sowie weitere Einflussfaktoren der Hautalterung adjustiert.

In Tabelle 21 ist der Einfluss von weiteren Faktoren, die gegenseitig adjustiert sind sowie beispielhaft adjustiert für die Partikelexpositionsvariable „Wohnung  $\leq$  100m von einer verkehrsreichen Straße“, dargestellt. Die Schätzwerte unterscheiden sich nur marginal, wenn eine andere Variable der Partikelexposition als der Abstand zur Straße mit ins Modell einbezogen wird und dienen somit beispielhaft für alle weiteren Variablen der Partikelexposition.

Tabelle 20: SALIA-Studie: Einfluss der verschiedenen Partikelexpositionen auf die Hautalterung (signifikante Assoziationen mit einem p-Wert &lt; 0,05 sind fett gedruckt)

Symptome:		Wohnung ≤ 100m zu einer verkehrsreichen Straße			Russ (pro 0,5 · 10 <sup>-5</sup> /m der PM <sub>2,5</sub> Absorption)			Partikel aus dem Straßenverkehr (pro 475 kg/a/km <sup>2</sup> )			PM <sub>10</sub> (pro 5 µg/m <sup>3</sup> )		
		95%-KI	p		95%-KI	p		95%-KI	p		95%-KI	p	
<b>Pigmentflecke:</b>													
auf der Stirn <sup>1</sup>	<b>MQ</b>	1,35	0,98-1,86	0,068	<b>1,22</b>	<b>1,03-1,45</b>	<b>0,022</b>	<b>1,16</b>	<b>1,06-1,27</b>	<b>0,002</b>	1,07	0,99-1,15	0,078
auf der Wange <sup>1</sup>	<b>MQ</b>	1,15	0,86-1,54	0,362	<b>1,20</b>	<b>1,03-1,40</b>	<b>0,019</b>	<b>1,17</b>	<b>1,08-1,27</b>	<b>0,000</b>	<b>1,08</b>	<b>1,01-1,15</b>	<b>0,027</b>
auf dem Arm <sup>1</sup>	<b>MQ</b>	0,95	0,70-1,30	0,756	1,08	0,92-1,27	0,334	1,05	0,97-1,15	0,243	1,02	0,95-1,09	0,634
auf der Hand <sup>1</sup>	<b>MQ</b>	1,13	0,80-1,58	0,484	1,12	0,94-1,34	0,200	1,09	0,99-1,20	0,072	1,02	0,95-1,10	0,529
<b>Falten:</b>													
auf der Stirn <sup>2</sup>	<b>MD</b>	0,97	0,88-1,06	0,504	0,96	0,91-1,01	0,078	0,99	0,96-1,02	0,390	0,99	0,97-1,01	0,153
in der Krähenfußzone <sup>2</sup>	<b>MD</b>	0,99	0,92-1,06	0,731	0,98	0,94-1,01	0,208	0,98	0,96-1,00	0,114	0,99	0,97-1,00	0,077
unter den Augen <sup>2</sup>	<b>MD</b>	1,00	0,94-1,07	0,830	0,99	0,96-1,03	0,662	0,99	0,97-1,01	0,287	0,97	0,97-1,00	0,054
über den Lippen <sup>2</sup>	<b>MD</b>	1,01	0,94-1,08	0,736	1,03	0,99-1,06	0,168	1,01	0,99-1,03	0,333	1,01	0,99-1,02	0,320
nasolabial <sup>2</sup>	<b>MD</b>	1,04	1,00-1,08	0,056	<b>1,04</b>	<b>1,01-1,06</b>	<b>0,001</b>	<b>1,03</b>	<b>1,01-1,04</b>	<b>0,000</b>	<b>1,01</b>	<b>1,01-1,02</b>	<b>0,020</b>
<b>weitere Symptome:</b>													
solare Elastose <sup>1</sup>	<b>OR</b>	0,81	0,47-1,40	0,451	1,15	0,87-1,53	0,327	1,02	0,87-1,18	0,849	1,32	0,73-2,40	0,363
Teleangiektasie <sup>1</sup>	<b>MD</b>	0,83	0,64-1,01	0,067	0,91	0,81-1,01	0,069	0,95	0,90-1,01	0,082	0,94	0,73-1,15	0,572
Erschlaffung <sup>1</sup>	<b>MD</b>	1,03	0,98-1,09	0,270	1,00	0,97-1,03	0,913	1,00	0,99-1,02	0,744	1,00	0,94-1,06	0,955

MQ: Mittelwertsquotient; MD: Mittelwertsdifferenz; OR: Odds Ratio; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall, p: p-Wert

<sup>1</sup>: adjustiert für: sensitiver Hauttyp, jemals Sonnenbrände, jemals Solarien benutzt, jemals Zigaretten geraucht, Heizung mit fossilen Brennstoffen

<sup>2</sup>: adjustiert für: BMI, jemals Hormonersatztherapie (HET), sensitiver Hauttyp, jemals Sonnenbrände, jemals Solarien benutzt, jemals Zigaretten geraucht, Heizung mit fossilen Brennstoffen

Tabelle 21: SALIA-Studie: Weiteren Einflussfaktoren auf die Hautalterung gegenseitig adjustiert und adjustiert für Alter und „Wohnung ≤ 100m von einer verkehrsreichen Straße“ (Body Mass Index (BMI) und jemals Hormonersatztherapie (HET) wurden nur für Falten berücksichtigt; signifikante Assoziationen mit einem p-Wert < 0,05 sind fett gedruckt)

Symptome:		BMI (pro kg/m <sup>2</sup> )	jemals HET	sensitiver Hauttyp	jemals Sonnenbrände	jemals Solarien benutzt	jemals Zigaretten geraucht	Heizen mit fossilen Brennstoffen
<b>Pigmentflecke:</b>								
auf der Stirn	MQ (95%-KI)	-	-	<b>0,72 (0,56-0,92)**</b>	<b>1,42 (1,10-1,84)**</b>	<b>1,52 (1,05-2,20)*</b>	0,92 (0,66-1,27)	0,92 (0,63-1,33)
auf der Wange	MQ (95%-KI)	-	-	<b>0,69 (0,55-0,86)**</b>	<b>1,38 (1,09-1,74)**</b>	1,35 (0,97-1,89)	0,91 (0,68-1,22)	0,99 (0,71-1,39)
auf dem Arm	MQ (95%-KI)	-	-	1,01 (0,79-1,29)	<b>1,44 (1,13-1,85)**</b>	1,35 (0,94-1,93)	0,94 (0,69-1,29)	1,10 (0,77-1,57)
auf der Hand	MQ (95%-KI)	-	-	0,95 (0,73-1,24)	<b>1,33 (1,02-1,75)*</b>	1,45 (0,98-2,15) <sup>(*)</sup>	1,15 (0,81-1,61)	1,03 (0,70-1,53)
<b>Falten:</b>								
auf der Stirn	MD (95%-KI)	0,99 (0,99-1,00)	<b>0,93 (0,86-1,01)<sup>(*)</sup></b>	0,94 (0,87-1,01)	0,96 (0,89-1,04)	1,02 (0,92-1,13)	0,93 (0,85-1,03)	0,97 (0,87-1,08)
in der Krähenfußzone	MD (95%-KI)	1,00 (0,99-1,01)	0,97 (0,92-1,03)	0,96 (0,91-1,02)	0,99 (0,94-1,05)	1,04 (0,96-1,12)	0,96 (0,89-1,03)	1,01 (0,93-1,09)
unter den Augen	MD (95%-KI)	1,00 (1,00-1,01)	<b>0,93 (0,88-0,98)**</b>	<b>0,95 (0,90-1,00)*</b>	1,01 (0,96-1,06)	1,02 (0,95-1,09)	0,97 (0,90-1,03)	1,03 (0,96-1,10)
über den Lippen	MD (95%-KI)	1,00 (0,99-1,00)	<b>0,95 (0,90-1,01)<sup>(*)</sup></b>	<b>0,95 (0,89-1,00)*</b>	0,99 (0,94-1,04)	1,03 (0,95-1,11)	<b>1,13 (1,07-1,20)**</b>	1,00 (0,92-1,08)
nasolabial	MD (95%-KI)	1,00 (0,99-1,00) <sup>(*)</sup>	<b>0,97 (0,93-1,00)*</b>	0,97 (0,94-1,01)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,95-1,04)	1,04 (1,00-1,08) <sup>(*)</sup>	0,98 (0,93-1,03)
<b>weitere Symptome:</b>								
solare Elastose	OR (95%-KI)	-	-	<b>0,62 (0,41-0,95)*</b>	1,09 (0,70-1,67)	1,45 (0,79-2,66)	<b>2,11 (1,24-3,58)**</b>	1,05 (0,57-1,95)
Teleangiektasie	MD (95%-KI)	-	-	1,12 (0,98-1,27) <sup>(*)</sup>	0,95 (0,81-1,10)	0,95 (0,74-1,16)	<b>1,26 (1,07-1,45)**</b>	0,98 (0,76-1,19)
Erschlaffung	MD (95%-KI)	-	-	1,00 (0,96-1,05)	0,99 (0,95-1,04)	1,00 (0,93-1,06)	<b>1,06 (1,00-1,11)*</b>	0,99 (0,92-1,05)

MQ (95%-KI): Mittelwertsquotient (95%-Konfidenzintervall); MD (95%-KI): Mittelwertsdifferenz (95%-Konfidenzintervall); OR (95%-KI): Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall), <sup>(\*)</sup>: p<0,1; \* : p<0,05; \*\*: p<0,001

Ein Anstieg der Russpartikel, der Partikel aus dem Straßenverkehr sowie der PM<sub>10</sub> Belastung war signifikant positiv mit den Hautalterungssymptomen Pigmentflecken auf der Stirn und auf der Wange sowie der Nasolabialfalte assoziiert (Tab. 20).

Weiterhin zeigte sich, dass eine UV-Exposition (jemals Sonnenbrände bis zum 21. Lebensjahr, jemals Solarien benutzt) mit mehr Pigmentflecken im Gesicht und auf Arm und Hand assoziiert war. Lippenfalten waren um 1,13-mal stärker, Teleangiektasie um 1,26-mal stärker und die Erschlaffung des Gesichtes um 1,06-mal stärker bei Raucher als bei Nichtrauchern ausgeprägt. Probanden, die jemals geraucht hatten, hatten auch 2,11-mal eher die Chance solare Elastose zu haben als Nichtraucher. Ein sensitiver Hauttyp war signifikant positiv mit dem Hautalterungssymptom Teleangiektasie assoziiert, während andere Hautalterungssymptome wie Pigmentflecken Falten und Elastose negativ mit sensitiver Haut assoziiert waren.

### **Rolle von genetischen Varianten bei der Hautalterung**

#### *Assoziationen der untersuchten SNPs mit Pigmentflecken und Falten bei älteren deutschen Frauen*

Hier wurden ebenfalls wie bei der JAGE-Studie zunächst der Einfluss von verschiedenen SNPs aus Kandidatengenomen des Kollagenmetabolismus auf Falten sowie der Einfluss von SNPs aus Kandidatengenomen der Melaninsynthese auf Pigmentflecken analysiert. Die Assoziationen wurden adjustiert für: „Alter“, „sensitiver Hauttyp“, „jemals Sonnenbrände in der Kindheit“, „jemals ein Solarium benutzt“, „jemals Zigaretten geraucht“ und „Russ“ und bei der Analyse der Falten noch zusätzlich für „BMI“ und „jemals Hormonersatztherapie (HET)“.

In Tabelle 22 ist die Assoziation der genetischen Marker des Kollagenmetabolismus mit Falten dargestellt und in Tabelle 23 entsprechend die Assoziationen der genetischen Marker der Melaninsynthese mit Pigmentflecken. Die Assoziationen sind für die einzelnen Genotypen dargestellt. Wenn ein Genotyp nur sehr schwach oder gar nicht besetzt war, konnte hierfür die Assoziation nicht berechnet werden.



**Tabelle 22: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenens des Kollagenmetabolismus und von weiteren strukturbildenden Proteinen mit Falten im Gesicht adjustiert für weitere Einflussfaktoren (signifikante Assoziationen mit einem p-Wert < 0,1 sind fett gedruckt)**

Gen und SNPs:		Falten:	auf der Stirn	in der „Krähenfußzone“	unter den Augen	über der Lippe	nasolabial
<b>COL1A1:</b>							
rs1800012 (n=373)	GG	MD (95%-KI)	0,93 (0,73-1,14)	1,05 (0,90-1,21)	<b>0,87</b> <b>(0,73-1,01)<sup>(*)</sup></b>	1,09 (0,94-1,24)	0,99 (0,90-1,08)
	GT	MD (95%-KI)	0,91 (0,70-1,12)	1,06 (0,90-1,22)	0,89 (0,75-1,03)	1,13 (0,98-1,28)	1,01 (0,92-1,10)
	TT	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-
rs1107946	GT	mehr als 5% Missings					
<b>COL1A2:</b>							
rs42524 (n=374)	CC	MD (95%-KI)	0,95 (0,75-1,15)	0,88 (0,73-1,04)	0,92 (0,78-1,06)	0,96 (0,82-1,11)	0,94 (0,85-1,03)
	CG	MD (95%-KI)	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,95-1,07)	1,00 (0,95-1,05)	1,00 (0,95-1,06)	0,98 (0,95-1,01)
	GG	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-
<b>MMP-1:</b>							
rs1799750 (n=377)	DelDel	MD (95%-KI)	<b>0,89</b> <b>(0,79-1,00)*</b>	0,95 (0,87-1,03)	0,96 (0,89-1,03)	1,00 (0,92-1,08)	0,96 (0,92-1,01)
	DelG	MD (95%-KI)	0,95 (0,85-1,05)	1,00 (0,92-1,08)	1,03 (0,96-1,10)	0,98 (0,91-1,06)	0,99 (0,94-1,03)
	GG	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-
<b>TIMP-1:</b>							
rs4898 (n=373)	CC	MD (95%-KI)	1,03 (0,93-1,13)	1,04 (0,97-1,12)	0,99 (0,92-1,06)	0,99 (0,91-1,06)	1,02 (0,97-1,06)
	CT	MD (95%-KI)	1,05 (0,96-1,14)	1,02 (0,96-1,09)	1,01 (0,95-1,07)	1,02 (0,96-1,08)	1,02 (0,98-1,06)
	TT	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-
rs11551797	CC	SNP ist homozygot CC					
rs2070584 (n=373)	GG	MD (95%-KI)	1,02 (0,92-1,12)	1,05 (0,97-1,12)	0,99 (0,92-1,06)	0,96 (0,89-1,03)	1,01 (0,97-1,06)
	GT	MD (95%-KI)	1,06 (0,98-1,15)	1,03 (0,97-1,10)	1,01 (0,95-1,07)	1,00 (0,94-1,06)	1,03 (0,99-1,07)
	TT	MD (95%-KI)	-	-	-	-	-
<b>FLG:</b>							
rs11584340	CT	HWE nicht erfüllt					
<b>ELN:</b>							
rs2071307	AG	HWE nicht erfüllt					

MD (95%-KI): Mittelwertsdifferenz (95%-Konfidenzintervall); (\*): p<0,1; \*: p<0,05; \*\*: p<0,001

HWE: Hardy-Weinberg-Equilibrium

Tabelle 23: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenenen der Melaninsynthese mit Pigmentflecken adjustiert für weitere Einflussfaktoren (signifikante Assoziationen mit einem p-Wert < 0,1 sind fett gedruckt)

Gen und SNPs:		Pigmentflecken:	auf der Stirn	auf der Wange	auf dem Arm	auf der Hand
<b>MC1R:</b>						
rs1805005 (n=369)	GG	MQ (95%-KI)	0,97 (0,70-1,33)	1,09 (0,81-1,45)	1,00 (0,73-1,36)	<b>0,67</b> <b>(0,48-0,93)*</b>
	GT	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
rs1805006 (n=373)	CC	MQ (95%-KI)	0,61 (0,25-1,45)	0,80 (0,36-1,77)	<b>0,46</b> <b>(0,20-1,06)(*)</b>	1,15 (0,46-2,89)
	CA	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
rs1110400 (n=377)	CT	MQ (95%-KI)	<b>3,15</b> <b>(1,14-8,70)*</b>	<b>2,24</b> <b>(0,90-5,62)(*)</b>	2,06 (0,77-5,46)	1,58 (0,54-4,56)
	TT	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
rs2228479	AG	mehr als 5% Missings				
<b>TYR:</b>						
rs1126809	AG	HWE nicht erfüllt				
rs1393350 (n=373)	AA	MQ (95%-KI)	1,30 (0,69-2,46)	0,92 (0,51-1,64)	1,16 (0,63-2,14)	0,72 (0,37-1,40)
	AG	MQ (95%-KI)	0,98 (0,75-1,28)	1,17 (0,92-1,49)	<b>1,27</b> <b>(0,99-1,64)(*)</b>	1,14 (0,86-1,50)
	GG	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
<b>TYRP-1:</b>						
rs1408799 (n=373)	CC	MQ (95%-KI)	1,22 (0,75-1,98)	<b>1,51</b> <b>(0,98-2,34)(*)</b>	0,86 (0,54-1,38)	1,05 (0,63-1,76)
	CT	MQ (95%-KI)	1,16 (0,71-1,89)	1,31 (0,84-2,06)	0,91 (0,56-1,48)	1,17 (0,69-1,98)
	TT	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
<b>TPCN-2:</b>						
rs35264875 (n=369)	AA	MQ (95%-KI)	<b>0,46</b> <b>(0,20-1,06)(*)</b>	0,83 (0,39-1,78)	0,91 (0,41-2,01)	0,89 (0,37-2,13)
	AT	MQ (95%-KI)	<b>0,41</b> <b>(0,17-0,96)*</b>	0,80 (0,37-1,73)	0,79 (0,35-1,79)	0,83 (0,34-2,02)
	TT	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
rs3829241 (n=368)	AA	MQ (95%-KI)	0,95 (0,86-1,14)	0,80 (0,56-1,15)	0,93 (0,63-1,35)	0,97 (0,64-1,46)
	AG	MQ (95%-KI)	0,86 (0,64-1,14)	1,01 (0,78-1,30)	0,83 (0,63-1,09)	0,99 (0,73-1,33)
	GG	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
<b>P:</b>						
rs1800407 (n=377)	AG	MQ (95%-KI)	1,07 (0,66-1,75)	1,10 (0,71-1,70)	1,17 (0,73-1,86)	0,95 (0,57-1,59)
	GG	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
rs1800414	AA	SNP ist homozygot AA				
rs7495174 (n=377)	TT	MQ (95%-KI)	1,40 (0,92-2,12)	<b>1,58</b> <b>(1,08-2,30)*</b>	<b>1,49</b> <b>(1,00-2,23)*</b>	1,20 (0,77-1,86)
	TC	MQ (95%-KI)	-	-	-	-

MQ (95%-KI): Mittelwertsquotient (95%-Konfidenzintervall); (\*): p<0,1; \*: p<0,05; \*\*: p<0,001

HWE: Hardy-Weinberg-Equilibrium

Fortsetzung von Tabelle 23

Gen und SNP:		Pigmentflecken:	auf der Stirn	auf der Wange	auf dem Arm	auf der Hand
<b>ASIP</b>						
rs1015362 (n=376)	CC	MQ (95%-KI)	1,03 (0,65-1,61)	0,90 (0,60-1,35)	1,06 (0,69-1,64)	1,08 (0,68-1,74)
	CT	MQ (95%-KI)	1,01 (0,63-1,60)	0,93 (0,61-1,41)	1,16 (0,74-1,81)	1,14 (0,70-1,84)
	TT	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
rs4911414 (n=377)	GG	MQ (95%-KI)	0,94 (0,63-1,39)	0,83 (0,58-1,18)	0,84 (0,57-1,21)	0,99 (0,66-1,48)
	GT	MQ (95%-KI)	0,86 (0,58-1,28)	0,79 (0,56-1,13)	<b>0,71</b> <b>(0,49-1,03)<sup>(*)</sup></b>	0,90 (0,60-1,35)
	TT	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
rs6058017 (n=377)	AA	MQ (95%-KI)	0,74 (0,30-1,83)	0,57 (0,25-1,29)	1,79 (0,75-4,28)	1,12 (0,43-2,89)
	AG	MQ (95%-KI)	0,68 (0,27-1,75)	<b>0,47</b> <b>(0,20-1,10)<sup>(*)</sup></b>	1,85 (0,76-4,54)	1,01 (0,38-2,68)
	GG	MQ (95%-KI)	-	-	-	-
<b>AIM-1:</b>						
rs26722 (n=373)	GG	MQ (95%-KI)	1,23 (0,40-3,73)	1,20 (0,44-3,31)	<b>0,41</b> <b>(0,14-1,18)<sup>(*)</sup></b>	<b>0,34</b> <b>(0,10-1,08)<sup>(*)</sup></b>
	GA	MQ (95%-KI)	-	-	-	-

MQ (95%-KI): Mittelwertsquotient (95%-Konfidenzintervall); (\*): p<0,1; \*: p<0,05; \*\*: p<0,001

Hinsichtlich des Einfluss von genetischen Markern des Kollagenmetabolismus auf die Faltenausprägung war die GG-Variante des SNPs rs1800012 (COL1A1) signifikant negativ mit Falten unter den Augen assoziiert. Die DelDel-Variante des SNPs rs1799750 des MMP-1-Gens war signifikant negativ mit Falten auf der Stirn assoziiert. Der SNP rs2070584 zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Faltenbildung. Hier hing die GT-Variante von rs2070584 mit signifikant verstärkten Nasolabialfalten zusammen.

Bezüglich der Assoziationen der SNPs aus Kandidatengenen des Melaninmetabolismus auf die Pigmentfleckenbildung war die GG-Variante des MC1R-SNPs rs1805005 signifikant negativ mit Pigmentflecken auf der Hand assoziiert. Ebenfalls war die CC-Variante des SNPs rs1805006 im selben Gen signifikant negativ mit Pigmentflecken auf dem Arm assoziiert. Weiterhin war die CT-Variante des MC1R-SNPs rs1110400 signifikant positiv mit Pigmentflecken im Gesicht assoziiert. Die AG-Variante von rs1393350 (TYR) trat im Zusammenhang mit signifikant mehr Pigmentflecken auf dem Arm auf. Die CC-Variante des TYRP-1 SNPs rs1408799 war mit signifikant mehr Pigmentflecken auf der Wange assoziiert. Die AA- sowie die AT-Variante von rs35264875 waren beide mit signifikant weniger Pigmentflecken auf der Stirn assoziiert. Der SNP rs7495174 des P-Gens zeigte

ebenfalls einen Zusammenhang mit Pigmentflecken. Hier trat die TT-Variante im Zusammenhang mit mehr Pigmentflecken auf der Wange und auf dem Arm auf. Die GT-Variante des ASIP-SNPs rs4911414 sowie die AG-Variante des ASIP-SNPs rs6058017 waren mit weniger Pigmentflecken assoziiert, einmal mit weniger Pigmentflecken auf dem Arm und einmal mit weniger Pigmentflecken auf den Wangen. Die GG-Variante des AIM-1 SNPs rs26722 war mit weniger Pigmentflecken auf Hand und Arm assoziiert.

#### *Gen-Umwelt-Interaktionen bei der Hautalterung von älteren deutschen Frauen*

In einem nächsten Schritt wurden nun Gen-Umwelt-Interaktionen getestet. Es wurde schon gezeigt, dass Umweltfaktoren einen signifikanten Einfluss auf Hautalterungssymptome des SALIA-Studienkollektivs hatten (Kap. 3.2.2). Für diese signifikanten Einflüsse wird nun weiterhin untersucht, ob es genetische Suszeptibilitäten gibt, die die umwelt-induzierte Hautalterung beeinflussen. Es wurde getestet, ob Varianten von Gene der DNS-Reparatur sowie Gene, die für antioxidative Enzyme kodieren, unterschiedlich empfänglich für die UV-induzierte Hautalterung sind. Bei der durch Zigarettenrauch und der durch Luftverschmutzung induzierten Hautalterung wurden zusätzlich noch Varianten von Genen des Fremdstoffmetabolismus hinsichtlich ihrer Suszeptibilität getestet. Die Gen-Umwelt-Interaktion konnte in der SALIA-Studie adjustiert für weitere Einflussfaktoren der Hautalterung getestet werden. In Tabelle 24 sind die Gen-Umwelt-Interaktionen dargestellt. Zur Vergleichbarkeit mit der JAGE-Studie sind zusätzlich auch die Gen-Umwelt-Interaktionen dargestellt, die sich in der JAGE-Studie als signifikant erwiesen nicht aber in der SALIA-Studie. Da in der JAGE-Studie auch der genetische Polymorphismus rs13181 im XPD-Gen in Interaktion mit einer UV-Exposition eine signifikanten Assoziation mit Pigmentflecken zeigte, wurde dieser genetische Polymorphismus ebenfalls in der SALIA-Studie auf seine Auswirkung auf die Pigmentfleckenbildung in Interaktion mit einer UV-Exposition getestet, obwohl dieser SNP mehr als 5% fehlgeschlagene Messungen bei der Genotypisierung aufwies und eigentlich für weitere Analysen ausgeschlossen wurden.

Tabelle 24: SALIA-Studie: Gen-Umwelt-Interaktionen

A) Genetische Suszeptibilitäten für UV-induzierte Hautalterung (hier: jemals Solarien benutzt):

Pigmentflecken:			auf der Stirn				auf der Wange				auf dem Handrücken			
Gen	SNP	Genotyp	MQ	95%-KI	p	p <sub>int</sub>	MQ	95%-KI	p	p <sub>int</sub>	MQ	95%-KI	p	p <sub>int</sub>
XPD	rs13181	GG	2,47	0,78-7,81	0,122	0,053	2,10	0,73-5,99	0,165	0,196	1,44	0,43-4,82	0,556	0,510
		GT	2,68	1,54-4,65	0,000	0,006	1,87	1,13-3,10	0,014	0,086	2,26	1,28-3,98	0,005	0,042
		TT	0,95	0,54-1,66	0,846		0,91	0,55-1,52	0,726		0,95	0,53-1,70	0,860	
	rs1799793	AA	2,75	0,99-7,65	0,052	0,099	0,47	0,19-1,19	0,109	0,281	3,04	0,98-9,39	0,052	0,099
		AG	2,42	1,30-4,52	0,005	0,059	0,70	0,40-1,23	0,210	0,753	1,73	0,90-3,30	0,097	0,059
		GG	1,10	0,65-1,87	0,709		0,78	0,49-1,26	0,316		1,02	0,59-1,76	0,945	
XRCC3	rs861539	CC	0,43	0,23-0,78	0,006	0,840	0,61	0,36-1,06	0,080	0,796	0,80	0,43-1,49	0,479	0,231
		CT	1,02	0,57-1,82	0,941	0,115	0,97	0,58-1,64	0,912	0,180	0,82	0,45-1,51	0,525	0,185
		TT	0,47	0,21-1,07	0,072		0,54	0,26-1,13	0,103		0,41	0,18-0,97	0,042	
ERCC6	rs4252160	AA	0,66	0,35-1,24	0,196	0,970	0,92	0,52-1,64	0,784	0,770	0,76	0,40-1,47	0,420	0,437
		AT	0,60	0,36-1,01	0,053	0,890	0,59	0,37-0,94	0,026	0,641	0,75	0,44-1,29	0,292	0,412
		TT	0,62	0,22-1,78	0,377		0,72	0,28-1,88	0,507		0,41	0,12-1,34	0,138	
	rs3793784	CC	0,62	0,35-1,11	0,106	0,803	0,82	0,49-1,39	0,456	0,950	0,80	0,44-1,45	0,451	0,519
		CG	0,62	0,36-1,08	0,090	0,848	0,61	0,37-1,01	0,055	0,601	0,72	0,41-1,27	0,258	0,578
		GG	0,67	0,23-1,95	0,460		0,79	0,30-2,07	0,628		0,47	0,14-1,52	0,205	

MQ: Mittelwertsquotient, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; p: p-Wert der Assoziation der genetischen Subgruppe mit dem Hautalterungssymptom; p<sub>int</sub>: p-Wert des Interaktionstests

B) Genetische Suszeptibilitäten für Zigarettenrauch-induzierte Pigmentfleckenbildung (hier: jemals Zigaretten geraucht):

Pigmentflecken:			auf der Stirn				auf der Wange				auf dem Handrücken			
Gen	SNP	Genotyp	MQ	95%-KI	p	p <sub>int</sub>	MQ	95%-KI	p	p <sub>int</sub>	MQ	95%-KI	p	p <sub>int</sub>
XPC	rs2228001	GG	0,99	0,42-2,35	0,991	0,646	1,32	0,60-2,87	0,489	0,852	0,65	0,26-1,59	0,344	0,365
		GT	1,03	0,65-1,61	0,909	0,632	0,97	0,64-1,46	0,866	0,285	0,77	0,48-1,24	0,276	0,425
		TT	1,21	0,67-2,20	0,530		1,37	0,80-2,37	0,249		1,05	0,56-1,95	0,885	

MQ: Mittelwertsquotient, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; p: p-Wert der Assoziation der genetischen Subgruppe mit dem Hautalterungssymptom; p<sub>int</sub>: p-Wert des Interaktionstests

Falten:			über der Lippe				nasolabial			
Gen	SNP	Genotyp	MD	95%-KI	p	p <sub>int</sub>	MD	95%-KI	p	p <sub>int</sub>
XPC	rs2228001	GG	<b>1,18</b>	<b>1,01-1,36</b>	<b>0,041</b>	<b>0,075</b>	0,98	0,87-1,09	0,757	0,694
		GT	<b>1,17</b>	<b>1,08-1,26</b>	<b>0,000</b>	<b>0,023</b>	0,94	0,89-1,00	0,062	0,241
		TT	<b>0,99</b>	<b>0,87-1,12</b>	<b>0,918</b>		1,00	0,95-1,01	0,959	
XPD	rs238406	AA	0,85	0,71-1,00	0,043	0,521	0,97	0,89-1,06	0,546	0,541
		AC	0,90	0,78-1,01	0,073	0,865	0,93	0,86-1,00	0,039	0,130
		CC	0,91	0,80-1,03	0,128		1,01	0,94-1,08	0,860	
XRCC3	rs861539	CC	0,90	0,80-1,01	0,089	0,730	0,95	0,89-1,02	0,186	0,978
		CT	0,85	0,74-0,96	0,005	0,365	0,99	0,92-1,05	0,733	0,576
		TT	0,93	0,77-1,09	0,389		0,94	0,84-1,04	0,248	
GSTP1	rs1695	AA	<b>1,13</b>	<b>1,03-1,24</b>	<b>0,011</b>	<b>0,569</b>	0,93	0,86-0,99	0,026	0,113
		AG	<b>1,09</b>	<b>0,99-1,19</b>	<b>0,082</b>	<b>0,081</b>	0,99	0,93-1,06	0,850	0,529
		GG	<b>1,01</b>	<b>0,79-1,23</b>	<b>0,910</b>		1,05	0,91-1,18	0,504	

MD: Mittelwertsdifferenz, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; p: p-Wert der Assoziation der genetischen Subgruppe mit dem Hautalterungssymptom; p<sub>int</sub>: p-Wert des Interaktionstests

## C) Genetische Suszeptibilitäten für durch Luftverschmutzung-induzierte Hautalterung (hier: Russ)

Pigmentflecken:			auf der Stirn				auf der Wange				auf dem Handrücken			
Gen	SNP	Nukleotide	MQ	95%-KI	p	p <sub>int</sub>	MQ	95%-KI	p	p <sub>int</sub>	MQ	95%-KI	p	p <sub>int</sub>
XPC	rs2228001	GG	2,16	0,89-5,25	0,087	0,377	<b>2,32</b>	<b>1,04-5,17</b>	<b>0,040</b>	<b>0,064</b>	2,28	0,90-5,76	0,080	0,309
		GT	1,09	0,64-1,88	0,746	0,563	<b>1,54</b>	<b>0,94-2,52</b>	<b>0,084</b>	<b>0,167</b>	0,86	0,49-1,52	0,604	0,292
		TT	1,36	0,82-2,26	0,228		<b>0,96</b>	<b>0,61-1,51</b>	<b>0,855</b>		1,31	0,77-2,22	0,318	
ERCC6	rs4252160	AA	1,83	0,92-3,63	0,082	0,102	<b>1,68</b>	<b>0,95-3,13</b>	<b>0,100</b>	<b>0,056</b>	1,16	0,57-2,39	0,679	0,458
		AT	1,41	0,88-2,24	0,148	0,193	<b>1,49</b>	<b>0,98-2,27</b>	<b>0,061</b>	<b>0,056</b>	1,11	0,68-1,81	0,673	0,337
		TT	0,79	0,38-1,64	0,526		<b>0,63</b>	<b>0,36-1,34</b>	<b>0,271</b>		0,98	0,80-3,76	0,159	
	rs3793784	CC	1,78	0,90-3,50	0,096	0,131	<b>1,72</b>	<b>0,93-3,13</b>	<b>0,081</b>	<b>0,037</b>	1,05	0,52-2,11	0,897	0,372
		CG	1,40	0,88-2,21	0,150	0,227	<b>1,50</b>	<b>1,00-2,27</b>	<b>0,051</b>	<b>0,039</b>	1,30	0,81-2,08	0,280	0,566
		GG	0,80	0,37-1,74	0,570		<b>0,64</b>	<b>0,32-1,28</b>	<b>0,203</b>		1,70	0,76-3,80	0,191	
CYP1B1	rs1056836	CC	1,53	0,83-2,83	0,168	0,851	<b>1,82</b>	<b>1,04-3,18</b>	<b>0,034</b>	<b>0,099</b>	0,97	0,51-1,85	0,926	0,866
		CG	1,13	0,69-1,85	0,623	0,637	<b>1,23</b>	<b>0,78-1,92</b>	<b>0,370</b>	<b>0,409</b>	1,48	0,88-2,49	0,135	0,480
		GG	1,40	0,67-2,92	0,366		<b>0,87</b>	<b>0,45-1,70</b>	<b>0,688</b>		1,06	0,49-2,30	0,887	

MQ: Mittelwertsquotient, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; p: p-Wert der Assoziation der genetischen Subgruppe mit dem Hautalterungssymptom; p<sub>int</sub>: p-Wert des Interaktionstests

Fortsetzung von Tabelle 24 (C)

Gen	SNP	Falten:	über der Lippe				nasolabial			
		Nukleotide	MD	95%-KI	p	p <sub>int</sub>	MD	95%-KI	p	p <sub>int</sub>
XPC	rs2228001	GG	0,95	0,77-1,14	0,619	0,320	<b>0,93</b>	<b>0,82-1,04</b>	<b>0,228</b>	<b>0,019</b>
		GT	1,04	0,93-1,15	0,488	0,770	<b>1,07</b>	<b>1,00-1,14</b>	<b>0,055</b>	<b>0,659</b>
		TT	1,06	0,96-1,17	0,240		<b>1,09</b>	<b>1,02-1,15</b>	<b>0,007</b>	
XPD	rs238406	AA	1,11	0,96-1,27	0,157	0,227	<b>0,97</b>	<b>0,87-1,06</b>	<b>0,502</b>	<b>0,043</b>
		AC	1,04	0,95-1,14	0,390	0,500	<b>1,06</b>	<b>1,00-1,12</b>	<b>0,039</b>	<b>0,468</b>
		CC	0,99	0,85-1,12	0,831		<b>1,10</b>	<b>1,02-1,18</b>	<b>0,016</b>	
AHR	rs17779352	CT	1,13	0,97-1,29	0,120	0,247	<b>1,13</b>	<b>1,03-1,23</b>	<b>0,008</b>	<b>0,094</b>
		TT	1,02	0,94-1,10	0,595		<b>1,04</b>	<b>0,99-1,09</b>	<b>0,120</b>	

MD: Mittelwertsdifferenz, 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; p: p-Wert der Assoziation der genetischen Subgruppe mit dem Hautalterungssymptom; p<sub>int</sub>: p-Wert des Interaktionstests



Die GT- und GG-Variante des SNPs rs13181 sowie die AG- und die AA-Variante des SNPs rs1799793 des XPD-Gens waren empfänglicher für die durch UV-Strahlung induzierten Pigmentflecken auf der Stirn, auf der Wange und auf dem Handrücken. Hinsichtlich des durch Zigarettenrauch induzierten Hautalterungssymptom Falten auf der Lippe zeigten sich die GT- und GG-Variante des SNPs rs2228001 (XPC) suszeptibler sowie die AG- und AA-Varianten des SNPs rs1695 (GSTP1).

Vor allem die Russkonzentration war mit den Hautalterungssymptomen Pigmentflecken auf der Stirn und auf der Wange sowie mit einer verstärkten Nasolabialfalte assoziiert. Daher wurde bei der Testung auf genetische Suszeptibilitäten für eine durch Luftverschmutzung induzierte Hautalterung die Interaktion mit Russ gewählt. Hier war die GG-Variante von rs2228001 (XPC) suzeptibler für Pigmentflecken auf der Wange, allerdings die GT- und TT-Variante dieses SNPs zeigten sich empfänglicher für die Bildung einer ausgeprägten Nasolabialfalte. Darüber hinaus waren die AA- und AT-Genotypen des SNPs rs4252160 im ERCC6-Gen sowie die CC- und CG-Genotypen im SNP rs3793784 im selben Gen und die CC-Variante des SNPs rs1056836 im CYP1B1-Gen ebenfalls empfänglicher für eine durch Russ induzierte Pigmentfleckenbildung auf den Wangen. Hinsichtlich einer durch Luftverschmutzung induzierten Nasolabialfalte zeigten sich die AC- und CC-Genotypen von rs238406 (XPD) und der CC-Genotyp des AHR-SNPs rs17779352 empfänglicher.

### **3.3 Erklärung des ethnischen Unterschieds in der Hautalterung**

#### **3.3.1 Hautfarbe**

Japanerinnen wiesen einen geringfügig dunkleren Hautton auf. Die Hauthelligkeit spielte allerdings keine große Rolle bei der Hautalterung. Es zeigte sich sogar bei den Japanerinnen, dass ein hellerer Hautton eher protektiv für eine Hautalterung war. Somit stellt die Hautfarbe, in der Art wie sie in der JAGE-Studie gemessen wurde, keinen erklärenden Faktor für die ethnisch unterschiedliche Hautalterung dar und wurde in der SALIA-Studie auch nicht weiter untersucht.

#### **3.3.2 Umweltfaktoren**

Weiterhin wurde der Einfluss von Umweltfaktoren insbesondere einer UV- und Feinstaubexposition auf die Hautalterung untersucht. Eine UV-Exposition war bei den deutschen Frauen der JAGE-Studie sowie bei den älteren deutschen Frauen der SALIA-Studie signifikant mit mehr Pigmentflecken im Gesicht assoziiert. Eine Solarienbenutzung zeigte darüber hinaus sowohl in der JAGE-Studie wie auch in der

SALIA-Studie eine positive Assoziation mit Falten, allerdings war diese nicht signifikant. Da die Japanerinnen in der JAGE-Studie noch nie ein Solarium benutzt hatten, wurde nun getestet, ob eine Solarienbenutzung teilweise den ethnischen Unterschied in der Hautalterung erklären konnte. Eine Solarienbenutzung war bei den deutschen Frauen der JAGE-Studie vor allem mit mehr Falten auf der Stirn und über der Oberlippe assoziiert. Es wurde nun getestet welcher Anteil des ethnischen Unterschieds bei den Stirnfalten sowie bei den Falten auf der Oberlippe durch die Solarienbenutzung erklärt werden konnte. Hierzu wurde zunächst der berechnete Unterschied bei diesen Falten unter Einschluss der Solarienbenutzer berechnet. Darauf wurde der ethnische Unterschied unter Ausschluss der deutschen Frauen, die mehr als 2 Jahre ein Solarium benutzt hatten, berechnet. Der berechnete Unterschied bei den Falten unter Einschluss der Solarienbenutzer wurde als 100% ethnischer Unterschied definiert. Unter Ausschluss der Solarienbenutzer war der ethnische Unterschied etwas geringer als mit Solarienbenutzer. Es wurde nun berechnet, welchen Anteil der Ausschluss der Solarienbenutzer vom gesamten ethnischen Unterschied (100%) erklärt. Der ethnische Unterschied in der Faltenbildung zwischen den deutschen Frauen und den japanischen Frauen aus Düsseldorf konnte demnach zu 5,5% hinsichtlich der Stirnfalten und zu 4,5% hinsichtlich der Falten auf der Oberlippe durch eine Solarienbenutzung erklärt werden. Beim Vergleich der deutschen Frauen mit den japanischen Frauen aus Nagoya konnten 13,0% des ethnischen Unterschieds bei den Stirnfalten und 8,7% des ethnischen Unterschieds bei den Falten auf der Oberlippe erklärt werden.

Eine Feinstaubbelastung durch den Verkehr war in beiden Studien mit mehr Pigmentflecken assoziiert. Hierbei erwiesen sich die japanischen Frauen aus Düsseldorf wesentlich empfindlicher gegenüber einer durch Feinstaub induzierten Pigmentfleckenbildung auf der Wange. Allerdings konnte dieser Effekt nicht bei den japanischen Frauen aus Nagoya bestätigt werden, so dass der Einfluss einer Feinstaubbelastung auf die Hautalterung von japanischen Frauen zunächst noch näher untersucht werden muss, bevor Aussagen über das erklärende Potential dieses Einflussfaktors gemacht werden können.

#### **3.3.3 Lebensstilfaktoren**

Jemalige Raucher wiesen bei den deutschen Frauen der JAGE-Studie sowie bei den älteren deutschen Frauen der SALIA-Studie mehr Falten auf der Oberlippe sowie stärker ausgeprägte Nasolabialfalten auf. Da die japanischen Frauen in der JAGE-Studie signifikant weniger häufig rauchten, wurde für das Zigarettenrauchen das erklärende Potential hinsichtlich der Falten auf der Oberlippe untersucht. Die Ausprägung der Nasolabialfalte war in beiden ethnischen Gruppen sehr ähnlich und

der ethnische Unterschied nur sehr gering. Daher wurde das erklärende Potential hinsichtlich des ethnischen Unterschieds bei der Nasolabialfalte nicht weiter untersucht. Der ethnische Unterschied hinsichtlich der Falten auf der Oberlippe zwischen den deutschen und japanischen Frauen aus Düsseldorf konnte durch den Einflussfaktor „jemals Rauchen“ und unter Ausschluss der deutschen Solarienbenutzer zu 14,9% und der zwischen deutschen und japanischen Frauen aus Nagoya zu 9,8% erklärt werden.

Außerdem hatten die deutschen Frauen in der JAGE-Studie wesentlich geringere Konzentrationen an Karotinoiden im Blut als die japanischen Frauen. Hierfür konnte kein Vergleich mit der SALIA-Studie durchgeführt werden, da die Messung der Karotinoide im Blut bei der SALIA-Studie nicht durchgeführt wurde. Allerdings war in der JAGE-Studie ein höherer Karotinoidgehalt signifikant mit weniger Falten unter den Augen und auf der Oberlippe assoziiert. Daher wurde das erklärende Potential für diese Falten untersucht. Der ethnische Unterschied zwischen deutschen und japanischen Frauen aus Düsseldorf konnte durch den Karotinoidgehalt zu 35,6% hinsichtlich der Augenfalten und zu 33,9% hinsichtlich der Falten auf der Oberlippe erklärt werden. Der ethnische Unterschied zwischen deutschen Frauen und japanischen Frauen aus Nagoya konnte hierdurch zu 43,1% bei den Augenfalten und zu 63,6% bei den Falten auf der Oberlippe erklärt werden. In diesem Modell wurden ebenfalls die Solarienbenutzer unter den deutschen Frauen ausgeschlossen.

### 3.3.4 Genetische Varianten und Gen-Umwelt-Interaktionen

Nahezu alle untersuchten genetischen Varianten wiesen signifikante Unterschiede in ihrer Genotypenverteilung zwischen deutschen und japanischen Frauen auf. Erstaunlich war, dass sich oft gegensätzliche Assoziationen beim Testen des Einflusses von genetischen Varianten des Kollagenmetabolismus und der Melaninsynthese auf die Hautalterung zwischen diesen beiden Populationen zeigten. Der Einfluss eines SNPs im Kollagenmetabolismus, nämlich der des SNPs rs1799750 im MMP-1-Gen, konnte sowohl bei den deutschen Frauen der JAGE-Studie wie auch bei den älteren deutschen Frauen der SALIA-Studie gefunden werden. Hier hatten der DelDel- bzw. der DelG-Genotyp einen protektiven Effekt gegenüber einer Faltenbildung. Diese Varianten waren allerdings im Gegensatz dazu mit mehr Falten bei den japanischen Frauen in der JAGE-Studie assoziiert. Dieser SNP kann somit nicht erklärend für den ethnischen Unterschied in der Hautalterung sein. Es fiel allerdings noch ein SNP in einem Gen der Melaninsynthese als möglicherweise relevant für den ethnischen Unterschied in der Hautalterung auf. Die GG-Variante des SNPs rs26722 im AIM-1-Gen war protektiv gegenüber einer Pigmentfleckenbildung in den japanischen Frauen der JAGE-Studie sowie in den

älteren deutschen Frauen der SALIA-Studie. Der Einfluss dieser Variante konnte in den deutschen Frauen der JAGE-Studie nicht näher untersucht werden, da dieser SNP hier nahezu homozygot GG vorlag. Da die Japanerinnen allerdings wesentlich häufiger die Variante trugen, die mit mehr Pigmentflecken assoziiert war als die deutschen Frauen, wurde hier nun hinsichtlich eines erklärenden Potentials für die ethnisch unterschiedliche Pigmentfleckenbildung untersucht. Die genetische Variante konnte 43,4% des ethnischen Unterschiedes bei den Pigmentflecken auf der Wange unter Ausschluss der deutschen Solarienbenutzer erklären.

Gen-Umwelt-Interaktionen konnten nur für die deutschen Frauen der JAGE-Studie untersucht werden. Bei den japanischen Frauen zeigten nur die japanischen Frauen aus Düsseldorf signifikante Assoziation zwischen Umweltfaktoren und Hautalterungssymptomen und dieses Studienkollektiv war zu klein um weiter Gen-Umwelt-Interaktionen zu analysieren.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der JAGE-Studie konnte das Hauptstudieninstrument zur Erfassung der Hautalterung, der Hautalterungsscore, validiert werden sowie frühere Studienergebnisse, die aufzeigten, dass es einen ethnischen Unterschied hinsichtlich der Manifestation von Hautalterungssymptomen gibt, bestätigt werden. Auch in unserer Studie zeigten japanische Frauen aus Nagoya sowie aus Düsseldorf ein früheres Eintreten von Pigmentflecken, vor allem auf den Wangen, während die deutschen Frauen aus Düsseldorf eine frühere Faltenbildung im Gesicht aufwiesen. Darüber hinaus konnten wir Einflussfaktoren der Hautalterung aufzeigen. Hierbei konnten wir den bekannten, schädigenden Einfluss einer UV-Exposition sowie des Zigarettenrauchens auf die Hautalterung von deutschen und japanischen Frauen bestätigen. Zusätzlich konnten wir allerdings noch zeigen, dass auch eine Luftverschmutzung eine Hautalterung induzieren kann. Des Weiteren konnten wir genetische Polymorphismen und Gen-Umwelt-Interaktionen, die Einfluss auf die Hautalterung ausüben, aufdecken.

Bisher wurden die Ursachen, die für den ethnischen Unterschied bei der Hautalterung von deutschen und japanischen Frauen verantwortlich sind, nicht näher untersucht. Wir konnten einige erklärende Faktoren für den ethnischen Unterschied aufdecken. Auf der einen Seite war eine weniger stark ausgeprägte Faltenbildung bei den Japanerinnen teilweise durch ihre geringere UV-Exposition, ihr Zigarettenrauchverhalten sowie vor allem durch ihren wesentlich höheren Gehalt an Karotinoiden im Blut erklärbar. Auf der anderen Seite konnte das verstärkte Auftreten von Pigmentflecken auf den Wangen bei Japanerinnen durch einen genetischen Polymorphismus im AIM-1 Gen zu einem großen Teil erklärt werden. Hier besaßen die Japanerinnen wesentlich häufiger die Variante, die mit mehr Pigmentflecken assoziiert war als die deutschen Frauen.

Mit der SALIA-Studie wurde noch ein weiteres Studienkollektiv bestehend aus älteren deutschen Frauen hinsichtlich des Einfluss von Umweltfaktoren insbesondere der Einfluss einer Luftverschmutzung auf die Hautalterung untersucht. Die Untersuchungen wurden in Abstimmung mit der JAGE-Studie durchgeführt, so dass hier die Ergebnisse direkt miteinander verglichen werden konnten. Da die Power der JAGE-Studie durch das relativ kleine Studienkollektiv gering war, diente die SALIA-Studie zur Bestätigung der Ergebnisse der JAGE-Studie. Viele Ergebnisse der JAGE-Studie konnten in der SALIA-Studie bestätigt werden. Hierzu zählte vor allem der

Einfluss einer Luftverschmutzung auf die Hautalterung, da der Schwerpunkt der SALIA-Studie die Untersuchung des Einfluss einer Luftverschmutzung auf die verschiedenen Organe war.

### **4.2 Diskussion des Studiendesigns und der Methoden**

Die JAGE-Studie wurde als Vorstudie konzipiert, auf dessen Ergebnissen eine größere Hauptstudie aufgebaut werden soll. Da in der Vorstudie nur ein recht kleines Studienkollektiv untersucht wurde, wurde die statistische Analyse auf die Haupteinflussfaktoren der Hautalterung beschränkt (bekannte Einflüsse: Alter, Hautfarbe, UV-Exposition, Zigarettenrauch; neue, zu untersuchende Einflüsse: Luftverschmutzung und genetische Marker). Bei der Analyse von Gen-Umwelt-Interaktionen wurde nur für Alter, den interessierenden Umweltfaktor und die genetische Subgruppe adjustiert, aber nicht für weitere Einflussfaktoren, da das Studienkollektiv hierfür zu klein war. Das könnte zu Verzerrungen bei den Ergebnissen führen. Jedoch trotz des kleinen Studienkollektivs konnten bereits bekannte Sachverhalte bestätigt werden sowie einige bisher unbekannte Zusammenhänge aufgedeckt werden.

Die Anwendbarkeit des Hauptinstruments, des Hautalterungsscores, wurde zunächst im Rahmen der JAGE-Studie zum einen durch den Vergleich einer unabhängigen Bewertung durch eine Dermatologin und zum anderen mit einem objektiven Verfahren validiert. Die Verteilung der Hautalterungssymptome, die mit dem Hautalterungsscore erfasst wurden, zeigte sowohl in der JAGE-Studie als auch in der SALIA-Studie zum größten Teil eine Normalverteilung auf. Hier fiel nur generell auf, dass bei der JAGE-Studie die Verteilung einiger Symptome stärker zu den niedrigen Graden hin verschoben war (Pigmentflecken auf Stirn, Arm und Hand) und bei der SALIA-Studie in Richtung der höheren Graden (Falten auf der Stirn und unter den Augen). In der JAGE-Studie wurden Frauen im Alter von 30 bis 70 Jahren untersucht und in der SALIA-Studie Frauen zwischen 70 und 80 Jahren. Somit war für die jüngeren Frauen in der JAGE-Studie die Abstufung in den niedrigen Graden zu grob, während für die Frauen in der SALIA-Studie in den Score noch stärkere Grade der Hautalterung aufgenommen werden müssten.

Wir konnten den schädigenden Einfluss von bekannten Umwelt- und Lebensstilfaktoren in der JAGE-Studie finden sowie auch mit der SALIA-Studie bestätigen. Eine UV-Exposition war mit mehr Pigmentflecken assoziiert. Allerdings fanden wir hierfür keinen signifikanten Zusammenhang mit einer Faltenbildung. Es ist bekannt, dass eine UV-Exposition zu verstärkter Hautalterung wie

Pigmentflecken und Falten führt (Yin *et al.*, 2001; Vierkötter *et al.*, 2009). Als Determinanten für eine UV-Exposition wurden die Fragebogendaten „jemals Sonnenbrände in der Kindheit“ und „jemals Solarien benutzt“ herangezogen. Diese Bestimmung ist wahrscheinlich nicht detailliert genug, um die UV-Exposition der Probanden vollständig zu erfassen und muß in Folgestudien näher erfasst werden. Wenn die Probandinnen jemals geraucht hatten, trat das in Zusammenhang mit mehr Falten (JAGE- und SALIA-Studie), mehr Elastose und ausgeprägterer Teleangiektasie auf (nur SALIA-Studie) wie es auch schon in der Literatur beschrieben ist (Kennedy *et al.*, 2003). Darüber hinaus konnte ein bisher unbekannter Einflussfaktor der Hautalterung, die Luftverschmutzung, aufgedeckt werden.

Die Angabe einer „Wohnung  $\leq 10\text{m}$  zu einer verkehrsreichen Strasse“ im Fragebogen diente in der JAGE-Studie als Determinante für eine hohe Luftverschmutzung. Hier konnten wir zeigen, dass eine hohe Luftverschmutzung mit Pigmentflecken auf den Wangen bei deutschen Frauen und noch verstärkter bei japanischen Frauen, die in Düsseldorf leben, assoziiert war. Jedoch konnte dieser Zusammenhang bei den japanischen Frauen aus Nagoya nicht bestätigt werden. Nagoya ist eine Großstadt mit über 2 Millionen Einwohnern. Da hier die Probandinnen hauptsächlich aus der Stadt rekrutiert wurden und weniger aus umliegenden ländlicheren Regionen, kann es sein, dass alle Probandinnen hier einer recht ähnlichen Luftverschmutzung ausgesetzt waren und der Abstand zur Straße nicht spezifisch genug war, um Unterschiede in der Belastung durch Luftverschmutzung zu erfassen. Die JAGE-Studie wurde nicht primär dafür konzipiert, den Einfluss einer Luftverschmutzung auf die Hautalterung zu untersuchen. Daher wurden hier keine objektiven Messverfahren zur Bestimmung der Luftverschmutzung durchgeführt. Allerdings konnte der Einfluss einer Luftverschmutzung, vor allem des Russanteils, auf die Hautalterung mithilfe der SALIA-Studie bestätigt werden. Dies spricht für die gefundenen Ergebnisse in der JAGE-Studie, die in Düsseldorf durchgeführt wurde.

In der SALIA-Studie konnten weitere bekannte Einflussfaktoren der Hautalterung bestätigt werden, die allerdings nicht in der JAGE-Studie untersucht wurden. Die Einnahme von Hormonersatzpräparaten war mit weniger Falten assoziiert wie es auch schon in der Literatur beschrieben ist (Dunn *et al.*, 1997). Ein sensitiver Hauttyp war mit weniger Pigmentflecken, weniger Falten und Elastose, aber mit verstärkter Ausbildung von Teleangiektasie assoziiert. In der Literatur findet man ebenfalls beschrieben, dass empfindliche Hauttypen andere Alterungssymptome als weniger empfindliche Hauttypen zeigen (Lober *et al.*, 1990).

Insgesamt zeigten die gefundenen Zusammenhänge somit große Übereinstimmung mit den Ergebnissen, die schon in der Literatur beschrieben sind, so dass davon

ausgegangen werden kann, dass bis auf wenige Verbesserungen die angewendeten Methoden geeignet dafür sind, um die Einflussfaktoren der Hautalterung valide zu untersuchen.

### **4.3 Ursachen für den ethnischen Unterschied der Hautalterung**

#### **4.3.1 Hautfarbe**

Die Messung der Hautfarbe mit dem Chromameter CR-300 zeigte, dass die japanischen Frauen eine geringfügig dunklere, natürliche Hautfarbe sowie einen wesentlich höheren Gelbanteil in der Haut hatten. Allerdings erwies sich weder der etwas dunklere Hautton noch die gelbere Haut als ein Schutzfaktor vor der Entstehung einer Hautalterung. In der JAGE-Studie zeigte sich ein hellerer Hautton eher protektiv gegenüber einer Hautalterung und ein gelberer Hautton war eher mit einer stärkeren Hautalterung assoziiert.

Ansich geht man davon aus, dass der dunklere Hautton der Asiaten, der durch eine etwas andere Melaninzusammensetzung als bei den Kaukasiern zustande kommt, für einen höheren Schutz vor allem gegenüber einer UV-Schädigung der Haut sorgt (Knaggs, 2008). Wir konnten allerdings nur einen sehr geringen Unterschied in der Hautfarbe mit unserer Messmethode aufdecken. Des Weiteren zeigte auch die Interviewbefragung, dass sich die Japanerinnen darüber hinaus vor allem durch ihr Verhalten vor einer UV-Exposition schützen und weitere Schutzmechanismen wahrscheinlich eher eine untergeordnetere Rolle spielen. Weiterhin war in unserer Studie eine gelbere Haut mit mehr Hautalterung assoziiert. In einer anderen Studie, in der japanische Frauen vergleichend im Norden und im Süden von Japan untersucht wurden, war ein höherer Gelbanteil der Haut mit der höheren UV-Exposition im Süden von Japan assoziiert (Hillebrand *et al.*, 2001). Dies könnte erklärend für die Assoziation zwischen gelberer Haut und mehr Hautalterung sein, wenn ursächlich dafür eine UV-Exposition verantwortlich ist.

#### **4.3.2 Umweltfaktoren und Lebensstil**

Deutsche und japanische Frauen unterschieden sich hinsichtlich ihres Verhaltens gegenüber Umweltfaktoren. Keine der untersuchten japanischen Frauen in Nagoya sowie in Düsseldorf haben jemals ein Solarium benutzt. Auch schienen vor allem die Japanerinnen aus Nagoya eine sehr viel höhere Empfindlichkeit gegenüber einer Sonnenstrahlung zu empfinden, da sie genauso häufig wie die deutschen Frauen einen sehr empfindlichen Hauttyp angaben, obwohl der asiatische Hauttyp objektiv



unempfindlicher als der kaukasische Hauttyp ist. Darüber hinaus gaben diese Japanerinnen alle an, Sonnenbrände in der Kindheit erfahren zu haben. Die Japanerinnen, die in Düsseldorf leben und untersucht wurden, waren scheinbar nicht ganz so empfindlich gegenüber einer Sonnenstrahlung. Die Ablehnung gegenüber der Benutzung von Solarien war ein Hinweis dafür, dass immer noch die „weiße Haut“ das Schönheitsideal der Japanerinnen ist, und sich die Japanerinnen somit vor einer starken UV-Strahlung eher schützen als die deutschen Frauen. Die Solarienbenutzung der deutschen Frauen stellte einen erklärenden Faktor für den ethnischen Unterschied bei den Stirnfalten und den Falten auf der Oberlippe dar. Weiterhin war der Prozentanteil, der jemals geraucht hat, unter allen untersuchten Japanerinnen sehr viel geringer als bei den deutschen Frauen. Dieser Unterschied war ein weiterer erklärender Faktor für den ethnischen Unterschied bei der Ausprägung von Falten auf der Oberlippe. Insgesamt konnte hier gezeigt werden, dass sich die Japanerinnen weniger den bekannten Risikofaktoren einer Hautalterung aussetzten und, dass dadurch teilweise die unterschiedliche Manifestation der Hautalterung in diesen beiden ethnischen Gruppen erklärt werden konnte.

Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass eine hohe Luftverschmutzung mit Pigmentflecken auf den Wangen bei deutschen Frauen und noch verstärkter bei japanischen Frauen, die in Düsseldorf leben, assoziiert war. Somit könnte der Einfluss einer Luftverschmutzung ebenfalls zum Unterschied in der Hautalterung beitragen, jedoch konnte dieser Zusammenhang bei den japanischen Frauen aus Nagoya nicht bestätigt werden. Der Zusammenhang konnte für die deutschen Frauen mithilfe der SALIA-Studie bestätigt werden, so dass dieser nicht vollkommen in Frage gestellt werden kann. Aber, ob die Japanerinnen wirklich empfindlicher auf eine Luftverschmutzung hinsichtlich einer Pigmentfleckenbildung reagieren, muß in weiteren Studien überprüft werden. Eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber einer Luftverschmutzung bei den japanischen Frauen wäre allerdings durchaus plausibel, da für die Haut der Asiaten im Vergleich zu der der Kaukasiern eine erhöhte perkutane Absorption von Benzoesäure, Koffein und Acetylsalicylsäure gezeigt werden konnte (Aramaki *et al.*, 2002). Dies könnte durch die höhere Anzahl an Schweißdrüsen in der asiatischen Haut vermittelt werden (Morimoto, 1978). In der SALIA-Studie konnten wir zeigen, dass am stärksten der Russanteil der Luftverschmutzung mit einer extrinsischen Hautalterung vor allem einer Pigmentfleckenbildung in Zusammenhang steht. Russ ist ein Nebenprodukt der unvollständigen Verbrennung von fossilen Brennstoffen, und es ist bekannt, dass Russ eine Vielzahl von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAKs) enthält. Diese PAKs können durch die Haut penetrieren und über den

Fremdstoffmetabolismus in karzinogene Stoffe umgewandelt werden und darüber hinaus oxidativen Stress generieren. Daher vermuten wir, dass eher die Substanzen, die an Partikeln gebunden sind zu extrinsischer Hautalterung führen, als die Partikel selbst. Es ist noch nicht eindeutig geklärt, ob Partikel in die intakte Haut eindringen können. Bisher sind die Ergebnisse hierfür kontrovers. Diskrepanzen in den Untersuchungsergebnissen kommen hier natürlich auch dadurch zustande, dass in jeder Studie unterschiedliche Partikel wie Metalle oder Polymere sowie unterschiedliche Untersuchungsmodelle (*in vivo* oder *ex vivo*) verwendet wurden. In *ex vivo* Modellen konnte eine geringe bis zu einer hohen Penetrationsfähigkeit von Partikeln nachgewiesen werden (Rouse *et al.*, 2007; Baroli *et al.*, 2007; Toll *et al.*, 2004; Tinkle *et al.*, 2003). Weiterhin scheint eine Penetration von Partikel über die Haarfollikel in die Haut als sehr wahrscheinlich (Lademann *et al.*, 2003). Über diesen Penetrationsweg können Partikel auch Zellen wie Karotinozyten und Melanozyten erreichen und oxidativen Stress generieren. Es ist demnach nicht völlig ausgeschlossen, dass die Partikel selbst zu Schädigungen in der Haut führen können. Es war auffällig, dass eine Luftverschmutzung vor allem mit mehr Pigmentflecken assoziiert war. Die Pathogenese dieser sogenannten Altersflecken auf der Haut ist noch nicht gut verstanden. Es wird angenommen, dass UV-Strahlung einen wesentlichen Einflussfaktor darstellt, da Altersflecken hauptsächlich auf sonnenexponierten Arealen der Haut vorkommen (Garbe *et al.*, 1994). Weiterhin konnte eine verzögerte Pigmentfleckenbildung nach chronischer UVB-Bestrahlung von haarlosen Albinomäusen gezeigt werden (Kadono *et al.*, 2001). Allerdings kann durch diesen Einflussfaktor nicht erklärt werden, warum gerade Asiaten Pigmentflecken aufweisen, die sich kulturell bedingt eher vor einer UV-Exposition schützen. Daher ist UV-Strahlung ein Einflussfaktor, allerdings müssen noch weitere Faktoren zur Entstehung von Pigmentflecken beitragen. Diese Hypothese wird durch mechanistische Studien unterstützt, die aufzeigen, dass eine Hautpigmentierung auch ohne UV-Strahlung induziert werden kann. Die Tyrosinase-Aktivität konnte in Melanozyten durch die Gabe von Oligonukleotiden, wie sie bei der DNS-Reparatur entstehen, induziert werden und zu einer verstärkten Melaninbildung führen (Eller *et al.*, 2000). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Liganden des Fremdstoffmetabolismus wie Dioxin und PAKs die Melanozytenproliferation anregen und zu einer Hautpigmentierung in Mäusen führen (Jux *et al.*, submitted).

Hinsichtlich einer vitaminreichen Ernährung (täglich frisches Obst oder Gemüse) war kein großer Unterschied zwischen den beiden untersuchten Populationen festzustellen. Die deutschen und japanischen Frauen ernährten sich überwiegend vitaminreich. Allerdings konnte gezeigt werden, dass die untersuchten Japanerinnen bis zu 3-mal mehr Karotinoide im Blut im Vergleich zu den deutschen Frauen hatten

und dieser sehr viel höhere Karotinoidgehalt auch einen großen Teil des ethnischen Unterschied hinsichtlich der Manifestation von Falten erklärte. Der menschliche Organismus hat mit den Antioxidanzien einen Abwehrmechanismus entwickelt, um sich vor der schädigenden Wirkung von Radikalen zu schützen. Hierzu gehören u.a. die Vitamine A, C, D und E sowie auch die Karotinoide. Eine Reihe von Antioxidantien wird nicht oder nicht in ausreichender Menge im menschlichen Organismus gebildet. Diese müssen mit der Nahrung aufgenommen und zu den jeweiligen Zielstrukturen transportiert werden (Darwin *et al.*, 2006). Aus verschiedenen experimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass speziell die menschliche Haut reich an Antioxidantien ist (Biesalski *et al.*, 1996). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Antioxidanzien, die mit der Nahrung aufgenommen werden, sich auch in der Haut anreichern und die Konzentration an Karotinoiden in der Haut sogar speziellen Ereignisse wie z.B. die Aufnahme von großen Mengen an Tomaten und roter Paprika, die zu einem kurzfristigen Anstieg der Karotinoidkonzentration in der Haut führen, zugeordnet werden können (Darwin *et al.*, 2006). Auf der anderen Seite reduzieren Krankheiten und extremer Stress sowie UV-Strahlung die Konzentration der Antioxidantien in der Haut. Generell konnte gezeigt werden, dass bei gleich bleibendem Ernährungsverhalten sich die Konzentration der Karotinoide in der Haut über Wochen kaum ändert. Darwin *et al.* (2006) konnten darüber hinaus zeigen, dass Probanden, die einen hohen Gehalt an Antioxidantien in der Haut aufwiesen, für ihr Alter jünger aussahen und das konnte auch objektiv mit Methoden der Profilometrie bestätigt werden. Probanden mit hohen Karotinoidkonzentrationen in der Haut hatten signifikant weniger Falten als Probanden mit geringen Konzentrationen. Wir konnten ebenfalls in der JAGE-Studie zeigen, dass eine hohe Konzentration an Karotinoiden in Blut mit einer weniger stark ausgeprägten Faltenbildung bei deutschen als auch bei japanischen Frauen assoziiert war. Auffällig war, dass die japanischen Frauen aus Nagoya wie auch aus Düsseldorf einen sehr viel höheren Karotinoidgehalt aufwiesen als die deutschen Frauen aus Düsseldorf. Der Unterschied war am stärksten für  $\alpha$ -Carotin und  $\beta$ -Carotin. Diesen Unterschied in den Carotin-Konzentrationen im Blut konnten Ito *et al.* (1999) ebenfalls zwischen japanischen Frauen aus Japan sowie japanischen Frauen aus den Vereinigten Staaten und kaukasischen Frauen aus den Vereinigten Staaten zeigen. Hier wiesen die japanischen Frauen aus Japan sowie auch die aus den Vereinigten Staaten einen höheren Carotingehalt auf als die kaukasischen Frauen. Da Karotinoide durch die Nahrung aufgenommen werden müssen, könnte der gefundene Unterschied in der Karotinoidkonzentration zum einen durch eine unterschiedliche Aufnahmemenge oder Qualität an Gemüse und Früchten entstehen oder aber durch populationspezifische Unterschiede im Karotinoidmetabolismus. Informationen

über den Karotinoidgehalt von typisch japanischem Gemüse wie Komatsuna (japanischer Spinat) und Nozawana (japanisches Blattgemüse) sind nicht vorhanden. Takahashi *et al.* (2001) zeigten allerdings, dass der Karotinoidgehalt im Blut der Japaner von Gemüsesorten wie Mohrrübe, Spinat, Kohl und Tomaten bestimmt wird. Diese Gemüsesorten sind ebenfalls weit verbreitet in westlichen Ländern und können daher nicht den hohen Unterschied in der Karotinoidkonzentration erklären. Für die Bioverfügbarkeit der Karotinoide spielt allerdings die Essenszubereitung ebenfalls eine große Rolle. Die Bioverfügbarkeit von  $\beta$ -Carotin direkt aus dem Gemüse ist relativ gering im Vergleich zu reinem  $\beta$ -Carotin, das z.B. Salatdressing zugefügt wurde (van het Hof *et al.*, 1999). Die Verarbeitung von Gemüse wie das Zerkleinern oder das Kochen kann die Bioverfügbarkeit von Karotinoiden aus Gemüsen erhöhen. Daher könnten kulturelle Unterschiede in der Zubereitung von Gemüse zu einer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit der Karotinoide führen und somit zum Unterschied zwischen den Populationen beitragen. Weiterhin wird angenommen, dass genetische Varianten die Karotinoidkonzentration im Blut beeinflussen können. Ferrucci *et al.* (2009) konnten zeigen, dass das G-Allel des SNPS rs6564851 mit höheren  $\alpha$ -Carotin- und  $\beta$ -Carotin-Konzentrationen im Blut assoziiert war. Dieser SNP liegt in der Nähe des Gens, das die  $\beta$ -Carotin-15,15'-Monooxygenase 1 (BCMO1) kodiert. BCMO1 katalysiert die ersten Schritte in der Umformung von Karotinoiden zu Vitamin A im Dünndarm (Goodman *et al.*, 1966). Die G-Allelfrequenz bei Japanern ist wesentlich höher (81,1%) als bei Kaukasiern (46,7%) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>; 06.11.2009) und könnte daher zu einer höheren Karotinoidkonzentration im Blut der Japanern beitragen.

#### 4.3.3 Genetische Varianten des Kollagenmetabolismus und der Melaninsynthese

Bei der Untersuchung von genetischen Varianten in Genen des Kollagenmetabolismus und der Melaninsynthese wurde davon ausgegangen, dass sie einen direkten Einfluss auf die Entwicklung von Hautalterungssymptomen ausüben können. Wir fanden einige genetische Varianten des Kollagenmetabolismus, die mit der Faltenbildung bei deutschen Frauen assoziiert waren. Eine Bestätigung in der SALIA-Studie fanden wir allerdings nur für die DelG- bzw. die DelDel-Variante des SNPs rs1799750 im MMP-1 Gen, das die Matrixmetalloproteinase-1 kodiert. Diese Genotypen waren mit weniger Falten assoziiert im Vergleich zum GG-Genotyp. Die Matrixmetalloproteinase-1 degradiert Bestandteile der extrazellulären Matrix. Die Expression dieses Gens wird durch Transkriptionsfaktoren reguliert. Der SNP rs1799750 liegt in einer solchen Bindestelle für Transkriptionsfaktoren und ein zusätzliches G (GG) bildet eine Ets Bindestelle. Rutter *et al.* (1998) haben

herausgefunden, dass der GG-Genotyp eine signifikant höhere Transkription des MMP-1 Gens aufweist. Eine höhere Transkription des MMP-1 Gens kann auch zu einem verstärkten Vorhandensein der Proteinase führen und somit zu einem verstärkten Abbau der Kollagene der Haut. Dieser Genotyp wurde schon im Zusammenhang mit sehr invasiven primären kutanen malignen Melanomen gefunden (Ye *et al.*, 2001). Der Abbau von Kollagenen ist an der Faltenbildung beteiligt. Das würde somit erklären, warum die Subgruppe mit dem GG-Genotyp mehr Falten aufweist als die DelG- bzw DelDel-Varianten. Die Genotypenverteilung dieses SNPs unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden ethnischen Populationen. Im Gegensatz dazu berichtete Ye *et al.* (2001), dass Japaner im Vergleich zu Kaukasiern eine signifikant unterschiedliche Genotypenverteilung in diesem SNP haben, und zwar eher den Deletions Genotyp (DelG bzw. DelDel) aufweisen. Hiernach hätten Japaner häufiger die Genotypen, die protektiv gegenüber einer Faltenentstehung wirken. Allerdings waren in der JAGE-Studie die DelG- bzw die DelDel-Variante bei den Japanerinnen wiedererwartend mit mehr Falten assoziiert. Der Vergleich zwischen den deutschen und den japanischen Frauen hinsichtlich des Einfluss der genetischen Varianten des Kollagenmetabolismus auf die Faltenbildung zeigte generell, dass der genetische Einfluss im Wesentlichen gegenläufig in den beiden ethnischen Populationen war. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass noch weitere relevante Einflüsse wie Umweltfaktoren, Verhaltensweisen oder aber auch genetische Marker der Hautalterung hier nicht berücksichtigt wurden, die mit dem Einfluss dieses Polymorphismus interagieren.

Bezüglich des Einfluss von genetischen Varianten in Genen der Melaninsynthese war der GG-Genotyp des MC1R-SNPs rs1805005 signifikant positiv mit Pigmentflecken auf der Stirn bei den deutschen Frauen der JAGE-Studie assoziiert. Da die Japanerinnen durchweg den GG-Genotyp aufwiesen, könnte hier ein genetischer Unterschied vorliegen, der das verstärkte Auftreten von Pigmentflecken bei den Japanerinnen erklärt. Diese Assoziation konnte allerdings nicht in der SALIA-Studie bestätigt werden. Hier war diese Variante sogar signifikant negativ mit Pigmentflecken auf der Hand assoziiert. In einer anderen Studie, in der der Einfluss von MC1R-Varianten auf photogealterte Haut untersucht wurde, wurde für diesen SNP keine Assoziation mit photogealterter Haut gefunden (Elfakir *et al.*, 2008). Somit kann keine eindeutige Aussage über die Bedeutung dieses SNPs hinsichtlich der Hautalterung gemacht werden.

In der SALIA-Studie konnten weitere relevante Varianten in Genen der Melaninsynthese festgestellt werden. Hier zeigte sich die CC-Variante des MC1R SNPs rs1805006 negativ mit Pigmentflecken auf dem Arm assoziiert sowie die CT-Variante des SNPs rs1110400 im gleichen Gen positiv mit Pigmentflecken im Gesicht.

Diese Assoziationen wurden auch in der Studie von Elfakir *et al.* (2008) mit photogealterter Haut gefunden und sind daher sehr wahrscheinlich relevant für die Hautalterung. Die varianten Allele dieser beiden SNPs im MC1R-Gen sind mit rotem Haar und blasser Haut sowie mit einem erhöhten Hautkrebsrisiko assoziiert (Beaumont *et al.*, 2005). Dieser bekannte Phänotyp kommt dadurch zustande, dass die varianten Allele in einer signifikanten Reduktion der Melanocortin-1-Rezeptoren auf der Membranoberfläche resultieren und daher die Melaninbildung weniger stark stimuliert werden kann (Beaumont *et al.*, 2005). In unserer SALIA-Studie sowie in der Studie von Elfakir *et al.* (2008) zeigten auch jeweils die varianten Allele eine Assoziation mit verstärkter Hautalterung, der demnach vielleicht auf den geringeren Schutz vor UV-Strahlung zurückgeführt werden kann. Im JAGE-Studienkollektiv liegen diese SNPs in beiden ethnischen Gruppen homozygot in der Wildtyp-Variante vor und können somit nicht zur Erklärung des ethnischen Unterschiedes hinsichtlich der Pigmentfleckenbildung beitragen.

Generell ist die Hautpigmentierung ein sehr komplexes Merkmal mit großer genetischer Variation innerhalb und zwischen Populationsgruppen. Im JAGE-Studienkollektiv zeigte allerdings nur ein SNP im MC1R Gen (rs1805005) von 5 einen signifikanten Unterschied zwischen den Populationsgruppen. Viele der weiteren SNPs aus Genen der Melaninsynthese wiesen einen signifikanten genetischen Unterschied zwischen den beiden Populationsgruppen auf, zeigten allerdings keinen Zusammenhang mit dem Vorkommen von Pigmentflecken. Eine Ausnahme bildete hierbei der SNP rs26722 im AIM-1 Gen. Der GG-Genotyp dieses SNPs war bei den japanischen Frauen mit signifikant weniger Pigmentflecken assoziiert. Bei den deutschen Frauen der JAGE-Studie lag dieser homozygot GG vor. Beim Vergleich mit den deutschen Frauen der SALIA-Studie fiel auf, dass auch hier der GG-Genotyp mit weniger Pigmentflecken assoziiert war. Außerdem zeigte dieser SNP in seiner Genotypenverteilung einen signifikanten Unterschied zwischen den ethnischen Populationen. Die A-Allelfrequenz, dessen Phänotyp mit mehr Pigmentflecken assoziiert war, war bei den deutschen Frauen seltener vorhanden als bei den japanischen Frauen. Hier könnte ein möglicher genetischer Unterschied zwischen den beiden Populationen vorliegen, die die Japaner empfänglicher für die Ausbildung von Pigmentflecken macht. Unser Test auf ein erklärendes Potential hinsichtlich der Pigmentfleckenbildung auf der Wange ergab, dass diese genetische Variation 43,4% des ethnischen Unterschieds in der Pigmentfleckenbildung erklärt. Für das Gen AIM-1 ist bereits bekannt, dass es einen wesentlichen Einfluss auf die Pigmentierung von Menschen und anderen Säugetieren ausübt. Graf *et al.* (2005) fanden z.B., dass der AA-Genotyp von rs26722 in Kaukasiern signifikant mit dunklerer Haut, dunkleren Haaren und dunklerer Augenfarbe assoziiert ist.

Weiterhin dienen die AIM-Gene als genetische Marker in der Forensik, da für diese Gene spezifische Populationsvarianten vorkommen (Soejima *et al.*, 2007). Wir fanden ebenfalls den bekannten Populationsunterschied im SNP rs26722 des AIM-1 Gens, der zum einen erklärend für die unterschiedliche Pigmentierung der Haut zwischen den Populationen ist und zum anderen auch nach unseren Daten ein erklärendes Potential für den Unterschied bei der Entstehung von Pigmentflecken zwischen deutschen und japanischen Frauen hat.

In der SALIA-Studie wurden noch weitere relevante Varianten in anderen Genen der Melaninsynthese gefunden. Jedoch der Vergleich mit den japanischen Frauen der JAGE-Studie zeigte, dass die Japanerinnen oft homozygot in der Variante waren, die mit weniger Pigmentflecken assoziiert war.

#### 4.3.4 Genetische Suszeptibilitäten

Hinsichtlich genetischen Suszeptibilitäten der extrinsischen Hautalterung waren vor allem Varianten von DNS-Reperaturgenen im Zusammenhang mit Umweltfaktoren unterschiedlich suszeptibel für eine extrinsische Hautalterung.

Der Einfluss einer UV-Exposition auf die Pigmentfleckenbildung wurde durch genetische Polymorphie im XPD-Gen modifiziert vor allem bei den deutschen Frauen der SALIA-Studie. Der GT- bzw. GG-Genotyp des SNPs rs13181 des XPD-Gens war suszeptibler gegenüber einer durch UV induzierten Pigmentfleckenbildung sowie auch der AG- bzw. AA-Genotyp des SNPs rs1799793 im gleichen Gen. Bei der JAGE-Studie fanden sich vergleichbare Assoziationen für diese SNPs unter UV-Exposition für das Hautalterungssymptom Stirnflecken, auch wenn hier die Interaktion zwischen den Genotypen des SNPs rs1799793 und einer UV-Exposition nicht signifikant war. Das XPD-Genprodukt ist an der Nukleotid-Exzisions-Reparatur beteiligt und entfernt z.B. auch DNS-Photoprodukte, die durch UV-Strahlung induziert werden. Spitz *et al.* (2001) zeigten schon, dass die varianten Allele (rs13181: G-Allel; rs1799793: A-Allel) mit einer reduzierten DNS-Reparaturkapazität assoziiert waren. Die Regulation der Melaninsynthese ist komplex und nicht gut verstanden. Es wird angenommen, dass die durch UV-Strahlung verursachte DNS-Schädigung und / oder die DNS-Reparatur eines der ersten, einleitenden Signale ist, das die Melanogenese als Antwort auf UV-Strahlung stimuliert (Gilchrest *et al.*, 1999). Eller *et al.* (2000) konnten zeigen, dass DNS-Schädigung ein Signal ist, das die Pigmentierung der Haut stimuliert. Eine dauerhafte Stimulation der Melaninsynthese könnte schließlich auch zu Altersflecken führen. Da bei einer geringeren DNS-Reparaturkapazität sich schneller Schäden in der DNS anhäufen können, kann dies mit einer verstärkten Stimulation

der Melaninsynthese einhergehen, die schließlich zu mehr Pigmentflecken führt wie wir es in unseren Studien beobachten konnten. In der JAGE-Studie zeigten sich noch weitere genetische Polymorphismen der DNS-Reparatur als relevante Modifikatoren der UV-induzierten Hautalterung. Diese konnten allerdings nicht in der SALIA-Studie bestätigt werden.

Für den SNP rs2228001 im XPC fanden wir sowohl bei den deutschen Frauen der JAGE-Studie sowie bei den älteren deutschen Frauen der SALIA-Studie eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber einer durch Zigarettenrauch oder Russ induzierten Hautalterung in folgender Weise: TT < GT < GG. Für diesen SNP ist es bereits bekannt, dass das Krebsrisiko von Rauchern modifiziert wird. Huang *et al.* (2006) konnten hier schon zeigen, dass der GT- zusammen mit dem GG-Genotyp in aktuellen Rauchern mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Adenome einhergehen.

In der SALIA-Studie war ebenfalls ein SNP im GSTP1-Gen (rs1695) relevant bei der durch Zigarettenrauch induzierten Faltenbildung über der Lippe. Hier waren der AG- bzw. der AA-Genotyp suszeptibler als der GG-Genotyp. Dies deutete sich auch in der JAGE-Studie an, da die Mittelwertsdifferenzen dieser Genotypen hier ebenfalls größer als 1 waren. Das GSTP1-Enzym ist eines der Hauptenzyme, das an der Inaktivierung von in Zigarettenrauch enthaltenen Karzinogenen beteiligt ist (Hayes *et al.*, 1995). Allerdings ist in der Literatur beschrieben, dass das G-Allel mit dem Vorkommen von verschiedenen Krebserkrankungen assoziiert ist (Harries *et al.*, 1997), während sich bei uns eher das A-Allel als suszeptible für eine Hautalterung erwies.

Wir fanden weiterhin in der SALIA-Studie einige genetische Suszeptibilitäten für eine durch Russ induzierte Hautalterung. Hier spielten Varianten von DNS-Reparaturgenen sowie von Genen des Fremdstoffmetabolismus eine Rolle. Wie schon zuvor bei einer durch Zigarettenrauch induzierten Hautalterung waren die GG- und GT-Varianten des SNP rs2228001 (XPC) empfänglicher hinsichtlich einer durch Russ induzierte Pigmentfleckenbildung. Für die durch Russ induzierte Nasolabialfalte erwiesen sich eher die GT- und TT-Varianten dieses SNPs empfänglicher. Dies steht allerdings im Gegensatz zu den in der Literatur bereits beschriebenen Assoziationen. Weiterhin reagierten Probandinnen mit dem AA-Genotyp des SNPs rs238406 des XPD-Gens weniger stark auf eine durch Russ induzierte Hautalterung, da diese eine weniger stark ausgeprägten Nasolabialfalte aufwiesen. In der Literatur ist beschrieben, dass gerade der AA-Genotyp mit einem höheren Risiko für die Entstehung eines Basalzellkarzinoms einhergeht (Vogel *et al.*, 2005). Hier wurden allerdings keine Gen-Umwelt-Interaktionen berücksichtigt.



Außerdem war der CT-Genotyp des AHR-SNPs rs17779352 ebenfalls mit einer stärker ausgeprägten Nasolabialfalte unter Russexposition assoziiert. Dieser SNP wurde in Lungengewebe von Rauchern gefunden, das eine geringe CYP1A1-Induzierbarkeit aufwies (Anttila *et al.*, 2000). Ob dieser allerdings von funktioneller Relevanz ist, ist eher fraglich, da es sich um einen synonymen SNP handelt.

Die AA- und AT-Genotypen des SNPs rs4252160 (ERCC6), die CC- und CG-Varianten des SNPs rs3793784 (ERCC6) sowie die CC- und CG-Varianten des CYP1B1-SNPs rs1056836 waren mit mehr Pigmentflecken unter Russexposition assoziiert. Ma *et al.* (2008) fanden, dass keiner der ERCC6-SNPs alleine ein Risiko für Lungenkrebs darstellt, aber der kombinierte Haplotyp aus varianten Allelen von rs2228526, rs4253160, rs1257144 und rs3793784. Wir fanden, dass die SNPs rs4252160 und rs3793784 schon für sich empfänglicher für eine durch Russ induzierte Pigmentfleckenbildung auf den Wangen waren und zwar am stärksten die nicht-varianten Genotypen. Beide SNPs liegen in nicht-kodierenden Bereichen des ERCC6-Gens und ihre funktionelle Bedeutung ist nicht bekannt. Sie können demnach auch mit funktionellen Polymorphismen im Linkage Disequilibrium stehen, die dann für den eigentlichen Effekt verantwortlich sind. Für den SNP rs1056836 im CYP1B1 Gen fand Helmig *et al.* (2009), dass die CG- bzw. CC-Genotypen eine signifikant höhere CYP1B1-mRNS-Expression aufweisen als der GG-Genotyp. Dies könnte den Zusammenhang mit einer verstärkten Pigmentfleckenbildung durch Russ in den CC- und CG-Subgruppen erklären, da hier durch einen verstärkten Fremdstoffmetabolismus auch mehr oxidativer Stress generiert werden könnte.

In der JAGE-Studie konnten keine Gen-Umwelt-Interaktionen für eine durch Luftverschmutzung induzierte Hautalterung untersucht werden. Allerdings kommen bei den untersuchten Japanerinnen vor allem der CC- und CG-Genotyp des CYP1B1-SNPs vor, so dass sie ebenfalls empfänglich für eine durch Russ induzierte Pigmentfleckenbildung sein könnten.

## 5 Ausblick

Beide Studien, sowohl die JAGE-Studie als auch die SALIA-Studie, werden fortgesetzt. Demnächst wird JAGE 2 initiiert, in der die Zusammenhänge, die in JAGE gefunden wurden, näher untersucht werden sollen. In JAGE 2 werden 300 deutsche Frauen aus Düsseldorf und 300 japanische Frauen aus Nagoya im Alter von 30 bis 70 Jahren untersucht. Die Hauptfragestellungen in dieser Studie werden zum einen der Einfluss von Luftverschmutzung auf die Hautalterung sein. In dieser Studie werden dann auch quantitative Messverfahren der Luftverschmutzung angewendet. Zum anderen wird die Ernährung der beiden Populationen detaillierter erfasst werden, um aufzudecken, wodurch der unterschiedliche Gehalt an Karotinoiden im Blut zustande kommt. Des Weiteren werden zusätzlich Polymorphismen in Genen des Karotinoidmetabolismus untersucht werden.

Es werden weitere 400 Frauen aus dem SALIA-Studienkollektiv hinsichtlich Hautalterungssymptome, deren Einflussfaktoren und weiteren Erkrankungen untersucht. Dadurch soll die Power für die Analyse von Gen-Umwelt-Interaktionen noch weiter erhöht werden. Ein weiterer Schwerpunkt in dieser Studie wird dann auch die Analyse sein, ob Komorbiditäten zwischen Hautalterung und Erkrankungen der Lunge, des Gehirns und des Herz-Kreislaufsystems durch den Einfluß einer Partikelbelastung der Außenluft zustande kommen können.

## 6 Zusammenfassung

Deutsche Frauen entwickeln früher Falten, während japanische Frauen früher Pigmentflecken aufweisen. Die Ursachen hierfür sind noch nicht eingehend untersucht und stellen deshalb die Hauptfragestellung in dieser Arbeit dar.

In der JAGE-Studie (Study of the extrinsic skin ageing of JApanese and German women) validierten wir zunächst ein Instrument zur Bestimmung der Hautalterung, einen Hautalterungsscore. Darüber hinaus bestätigten wir mit diesem Hautalterungsscore den bekannten ethnischen Unterschied in der Manifestation der extrinsischen Hautalterung. Diese Ergebnisse bildeten nun die Grundlage, um verschiedene Einflussfaktoren der Hautalterung hinsichtlich ihres erklärenden Potentials für den ethnischen Unterschied zu untersuchen. Ein wichtiger Einflussfaktor der Hautalterung ist die Hautpigmentierung. Die Japanerinnen wiesen in unserem Studienkollektiv einen etwas dunkleren Hautton sowie einen stärkeren Gelbanteil in der Haut auf. Dieser Unterschied in der Hautpigmentierung hatte allerdings kein Erklärungspotenzial für die ethnischen Unterschiede in der Hautalterung. Wir konnten allerdings zeigen, dass einige Umweltfaktoren sowie der Lebensstil einen Einfluss auf die Hautalterung ausüben und teilweise erklärend für den ethnischen Unterschied waren. Nur die deutschen Frauen benutzten ein Solarium und setzten sich somit einer verstärkten UV-Exposition aus. Es zeigte sich, dass die Solarienbenutzung der deutschen Frauen teilweise für den ethnischen Unterschied bei den Falten auf der Stirn und über der Oberlippe verantwortlich war. In unserem Studienkollektiv waren unter den Japanerinnen weiterhin weniger jemalige Raucher als unter den deutschen Frauen und auch dieser Unterschied war relevant für den ethnischen Unterschied in der Faltenbildung.

Darüber hinaus konnten wir einen bisher unbekanntem Einflussfaktor der Hautalterung aufdecken und zwar den schädigenden Einfluss einer Luftverschmutzung. Der Einfluss einer Luftverschmutzung war bei den japanischen Frauen aus Düsseldorf sogar noch stärker ausgeprägt als bei den deutschen Frauen. Dieser Zusammenhang konnte allerdings nicht bei den japanischen Frauen aus Nagoya beobachtet werden. Da wir allerdings den Einfluss einer Luftverschmutzung auf die Hautalterung in einer weiteren, unabhängigen Studie, der SALIA-Studie (Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging), bestätigen konnten, sind die Zusammenhänge, die in Düsseldorf gezeigt wurden, als sehr wahrscheinlich anzunehmen. Ob wirklich eine erhöhte Sensibilität der Japanerinnen gegenüber einer durch Luftverschmutzung induzierten Pigmentfleckenbildung vorliegt, muss allerdings noch weiter untersucht werden. Hinsichtlich der Ernährung konnten wir feststellen, dass im Blut der japanischen

Frauen bis zu 3-mal mehr Karotinoide im Vergleich zu den deutschen Frauen enthalten waren. Die Differenz im Karotinoidgehalt erklärt zu einem großen Teil den ethnischen Unterschied in der Manifestation der Falten.

Weiterhin haben wir genetische Varianten als Einflussfaktor untersucht. Beide Populationen unterschieden sich signifikant in der Genotypverteilung nahezu aller untersuchten genetischen Varianten. Bei der Untersuchung des Einflusses von genetischen Varianten des Kollagenmetabolismus und der Melaninsynthese, die direkt auf den Hautalterungsprozess einwirken können, fanden wir oft konträre Wirkweisen in den beiden untersuchten Populationen. Wir fanden allerdings eine Variante im AIM-1-Gen, die wesentlich zu dem Populationsunterschied in der Pigmentfleckenbildung beitragen könnte. Hier waren in beiden Populationen die Genotypen mit dem A-Allel mit stärkerer Pigmentfleckenbildung assoziiert, wobei das A-Allel wesentlich häufiger in der japanischen Population als in der deutschen Population vorkam. Dieser genetische Polymorphismus konnte 43,4% des ethnischen Unterschieds bei den Pigmentflecken auf der Wange erklären. Darüber hinaus konnten wir einige Gen-Umwelt-Interaktionen für Gene der DNS-Reparatur sowie Gene des Fremdstoffmetabolismus beobachten, die den Einfluss einer UV-Exposition, des Zigarettenrauchens und einer Luftverschmutzung auf die Hautalterung modifizieren. Hier zeigten sich spezielle Genotypen von genetischen Polymorphismen des XPD-Gens als suszeptibler für eine durch UV-Exposition induzierte Hautalterung. Diese Genotypen konnten schon mit einer verringerten DNS-Reparaturkapazität in Zusammenhang gebracht werden. Weiterhin war die GG-Variante des SNP rs2228001 im XPC-Gen suszeptibler für eine durch Zigarettenrauch oder Russ induzierte Hautalterung als die anderen Varianten dieses Single Nucleotide Polymorphismus (SNP). Dieser SNP ist als Modifikator des Krebsrisikos durch Rauchen bekannt. Zusätzlich zeigte sich die CC-Variante des rs1056838 SNPs im CYP1B1-Gen, die eine verstärkte mRNA Expression aufweist, ebenfalls suszeptibler für eine durch Luftverschmutzung induzierte Hautalterung. Bei Japanerinnen konnten keine Gen-Umwelt-Interaktionen getestet werden, da nur die Japanerinnen aus Düsseldorf signifikante Umwelteinflüsse auf die Hautalterung aufwiesen, diese Gruppe allerdings zu klein war, um Gen-Umwelt-Interaktionen zu untersuchen.

Zusammenfassend konnten bekannte Einflüsse der Hautalterung bestätigt werden sowie bisher unbekannte Einflüsse der Hautalterung wie eine Luftverschmutzung und genetische Varianten aufgedeckt werden. Darüber hinaus konnten einige erklärende Faktoren, die relevant für die ethnischen Unterschiede in der Manifestation der Hautalterung zwischen deutschen und japanischen Frauen sind, aufgezeigt werden.

## 7 Summary

German women develop earlier wrinkles in comparison to Japanese women, whereas Japanese women show earlier pigment spots. The reasons for these ethnic differences in the manifestation of extrinsic skin aging are not known to date and the investigation of possible reasons was the main aim of the presented work.

In the JAGE study (Study of the extrinsic skin aging of JApanese and GERman women) we validated an instrument to evaluate the skin aging symptoms – a skin aging score. In addition, we could confirm with this instrument the known ethnic difference in the extrinsic skin aging manifestations. This was the basis to further examine the influence of environmental, lifestyle and genetic factors on skin aging as well as its possible explaining value for the ethnic difference. Firstly, we determined the skin colour, which is a main influencing factor of skin aging. Japanese women had a slightly darker and a more yellowish tainted skin than German women. However, this difference in skin colour was not an explaining factor for the ethnic difference in skin aging. On the other hand, we could show that UV-exposure and cigarette smoking were influencing factors on skin aging and that these factors were relevant for the ethnic difference in skin aging. Japanese women did not use sunbeds, whereas German women did. This difference in UV-exposure behaviour explained a small part of the ethnic difference in wrinkle formation on forehead and on upper lip. Moreover, Japanese women rarely smoked compared to German women and this was also an explaining factor for the ethnic difference in wrinkles on upper lip.

Furthermore, we could show for the first time with the JAGE study conducted in Düsseldorf that airborne particles might have an influence on skin aging of German women and that influence was even stronger for Japanese women. However, we could not confirm the association of airborne particles and more skin aging for the group of Japanese women from Nagoya. Nevertheless, we also found this association between air pollution and skin aging in the SALIA study (Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging) and therefore it is possible that air pollution affects skin aging. If Japanese women are really more susceptible concerning a particle-induced skin aging have to be further investigated. Additionally, we investigate the carotenoid content of fasten blood samples, which was a biomarker for healthy nutrition in the JAGE study. Here, we could show that the carotenoid content was inversely associated with wrinkles and moreover, that the Japanese women had up to 3-folds higher carotenoid contents than German women. The differences in the carotenoid content were one main factor which explained a large part of the ethnic difference in wrinkles under the eyes and on upper lip.

Another aim was the investigation of genetic polymorphisms. The results showed that the two populations differed significantly in the distribution of genotypes of nearly all investigated single nucleotide polymorphisms (SNPs). We examined the influence of SNPs in genes of the collagen metabolism and melanin synthesis directly on skin aging symptoms and we could show that there were often contrary influences on skin aging symptoms between the two populations. However, we detected one SNP in a gene of the melanin synthesis, which was responsible for a large part of the ethnic difference in pigment spot development on cheeks, the SNP rs26722 in the AIM-1 gene. The genotypes with the A-allele were associated with more pigment spots in both populations. The A-allele was more frequent in Japanese women than in German women and this difference explained 43.4% of the ethnic difference in pigment spot formation.

Furthermore, we investigated whether genetic polymorphisms modify the effect of environmental factors on skin aging. We revealed gene-environment interactions for genes of the DNA repair mechanism and the xenobiotic metabolism which modify the association of skin aging with UV-exposure, cigarette smoking and soot exposure. Special genotypes of polymorphisms in the XPD-gene were more susceptible for UV-induced skin aging. These genotypes were already shown to be associated with lower DNA repair capacity. Moreover, the GG-genotype of the XPC-gene was associated with a higher susceptibility concerning the particle-induced skin aging (exposure with cigarette smoking and soot). The G-allele is a known modification for the smoking induced cancer risk. Additionally, the CC-genotype of the CYP1B1 SNP rs1056838, which showed already a higher mRNA expression, was more susceptible concerning soot induced skin aging. Unfortunately, gene-environment interactions could not be investigated in Japanese women as there was no significant influence of environmental or lifestyle factors in the group of Japanese women from Nagoya.

In conclusion, we could confirm known influencing factors of skin aging in German and Japanese women and moreover, new environmental factors (here air pollution) and genetic polymorphisms as well as genetic susceptibilities, which are important influencing factors of skin aging. We were able to reveal some explaining factors for the ethnic difference in the manifestation of extrinsic skin aging between German and Japanese women, which includes environmental as well as genetic factors.

## 8 Literaturverzeichnis

Alaluf S, Heath A, Carter N *et al.* Variation in melanin content and composition in type V and VI photoexposed and photoprotected human skin: the dominant role of DHI. *Pigment Cell Res*, 14:337-47, 2001.

Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90:7915-22, 1993.

Anttila S, Lei XD, Elovaara *et al.* An uncommon phenotype of poor inducibility of CYP1A1 in human lung is not ascribable to polymorphisms in the AHR, ARNT, or CYP1A1 genes. *Pharmacogenetics*, 10:741-51, 2000.

Aramaki J; Kawana S, Effendy I *et al.* Differences of skin irritation between Japanese and European women. *Br J Dermatol*, 146:1052-56, 2002.

Baroli B, Ennas MG, Loffredo F *et al.* Penetration of metallic nanoparticles in human full-thickness skin. *J Invest Dermatol*, 127: 1701-12, 2007.

Baron JM, Holler D, Schiffer R *et al.* Expression of multiple cytochrome p450 enzymes and multidrug resistance-associated transport proteins in human skin keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 116:541-48, 2001.

Barrett JR. Soy and children's health: a formula for trouble? - NIEHS puts a new face on public service. *Environ Health Perspect*, 110:A294-96, 2002.

Baurecht H, Irvine AD, Novak N *et al.* Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *J Allergy Clin Immunol*, 120:1406-12, 2007.

Beaumont KA, Newton RA, Smit DJ *et al.* Altered cell surface expression of human MC1R variant receptor alleles associated with red hair and skin cancer risk. *Human Molecular Genetics*, 14:2145-54, 2005.

Berneburg M, Gattermann N, Stege H *et al.* Chronically ultraviolet-exposed human skin shows a higher mutation frequency of mitochondrial DNA as compared to unexposed skin and the hematopoietic system. *Photochem Photobiol*, 66:271-5, 1997.

Berneburg M, Plettenberg H, Krutmann J. Photoaging of human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 16:239-44, 2000.

Berneburg M. In: Hautalterung, Krutmann J, Diepgen T, Krutmann-Billmann C (eds). *Intrinsische und extrinsische Hautalterung. Klinische und morphologische Aspekte.* Springer Verlag, Heidelberg, 2008.

- Bhatti P, Church DM, Rutter JL *et al.* Candidate single nucleotide polymorphism selection using publicly available tools: a guide for epidemiologists. *Am J Epidemiol*, 164:794-804, 2006.
- Biesalski HK, Hemmes C, Hopfenmuller W *et al.* Effects of controlled exposure of sunlight on plasma and skin levels of beta-carotene. *Free Radic Res*, 24:215-24, 1996.
- Boelsma E, Hendriks HFJ, Roz L. Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids. *Am J Clin Nutr*, 73:853-64, 2001.
- Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M *et al.* Extension of life span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*, 279:349-52, 1998.
- Box NF, Wyeth JR, O’Gorman LE *et al.* Characterization of melanocyte stimulating hormone receptor variant alleles in twins with red hair. *Human Molecular Genetics*, 6:1891-97, 1997.
- Brauer M, Hoek G, van Vilet P *et al.* Estimating long-term average particulate air pollution concentrations: application of traffic indicators and geographic information systems. *Epidemiology*, 14:228-39, 2003.
- Burke EM, Horton WE, Pearson JD *et al.* Altered transcriptional regulation of human interstitial collagenase in cultured skin fibroblasts from older donors. *Exp Gerontol*, 29:37-53, 1994.
- Callens A, Vaillant L, Lecomte P *et al.* Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology*, 193:289-94, 1996.
- Chan TF, Poon A, Basu *et al.* Natural variation in four human collagen genes across an ethnically diverse population. *Genomics*, 91:307-14, 2008.
- Cohen PG. The hypogonadal-obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone-estradiol shunt. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 15:2-6, 1999.
- Cosgrove MC, Franco OH, Granger SP *et al.* Dietary nutrient intake and skin-aging appearance among middle-aged American women. *Am J Clin Nutr*, 86:1225-31, 2007.
- Cyrus J, Heinrich J, Hoek G *et al.* Comparison between different traffic-related particle indicators: elemental carbon (EC), PM<sub>2.5</sub> mass, and absorbance. *J Expos Anal Environ Epidemiol*, 13:134-43, 2003.
- Daniell HW. Smoker’s Wrinkles. A study in the epidemiology of ‘crow’s feet’. *Ann Intern Med*, 75:873-80, 1971.
- Darvin M, Zastrow L, Sterry W *et al.* Effect of supplemented and topically applied antioxidant substances on human tissue. *Skin Pharmacol Physiol*, 19:238-47, 2006.



- Darwin M, Schanzer S, Teichmann A *et al.* Functional Food und Bioverfügbarkeit im Zielorgan Haut. *Hautarzt*, 57:286-90, 2006.
- Dolgnier R, Krämer U. In: Wichmann HE, Schlipköter HW, Fülgraff G (eds). Handbuch der Umweltmedizin. Wirkungskatasteruntersuchungen. *Ecomed-Verlag*, Landsberg, 1993.
- Duffy DL, Box NF, Chen W *et al.* Interactive effects of MC1R and OCA2 on melanoma risk phenotypes. *Human Molecular Genetics*, 13:447-61, 2004.
- Dunn LB, Damesyn M, Moore AA *et al.* Does estrogen prevent skin aging? *Arch Dermatol*, 133:339-42, 1997.
- Elfakir A, Latreille J, Ezzedine K *et al.* Melanocortin 1 receptor variants and severity of facial skin photoaging in French Caucasian women. *IID Meeting*, Kyoto, Japan, 2008.
- Eller MS, Gilchrist BA. Tanning as part of the eukaryotic SOS response. *Pigment Cell Res*, 13:94-7, 2000.
- Eller MS, Liao X, Liu S *et al.* A role of WRN in telomere-based DNA damage response. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103:15073-8, 2006.
- Ernster VL, Grady D, Müike R *et al.* Facial wrinkling in men and women, by smoking status. *Am J Public Health*, 85: 78-82, 1995.
- Eun HC. Cutaneous photodamage in Asians. *J Dermatol*, 28:614-16, 2001.
- Ezzati M, Kammen DM. The health impacts of exposure to indoor air pollution from solid fuels in developing countries: knowledge, gaps, and data needs. *Environ Health Perspect*, 110:1057-68, 2002.
- Feng J, Sun X., Sun N *et al.* XPA A23G polymorphism is associated with the elevated response to platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Acta Biochim Biophys Sin*, 41:429-35, 2009.
- Ferrucci L, Perry JRB, Matteini A *et al.* Common variation in the  $\beta$ -Carotene 15,15'-monooxygenase 1 gene affects circulating levels of carotenoids: a genome-wide association study. *Am J Hum Genet*, 84:123-33, 2009.
- Fisher RA. Statistical methods for research workers. *Oliver and Boyd*, Edingburgh, 1934.
- Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS *et al.* Molecular basis of sun-induced premature skin aging and retinoid antagonism. *Nature*, 379: 335-9, 1996.
- Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC *et al.* Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med*, 337:1419-24, 1997.

- Fisher GJ, Talwar HS, Lin J *et al.* Retinoic acid inhibits induction of c-Jun protein by ultraviolet radiation that occurs subsequent to activation of mitogen-activated protein kinase pathways in human skin in vivo. *J Clin Invest*, 101:1432-40, 1998.
- Fisher GJ, Choi HC, Bata-Csorgo Z *et al.* Ultraviolet irradiation increases matrix metalloproteinases-8 protein in human skin in vivo. *J Invest Dermatol*, 117:219-26, 2001.
- Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*, 124:869-71, 1988.
- Fritsch P. Dermatologie und Venerologie - Grundlagen, Klinik, Atlas. Auflage 2. Springer-Verlag, Berlin, 2004.
- Fuchs J, Kern H. Modulation of UV-light induced skin inflammation by D- $\alpha$ -tocopherol and L-ascorbic acid: a clinical study using solar stimulated radiation. *Free Radic Biol Med*, 25:1006-12, 1998.
- Fujita H, Kosaki R, Yoshihashi H *et al.* Characterization of the aryl hydrocarbon receptor repressor gene and association of its Pro185Ala polymorphism with micropenis. *Teratology*, 65:10-18, 2002.
- Fullerton A, Fischer T, Lahti A *et al.* Guidelines for measurement of skin colour and erythema. a report from standardization group of the european society of contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 35:1-10, 1996.
- Garbe C, Buttener P, Weib J. Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic naevi, atypical melanocytic naevi and actinic lentiginos: multicenter case-control study of the central malignant melanoma registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol*, 102:700-5, 1994.
- Garmyn M, Yarosh DB. The molecular and genetic effects of ultraviolet radiation exposure on skin cells. In: Lim HW, Honigsmann H, Hawk JLM, (eds). Photodermatology. Informa Healthcare, New York, 2006.
- Gerber B, Mathys P, Moser M *et al.* Ultraviolet emission spectra of sunbeds. *Photochem Photobiol*, 76:664-8, 2002.
- Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM *et al.* The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. *J Clin Invest*, 95: 2281-90, 1995.
- Gilchrest BA, Szabo G, Flynn E *et al.* Chronologic and actinically induced aging in human facial skin. *J Invest Dermatol*, 80: 815, 1983.
- Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC *et al.* The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med*, 340: 1341-8, 1999.

- Gilchrest BA. Skin Aging 2003: Recent advances and current concepts. *Cutis*, 72:5-10, 2003.
- Gillet LC and Scharer OD. Molecular mechanisms of mammalian global genome nucleotide excision repair. *Chem Rev*, 106:253-76, 2006.
- Glynn SA, Boersma BJ, Howe TM *et al.* A mitochondrial target sequence polymorphism in mutagenese superoxide dismutase predicts inferior survival in breast cancer patients treated with cyclophosphamide. *Clin Cancer Res*, 15:4165-73, 2009.
- Goh SH. The treatment of visible signs of senescence: the Asian experience. *Br J Dermatol*, 122:105-109, 1990.
- Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11:1513-30, 2002.
- Goodman DS, Huang HS and Shiratori T. Mechanism of the biosynthesis of vitamin A from beta-carotene. *J Biol Chem*, 241: 1929-32, 1966.
- Graf J, Hodgson R, van Daal A. Single nucleotide polymorphisms in the MATP gene are associated with normal human pigmentation variation. *Human Mutation*, 25:278-84, 2005.
- Guinot C, Malvy DJM, Ambroisine L *et al.* Relative contribution of intrinsic vs extrinsic factors to skin aging as determined by a validated skin aging score. *Arch Dermatol*, 138:1454-60, 2002.
- Hadshiew IM, Eller MS, Gilchrest BA. Skin aging and photoaging: the role of DNA damage and repair. *Am J Contact Dermat*, 11:19-25, 2000.
- Halder RM, Ara CJ. Skin cancer and photoaging in ethnic skin. *Dermatol Clin*, 21:725-732, 2003.
- Han J, Colditz GA, Samson LD *et al.* Polymorphisms in DNA double-strand break repair genes and skin cancer risk. *Cancer Res*, 64:3009-13, 2004.
- Han J, Colditz GA, Liu JS *et al.* Genetic variation in XPD, sun exposure, and risk of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14:1539-44, 2005.
- Hardy HG. Mendelian proportions in a mixed population. *Science*, 28: 49-50, 1908.
- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 11: 298-300, 1956.
- Harries LW, Stubbins MJ, Forman D *et al.* Identification of genetic polymorphisms at glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis*, 18:641-4, 1997.

- Harth V, Schafer M, Abel J *et al.* Head and neck squamous-cell cancer and its association with polymorphic enzymes of xenobiotic metabolism and repair. *J Toxicol Environ Health A*, 71:887-97, 2008.
- Hayes JD and Pulford DJ. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST\* and the contribution of the enzyme to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 30: 445-600, 1995.
- Hayflick L. The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 37:614-36, 1965.
- Heinrich U, Wiebusch M, Tronnier H. Photoprotection from ingested carotenoids. *Cosm Toilet*, 113:795-98, 1998.
- Helmig S, Hadzaad B, Döhrel J *et al.* Influence of the Cyp1B1 L432V gene polymorphism and exposure to tobacco smoke on Cyp1B1 mRNA expression in human leukocytes. *Drug Metab Dispos*, 37:1490-5, 2009.
- Hillebrand GG, Miyamoto K, Schnell B *et al.* Quantitative evaluation of skin condition in an epidemiological survey of females living in northern versus southern Japan. *J Dermatol Sci*, 27 Suppl.: S42-S52, 2001.
- Hochadel M, Heinrich J, Gehring U *et al.* Predicting long-term average concentrations of traffic-related air pollutants using GIS-based information. *Atmospheric Environment*, 40:542-53, 2006.
- Hoek G, Meliefste K, Cyrus J *et al.* Spatial variability of fine particle concentrations in three European areas. *Atmospheric Environment*, 36:4077-88, 2002b.
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE *et al.* Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*, 337:1491-99, 1997.
- Huang WY, Berndt SI, Kang D *et al.* Nucleotide excision repair gene polymorphisms and risk of advanced colorectal adenoma: XPC polymorphisms modify smoking-related risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15:306-11, 2006.
- Hubiche T, Ged C, Benard A *et al.* Analysis of SPINK 5, KLK 7 and FLG genotypes in a French atopic dermatitis cohort. *Acta Derm Venereol*, 87:499-505, 2007.
- Hunt G, Kyne S, Ito S *et al.* Eumelanin and pheomelanin contents of human epidermis and cultured melanocytes. *Pigment Cell Res*, 8:202-208, 1995.
- International Standard ISO 9835. Ambient air – determination of a black smoke index, 1993.
- Iozumi K, Hoganson GE, Penella R *et al.* Role of tyrosinase at the determinant of pigmentation in cultured human melanocytes. *J Invest Dermatol*, 100:806-11, 1993.

- Ito Y, Shimizu H, Yoshimura T *et al.* Serum concentrations of carotenoids,  $\alpha$ -tocopherol, fatty acids, and lipid peroxides among Japanese in Japan, and Japanese and Caucasians in the US. *Internat J Vit Nutr Res*, 69:385-95, 1999.
- Iwata M, Corn T, Iwata S *et al.* The relationship between tyrosinase activity and skin colour in human foreskin. *J Invest Dermatol*, 95:9-15, 1990.
- Jang YC, Remmen VH. The mitochondrial theory of aging: insight from transgenic and knockout mouse models. *Exp Gerontol*, 44:256-60, 2009.
- Jimbrow K, Quevedo WC, Fitzpatrick TB *et al.* Some aspects of melanin biology. *J Invest Dermatol*, 67:72-89, 1976.
- Jux B, Kadow S, Luecke S *et al.* The arylhydrocarbon receptor mediates ultraviolet B radiation induced skin tanning, submitted.
- Kadono S, Manaka I, Kawashima M *et al.* The role of the epidermal endothelin cascade in the hyperpigmentation mechanism of lentigo senilis. *J Invest Dermatol*, 116:571-77, 2001.
- Kadunce DP, Burr R, Gress R *et al.* Cigarette smoking: Risk factor for premature skin wrinkling. *Ann Intern Med*, 114:840-44, 1991.
- Kanetsky PA, Swoyer J, Panossian S *et al.* A polymorphism in the agouti signalling protein is associated with human pigmentation. *Am J Hum Genet*, 70:770-75, 2002.
- Katiyar SK, Ahmad N, Mukthar H. Green tea and skin. *Arch Dermatol*, 136:989-94, 2000.
- Kennedy C, Bastiaens MT, Bajdik CD *et al.* Effect of smoking and sun on the aging skin. *J Invest Dermatol*, 120:548-54, 2003.
- Kerb R, Brockmoller J, Schlagenhauer R *et al.* Influence of GSTT1 and GSTM1 genotypes on sunburn sensitivity. *Am J Pharmacogenomics*, 2:147-54, 2002.
- Kirk E, Sutherland P, Wang SA *et al.* Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6 mice but not LDL recepto-deficient mice. *J Nutr*, 128:954-59, 1998.
- Kligman AM. Early destructive effect of sunlight on human skin. *JAMA*, 210:2377-80, 1969.
- Kligman LH. Intensification of ultraviolet-induced dermal damage by infrared radiation. *Arch Dermatol Res*, 272:220-38, 1982.
- Kligman LH, Kligman AM. Photoaging. In: Fitzpatrick TB (ed). *Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill Co, New York, 1986.

- Knaggs H. Skin aging in the Asian population. In: Dayan N (ed). Skin Aging Handbook. *William Andrew Verlag*, Norwich NY, 2008.
- Knippers R. Molekulare Genetik. *Thieme*, 7. Auflage, New York, 1997.
- Krämer U. Particle pollution and allergies in children. What relationships are found in epidemiological studies?. *Hautarzt*, 55:1106-16, 2004.
- Krutmann J, Diepgen T. Hautalterung – Grundlagen, Prävention, Therapie. *Springer Medizin Verlag*, Heidelberg, 2003.
- Lademann J, Otberg N, Richter H *et al.* Follikuläre Penetration. Ein entscheidender Penetrationsweg von topisch applizierten Substanzen. *Hautarzt*, 54:321-23, 2003.
- Lao O, de Gruijter JM, van Duijn K *et al.* Signatures of positive selection in genes associated with human skin pigmentation as revealed from analyses of single nucleotide polymorphisms. *Annals of Human Genetics*, 71:354-69, 2007.
- La Ruche G, Cesarini JP. Protective effects of oral selenium plus copper associated with vitamin complex on sunburn cell formation in human skin. *Photodermato Photoimmunol Photomed*, 8:232-35, 1991.
- Latreille J, Elfakir A, Ezzedine K *et al.* Sagging of facial skin is associated with polymorphisms in MC1R gene and Ser422Gly polymorphism in ELN gene. *IID Meeting*, Kyoto, Japan, 2008.
- Li N, Kim S, Wang M *et al.* Use of stratified oxidative stress model to study the biological effects of ambient concentrated diesel exhaust particulate matter. *Inhal Toxicol*, 14:459-86, 2002.
- Li N, Sioutas C, Cho A *et al.* Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect*, 111: 455-60, 2003.
- Liu PY, Lu Y, Long JR *et al.* Common variants at the PCOL2 and Sp1 binding sites of the COL1A1 gene and their interactive effect influence bone mineral density in Caucasians. *J Med Genet*, 41:752-7, 2004.
- Lober CW, Fenske NA. Photoaging and the skin: Its clinical differentiation and meaning. *Geriatrics*, 45: 36-42, 1990.
- Long JR, Liu PY Lu Y *et al.* Association between COL1A1 gene polymorphisms and bone size in Caucasian. *European Journal of Human Genetics*, 12:383-88, 2004.
- Loria D, Matos E. Risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study in Argentina. *Int J Dermatol*, 40:108-14, 2001.

- Lose F, Thompson PJ, Duffy D *et al.* A novel tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) polymorphism associated with asthma in Australian women. *Thorax*, 60:623-8, 2005.
- Ma H, Hu Z, Wang H *et al.* ERCC&/CSB gene polymorphisms and lung cancer risk. *Cancer Lett*, 273:172-6, 2009.
- Maeda K, Yokokawa Y, Hatao M *et al.* Comparison of melanogenesis in human black and light brown melanocytes. *J Dermatol Sci*, 14:199-206, 1997.
- Makova K, Norton H. Worldwide polymorphism at the MC1R locus and normal pigmentation variation in humans. *Peptides*, 26:1901-08, 2005.
- Malvy J, Guinot C, Preziosi P *et al.* Epidemiologic determinants of skin photoaging: baseline data of the SU.VI.MAX. cohort. *J Am Acad Dermatol*, 42:47-55, 2000.
- Mates M. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*, 153: 83-104, 2000.
- Menichini E. Urban air pollution by polycyclic aromatic hydrocarbons: Levels and sources of variability. *Sci Total Environ*, 116:109-35, 1992.
- Monks TJ, Hanzlik RP, Cohen GM *et al.* Quinone chemistry and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 112:2-16, 1992.
- Morimoto T. Variations of sweating activity due to sex, age and race. In: Jarrett A (ed). *The Physiology and Pathophysiology of the skin*. Academic Press Ltd., London, 1978.
- Morley JE. Androgenes and aging. *Maturitas*, 38:61-73, 2001.
- Nagashima H, Hanada K, Hashimoto I. Correlation of skin phototype with facial wrinkle formation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 15:2-6, 1999.
- Nakayama K, Soemantri A, Jin F *et al.* Identification of novel functional variants of the melanocortin 1 receptor gene originated from Asians. *Hum Genet*, 119:322-30, 2006.
- Nock NL, Tang D, Rundle A *et al.* Associations between smoking, polymorphisms in polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) metabolism and conjugation genes and PAH-DNA adducts in prostate tumors differ by race. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16:1236-1245, 2007.
- Ogata T, Shibamura H, Tromp G *et al.* Genetic analysis of polymorphisms in biologically relevant candidate genes in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 41:1036-42, 2005.

- Ohshima H, Ovobikawa M, Tada A *et al.* Melanin and facial skin fluorescence as markers of yellowish discoloration with aging. *Skin Res Technol*, 15:496-502, 2009.
- Opitz S, Zühlke C. Albinismus - Leben ohne Melanin. Teil 1: Biologie des Melaninstoffwechsels. *BIOForum* 10:672-4, 2002.
- Orengo IF, Black HS, Wolf JE. Influence of fish oil supplementation on the minimal erythema dose in human. *Arch Dermatol Res*, 284:219-21, 1992.
- Parra EJ. Human pigmentation variation: evolution, genetic basis, and implications for public health. *Am J Phys Anthropol*, 45:85-105, 2007.
- Penning TM, Burezynski ME, Hung CF *et al.* Dihydrodiol dehydrogenase and polycyclic aromatic hydrocarbon activation: generation of reactive and redox active o-quinones. *Chem Res Toxicol*, 12:1-18, 1999.
- Perner D. Oxidativer Status und umweltinduzierte Hautalterung bei deutschen und japanischen Frauen. Diplomarbeit der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf, 2008.
- Pershagen G. Air pollution and cancer. *IARC Sci Publ*, 104: 240-51, 1990.
- Pleil JD, Vette AF, Johnson BA *et al.* Air levels of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons after the World Trade Center disaster. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101:11685-88, 2004.
- Purba M, Kouris-Blazos A, Wattanapenpaiboom N *et al.* Skin wrinkling: Can food make a difference? *J Am Coll Nutr*, 20:71-80, 2001.
- Purba MB, Kouris-Blazos A, Wattanapenpaiboom N *et al.* Can skin wrinkling in a site that has received limited sun exposure be used as a marker of health status and biological age? *Age Ageing*, 30:227-34, 2001.
- Ramosa T. Sidameinu. Chinesinnen geben viel Geld für Schönheit aus. Aber sie machen es den westlichen Kosmetikkonzernen nicht leicht. *Absatzwirtschaft*, 8:20, 2006.
- Rawlings AW. Ethnic skin types: are there differences in skin structure and function? *Int J Cos Sci*, 28:79-93, 2006.
- Reimann V, Krämer U, Sugiri D *et al.* Sunbed use induces the photoaging-associated mitochondrial common deletion. *J Invest Dermatol*, 128:1294-7, 2008.
- Rexbye H, Peterson I, Johansens M *et al.* Influence of environmental factors on facial ageing. *Age Ageing*, 35:110-15, 2006.



- Rittié L, Kang S, Voorhees JJ *et al.* Induction of collagen by estradiol: difference between sun-protected and photodamaged skin in vivo. *Arch Dermatol*, 144:1129-40, 2008.
- Rodenas JM, Delgado-Rodriguez M, Herranz MT *et al.* Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. *Cancer Causes Control*, 7: 275-83, 1996.
- Roe DA. Current etiologies and cutaneous signs of vitamine deficiencies. In: Roe DA (ed). Nutrition and the skin. Contemporary issue in clinical nutrition. *Alan R Liss Inc*, New York, 1986.
- Rouse JG, Yang J, Ryman-Rasmussen *et al.* Effects of mechanical flexion on the penetration of fullerene amino acid derivatized peptide nanoparticles through skin. *Nano Lett*, 7: 155-60, 2007.
- Rudman D, Feller AG, Nagrai HS *et al.* Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med*, 323:1-6, 1990.
- Rutter JL, Mitchell TI, Buttice G *et al.* A single nucleotide polymorphism in the Matrix Metalloproteinase-1 Promoter creates an Ets binding site and augments transcription. *Cancer Research*, 58:5321-5325, 1998.
- Sander CS, Chang H, Salzman S *et al.* Photoaging is associated with protein oxidation in human skin in vivo. *J Invest Dermatol*, 118:618-25, 2002.
- Schäfer T, Merkl J, Klemm E *et al.* The epidemiology of nevi and signs of skin aging in the adult general population: Results of the KORA-survey 2000. *J Invest Dermatol*, 126:1490-6, 2006.
- Schröder P, Haendeler J, Krutmann J. The role of near infrared radiation in photoaging of the skin. *Exp Gerontol*, 43:629-32, 2008
- Shen LX, Babilion JP, Stanton VP Jr. Single nucleotide polymorphisms can cause different structural folds of mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96:7871-6, 1999.
- Shirakabe Y, Suzuki Y, Lam SM. A new paradigm for the aging Asian face. *Aesthetic Plast Surg*, 27:397-402, 2003.
- Smith JB, Fenske NA. Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *J Am Acad Dermatol*, 34:717-32, 1996.
- Smith JR, Pereira-Smith OM. Altered gene expression during cellular aging. *Genome*, 31:386-89, 1989.
- Soejima M, Koda Y. Population differences of two coding SNPs in pigmentation-related genes SLC45A5 and SLC45A2. *Int J Legal Med*, 121:36-9, 2007.

- Sohal RS, Brunk UT. Mitochondrial production of pro-oxidants and cellular senescence. *Mutat Res*, 275:295-304, 1992.
- Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science*, 273:59-63, 1996.
- Spitz MR, Wu X, Wang Y *et al.* Modulation of nucleotide excision repair capacity by XPD polymorphisms in lung cancer patients. *Cancer Res*, 61: 1354-1357, 2001.
- Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science*, 257:1220-24, 1992.
- Starriccio RJ, Pinkus H. Quantitative and qualitative data on the pigment cells of adult human epidermis. *J Invest Dermatol*, 28:33-45, 1957.
- Stein GH, Dulic V. Molecular mechanism for the senescent cell cycle arrest. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 3:14-18, 1998.
- Stingl G, Maurer D, Hauser C *et al.* In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K *et al.* (eds). The epidermis: An immunologic microenvironment. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 5th edn., Vol. 1., McGraw-Hill, New York, 1999.
- Sturm RA, Duffy DL, Box NF *et al.* Genetic Association and cellular function of MC1R variant alleles in human pigmentation. *Ann NY Acad Sci*, 994:348-58, 2003.
- Sulem P, Gudbjartsson DF, Stacey SN *et al.* Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. *Nat Genet*, 39:1443-52, 2007.
- Südel KM, Venzke K, Mielke H *et al.* Novel aspects of intrinsic and extrinsic aging of human skin: beneficial effects of soy extract. *Photochem Photobiol*, 81:581-87, 2005.
- Szabo G. The number of melanocytes in human epidermis. *Br Med J*, 1:1016-17, 1954.
- Szabo G, Gerald AB, Pathak MA *et al.* Racial differences in the fate of melanosomes in human epidermis *Nature*, 222:1081-82, 1996.
- Takahashi Y, Sasaki S, Tsugane S. Development and validation of specific carotene food composition tables for use in nutritional epidemiologic studies for Japanese populations. *J of Epidemiol*, 11:266-75, 2001.
- Thirumaran RK, Bermejo JL, Rudnai P *et al.* Single nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and basal cell carcinoma of skin. *Carcinogenesis*, 27:1676-81, 2006.
- Thody AJ, Higgins EM, Wukamatsu K *et al.* Pheomelanin as well as eumelanin is present in human epidermis. *J Invest Dermatol*, 97:340-44, 1991.
- Tinkle SS, Antonini JM, Rich BA *et al.* Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect*, 111:1202-8, 2003.

- Tobin D, Quinn AG, Ito S *et al.* The presence of tyrosinase and related proteins in human epidermis and their relationship to melanin type. *Pigment Cell Res*, 7:204-09, 1994.
- Toda K, Pathak MA, Parrish JA *et al.* Alteration of racial differences in melanosome distribution in human epidermis after exposure to ultraviolet light. *Nature*, 236:143-5, 1972.
- Toll R, Jacobi U, Richter H *et al.* Penetration profile of microspheres in follicular targeting of terminal hair follicles. *J Invest Dermatol*, 123:168-76, 2004.
- Tschachler E, Morizot F. Ethnic differences in skin aging. In: Gilchrest BA, Krutmann J (eds). *Skin Aging*. Springer, Heidelberg-Berlin, 2006.
- van het Hof KH, Tijburg LBM, Pietrzik K *et al.* Bioavailability of carotenoids and folate from different vegetables. Effect of disruption of the vegetable matrix. *Br J Nutr*, 82:203-12, 1999.
- Vierkötter A, Ranft U, Krämer U *et al.* The SCINEXA: a novel, validated score to simultaneously assess and differentiate between intrinsic and extrinsic skin ageing. *J Dermatol Sci*, 53: 207-11, 2009
- Vogel U, Olsen A, Wallin H *et al.* Effect of polymorphisms in XPD, RAI, ASE-1 and ERCC1 on the risk of basal cell carcinoma among Caucasians after age 50. *Cancer Detect Prevent*, 29:209-14, 2005.
- Wardlaw GM. Putting body weight and osteoporosis into perspective. *Am J Clin Nutr*, 63:433S-36S, 1996.
- Weinberg W. On the demonstration of heredity in man. In: Boyer SH, trans (1963), *Papers on human genetics*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1908.
- Wigginton JE, Cutler DJ and Abecasis GR. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am J Hum Genet*, 76:887-93, 2005.
- Wong JMY, Harper PA, Meyer UA *et al.* Ethnic variability in the allelic distribution of human aryl hydrocarbon receptor codon 554 and assessment of variant receptor function *in vitro*. *Pharmacogenetics*, 11:85-94, 2001.
- World Health Organisation, Regional Office for Europe: *Health Aspects of Air Pollution with Particulate Matter, Ozone and Nitrogen Dioxide*. Copenhagen, 2003.
- Xu Y, Shao Y, Voorhees JJ *et al.* Oxidative inhibition of receptor-type protein-tyrosine phosphates kappa by ultraviolet irradiation activates epidermal growth factor receptor in human keratinocytes. *J Biol Chem*, 281:27389-97, 2006.
- Yaar M, Eller MS, Gilchrest BA. Fifty years of skin aging. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 7: 51-8, 2002.

- Ye S, Dhillon S, Turner SJ *et al.* Invasiveness of cutaneous malignant melanoma is influenced by matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism. *Cancer Res*, 61:1296-98, 2001.
- Yin L, Morita A, Tsuji T. Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract. *Arch Dermatol Res*, 292:188-94, 2000.
- Yin L, Morita A, Tsuji T. Skin aging induced by ultraviolet exposure and tobacco smoking: evidence from epidemiological and molecular studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 17:178-83, 2001.
- Yoneyama T, Kasuya H, Onda H *et al.* Collagen type I  $\alpha$  2 (COL1A2) is the susceptible gene for intracranial aneurysms. *Stroke*, 35:443-48, 2004.
- Zabaleta J, Schneider BG, Ryckman K *et al.* Ethnic differences in cytokine gene polymorphisms: potential implications for cancer development. *Cancer Immunol Immunother*, 57:107-14, 2008.
- Zouboulis C, Makrantiaki E. The role of hormones in intrinsic skin aging. In: Gilchrist BA, Krutmann J, (eds). *Skin Aging*. Springer, Heidelberg-Berlin, 2006.

## 9 Anhang

### Anhang 1: Votum der Ethikkommission



ETHIKKOMMISSION der Medizinischen Fakultät

ETHIKKOMMISSION der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Herrn  
Prof. Dr. med. Krutmann  
IUF  
Postfach 10 30 45  
  
40021 Düsseldorf

**Prof. Dr. H.-G. Lenard**

Telefon: (0211)81-19590  
Sekretariat: (0211)81-19591  
Telex: (0211)81-19592  
[Ethikkommission@med.uni-duesseldorf.de](mailto:Ethikkommission@med.uni-duesseldorf.de)

01. Sep. 2006

**Stets angeben:**

**Studiennummer: 2793**

Sehr geehrter, lieber Herr Kollege Krutmann,

die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat das von Ihnen vorgelegte Studienprojekt mit dem Titel:

**Einfluss der Umwelt auf die Hautalterung von Kaukasiern und Japanern**

im Umlaufverfahren geprüft und beurteilt.

Von Seiten der Kommission bestehen keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der geplanten Studie.

Nach Abschluss des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes oder einer abschließenden Publikation.

Für die Durchführung der Studie wünschen wir viel Erfolg!

Mit freundlichen kollegialen Empfehlungen  
Ihr

Prof. Dr. med. Hans-Gerd Lenard  
i.A. der Kommission

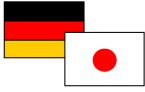
Rechtsmittelbelehrung: Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Dekan der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf schriftlich einzulegen.

Anhang 2: Probandenrekrutierung für die JAGE-Studie: A) Aushang auf dem „Schwarzen Brett“ der Internetseite der Heinrich Heine Universität Düsseldorf (unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/Campus/PbS>), B) Probandenaufruf in der japanischsprachigen Wochenzeitschrift „Doitsu News Digest“, C) Zeitungsartikel über die JAGE-Studie in der NRZ vom 12.10.2006

A

Düsseldorf, den 11.10.2006

Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF)  
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH  
Direktor: Prof. Dr. med. Jean Krutmann  
Auf'm Hennekamp 50  
40225 Düsseldorf



**Studie zum Einfluss der Umwelt auf die Hautalterung**  
Deutsche und Japanische Frauen gesucht!

**Studienbeschreibung:**  
In dieser Studie soll die vorzeitige Hautalterung aufgrund von Umwelteinflüssen bei deutschen und japanischen Frauen untersucht werden. Die Untersuchung der vorzeitigen Hautalterung bei diesen beiden Bevölkerungsgruppen ist besonders interessant, da sie sich stark unterscheidet.

**Teilnahmevoraussetzung:**  
Wir suchen Frauen Deutscher bzw. Japanischer Herkunft im Alter von 35 bis 70 Jahren, die in Düsseldorf und Umgebung wohnen.

**Was wird gemacht?:**

- Beantwortung eines Fragekatalogs
- äußerliche Untersuchung der Haut
- digitale Photographien des Gesichts
- Silikon-Abdrücke kleiner Regionen der Haut
- Abnahme von 20 ml Blut

Die Untersuchung dauert insgesamt 2 Stunden. Wenn Sie bereit sind, Hautproben entnehmen zu lassen, wird ein zweiter Termin zur Hautentnahme vereinbart. Die Entnahme von Hautproben ist keine Voraussetzung, um an der Studie teilzunehmen!

**Aufwandsentschädigung:**  
Sie erhalten eine allgemeine Aufwandsentschädigung von 20,- Euro.  
Für die Entnahme von zwei kleinen Hautproben erhalten Sie 100,- Euro.

**Zeitraum:**  
Die Studie soll von Januar bis Ende März 2007 stattfinden.  
Studienbeginn: 08.01.2007

**Sind Sie interessiert?**  
Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte ab sofort an:  
Frau Andrea Schofer:  
Telefonnummer: 0211-3389 341  
Sprechzeiten: Mo. bis Fr. 9.00 bis 16.00 Uhr

B

デュッセルドルフ大学  
環境医学研究所では、


**ドイツ語が理解できる  
35~70歳の日本人女性で**

研究にご協力いただける方を  
募集しています。

デュッセルドルフ大学環境医学研究所  
では、環境が皮膚老化に与える影響に  
ついての研究を進めています。参加者  
には皮膚老化に関する情報や謝礼をご  
提供いたします。

**調査日** 2月の平日(月~金)  
**調査時間** 約90分

ご連絡はこちらへ  
Frau Schofer  
Tel: 0211-3389 341  
andrea.schofer@uni-  
duesseldorf.de



C

**So fein, so faltenfrei!** NRZ, 12.10.'06

**HAUTALTERUNG.** Düsseldorfer Wissenschaftlerin will herausfinden, warum der Teint von Japanerinnen so makellos ist.

UTE RASCH

Die Feinhaut ihres Teint ist sprichwörtlich: wie Porzellan. So weiß, so fein. Ja, um ihre Haut werden die Japanerinnen vom Rest der Welt beneidet. Sogar wissenschaftlich ist bewiesen: „Der Alterungsprozess setzt bei ihnen rund 15 Jahre später ein als bei Europäerinnen“, weiß Andrea Schofer, vom Institut für umweltmedizinische Forschung. Aber warum? Das will die Diplombiologin jetzt ganz genau wissen und bittet zum Vergleich Japanerinnen und deutsche Frauen auf einen tiefen Blick in ihr Labor. Zur besseren Erkenntnis. Auch wenn wir hinterher kaum jünger aussehen, kennen wir wenigstens die Gründe.

**Schadet Staub der Haut?**

Nur an den Genen kann es wohl nicht liegen, dass die Asiatinnen allenfalls mit feinen Linien gezeichnet sind, wenn unserns längst gegen tiefe Falten kämpft. „Die Umwelt spielt wohl auch eine gravierende Rolle“, glaubt Andrea Schofer. Denn Japanerinnen schützen sich (normalerweise) konsequent vor Sonne, sie rauchen und trinken wohl weniger Alkohol, essen mehr Gemüse, Obst, Algen und Soja. Alles gut für die Haut, sowohl die darin enthaltenen Vitamine als auch sogenannte Antioxidanzien, die die Zellen vor Umwelteinflüssen schützen. Außerdem will die Wissenschaftlerin herausfinden, inwieweit die Staubkonzentration in unserer Luft die Haut belastet.

Im Januar soll das Projekt beginnen, dafür werden deutsche und japanische Frauen zwischen 35 und 70 Jahren gesucht, die in Düsseldorf wohnen. Schofer: „Da sie hier unter gleichen Bedingungen leben, ist der Vergleich besonders interessant. Vielleicht erfahren wir, dass die Erbanlagen eine größere Rolle spielen, als bisher angenommen wurde.“

Die Untersuchung dauert rund zwei Stunden (Aufwandsentschädigung: 20 Euro), dabei wird die Haut untersucht, das Gesicht fotografiert, ein Fragenkatalog beantwortet und Silikon-Abdrücke der Haut genommen. Bei einem zweiten Termin werden an Nacken und Rücken zwei winzige Hautproben entnommen - schmerzfrei mit örtlicher Betäubung (und einer Entschädigung von 100 Euro). Andrea Schofer: „Wer das nicht möchte, kann am ersten Teil der Studie teilnehmen.“ Die wird vielleicht bestätigen, dass Japanerinnen mehr Zeit in die Pflege ihrer Haut investieren. Die Frauenzeitschrift „Freundin“ veröffentlichte soeben, dass für einen Porzellan-Teint die tägliche Gesichtsmassage unverzichtbar ist.

Infos und Anmeldung:  
☎ 33 89 341 (9 bis 16 Uhr)



Warum bloß sind Japanerinnen (wie auf dem Filmplakat „Die Geisha“) mit einer solchen Haut gesegnet? (Foto: Verleih)



## Anhang 3: Probandeninformation zur JAGE-Studie

Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF)  
an der Heinrich Heine Universität gGmbH  
Auf'm Hennekamp 50  
40225 Düsseldorf



### Probandeninformation und Einverständniserklärung

#### Studie zum Einfluss der Umwelt auf die Hautalterung von Kaukasiern und Japanern

im Rahmen des durch das Land Nordrhein-Westfalen geförderten Projektes „Molekular-epidemiologische Untersuchungen der ethnischen Unterschiede umweltinduzierter Alterungsprozesse am Modellorgan Haut“

Diese Probandeninformation soll Sie über die Studie, an der Sie teilnehmen wollen, aufklären. Wir haben uns bemüht, Ihnen die medizinischen Zusammenhänge umfassend und verständlich darzulegen. Dazu gehört natürlich auch eine eingehende Information über den Nutzen und mögliche Nebenwirkungen unserer Untersuchungen.

#### Einführung

Es ist seit langem bekannt, dass sich Japaner und Kaukasier (Menschen mit weißer Haut) bezüglich der vorzeitigen Hautalterung durch Umwelteinflüsse quantitativ und qualitativ unterscheiden. Vereinfacht gesagt scheinen Hautalterungsprozesse bei Kaukasiern früher einzusetzen und sich grundlegend in ihrer klinischen Ausprägung, wie z.B. Faltenbildung und Pigmentstörung zu unterscheiden. Die hierfür verantwortlichen Umwelteinflüsse und ethnischen Faktoren sind zurzeit unbekannt.

#### Ziele der Studie

Wir möchten herausfinden, welche Umwelteinflüsse und ethnischen Faktoren zu Unterschieden in der vorzeitigen Hautalterung durch Umwelteinflüsse bei Kaukasiern und Japanern führen. Zum einen soll der Einfluss von verschiedenen Umweltfaktoren wie z.B. Sonnenstrahlung und Partikelbelastung untersucht werden und zum anderen sollen ethnische Faktoren berücksichtigt werden. Die Untersuchung ethnischer Faktoren beinhaltet die Aufdeckung von Unterschieden in Genen, die für die Hautalterung relevant sind. Durch genetische Unterschiede kann die jeweilige ethnische Gruppe z.B. Japaner empfindlicher oder unempfindlicher gegenüber einer vorzeitigen Hautalterung durch Umwelteinflüsse sein. Die vorzeitige Hautalterung durch Umwelteinflüsse führt neben Hautalterungserscheinungen wie starke Faltenbildung und Pigmentflecken auch zu Hautkrebs. Daher ist die Aufdeckung von genetischen Unterschieden, die dafür verantwortlich sind, dass der Mensch unempfindlicher gegenüber einer vorzeitigen Hautalterung und somit letztendlich auch gegenüber Hautkrebs wichtig, da diese Kenntnisse gezielt in medizinische Vorsorgemaßnahmen umgesetzt werden können.

1

#### Wer kann an dieser Studie teilnehmen?

An dieser Studie können gesunde, freiwillige Frauen deutscher bzw. japanischer Herkunft im Alter von ca. 35 bis 70 Jahren teilnehmen. Es dürfen keine Ausschlusskriterien vorliegen. Alle Teilnehmerinnen werden während der gesamten Studie kontrolliert. Sollte sich während der Studie Ihr körperlicher Zustand ändern, so werden Ihnen entsprechende medizinische Behandlungen oder eine Medikamenteneinnahme nicht vorenthalten.

#### Was erwartet Sie während dieser Studie?

In einer ca. 1 ½-stündigen Untersuchung werden Ihnen in einem Interview Fragen zu Ihrer Gesundheit, Ihrer Belastung an Umwelteinflüssen und Ihren Lebensgewohnheiten gestellt. Des Weiteren wird Ihre Haut von dermatologisch geschultem Personal hinsichtlich altersbedingter Merkmale untersucht. Es werden Gesicht, Oberkörper und Arme hierfür betrachtet. Zusätzlich sollen von verschiedenen Hautarealen Silikon Abdrücke von 1,9cm im Durchmesser sowie digitale Fotos von Ihrem Gesicht gemacht werden. Anhand der Fotos kann ebenfalls der Alterungsstatus Ihrer Haut bestimmt werden. Des Weiteren dienen die Fotos der wissenschaftlichen Dokumentation.

Für die Untersuchung von klinischen Parametern benötigen wir 20 ml Blut aus dem Arm. Das Blut wird aus der Vene an der Armbeuge gegebenenfalls auch am Handrücken entnommen. Aus den Blutproben werden zum einen Veränderungen, die durch Umwelteinflüsse stattfinden, untersucht. Umwelteinflüsse können z.B. die Oxidation von Proteinen hervorrufen. Zum anderen wird die Erbsubstanz (DNS) gewonnen und untersucht. Die Blutabnahme sollte im nüchternen Zustand erfolgen.

Für die Entnahme der Hautproben wird ein separater Termin vereinbart. Hier werden Ihnen von einem Facharzt zwei kleine Hautbiopsien von 4 mm Durchmesser entnommen. Eine wird an einer umweltexponierten Stelle (Nacken) eine Zweite an einer umweltgeschützten Stelle (Gesäß) entnommen. Aus den Hautbiopsien soll die DNS der Hautzellen isoliert und untersucht werden. Da die Hautentnahmestellen vernäht werden, muss ein dritter Termin zum Ziehen der Fäden und Nachuntersuchung der Entnahmestellen nach 10 bis 14 Tagen gemacht werden.

Für die Teilnahme an dieser Studie erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von 20,- Euro. Je Hautprobe erhalten Sie 50,- Euro, das heißt für zwei Hautproben 100,- Euro. Insgesamt für die Teilnahme an der gesamten Studie 120,- Euro.

#### Welches Risiko besteht für Sie?

Über die Risiken der Blut- und Hautentnahme werden Sie auf einer separaten Einverständniserklärung hingewiesen.

Falls Sie während der Studie etwas Ungewöhnliches bemerken, bitten wir Sie, den Prüfarzt sofort darüber zu informieren.

Die Studie wird nach ärztlicher Ermessung nach dem zu erwarteten Risiko versichert. Wir weisen darauf hin, dass dieser Versicherungsschutz nicht dem im Arzneimittelgesetz festgelegten Deckungsrahmen entspricht. Es handelt sich hierbei nicht um eine verschuldensunabhängige Versicherung, sondern um eine Haftpflichtversicherung.

2

#### Versicherung

Versicherungsträger ist die Allianz-Versicherung. Die Adresse lautet:

Allianz Versicherungs-AG, An den Treptowers 3 in 12435 Berlin, Tel.: 030/63974510.

Die Versicherungsnummer lautet: GHA 10/0410/2473412/240.

#### Freiwillige Teilnahme

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Auf der Einwilligungserklärung kann jedem Untersuchungspunkt spezifisch zugestimmt werden. Sie können auch an der Studie teilnehmen, wenn Sie nicht alle Untersuchungen vornehmen lassen wollen. Sie können jederzeit ohne Angaben von Gründen die Studie abbrechen. Bei Abbruch der Studie entstehen Ihnen keine Nachteile für zukünftige Behandlungen.

#### Aufbewahrung von Blut- und Hautproben für zukünftige Forschungsarbeit

Teile der Hautbiopsien sowie der aus dem Blut gewonnenen Erbsubstanz sollen für weitere Untersuchungen aufbewahrt werden. Sollten Sie hiermit nicht einverstanden sein, können Sie die Vernichtung der Proben verlangen, ohne dass Ihnen hieraus später Nachteile entstehen.

#### Datenschutz

Die Einverständniserklärung wird räumlich getrennt von den Ergebnissen der anonymisierten Untersuchungen und den Angaben des anonymisierten Interviews aufbewahrt gemäß dem Treuhänderprinzip. Die erhobenen Daten werden nur in anonymisierter Form an beteiligte Partner weitergegeben. Die Auswertung und Veröffentlichung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten erfolgt in anonymisierter Form. Eine Einsicht in Ihre Originalkrankenkarte ist nicht geplant, würde aber nur nach separaten, ausdrücklichen und schriftlichem Einverständnis hierzu erfolgen.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität begutachtet und bewilligt.

Sollten Sie, nachdem Sie diese Information gelesen und Erläuterungen erhalten haben, Interesse haben an dieser Studie teilzunehmen, bitten wir Sie, Ihr Einverständnis mittels Unterschrift des Formulars zu bestätigen. Sie erhalten eine Kopie des Formulars.

3





Anhang 5: Jage Interview in deutscher und japanischer Sprache

**Punkte 1 bis 4 müssen vom Interviewer ausgefüllt werden 1から4はインタビュアーが記入**

**BEGINN DES INTERVIEWS 問診開始**

<b>1K</b>	Untersuchungsdatum 検査日 (T日.M月.J年)		 日 月 年
<b>2</b>	Aktuelle Temperatur im Untersuchungsraum 現在の検査室の気温 (°C)		
<b>3</b>	Aktuelle relative Luftfeuchtigkeit im Untersuchungsraum 現在の検査室の湿度 (%)		
<b>4K</b>	Uhrzeit-Interviewbeginn (Std.時 Min.分) 問診開始時刻		:         時 分
<b>5K</b>	Untersuchungszentrum 問診場所 D=Düsseldorf デュッセルドルフ R=Ruhrgebiet ルール地方 N=Nagoya 名古屋		
<b>6K</b>	Untersuchernummer 問診者番号 Andrea Schofer=1 アンドレア・ショーファー		

*Ich möchte Ihnen zunächst einige Fragen zu Ihrer Person stellen. 個人情報をお教えください*

**コアモジュール CORE MODUL A: SOZIODEMOGRAPHIE 社会統計**

<b>A1K</b>	Wann sind Sie geboren? 生年月日 (T日.M月.J年)		 T日 M月 J年
<b>A2K</b>	Welchen Familienstand haben Sie? 家族状況	<input type="checkbox"/> 1 verheiratet 既婚 <input type="checkbox"/> 2 ledig 独身 <input type="checkbox"/> 3 geschieden 離別 <input type="checkbox"/> 4 verwitwet 死別	

<b>A3K</b>	Welche Volkszugehörigkeit (Abstammung) haben bzw. hatten Ihre vier Großeltern? あなたの(民族)国籍は? 4人の祖父母の(民族)国籍は? z.B. Österreicher, Deutsche, Italiener, Serbe, Kroatie, Türkei 例: オーストリア人、ドイツ人、イタリア人、セルビア人、クロアチア人、トルコ人 <b>INT: Damit ist nicht die Staatsangehörigkeit gemeint!</b> 国籍のことではありません。	A. Vater Ihres Vaters:あなたの父親の父親 B. Mutter Ihres Vaters:あなたの父親の母親 C. Vater Ihrer Mutter:あなたの母親の父親 D. Mutter Ihrer Mutter:あなたの母親の母親	
<b>A4</b>	Haben Sie schon einmal in einem anderen Land als Deutschland gelebt?あなたはドイツ以外の国に住んだことがありますか?	<input type="checkbox"/> 1 はい <input type="checkbox"/> 2 いいえ	<b>A4.1</b> <b>A5</b>
<b>A4.1</b>	In welchen Ländern haben Sie außer Deutschland gelebt und für wie lange? あなたはドイツ以外のどの国に住んだことがありますか、またどれくらいの期間でしたか? <b>INT: Bei mehr als drei Ländern Extrablätter (s.u.) verwenden!</b> 3カ国以上の場合は別紙(下記参照)を使用してください。	国籍: _____ から                         M月 J年 まで                         M月 J年 国籍: _____ から                         M月 J年 まで                         M月 J年 国籍: _____ から                         M月 J年 まで                         M月 J年	
<b>A5</b>	Wie groß sind Sie?身長は? <b>INT: Auf ganze Zahlen aufrunden!</b> 少数点以下は切り上げ	cm	
<b>A6</b>	Wieviel wiegen Sie?体重は? <b>INT: Auf ganze Zahlen aufrunden!</b> 少数点以下は切り上げ	kg	

<b>A7</b>	Welches ist Ihr höchster Schulabschluss? 最終学歴	<input type="checkbox"/> 1 weniger als 10 Jahre 10年生未満(高校1年未満) <input type="checkbox"/> 2 10 Jahre 10年生修了(高校1年修了) <input type="checkbox"/> 3 mehr als 10 Jahre 10年生以上(高校1年以上) <input type="checkbox"/> 4 Abitur アビトゥア (高等学校課程修了資格) <input type="checkbox"/> 5 sonstiger Abschluss: その他の修了資格	
<b>A8</b>	Welches ist Ihr höchster Ausbildungsabschluss? 職業教育歴	<input type="checkbox"/> 1 keine Lehre oder Abschluss 職業研修なし <input type="checkbox"/> 2 Abschluss einer Lehre/ Ausbildung 職業研修修了 <input type="checkbox"/> 3 Fachoberschulabschluss/ Universitätsabschluss 専門高等学校/大学卒業資格 <input type="checkbox"/> 4 sonstiger Abschluss: その他の資格	
<b>A9Ka</b>	Sind Sie zurzeit berufstätig? 現在就業していますか?	<input type="checkbox"/> 1 Ja はい <input type="checkbox"/> 2 Nein いいえ	<b>B1K</b> <b>A9.1K</b>
<b>A9.1K</b>	Haben Sie früher einen Beruf ausgeübt? 過去に就業したことがありますか?	<input type="checkbox"/> 1 Ja はい <input type="checkbox"/> 2 Nein いいえ	

*Jetzt kommen wir zu Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand 健康状態をお教えください*

**コアモジュール CORE MODUL B: GESUNDHEITZUSTAND 健康状態**

<b>B1K</b>	Wie würden Sie Ihre gegenwärtige körperliche Verfassung einschätzen? 現在の体調はいかがですか?	<input type="checkbox"/> 1 sehr gut とても良好 <input type="checkbox"/> 2 Gut 良好 <input type="checkbox"/> 3 weniger gut あまり良好ではない <input type="checkbox"/> 4 Schlecht 悪い	
<b>B2Ka</b>	Wie schätzen Sie Ihre Gesundheit im Vergleich zu anderen Frauen Ihres Alters einschätzen? 同年代の女性と比較して健康状態はいかがですか?	<input type="checkbox"/> 1 Besser より良好 <input type="checkbox"/> 2 Gutschlechter より悪い <input type="checkbox"/> 3 Genauso 同等	

**コアモジュール CORE MODUL C: FRAUENFRAGEN 女性に関する質問**

<b>C1K</b>	Sind Sie zurzeit schwanger? 現在妊娠していますか?	<input type="checkbox"/> 1 Ja はい <input type="checkbox"/> 2 Nein いいえ	
------------	--	---	--

<b>C2K</b>	Wie oft waren Sie schwanger 何回妊娠しましたか? <b>INT: Bei gegenwärtig Schwangeren ausschließlich der derzeitigen Schwangerschaft.</b> 現在妊娠中の方は、今回を除く妊娠回数をお答え下さい Keine Schwangerschaften Angabe=0.	Anzahl der Schwangerschaften 妊娠回数	Bei Eingabe 0 ist C3 auch 0! 0の場合はC3も0と記入
<b>C3</b>	Wie viele Kinder haben Sie geboren, einschließlich totgeborener Kinder? 死産も含めて何度出産しましたか? <b>INT: Definition Totgeburt: Geburt einer toten Leibesfrucht nach einer Schwangerschaft von mindestens 28 Wochen (bzw. mind. 7 Monaten). 妊娠 28 週間以降(もしくは7ヶ月以降)の胎児の死亡を死産といいますが、Keine Kinder Angabe=0. 出産が無い場合は=0と記入</b>	Anzahl der Geburten 出産回数	
<b>C4K</b>	Haben Sie noch regelmäßige Blutung? 定期的に生理がありますか?	<input type="checkbox"/> 1 Ja はい <input type="checkbox"/> 2 Nein いいえ	<b>C5Ka</b> <b>C4.1Ka</b>
<b>C4.1Ka</b>	Wie alt waren Sie, als Sie zum letzten Mal Ihre Regelblutung hatten? Diese Frage bezieht sich auf die letzte Regelblutung vor Eintritt der Menopause bzw. vor Beginn der Einnahme von Hormonersatzpräparaten. 最後に生理があったのは何歳の時ですか? この問いは閉経期前またはホルモン代替薬剤摂取前の最後の生理に関することです。	damaliges Alter         当時の年齢	
<b>C5Ka</b>	Benützen Sie zurzeit hormonale Verhütungsmittel (Kontrazeptiva)? 現在ホルモン避妊薬(ピル)を使用していますか? <b>INT: Diese Frage bezieht sich nur auf Verhütungsmittel nicht auf sonstige Hormonpräparate für Frauen.</b> この問いはホルモン避妊薬だけで、その他のホルモン剤とは関係ありません。	<input type="checkbox"/> 1 Ja はい <input type="checkbox"/> 2 Nein いいえ	<b>C5.1Ka</b> <b>C6Ka</b>

<b>C5.1K a</b>	Wie viele Monate bzw. Jahre haben Sie hormonale Verhütungsmittel angewandt? ホルモン避妊薬を何ヶ月または何年間使用しましたか? INT: Nur Dauer der tatsächlichen Einnahme erfragen! Angabe erfolgt in Monaten (nur bis zu 12 Monaten) oder Jahren. Wenn > 1 Jahr auf ganze Jahre auf- bzw. abrunden. Wenn verschiedene Präparate genommen wurden, Dauer aller Präparate aufsummieren. 実際に使用した期間のみをお答え下さい。月数でお答え下さい。(12ヶ月以下)もしくは1年を超える場合は繰り上げまたは繰り下げした年数。複数の薬を使用した場合には全ての期間を加算してください。	Anzahl der Monate 月数 bzw. または Anzahl der Jahre 年数	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>C5.2Ka</b>	Benutzen Sie zur Zeit hormonale Verhütungsmittel (Kontrazeptiva)? 現在ホルモン避妊薬を使用していますか?	<input type="checkbox"/> 1 Ja はい <input type="checkbox"/> 2 Nein いいえ	
<b>C6Ka</b>	Haben Sie jemals Hormonersatzpräparate eingenommen? ホルモン代用薬剤を服用したことがありますか? INT: gemeint sind Östrogene oder Gestagene, d.h. Hormonersatzpräparate speziell für Frauen außer der Antibabypille z.B. in Form von Tabletten, Salben, Pflaster oder Spritzen ホルモン代用薬剤というのは、オステロゲンまたはゲスタゲンという経口避妊薬以外の女性特有の薬剤です。例：錠剤、塗り薬、こう薬、注射	<input type="checkbox"/> 1 Ja はい <input type="checkbox"/> 2 Nein いいえ	<b>C6.1K</b> <b>D1K</b>
<b>C6.1K</b>	Wie alt waren Sie, als Sie zum ersten Mal diese Hormonersatzpräparate eingenommen bzw. verwendet haben? このホルモン代用薬剤を初めて服用、または使用した時、何歳でしたか?	damaliges Alter 当時の年齢	<input type="text"/> <input type="text"/>

<b>C6.2K</b>	Wie viele Monate bzw. Jahre haben Sie diese Hormonersatzpräparate insgesamt eingenommen? 全部合せて何ヶ月または何年間このホルモン代用薬剤を服用しましたか? INT: Nur die Dauer der Einnahme ausfüllen; nicht den Zeitraum. Wenn >1 Jahr, auf ganze Jahre ab- bzw. aufrunden. 服用時期ではなく、期間をご記入ください。1年を超える場合には切り上げて年数をご記入ください	Anzahl der Monate 月数 bzw. または Anzahl der Jahre 年数	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>C6.3K</b>	Nehmen Sie zurzeit Hormonersatzpräparate ein? 現在、ホルモン代用薬剤を服用していますか?	<input type="checkbox"/> 1 Ja はい <input type="checkbox"/> 2 Nein いいえ	
Wir möchten Sie jetzt noch im Speziellen zu Hauterkrankungen befragen 皮膚病に関してお尋ねします			
<b>モジュール MODUL D:HAUTERKRANKUNGEN 皮膚病</b>			
<b>D1K</b>	Hatten Sie irgendwann einmal Neurodermitis (atopisches/ endogenes Ekzem)? アトピー性皮膚炎になったことがありますか?(アトピーが内因性の湿疹になったことがありますか?)	<input type="checkbox"/> 1 Ja はい <input type="checkbox"/> 2 Nein いいえ	
<b>D2</b>	Hatten Sie irgendwann einmal eine Sonnenallergie? 光線過敏症になったことがありますか?	<input type="checkbox"/> 1 Ja はい <input type="checkbox"/> 2 Nein いいえ	
<b>D3Ka</b>	Wie viele Leberflecke haben Sie? ホクロがいくつありますか?	<input type="checkbox"/> 1 1-10 <input type="checkbox"/> 2 11-50 <input type="checkbox"/> 3 51-100 <input type="checkbox"/> 4 >100	
<b>D4Ka</b>	Sind oder waren Sie an Hautkrebs erkrankt? 皮膚がんになったことがありますか?	<input type="checkbox"/> 1 Ja はい <input type="checkbox"/> 2 Nein いいえ	<b>D4.1Ka</b> <b>D5</b>
<b>D4.1K a</b>	Um welche Erkrankung handelt es sich? どんな疾患ですかでしたか? ( Mehrfachnennung möglich! ) ( 複数回答も可 )	<input type="checkbox"/> 1 Basaliom (Basalzellkarzinom) 基底細胞腫 (バザリオーム) <input type="checkbox"/> 2 Spinaliom (Spinozelluläres Karzinom) 皮膚組織がん <input type="checkbox"/> 3 Malignes Melanom (schwarzer Hautkrebs) 悪性メラノーム (黒色皮膚がん) <input type="checkbox"/> 4 Anderer Hauttumor; 其他の皮膚腫瘍	

<b>E1.6</b>	Für wie viele Monate bzw. Jahre haben Sie insgesamt bis zum jetzigen Zeitpunkt wissend durch das Rauchen eingestellt? 喫煙を途中でやめた場合、何ヶ月または何年間でしたか?現在まで何回喫煙をやめましたか? INT: Phasen addieren, wenn länger als 1 Jahr nicht geraucht wurde auf ganze Jahre runden. 期間を通産。1年を超える場合には繰り上げて年数で。	Monate 月数 bzw. または Jahre 年数	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>E2</b>	Raucht oder rauchte - abgesehen von Ihnen - jemand in Ihrem Haushalt? あなたを除いて、あなたの世帯の誰かがタバコを吸いますか、または吸っていましたか? INT: Bezieht sich auf Personen, die zusammen mit Ihnen in der Wohnung leben. 一緒に同居する人だけです。	<input type="checkbox"/> 1 Ja はい <input type="checkbox"/> 2 Nein いいえ	
<b>E3</b>	Wird oder wurde auf Ihrer Arbeitsstelle von anderen geraucht? 職場で誰かタバコを吸いますか、または吸っていましたか?	<input type="checkbox"/> 1 Ja はい <input type="checkbox"/> 2 Nein いいえ	

<b>F1:</b>	Wie häufig nehmen Sie die folgenden Nahrungsmittel zu sich? 次の食べ物とどれくらい頻繁に食べますか? INT: Nahrungstabelle auch dem Probanden vorlegen! 被験者に食品表を提示しながら																																																																																																																																																																																																																																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Fast täglich 殆ど毎日</th> <th>Mehrmals in der Woche 週に複数回</th> <th>Etwa einmal in der Woche 州に1回</th> <th>Mehrmals im Monat 月に複数回</th> <th>Einmal im Monat oder seltener 月に1回</th> <th>Nie 0回</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Fleisch (ohne Wurstwaren)</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>肉 (ソーセージは除く)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Geflügel 鶏肉</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Fisch 魚</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>roher Fisch 生魚</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Kartoffeln ジャガイモ</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Reis 米</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Nudeln 麺類</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Sojabohnen 大豆</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Salat oder Gemüse, roh zubereitet</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>サラダまたは野菜、生の状態で</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Gemüse, gekocht 加熱野菜</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Frisches Obst 新鮮フルーツ</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Schokolade チョコレート</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Kuchen, Kekse ケーキ、ビスケット</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Weißbrot, Mischbrot, Toastbrot</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>白いパン、複合パン、トーストパン</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Vollkornbrot, Schwarzbrot, Knäckebrot</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>全粒パン、黒パン、乾パン</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Milch, Joghurt, Quark, Käse</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>牛乳、ヨーグルト、クオーク、チーズ</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Eier 卵</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Butter バター</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Magarine マーガリン</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Vitamin E Präparate ビタミンE サブリ</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Vitamin C Präparate ビタミンC サブリ</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Mineralwasser ミネラルウォーター</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Obstsäfte フルーツジュース</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Sonstige Erfrischungsgetränke, 其他のリフレッシュ飲料 (レモネード、コーラ飲料など)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>(Limonaden, Cola-Getränke, etc.)</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Alkoholische Getränke (Bier, Wein) アルコール飲料 (ビール、ワイン)</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> <tr><td>Starke alkoholische Getränke (Schnaps) 度数の高いアルコール飲料 (焼酎)</td><td><input type="checkbox"/>1</td><td><input type="checkbox"/>2</td><td><input type="checkbox"/>3</td><td><input type="checkbox"/>4</td><td><input type="checkbox"/>5</td><td><input type="checkbox"/>6</td></tr> </tbody> </table>		Fast täglich 殆ど毎日	Mehrmals in der Woche 週に複数回	Etwa einmal in der Woche 州に1回	Mehrmals im Monat 月に複数回	Einmal im Monat oder seltener 月に1回	Nie 0回	Fleisch (ohne Wurstwaren)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	肉 (ソーセージは除く)							Geflügel 鶏肉	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Fisch 魚	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	roher Fisch 生魚	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Kartoffeln ジャガイモ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Reis 米	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Nudeln 麺類	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Sojabohnen 大豆	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Salat oder Gemüse, roh zubereitet	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	サラダまたは野菜、生の状態で							Gemüse, gekocht 加熱野菜	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Frisches Obst 新鮮フルーツ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Schokolade チョコレート	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Kuchen, Kekse ケーキ、ビスケット	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Weißbrot, Mischbrot, Toastbrot	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	白いパン、複合パン、トーストパン							Vollkornbrot, Schwarzbrot, Knäckebrot	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	全粒パン、黒パン、乾パン							Milch, Joghurt, Quark, Käse	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	牛乳、ヨーグルト、クオーク、チーズ							Eier 卵	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Butter バター	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Magarine マーガリン	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Vitamin E Präparate ビタミンE サブリ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Vitamin C Präparate ビタミンC サブリ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Mineralwasser ミネラルウォーター	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Obstsäfte フルーツジュース	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Sonstige Erfrischungsgetränke, 其他のリフレッシュ飲料 (レモネード、コーラ飲料など)							(Limonaden, Cola-Getränke, etc.)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Alkoholische Getränke (Bier, Wein) アルコール飲料 (ビール、ワイン)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	Starke alkoholische Getränke (Schnaps) 度数の高いアルコール飲料 (焼酎)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
	Fast täglich 殆ど毎日	Mehrmals in der Woche 週に複数回	Etwa einmal in der Woche 州に1回	Mehrmals im Monat 月に複数回	Einmal im Monat oder seltener 月に1回	Nie 0回																																																																																																																																																																																																																																		
Fleisch (ohne Wurstwaren)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
肉 (ソーセージは除く)																																																																																																																																																																																																																																								
Geflügel 鶏肉	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Fisch 魚	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
roher Fisch 生魚	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Kartoffeln ジャガイモ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Reis 米	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Nudeln 麺類	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Sojabohnen 大豆	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Salat oder Gemüse, roh zubereitet	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
サラダまたは野菜、生の状態で																																																																																																																																																																																																																																								
Gemüse, gekocht 加熱野菜	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Frisches Obst 新鮮フルーツ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Schokolade チョコレート	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Kuchen, Kekse ケーキ、ビスケット	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Weißbrot, Mischbrot, Toastbrot	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
白いパン、複合パン、トーストパン																																																																																																																																																																																																																																								
Vollkornbrot, Schwarzbrot, Knäckebrot	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
全粒パン、黒パン、乾パン																																																																																																																																																																																																																																								
Milch, Joghurt, Quark, Käse	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
牛乳、ヨーグルト、クオーク、チーズ																																																																																																																																																																																																																																								
Eier 卵	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Butter バター	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Magarine マーガリン	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Vitamin E Präparate ビタミンE サブリ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Vitamin C Präparate ビタミンC サブリ	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Mineralwasser ミネラルウォーター	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Obstsäfte フルーツジュース	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Sonstige Erfrischungsgetränke, 其他のリフレッシュ飲料 (レモネード、コーラ飲料など)																																																																																																																																																																																																																																								
(Limonaden, Cola-Getränke, etc.)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Alkoholische Getränke (Bier, Wein) アルコール飲料 (ビール、ワイン)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		
Starke alkoholische Getränke (Schnaps) 度数の高いアルコール飲料 (焼酎)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6																																																																																																																																																																																																																																		

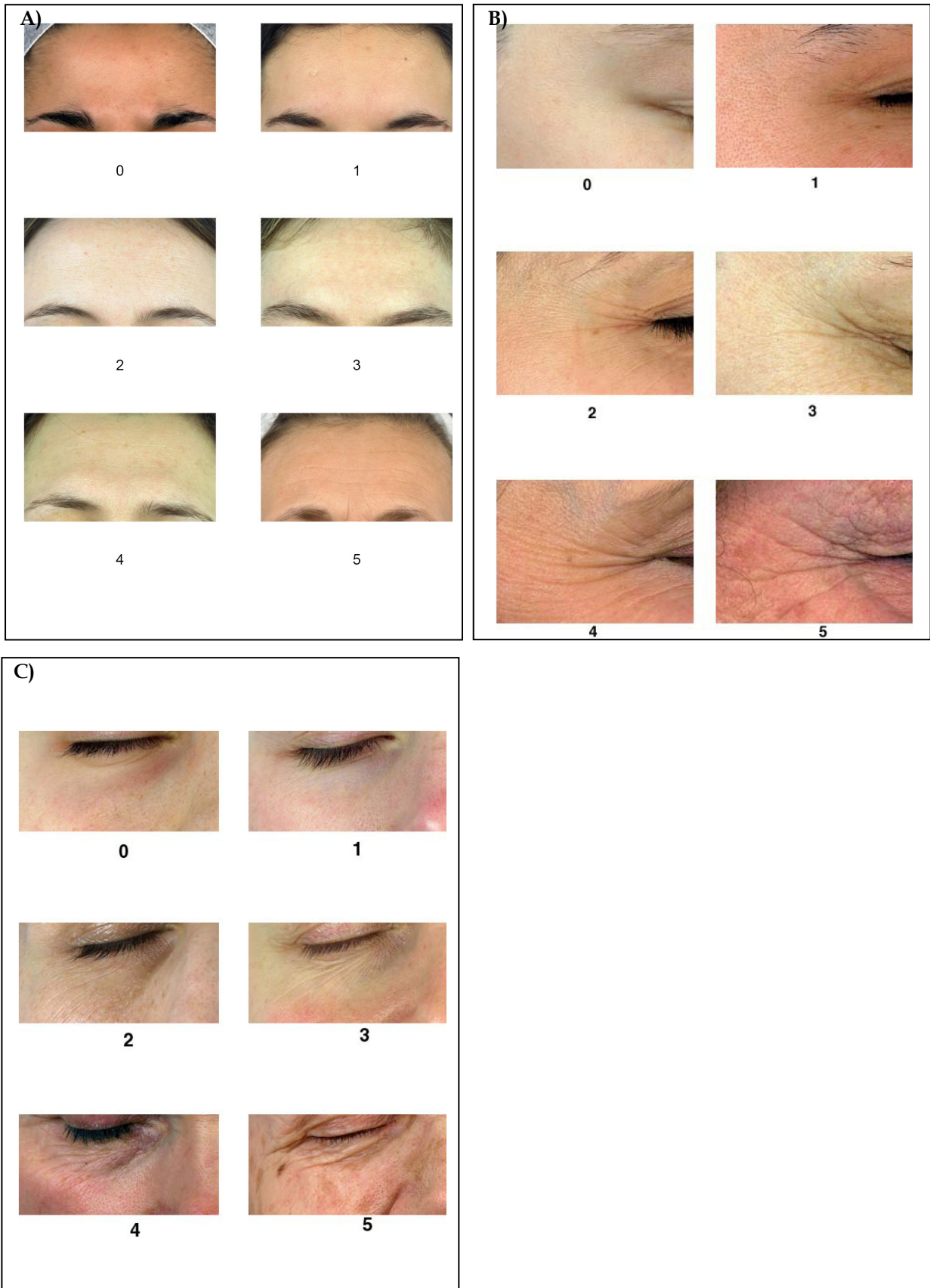
<b>F2</b>	Wie viele Tassen Kaffee und wie viele Tassen schwarzen oder grünen Tee trinken Sie gewöhnlich am Tag? 通常 1 日に何杯のコーヒー、紅茶、緑茶を飲みますか?  <b>INT:</b> Angaben für 'normale' Tassen umrechnen! 量は普通のカップに換算して下さい <b>Wenn Proband keinen Kaffee oder Tee trinkt, 0 eingeben.</b> コーヒーも紅茶も飲まない場合には 0 と記入 <b>Wenn nur 1 bis 2 Tassen pro Woche, dann auch 0 eingeben.</b> 週に 1-2 杯の場合も 0 と記入		Anzahl Tassen Kaffee/Tag コーヒーの量/1 日あたり Anzahl Tassen schwarzer Tee/Tag 紅茶の量/1 日あたり Anzahl Tassen grüner Tee/Tag 緑茶の量/1 日あたり	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>コアモジュール CORE MODUL G: KÖRPERLICHE AKTIVITÄT 運動</b>				
<b>G1Ka</b>	Wie intensiv betreiben Sie Sport? 運動はどれぐらいしますか?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	regelmäßig mehr als 2 Stunden in der Woche 定期的、週に 2 時間以上 regelmäßig 1 bis 2 Stunden in der Woche 定期的、週に 1-2 時間 weniger als eine Stunde in der Woche 週に 1 時間未満 keine sportliche Betätigung 運動はしません	
<b>G2Ka</b>	Wie lange sind Sie darüber hinaus an Werktagen normalerweise zu Fuß oder mit dem Fahrrad unterwegs, wie z.B. spazieren gehen, Wege zur Arbeit, Einkaufen? 日常生活でどれぐらい歩きますか、または自転車に乗りますか? 例: 散歩、通勤、買い物	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	mehr als eine Stunde 1 時間以上 eine halbe bis zu einer Stunde 30 分から 1 時間 eine viertel- bis zu einer halben Stunde 15 分から 30 分 weniger als eine Viertelstunde 15 分未満	
<b>モジュール MODUL H: SONNENEXPOSITION 日光の照射</b>				
<b>H1Ka</b>	Wenn Sie sich ungeschützt - ohne Sonnenschutzcreme - der Sonne aussetzen, wird Ihre Haut dann 日焼け止めも何もない状態で日光に当たるとあなたの皮膚はどうなりますか?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	immer rot und nie braun いつも赤くなり、茶色にはならない überwiegend rot und etwas braun 主に赤、少し茶色 überwiegend braun und etwas rot 主に茶色、少し赤 nur braun und nie rot 茶色で、赤にはならない	
<b>H2Ka</b>	Ihre Augenfarbe ist... 目の色は	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	blau, blaugrün ブルー、ブルグリーン braun ブラウン grün, grüngrau グリーン、グリーングレイ grau, graublau グレイ、グレイブルー schwarz ブラック	

<b>H8.2K</b>	Bei welchen Gelegenheiten verwenden Sie Sonnenschutzcremes regelmäßig? どんな機会に日焼け止めクリームを定期的に使用しますか? (Mehrfachnennung möglich!) (複数回答可)  im Urlaub (nicht zu Hause) 休暇の時 (家以外で) zu Hause beim Sport (nicht Baden) im Freien 家で屋外スポーツをするとき (水泳は除く) zu Hause beim Sonnen oder Baden 家で日光浴または水泳 zu Hause bei Gartenarbeit 家で庭仕事 fast täglich 殆ど毎日	Ja:はい Nein:いいえ <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2		
<b>H8.3K</b>	Seit wie vielen Jahren verwenden Sie regelmäßig Sonnenschutzcremes? 何年前から定期的に日焼け止めクリームを使用していますか?		Anzahl Jahre 年数 <input type="text"/> <input type="text"/>	
<b>H9K</b>	Wie viele Wochen verbringen Sie pro Jahr durchschnittlich in sonnenreichen Gegenden (z.B. im Urlaub)? 1 年に何週間、陽当りの強い場所で過ごしますか? (例: 休暇旅行) ?		Anzahl Wochen pro Jahr 週間/1 年当たり <input type="text"/> <input type="text"/>	
<b>H10K</b>	Waren Sie in den letzten 6 Wochen in einem Urlaubsland mit hoher Sonneneinstrahlung? 今から 6 週間前までに日差しが強い国にいましたか?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	Ja はい Nein いいえ	
<b>H11</b>	Wie oft bekommen Sie einen Sonnenbrand im Jahr? 1 年に何度日焼けをしますか?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	mehr als 1x im Jahr 年に 1 回以上 1x im Jahr 年に 1 回 seltener ほとんどなし nie 全くなし	<b>H11.1</b> <b>H11.1</b> <b>H11.1</b> <b>H12</b>

<b>H3Ka</b>	Ihre natürliche Haarfarbe ist... 自然の髪の毛の色は <b>INT:</b> Wenn die Haarfarbe jetzt grau oder gefärbt ist, dann ehemalige Haarfarbe angeben 髪の毛の色が現在白髪、または染色している場合には、元の色をご記入ください。	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Blond ブロンド Braun ブラウン Schwarz ブラック rot, rotblond レッド、レッドブロンド	
<b>H4Ka</b>	Wieviele Sommersprossen haben Sie?そはかすはいくつありますか?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	1 bis 10 11 bis 50 > 50 Keine なし	
<b>H5</b>	Haben Ihre Eltern darauf geachtet, dass Sie als Kind keinen Sonnenbrand bekamen? あなたが子供の時、両親はあなたが日焼けしないように注意していましたか?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	Ja はい Nein いいえ	
<b>H6</b>	An wie viele Sonnenbrände in Ihrer Kindheit - bis 16. Lebensjahr - können Sie sich erinnern? 16 歳までに何回日焼けしたか思い出せますか? <b>INT:</b> Keine Sonnenbrände, dann Eingabe 0.日焼けしたことがない場合には 0 と記入		Anzahl 回数 <input type="text"/> <input type="text"/>	Bei 0 weiter mit H7 の場合は H7 も 0 と記入
<b>H6.1</b>	Bei wie vielen dieser Sonnenbrände kam es zur Blasenbildung? 日焼けで水ぶくれが何回できたことがありますか? <b>INT:</b> Keine Sonnenbrände mit Blasenbildung, dann Eingabe 0. 日焼けしたことがない場合には 0 と記入		Anzahl 回数 <input type="text"/> <input type="text"/>	
<b>H7</b>	Halten Sie sich während der Mittagszeit im Schatten auf? 昼間は日陰にいますか?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	Ja はい Nein いいえ	
<b>H8Ka</b>	Verwenden Sie Sonnenschutzcremes? 日焼け止めクリームを使用しますか?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	Ja はい Nein いいえ	<b>H8.1K</b> <b>H9K</b>
<b>H8.1K</b>	Wie hoch ist der Lichtschutzfaktor den Sie üblicherweise verwenden? 日焼けファクター通常何番を使用しますか?		Lichtschutzfaktor 日焼けファクター <input type="text"/> <input type="text"/>	

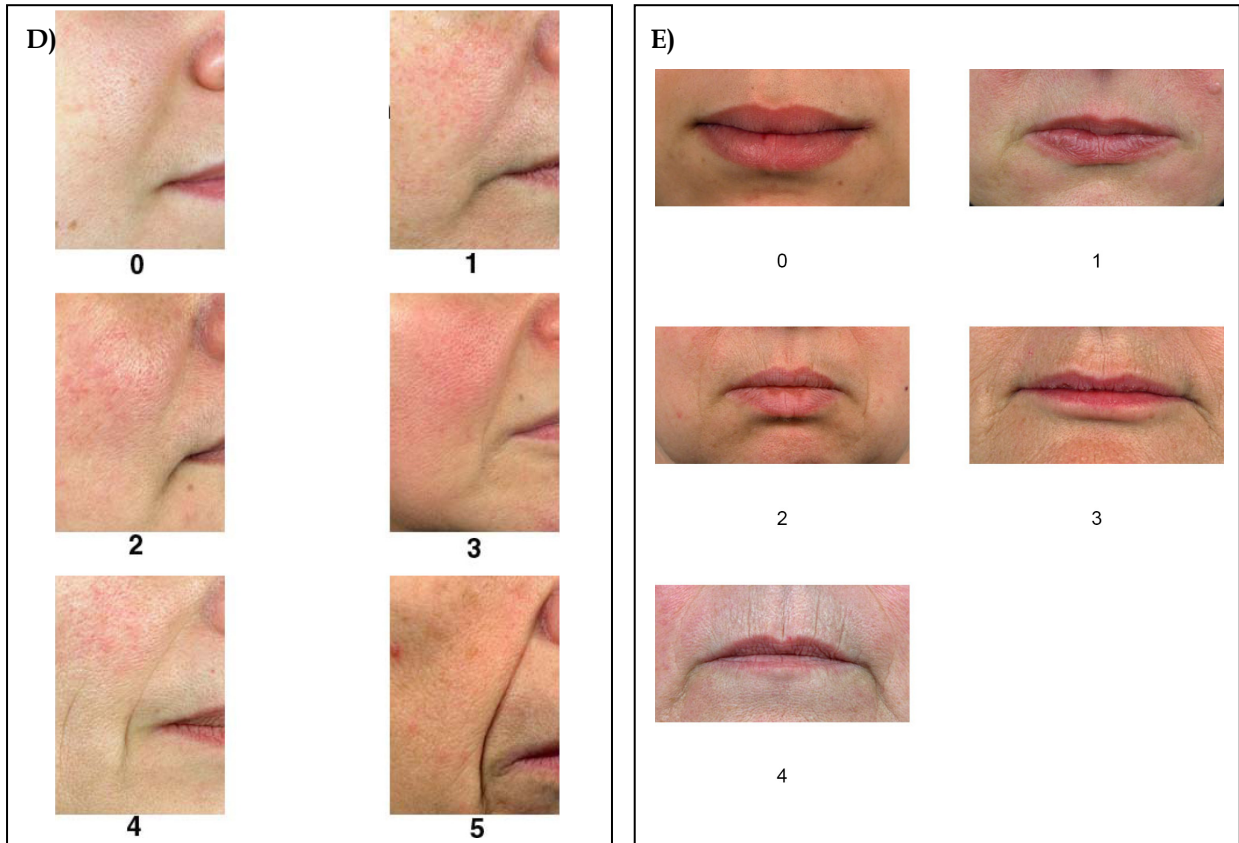


Anhang 6: Photoreferenzskalen des Hautalterungsscores: A) Falten auf der Stirn, B) Falten in der Krähenfußzone und C) Falten unter den Augen.

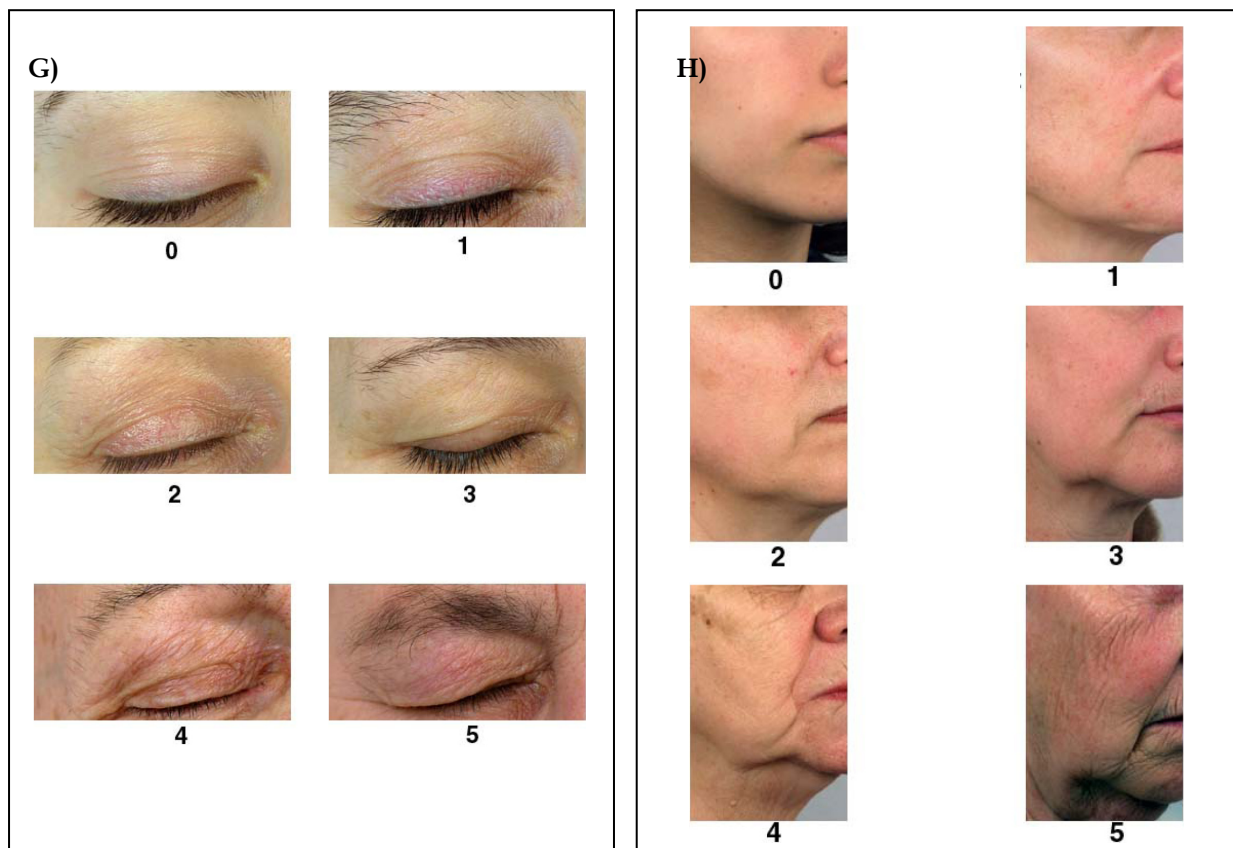




Anhang 7: Photoreferenzskalen des Hautalterungsscores: D) Nasolabialfalte, E) Falten auf der Oberlippe und F) Teleangiektasien auf der Wange.



Anhang 8: Photoreferenzskalen für den Hautscore: G) Erschlaffung der Augenlider und H) Erschlaffung der unteren Gesichtshälfte.



## Anhang 9: Deskription der SNP Genotypen in der JAGE-Studie getrennt für deutsche und japanische Frauen

		<i>Ethnische Gruppe</i>	
		deutsche Frauen	japanische Frauen
<b>Kollagenmetabolismus:</b>			
<b>COL1A1:</b>			
<b>rs1800012</b>			
GG	n	25	64
	%JA	64,10	100,00
GT	n	11	0
	%JA	28,21	0,00
TT	n	3	0
	%JA	7,69	0,00
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	0,34002	n.b.
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	<0,0001	
<b>rs1107946</b>			
GG	n	29	22
	%JA	76,32	34,92
GT	n	8	30
	%JA	21,05	47,62
TT	n	1	11
	%JA	2,63	17,46
Gesamt	n	38	63
Exakter HWE Test	p	0,49286	1,00000
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,0002	
<b>COL1A2:</b>			
<b>rs42524</b>			
CC	n	1	0
	%JA	2,56	0,00
CG	n	15	5
	%JA	38,46	7,81
GG	n	23	59
	%JA	58,97	92,19
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	0,65524	1,00000
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,0002	
<b>MMP-1:</b>			
<b>rs1799750</b>			
DelDel	n	12	13
	%JA	30,77	20,31
DelG	n	20	29
	%JA	51,28	45,31
GG	n	7	22
	%JA	17,95	34,38
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	1,0000	0,61048
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,1657	



		<i>Ethnische Gruppe</i>	
		deutsche Frauen	japanische Frauen
<b>TIMP-1:</b>			
<b>rs4898</b>			
CC	n	8	17
	%JA	20,51	26,56
CT	n	21	26
	%JA	53,85	40,63
TT	n	10	21
	%JA	25,64	32,81
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	0,75323	0,13925
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,4258	
<b>rs11551797</b>			
CC	n	38	37
	%JA	100,00	58,73
CT	n	0	22
	%JA	0,00	34,92
TT	n	0	4
	%JA	0,00	6,35
Gesamt	n	38	63
Exakter HWE Test	p	n.b.	0,73365
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	<0,0001	
<b>rs2070584</b>			
GG	n	7	17
	%JA	17,95	26,56
GT	n	21	26
	%JA	53,85	40,63
TT	n	11	21
	%JA	28,21	32,81
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	0,74906	0,13925
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,3935	
<b>Gene die weitere Proteine der Haut kodieren:</b>			
<b>FLG:</b>			
<b>rs11584340</b>			
CT	n	38	38
	%JA	97,44	59,38
TT	n	1	26
	%JA	2,56	40,63
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	1,00000	0,00054
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	<0,0001	
<b>ELN:</b>			
<b>rs2071307</b>			
AG	n	22	21
	%JA	56,41	33,33
GG	n	17	42
	%JA	43,59	66,67
Gesamt	n	39	63
Exakter HWE Test	p	0,01824	0,18931
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,0218	

		<i>Ethnische Gruppe</i>	
		deutsche Frauen	japanische Frauen
<b>Melaninsynthese:</b>			
<b>MC1R:</b>			
<b>rs1805005</b>			
GG	n	30	64
	%JA	76,92	100,00
GT	n	9	0
	%JA	23,08	0,00
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	1,00000	n.b.
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	<0,0001	
<b>rs1805006</b>			
CC	n	38	64
	%JA	97,44	100,00
CA	n	1	0
	%JA	2,56	0,00
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	1,00000	n.b.
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,1980	
<b>rs2228479</b>			
AG	n	5	9
	%JA	13,16	14,29
GG	n	33	54
	%JA	86,84	85,71
Gesamt	n	38	63
Exakter HWE Test	p	1,00000	1,00000
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,8737	
<b>rs1110400</b>			
CT	n	1	0
	%JA	2,56	0,00
TT	n	38	64
	%JA	97,44	100,00
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	1,00000	n.b.
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,1980	
<b>rs1805009</b>			
CG	n	1	0
	%JA	2,56	0,00
GG	n	38	64
	%JA	97,44	100,00
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	1,00000	n.b.
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,1980	

		<i>Ethnische Gruppe</i>	
		deutsche Frauen	japanische Frauen
<b>TYR:</b>			
<b>rs1126809</b>			
AA	n	2	0
	%JA	5,41	0,00
AG	n	21	0
	%JA	56,76	0,00
GG	n	14	64
	%JA	37,84	100,00
Gesamt	n	37	64
Exakter HWE Test	p	0,15372	n.b.
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	<0,0001	
<b>rs1393350</b>			
AA	n	5	0
	%JA	12,82	0,00
AG	n	19	0
	%JA	48,72	0,00
GG	n	15	64
	%JA	38,46	100,00
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	1,00000	n.b.
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	<0,0001	
<b>TYRP-1:</b>			
<b>rs1408799</b>			
CC	n	21	0
	%JA	55,26	0,00
CT	n	15	1
	%JA	39,47	1,56
TT	n	2	63
	%JA	5,26	98,44
Gesamt	n	38	64
Exakter HWE Test	p	1,00000	1,00000
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	<0,0001	
<b>TPCN-2:</b>			
<b>rs35264875</b>			
AA	n	28	63
	%JA	71,79	98,44
AT	n	11	0
	%JA	28,21	0,00
TT	n	0	1
	%JA	0,00	1,56
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	1,00000	0,00787
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	<0,0001	
<b>rs3829241</b>			
AA	n	10	4
	%JA	25,64	6,35
AG	n	14	20
	%JA	35,90	31,75
GG	n	15	39
	%JA	38,46	61,90
Gesamt	n	39	63
Exakter HWE Test	p	0,10579	0,47839
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,0103	

		<i>Ethnische Gruppe</i>	
		deutsche Frauen	japanische Frauen
<b>P:</b> <b>rs1800401</b>			
CC	n %JA	35 92,11	62 98,41
CT	n %JA	3 7,89	1 1,59
Gesamt	n	38	63
Exakter HWE Test	p	1,00000	1,00000
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,1154	
<b>rs1800407</b>			
AG	n %JA	3 7,69	0 0,00
GG	n %JA	36 92,31	64 100,00
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	1,00000	n.b.
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,0243	
<b>rs1800414</b>			
AA	n %JA	39 100,00	14 21,88
AG	n %JA	0 0,00	33 51,56
GG	n %JA	0 0,00	17 26,56
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	n.b.	1,00000
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	<0,0001	
<b>rs7495174</b>			
TT	n %JA	35 89,74	8 12,50
TC	n %JA	4 10,26	31 48,44
CC	n %JA	0 0,00	25 39,06
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	1,00000	1,00000
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	<0,0001	
<b>ASIP:</b> <b>rs1015362</b>			
CC	n %JA	19 48,72	27 42,19
CT	n %JA	19 48,72	30 46,88
TT	n %JA	1 2,56	7 10,94
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	0,23079	1,00000
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,2958	

		<i>Ethnische Gruppe</i>	
		deutsche Frauen	japanische Frauen
<b>ASIP:</b>			
<b>rs4911414</b>			
GG	n	15	27
	%JA	38,46	42,19
GT	n	20	29
	%JA	51,28	45,31
TT	n	4	8
	%JA	10,26	12,50
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	0,72761	1,00000
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,8316	
<b>rs6058017</b>			
AA	n	31	47
	%JA	79,49	73,44
AG	n	8	17
	%JA	20,51	26,56
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	1,00000	0,58351
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,4873	
<b>AIM-1:</b>			
<b>rs26722</b>			
GG	n	37	25
	%JA	94,87	39,06
GA	n	2	29
	%JA	5,13	45,31
AA	n	0	10
	%JA	0,00	15,63
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	1,00000	0,79230
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	<0,0001	
<b>Fremdstoffmetabolismus:</b>			
<b>AHR:</b>			
<b>rs17779352</b>			
CC	n	1	0
	%JA	2,56	0,00
CT	n	7	2
	%JA	17,95	3,13
TT	n	31	62
	%JA	79,49	96,88
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	0,40504	1,00000
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,0139	
<b>rs2066853</b>			
AA	n	1	17
	%JA	2,56	26,56
AG	n	2	29
	%JA	5,13	45,31
GG	n	36	18
	%JA	92,31	28,13
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	0,07740	0,45970
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	<0,0001	

		<i>Ethnische Gruppe</i>	
		deutsche Frauen	japanische Frauen
<b>AHRR: rs2292596</b>			
CC	n	13	20
	%JA	33,33	31,25
CG	n	26	44
	%JA	66,67	68,75
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	0,00253	0,00001
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,8260	
<b>CYP1A1: rs1048943</b>			
AA	n	36	36
	%JA	92,31	56,25
AG	n	3	22
	%JA	7,69	34,38
GG	n	0	6
	%JA	0,00	9,38
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	1,00000	0,34306
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,0005	
<b>CYP1B1: rs1056836</b>			
CC	n	16	43
	%JA	41,03	67,19
CG	n	19	21
	%JA	48,72	32,81
GG	n	4	0
	%JA	10,26	0,00
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	0,73734	0,19160
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,0040	
<b>DNA Reparatur:</b>			
<b>OGG1: rs1052133</b>			
CC	n	26	22
	%JA	66,67	34,38
CG	n	12	32
	%JA	30,77	50,00
GG	n	1	10
	%JA	2,56	15,63
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	1,00000	1,00000
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,0034	

		<i>Ethnische Gruppe</i>	
		deutsche Frauen	japanische Frauen
<b>XPC: rs2228001</b>			
GG	n	8	17
	%JA	20,51	26,56
GT	n	16	27
	%JA	41,03	42,19
TT	n	15	20
	%JA	38,46	31,25
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	0,33693	0,21777
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,6893	
<b>XPD: rs238406</b>			
AA	n	8	14
	%JA	20,51	22,58
AC	n	15	29
	%JA	38,46	46,77
CC	n	16	19
	%JA	41,03	30,65
Gesamt	n	39	62
Exakter HWE Test	p	0,31238	0,61838
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,5568	
<b>rs1799793</b>			
AA	n	10	1
	%JA	25,64	1,59
AG	n	10	3
	%JA	25,64	4,76
GG	n	19	59
	%JA	48,72	93,65
Gesamt	n	39	63
Exakter HWE Test	p	0,00571	0,07902
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	<0,0001	
<b>rs13181</b>			
GG	n	9	0
	%JA	23,68	0,00
GT	n	14	4
	%JA	36,84	6,35
TT	n	15	59
	%JA	39,47	93,65
Gesamt	n	38	63
Exakter HWE Test	p	0,18033	1,00000
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	<0,0001	
<b>XRCC1: rs25487</b>			
AA	n	8	3
	%JA	20,51	4,69
AG	n	16	24
	%JA	41,03	37,50
GG	n	15	37
	%JA	38,46	57,81
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	0,33693	1,00000
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,0228	

		<i>Ethnische Gruppe</i>	
		deutsche Frauen	japanische Frauen
<b>XRCC3: rs861539</b>			
CC	n	16	51
	%JA	41,03	79,69
CT	n	19	11
	%JA	48,72	17,19
TT	n	4	2
	%JA	10,26	3,13
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	0,73734	0,18924
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,0003	
<b>ERCC6: rs4253160</b>			
AA	n	10	30
	%JA	25,64	46,88
AT	n	21	29
	%JA	53,85	45,31
TT	n	8	5
	%JA	20,51	7,81
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	0,75323	0,76932
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,0434	
<b>rs12571445</b>			
TT	n	39	57
	%JA	100,00	89,06
TC	n	0	6
	%JA	0,00	9,38
CC	n	0	1
	%JA	0,00	1,56
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	n.b.	0,20746
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,1014	
<b>rs3793784</b>			
CC	n	11	30
	%JA	28,21	46,88
CG	n	21	29
	%JA	53,85	45,31
GG	n	7	5
	%JA	17,95	7,81
Gesamt	n	39	64
Exakter HWE Test	p	0,74906	0,76932
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,0991	



		<i>Ethnische Gruppe</i>	
		deutsche Frauen	japanische Frauen
<b>Oxidativer Stress:</b>			
<b><i>GSTP1:</i> rs1695</b>			
AA	n	20	48
	%JA	51,28	76,19
AG	n	17	15
	%JA	43,59	23,81
GG	n	2	0
	%JA	5,13	0,00
Gesamt	n	39	63
Exakter HWE Test	p	0,69513	0,58329
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	0,0144	
<b><i>SOD2:</i> rs4880</b>			
CC	n	11	1
	%JA	28,95	1,59
CT	n	17	15
	%JA	44,74	23,81
TT	n	10	47
	%JA	26,32	74,60
Gesamt	n	38	63
Exakter HWE Test	p	0,52662	1,00000
$\chi^2$ Test für ethnischen Unterschied	p	<0,0001	

Anhang 10: Deskription der SNP Genotypen in der SALIA-Studie getrennt für die Frauen aus dem Ruhrgebiet und die Frauen aus dem ländlichen Areal Borken sowie für die gesamte Gruppe.

		Ortsgruppe		
		Borken	Ruhrgebiet	Alle
<b>Kollagenmetabolismus:</b>				
<i>COL1A1</i>				
<b>rs1800012</b>				
GG	n	122	115	237
	%JA	68,93	58,38	63,37
GT	n	48	76	124
	%JA	27,12	38,58	33,16
TT	n	7	6	13
	%JA	3,95	3,05	3,48
Gesamt	n	177	197	374
Exakter HWE Test	p			0,62849
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,0623
<i>COL1A2</i>				
<b>rs42524</b>				
CC	n	7	6	13
	%JA	3,98	3,02	3,47
CG	n	69	67	136
	%JA	39,20	33,67	36,27
GG	n	100	126	226
	%JA	56,82	63,32	60,27
Gesamt	n	176	199	375
Exakter HWE Test	p			0,22159
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,4289
<i>MMP-1</i>				
<b>rs1799750</b>				
DelDel	n	59	68	127
	%JA	33,15	34,00	33,60
DelG	n	87	99	186
	%JA	48,88	49,50	49,21
GG	n	32	33	65
	%JA	17,98	16,50	17,20
Gesamt	n	178	200	378
Exakter HWE Test	p			0,91579
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,9289
<i>TIMP-1</i>				
<b>rs4898</b>				
CC	n	45	51	96
	%JA	25,42	25,89	25,67
CT	n	86	92	178
	%JA	48,59	46,70	47,59
TT	n	46	54	100
	%JA	25,99	27,41	26,74
Gesamt	n	177	197	374
Exakter HWE Test	p			0,35315
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,9286

		<i>Ortsgruppe</i>		
		<b>Borken</b>	<b>Ruhrgebiet</b>	<b>Alle</b>
<b><i>TIMP-1</i></b>				
<b>rs11551797</b>				
CC	n	168	191	359
	%JA	99,41	98,45	98,90
CT	n	1	3	4
	%JA	0,59	1,55	1,10
Gesamt	n	169	194	363
Exakter HWE Test	p			1,00000
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,3848
<b>rs2070584</b>				
GG	n	45	47	92
	%JA	25,28	23,98	24,60
GT	n	84	95	179
	%JA	47,19	48,47	47,86
TT	n	49	54	103
	%JA	27,53	27,55	27,54
Gesamt	n	178	196	374
Exakter HWE Test	p			0,40944
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,9531
<b>weitere Proteine der Haut:</b>				
<b><i>FLG</i></b>				
<b>rs11584340</b>				
CC	n	0	1	1
	%JA	0,00	0,51	0,27
CT	n	171	193	364
	%JA	97,16	97,97	97,59
TT	n	5	3	8
	%JA	2,84	1,52	2,14
Gesamt	n	176	197	373
Exakter HWE Test	p			0,00000
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,4377
<b><i>ELN</i></b>				
<b>rs2071307</b>				
AG	n	110	126	236
	%JA	62,15	63,96	63,10
GG	n	67	71	138
	%JA	37,85	36,04	36,90
Gesamt	n	177	197	374
Exakter HWE Test	p			0,00000
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,7168

		Ortsgruppe		
		Borken	Ruhrgebiet	Alle
<b>Melaninmetabolismus:</b>				
<b>MC1R</b>				
<b>rs1805005</b>				
GG	n	139	155	294
	%JA	78,98	78,68	78,82
GT	n	34	42	76
	%JA	19,32	21,32	20,38
TT	n	3	0	3
	%JA	1,70	0,00	0,80
Gesamt	n	176	197	373
Exakter HWE Test	p			0,59799
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,1702
<b>rs1805006</b>				
CC	n	171	195	366
	%JA	96,61	98,98	97,86
CA	n	6	2	8
	%JA	3,39	1,02	2,14
Gesamt	n	177	197	374
Exakter HWE Test	p			1,00000
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,1130
<b>rs1110400</b>				
CT	n	1	5	6
	%JA	0,56	2,50	1,59
TT	n	177	195	372
	%JA	99,44	97,50	98,41
Gesamt	n	178	200	378
Exakter HWE Test	p			1,00000
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,1323
<b>rs1805009</b>				
CG	n	2	0	2
	%JA	1,12	0,00	0,53
GG	n	176	200	376
	%JA	98,88	100,00	99,47
Gesamt	n	178	200	378
Exakter HWE Test	p			1,00000
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,1328
<b>TYR</b>				
<b>rs1126809</b>				
AA	n	1	1	2
	%JA	0,59	0,52	0,55
AG	n	66	89	155
	%JA	38,82	46,11	42,70
GG	n	103	103	206
	%JA	60,59	53,37	56,75
Gesamt	n	170	193	363
Exakter HWE Test	p			0,00000
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,3747

		Ortsgruppe		
		Borken	Ruhrgebiet	Alle
<b>TYR</b>				
<b>rs1393350</b>				
AA	n	9	7	16
	%JA	5,08	3,55	4,28
AG	n	63	79	142
	%JA	35,59	40,10	37,97
GG	n	105	111	216
	%JA	59,32	56,35	57,75
Gesamt	n	177	197	374
Exakter HWE Test	p			0,24899
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,5618
<b>TYRP-1</b>				
<b>rs1408799</b>				
CC	n	93	101	194
	%JA	52,54	51,27	51,87
CT	n	71	79	150
	%JA	40,11	40,10	40,11
TT	n	13	17	30
	%JA	7,34	8,63	8,02
Gesamt	n	177	197	374
Exakter HWE Test	p			0,89829
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,8954
<b>TPCN-2</b>				
<b>rs35264875</b>				
AA	n	122	130	252
	%JA	70,52	66,33	68,29
AT	n	47	61	108
	%JA	27,17	31,12	29,27
TT	n	4	5	9
	%JA	2,31	2,55	2,44
Gesamt	n	173	196	369
Exakter HWE Test	p			0,71217
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,6876
<b>rs3829241</b>				
AA	n	24	33	57
	%JA	13,87	16,84	15,45
AG	n	93	94	187
	%JA	53,76	47,96	50,68
GG	n	56	69	125
	%JA	32,37	35,20	33,88
Gesamt	n	173	196	369
Exakter HWE Test	p			0,38894
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,5091
<b>P:</b>				
<b>rs1800407</b>				
AG	n	12	16	28
	%JA	6,74	8,00	7,41
GG	n	166	184	350
	%JA	93,26	92,00	92,59
Gesamt	n	178	200	378
Exakter HWE Test	p			1,00000
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,6410

		<i>Ortsgruppe</i>		
		<b>Borken</b>	<b>Ruhrgebiet</b>	<b>Alle</b>
<b>P:</b>				
<b>rs1800414</b>				
AA	n %JA	177 100,00	197 100,00	374 100,00
Gesamt	n	177	197	374
Exakter HWE Test	p			n,b,
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			n,b,
<b>rs7495174</b>				
TT	n %JA	162 91,53	172 87,31	334 89,30
TC	n %JA	15 8,47	25 12,69	40 10,70
Gesamt	n	177	197	374
Exakter HWE Test	p			0,61305
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,1878
<b>ASIP rs1015362</b>				
CC	n %JA	98 55,37	98 49,00	196 51,99
CT	n %JA	62 35,03	84 42,00	146 38,73
TT	n %JA	17 9,60	18 9,00	35 9,28
Gesamt	n	177	200	377
Exakter HWE Test	p			0,31399
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,3776
<b>rs4911414</b>				
GG	n %JA	89 50,00	77 38,50	166 43,92
GT	n %JA	69 38,76	90 45,00	159 42,06
TT	n %JA	20 11,24	33 16,50	53 14,02
Gesamt	n	178	200	378
Exakter HWE Test	p			0,14243
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,0618
<b>rs6058017</b>				
AA	n %JA	130 73,03	153 76,50	283 74,87
AG	n %JA	46 25,84	41 20,50	87 23,02
GG	n %JA	2 1,12	6 3,00	8 2,12
Gesamt	n	178	200	378
Exakter HWE Test	p			0,66131
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,2362

		<i>Ortsgruppe</i>		
		<b>Borken</b>	<b>Ruhrgebiet</b>	<b>Alle</b>
<b>AIM-1 rs26722</b>				
GG	n %JA	175 98,87	194 98,48	369 98,66
GA	n %JA	2 1,13	3 1,52	5 1,34
Gesamt	n	177	197	374
Exakter HWE Test	p			1,00000
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,7412
<b>rs16891982</b>				
CC	n %JA	171 99,42	186 96,88	357 98,08
CG	n %JA	1 0,58	5 2,60	6 1,65
GG	n %JA	0 0,00	1 0,52	1 0,27
Gesamt	n	172	192	364
Exakter HWE Test	p			0,03812
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,2011
<b>AHR</b>				
<b>rs17779352</b>				
CC	n %JA	2 1,13	0 0,00	2 0,53
CT	n %JA	30 16,95	37 18,78	67 17,91
TT	n %JA	145 81,92	160 81,22	305 81,55
Gesamt	n	177	197	374
Exakter HWE Test	p			0,55668
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,3002
<b>rs2066853</b>				
AA	n %JA	1 0,56	1 0,50	2 0,53
AG	n %JA	37 20,79	37 18,50	74 19,58
GG	n %JA	140 78,65	162 81,00	302 79,89
Gesamt	n	178	200	378
Exakter HWE Test	p			0,40272
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,8507
<b>AHRR</b>				
<b>rs2292596</b>				
CC	n %JA	58 32,58	78 39,00	136 35,98
CG	n %JA	120 67,42	122 61,00	242 64,02
Gesamt	n	178	200	378
Exakter HWE Test	p			0,00000
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,1945

		<i>Ortsgruppe</i>		
		<b>Borken</b>	<b>Ruhrgebiet</b>	<b>Alle</b>
<b>CYP1A1 rs1048943</b>				
AA	n %JA	163 91,57	189 94,50	352 93,12
AG	n %JA	15 8,43	10 5,00	25 6,61
GG	n %JA	0 0,00	1 0,50	1 0,26
Gesamt	n	178	200	378
Exakter HWE Test	p			0,38199
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,2659
<b>CYP1B1 rs1056836</b>				
CC	n %JA	59 33,33	55 27,92	114 30,48
CG	n %JA	92 51,98	96 48,73	188 50,27
GG	n %JA	26 14,69	46 23,35	72 19,25
Gesamt	n	177	197	374
Exakter HWE Test	p			0,75430
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,0942
<b>DNA-Reparatur:</b>				
<b>OGG1 rs1052133</b>				
CC	n %JA	93 52,54	132 67,01	225 60,16
CG	n %JA	66 37,29	55 27,92	121 32,35
GG	n %JA	18 10,17	10 5,08	28 7,49
Gesamt	n	177	197	374
Exakter HWE Test	p			0,04535
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,0111
<b>XPC rs2228001</b>				
GG	n %JA	27 15,25	29 14,72	56 14,97
GT	n %JA	87 49,15	87 44,16	174 46,52
TT	n %JA	63 35,59	81 41,12	144 38,50
Gesamt	n	177	197	374
Exakter HWE Test	p			0,82660
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,5338



		<i>Ortsgruppe</i>		
		<b>Borken</b>	<b>Ruhrgebiet</b>	<b>Alle</b>
<b>XPD rs238406</b>				
AA	n %JA	33 19,08	41 20,92	74 20,05
AC	n %JA	75 43,35	97 49,49	172 46,61
CC	n %JA	65 37,57	58 29,59	123 33,33
Gesamt	n	173	196	369
Exakter HWE Test	p			0,34048
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,2653
<b>rs1799793</b>				
AA	n %JA	26 15,03	20 10,20	46 12,47
AG	n %JA	71 41,04	95 48,47	166 44,99
GG	n %JA	76 43,93	81 41,33	157 42,55
Gesamt	n	173	196	369
Exakter HWE Test	p			0,81970
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,2243
<b>XRCC1 rs25487</b>				
AA	n %JA	27 15,25	37 18,78	64 17,11
AG	n %JA	74 41,81	84 42,64	158 42,25
GG	n %JA	76 42,94	76 38,58	152 40,64
Gesamt	n	177	197	374
Exakter HWE Test	p			0,04839
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,5686
<b>XRCC3 rs861539</b>				
CC	n %JA	76 42,70	86 43,00	162 42,86
CT	n %JA	73 41,01	83 41,50	156 41,27
TT	n %JA	29 16,29	31 15,50	60 15,87
Gesamt	n	178	200	378
Exakter HWE Test	p			0,3500
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,9779

		<i>Ortsgruppe</i>		
		<b>Borken</b>	<b>Ruhrgebiet</b>	<b>Alle</b>
<b>ERCC6</b> <b>rs4253160</b>				
AA	n %JA	57 32,20	59 29,95	116 31,02
AT	n %JA	82 46,33	99 50,25	181 48,40
TT	n %JA	38 21,47	39 19,80	77 20,59
Gesamt	n	177	197	374
Exakter HWE Test	p			0,67664
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,7497
<b>rs12571445</b>				
TT	n %JA	172 99,42	195 99,49	367 99,46
TC	n %JA	1 0,58	1 0,51	2 0,54
Gesamt	n	173	196	369
Exakter HWE Test	p			1,00000
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,9294
<b>rs3793784</b>				
CC	n %JA	64 36,16	63 31,50	127 33,69
CG	n %JA	81 45,76	104 52,00	185 49,07
GG	n %JA	32 18,08	33 16,50	65 17,24
Gesamt	n	177	200	377
Exakter HWE Test	p			0,91586
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,4759
<b>Oxidativer Stress:</b>				
<b>GSTP1</b> <b>rs1695</b>				
AA	n %JA	80 46,24	78 39,80	158 42,82
AG	n %JA	70 40,46	88 44,90	158 42,82
GG	n %JA	23 13,29	30 15,31	53 14,36
Gesamt	n	173	196	369
Exakter HWE Test	p			0,21225
$\chi^2$ Test für Ortsunterschied	p			0,4554

## **10 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir auf dem Weg zur Vollendung meiner Promotion geholfen haben:

Herrn Prof. Dr. Jean Krutmann danke ich sehr herzlich für die Bereitstellung des interessanten Themas meiner Doktorarbeit sowie die große Unterstützung, die ich von ihm während meiner Arbeit bekommen habe.

Frau PD Dr. Ursula Krämer danke ich ebenfalls sehr herzlich für die wissenschaftliche Betreuung meiner Arbeit und ihre stete Hilfsbereitschaft.

Prof. Dr. Martin Beye möchte ich besonders für die Betreuung und Begutachtung meiner Dissertations seitens der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf danken sowie für seine Offenheit und sein Interesse gegenüber meiner Arbeit.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. Ranft, der immer sehr hilfsbereit war und sich Zeit für kleine und größere Probleme genommen hat.

Ein ganz herzlicher Dank gilt meiner Arbeitskollegin und Freundin Dr. Tamara Schikowski, die mir während der gesamten Zeit meiner Doktorarbeit zur Seite stand. Es war sehr schön mit ihr zusammen die SALIA-Studie durchzuführen.

Weiterhin möchte ich der gesamten Arbeitsgruppe Epidemiologie des Instituts für umweltmedizinische Forschung für ihre stete Hilfsbereitschaft danken. Hier sind insbesondere Frau Dorothee Sugiri, Frau Barbara Schulten, Frau Gabriele Seitner und Frau Elke Link zu nennen.

Danken möchte ich weiterhin meinen Kooperationspartner Prof. Morita von der Nagoya City University, mit dem wir zusammen die JAGE-Studie durchgeführt haben sowie Herrn Monma von der Firma Inforward Inc. in Tokio für die Bereitstellung des Robo Skin Analyser 50.

Ein herzliches Dankeschön geht an Frau Schuphard und Frau Weber, die die Probenentnahme bei den Probanden der JAGE-Studie in Düsseldorf durchgeführt haben sowie an Frau Chiarotti und Herrn Jermann, die mir freundlicherweise einen Arbeitsplatz zur Verfügung gestellt haben und stets sehr hilfsbereit waren.

Meinen Ehemann Marcel Vierkötter danke ich sehr, da er mich immer bei meiner Arbeit unterstützt hat und er eine ganz besondere Gabe hat, die Wichtigkeit der Dinge wieder in ein rechtes Licht zu rücken. Ganz besonders danke ich natürlich auch meinen Eltern sowie meine Schwiegereltern die mich jederzeit unterstützt haben.

## 11 Lebenslauf

### **Persönliche Angaben**

Name: Andrea Vierkötter, geb. Schofer  
Geburtsdatum: 01.05.1980  
Geburtsort: Berlin  
Familienstand: verheiratet

### **Schulbildung**

1986-1990 städtische Grundschule in Mettmann  
1990-1999 Konrad-Heresbach Gymnasium in Mettmann  
(Abschluss: Abitur)

### **Studium**

1999-2005 Diplomstudiengang Biologie an der RWTH Aachen  
07/2005 Abschluss: Diplom Biologin (Note: „sehr gut“)

### **Berufliche Tätigkeiten**

08/2002 - 07/2005 Hilfswissenschaftlerin am Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen  
07/2005 - 02/2006 wissenschaftliche Angestellte am Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen  
seit 02/2006 wissenschaftliche Angestellte am Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

## **12 Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit „Molekular-epidemiologische Untersuchung ethnischer Unterschiede in umweltinduzierten Hautalterungsprozessen von deutschen und japanischen Frauen“ selbständig verfasst und neben den angegebenen Quellen keine weiteren Hilfsmittel verwendet habe. Die Dissertation wurde in der vorliegenden oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 17.11.2009

*Andrea Vierkötter*