

Aus dem Leibniz-Institut für Umweltmedizinische Forschung  
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jean Krutmann

# Genetische Einflussfaktoren auf extrinsische Hautalterungsprozesse

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Edda Rosenbaum  
2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. med. Joachim Windolf

Dekan

Referentin: apl. Prof. Dr. Krämer

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Boege

---

## Zusammenfassung

In der besonderen Stellung der Haut, als mechanische und biologische Grenze zwischen Körperinnerem und Umwelt, ist die Unterscheidung in eine intrinsische und eine extrinsische Hautalterung begründet. Das Verständnis der Pathomechanismen der extrinsischen Hautalterungsform ist in Hinblick auf die enge Verknüpfung zur Karzinogenese der Haut von Bedeutung. Zielstellung dieser Arbeit war es, genetische Einflussfaktoren auf extrinsische Hautalterungsprozesse zu untersuchen, um daraus Hinweise auf diese Pathomechanismen zu gewinnen. Es wurden ausgewählte SNPs (engl.: Single Nucleotide Polymorphisms) aus Kandidatengenen des Kollagen-, Melanin- und Fremdstoffmetabolismus auf ihre Assoziation mit dem gesamten Merkmalskomplex der extrinsischen Hautalterung untersucht.

Die Hautalterungsmerkmale wurden im Rahmen der SALIA-Studie (engl.: Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging) an 400 Probandinnen im Alter zwischen 66 und 79 Jahren untersucht. Dazu verwendeten wir einen zuvor validierten Hautalterungsscore. Die Assoziation der SNPs aus den Kandidatengenen mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung wurde mit der logistischen Regression untersucht. Hautalterungsmerkmale wurden ebenfalls in der GA<sup>2</sup>LEN-Studie (engl.: Global Allergy and Asthma European Network) an 200 Studienteilnehmern im Alter von 15 und 75 Jahren erhoben. Diese Studie diente der Überprüfung der in der SALIA-Studie gefundenen Zusammenhänge.

Im Rahmen der SALIA- Studie konnten im Bereich des Kollagenmetabolismus und der strukturbildenden Proteine zwei SNP- Varianten (MMP-1, ELN) gefunden werden, die signifikant mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung assoziiert waren. Eine Variante eines SNPs innerhalb des TIMP- 1- Genes war signifikant mit dem Auftreten von Basalzellkarzinomen assoziiert. Zudem wurden drei signifikante Zusammenhänge von SNPs aus Kandidatengenen des Melaninmetabolismus (MC1R, TYRP-1, DCT) mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung gefunden. Im Bereich des Fremdstoffmetabolismus zeigten drei Varianten eine signifikante Assoziation mit der extrinsischen Hautalterung (AHR, AHRR, SOD). Die Zusammenhänge in der GA<sup>2</sup>LEN-Studie wiesen überwiegend in die gleiche Richtung, waren jedoch wegen der Heterogenität und des geringen Umfanges dieser Studie nicht signifikant.

Diese Arbeit weist auf eine Reihe von Pathomechanismen hin, die für die extrinsische Hautalterung der Allgemeinbevölkerung von besonderer Bedeutung ist. Die in der SALIA- Studie gefundenen Zusammenhänge sollten in Folgestudien überprüft werden.

---

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH:	Adrenocorticotropin
AhR:	engl.: Aryl hydrocarbon receptor
AM:	arithmetischer Mittelwert
ARNT:	engl.: aryl hydrocarbon nuclear translocator
ATP:	Adenosintriphosphat
BMI:	engl.: Body Mass Index
CREB:	engl.: cAMP response element binding protein
DCT:	Dopachrom- Tautomerase
DER:	engl.: dioxin responsive elements
DNA:	engl.: deoxyribonucleic acid
DNS:	Desoxyribonukleinsäure
DOPA:	Dihydroxyphenylalanin
EDTA:	Ethylendiamin-tetraacetat
EGF:	engl.: Epidermal Growth Factor
ELN:	Elastin
FLG:	Fillagrin
GA <sup>2</sup> LEN:	engl.: Global Allergy and Asthma European Network
GH:	engl.: Growth Hormone
GM:	geometrischer Mittelwert
HWE:	Hardy Weinberg Equilibrium
IL:	Interleukin
IR:	Infrarot
JAGE:	engl.: Study of the extrinsic skin ageing of JApanese and GERman women
KI:	Konfidenzintervall
KORA:	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
MALDI TOF MS:	engl.: Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry
MAP:	engl.: Mitogen-activated Protein
MITF:	engl.: microphthalmia-associated transcription factor
MC1R:	Melanocortin-1-Rezeptor
MED:	minimale Erythemdosis

---

MIT:	engl.: Microphthalmia-associated transcription
MMP:	Matrixmetalloproteinase
MSH:	engl.: Melanocyte stimulating Hormone
OR:	engl.: Odds Ratio
PKA:	Protein Kinase A
RNS:	Ribonukleinsäure
ROS:	engl.: Reactive Oxygen Species
RSA:	engl.: Robo Skin Analyser
SALIA:	engl.: Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging
SCINEXA:	engl.: SCore for INtrinsic and EXtrinsic skin aging
SNP:	engl.: Single Nucleotide Polymorphism
SOD:	Superoxide dismutase
TAP:	Antigen peptide transporter
TGF- $\beta$ :	engl.: Tumor Growth Factor- $\beta$
TIMP:	engl.: Tissue Inhibitor of Matrixmetallo-Proteinases
TNF- $\alpha$ :	engl.: Tumor Necrose Factor- $\alpha$
TPCN:	engl.: Two pore segment channel
TYR:	Tyrosinase
TYRP:	engl.: Tyrosinase Related Protein
UV:	Ultraviolett

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Hauttypen nach Fitzpatrick (1988)

Tabelle 1.2: Einteilung der optischen Strahlung (verändert nach Hölzle, 2003)

Tabelle 2.1: Hautalterungsscore

Tabelle 2.2: Ausgewählte Kandidatengene

Tabelle 2.3: Einflussvariablen der Hautalterung

Tabelle 2.4: Hautalterungsmerkmale extrinsisch gealterter Haut

Tabelle 3.1: SALIA-Studie: Deskription der Fragebogenangaben

Tabelle 3.2: SALIA-Studie: Deskription der Hautalterungsmerkmale

Tabelle 3.3: SALIA- Studie: Assoziation des Grades der extrinsischen  
Hautalterung mit den Einflussvariablen

Tabelle 3.4: SALIA-Studie: Assoziation des Grades der Faltenausprägung mit den  
Einflussvariablen

Tabelle 3.5: SALIA- Studie: Assoziation des Grades der Fleckenausprägung mit  
den Einflussvariablen

Tabelle 3.6: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des  
Kollagenmetabolismus und weiterer strukturbildender Proteine mit  
dem Grad der extrinsischen Hautalterung

Tabelle 3.7: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des  
Kollagenmetabolismus und weiterer strukturbildender Proteine mit  
dem Grad der Faltenausprägung

Tabelle 3.8: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des  
Melaninmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung

Tabelle 3.9: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des  
Melaninmetabolismus mit dem Grad der Fleckenausprägung

Tabelle 3.10: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des  
Fremdstoffmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen  
Hautalterung

Tabelle 3.11: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des  
Kollagenmetabolismus und weiterer strukturbildender Proteine mit  
dem Auftreten von Basalzellkarzinomen

Tabelle 3.12: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des  
Melaninmetabolismus mit dem Auftreten von Basalzellkarzinomen

---

Tabelle 3.13: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenomen des Fremdstoffmetabolismus mit dem Auftreten von Basalzellkarzinomen

Tabelle 3.14: GA<sup>2</sup>LEN -Studie: Deskription der Fragebogenangaben

Tabelle 3.15: GA<sup>2</sup>LEN -Studie: Deskription der Hautalterungsmerkmale

Tabelle 3.16: GA<sup>2</sup>LEN- Studie: Assoziation des Grades der extrinsischen Hautalterung mit den Einflussvariablen

Tabelle 3.17: GA<sup>2</sup>LEN -Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenomen des Kollagenmetabolismus und weiterer strukturbildender Proteine mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung

Tabelle 3.18: GA<sup>2</sup>LEN -Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenomen des Melaninmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung

Tabelle 3.19: GA<sup>2</sup>LEN -Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenomen des Fremdstoffmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Hintergrund der Arbeit.....	1
1.2 Einführung in die Struktur und die Funktion der Haut .....	2
1.3 Hautfarbe .....	5
1.4 Biologische Wirkung optischer Strahlung an der Haut.....	8
1.5 Lichtprovozierte Reaktionen an der Haut.....	11
1.6 Formen der Hautalterung .....	14
1.7 Einführung in den Kollagen-, Melanin- u. Fremdstoffmetabolismus.	18
1.8 Basalzellkarzinome .....	23
1.9 Zielstellung der Arbeit .....	24
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>26</b>
2.1 Studiendesign und Studienkollektive .....	26
2.1.1 SALIA-Studie .....	26
2.1.2 GA <sup>2</sup> LEN-Studie .....	28
2.2 Studieninstrumente .....	29
2.2.1 Hautalterungsscore .....	29
2.2.2 Interview.....	31
2.3 Analyse genetischer Polymorphismen .....	32
2.4 Statistische Analyse .....	35
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>41</b>
3.1 Ergebnisse der SALIA-Studie .....	41
3.2 Ergebnisse der GA <sup>2</sup> LEN-Studie .....	64

---

<b>4. Diskussion.....</b>	<b>73</b>
<b>5. Schlussfolgerungen und Ausblick.....</b>	<b>87</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>90</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>107</b>
<b>8. Danksagung</b>	
<b>9. Eidesstattliche Versicherung</b>	

## 1. Einleitung

### 1.1 Hintergrund der Arbeit

Der gesamte Organismus ist einem Alterungsprozess unterworfen, der allgemein als die Veränderung des Körpers im Laufe des Lebens angesehen wird. Dieser chronologische Prozess spielt auch bei der Alterung der Haut eine Rolle. Neben den Alterungsmechanismen, die den ganzen Organismus betreffen, ist die Haut als mechanische und biologische Grenze zwischen Körperinnerem und Umwelt zusätzlich einer Vielzahl von exogenen Einflüssen ausgesetzt. In dieser besonderen Stellung liegt die Unterteilung in eine intrinsische und eine extrinsische Hautalterung begründet. Die intrinsische Hautalterung umfasst die allgemeinen chronologischen Alterungsprozesse, die genetisch festgelegt und hormonell beeinflussbar sind. Bei der extrinsischen Hautalterung werden jene exogenen Einflüsse einbezogen, die unmittelbar oder in Interaktion mit genetischen Faktoren zu einer vorzeitigen Alterung der Haut führen (Berneburg, 2008). Dominierender Einflussfaktor ist dabei die ultraviolette Strahlung, weshalb der Dermatologe Albert M. Kligman im Jahre 1986 für diese spezielle Form der Hautalterung den Begriff *Photoaging* (Lichtalterung) einführte (Kligman et al., 1986). Neben der UV- Strahlung nehmen weitere Umwelteinflüsse eine entscheidende Rolle in dem extrinsischen Hautalterungsprozess ein. Bedeutende exogene Noxen sind Infrarotstrahlung, Tabakrauch, Ozon und Schwebstäube (Krutmann, 2003; Schieke et al., 2002; Vierkötter et al., 2010; Weber et al., 2001, Yin et al., 2000)

Die extrinsische Hautalterung ist ein die natürliche Hautalterung überlagernder und akzelerierender Prozess, welcher sämtliche Schichten der Haut betrifft. Er gehört neben der Photokarzinogenese zu den chronischen Schäden der ultravioletten Strahlung. Pathognomonisch für die extrinsische Hautalterung ist das lederartig verdickte Erscheinungsbild mit tiefer Faltenbildung. Weitere Merkmale sind unregelmäßige Pigmentierung und reduzierte Elastizität (Berneburg, 2008, Yaar und Gilchrest, 2007). Zudem ist die extrinsisch gealterte Haut im besonderen Maße mit dem verstärkten Auftreten von benignen, prämaligen und malignen Neoplasien assoziiert (Gilchrest et al., 1999). Das Verständnis der Pathogenese

der extrinsischen Hautalterung ist somit eng mit dem Verständnis der Photokarzinogenese verknüpft. In den letzten Jahrzehnten stiegen die Neuerkrankungsraten (Inzidenzen) der malignen Neubildungen der Haut stetig an, sodass der Hautkrebs und das Verständnis dessen Pathomechanismen zunehmend an Bedeutung gewinnt (Batzler et al., 2008; Severi et. al., 2000). Eine Reihe phänotypischer Eigenschaften beeinflussen die Ausprägung der Lichtalterung. Von besonderer Bedeutung ist dabei der Hauttyp (Kligman and Kligman; 1999). Die Hauttypen I und II nach Fitzpatrick sind im Hinblick auf die Entstehung chronischer Lichtschäden besonders gefährdet (Rodenas et al., 1996). Die Hauttypen V und VI bieten hingegen einen Schutz gegenüber der extrinsischen Hautalterung (Nagashima et al., 1999).

In den letzten Jahrzehnten wurde eine Reihe von Genen identifiziert, die in die Regulation einzelner Merkmale der extrinsischen Hautalterung eingreifen. Genetische Einflussfaktoren auf den gesamten Merkmalskomplex extrinsisch gealterter Haut wurden bisher nur wenig untersucht. In dieser Arbeit soll der Einfluss genetischer Varianten in Form von SNPs (engl.: Single Nucleotide Polymorphisms) auf die extrinsische Hautalterung als Ganzes untersucht werden. Ein SNP bezeichnet den Austausch einzelner Nucleotidbausteine in einer DNA-Sequenz. Sie stellen die häufigsten Sequenzvariationen im menschlichen Genom dar. Die meisten SNPs liegen außerhalb der codierenden Sequenzen. Sie können jedoch auch in codierenden und regulierenden Abschnitten der DNA auftreten und zu einer Veränderung des codierten Proteins oder dessen Proteinexpression führen (Abecasis et al., 2012; Brookes, 1999). Das Augenmerk dieser Arbeit soll auf ausgewählten SNPs aus Kandidatengenen des Kollagen-, Melanin- und Fremdstoffmetabolismus liegen.

## **1.2 Einführung in die Struktur und die Funktion der Haut**

Die Haut (Kutis) besteht aus der epithelialen Oberhaut (Epidermis) und der bindegewebigen Lederhaut (Dermis, Corium). Sie bildet zusammen mit der darunter liegenden Unterhaut (Subcutis, Tela subcutanea) die Hautdecke

(Integumentum commune). Die Epidermis als äußere Schicht ist ektodermaler Herkunft, die Dermis und Subcutis sind mesodermalen Ursprungs. Zu den Hautanhangsgebilden zählen Haare, Nägel, Talg- und Schweißdrüsen sowie die Brustdrüsen (Benninghoff, 2004).

Die **Epidermis** hat eine Dicke von 0,04- 0,1 mm und besteht aus einem mehrschichtig unverhornten Plattenepithel. Sie wird aus vier horizontalen Zellschichten aufgebaut, die jeweils morphologische und funktionelle Charakteristika aufweisen:

Die Basalzellschicht (Stratum basale) sitzt der Basalmembran auf und besteht aus einer einzigen Lage zylindrischer Zellen. Dort befinden sich die Stammzellen, die den Ersatz des fortwährend an der freien Oberfläche abgeschilferten Zellmaterials gewährleisten. Der Anteil der Stammzellen an den Basalzellen liegt bei ungefähr zehn Prozent. Sie teilen sich nur gelegentlich, wobei eine Tochterzelle im Stammzellvorrat verbleibt, die jeweils andere Zellen mit reger Mitoseaktivität liefert (Amplifizierungszellen, Matrixzellen) (Benninghoff, 2004; Fritsch, 2004).

Oberhalb des Stratum basale befindet sich die 2-5 Zelllagen umfassende Stachelzellschicht (Stratum spinosum), in der eine allmähliche Umorientierung der Zellachse eintritt. Es folgt die Körnerschicht (Stratum granulosum), eine 1-3 Zelllagen dicke Schicht, welche durch die tief basophilen Keratohyalinkörner charakterisiert ist, die im Zusammenhang mit dem Verhornungsprozess stehen. Die sich weiter differenzierenden Epidermiszellen (Keratinozyten) erreichen die Grenze zu der Hornschicht (Stratum corneum) nach etwa 2 Wochen. Beim Übergang zum Stratum corneum lösen die Zellen den Kern und die Organellen auf und es entstehen die Korneozyten der Hornschicht. Diese werden nach weiteren zwei Wochen abgestoßen. Der gesamte Turn-over der sich ständig erneuernden Epidermis dauert etwa 28 Tage (Braun-Falco, 2005).

Neben den Keratinozyten kommen in der Epidermis pigmentbildende Melanozyten, zum Immunsystem gehörige Langerhans-Zellen und mechanorezeptive Merkel-Zellen vor. Die Melanozyten befinden sich in der Basalschicht. Sie synthetisieren in Antwort auf physiologische und pathologische Stimuli (insbesondere UV-Strahlung) das Pigment Melanin und bewirken die Pigmentierung der Haut durch den Transfer der Melanosomen in die nahegelegenen Keratinozyten (Fritsch, 2004, Stingl et al., 1999).

Die Funktion der Epidermis liegt im Allgemeinen in der Abgrenzung der Körperoberfläche von der Umwelt. Dabei kommen den jeweiligen Anteilen der Epidermis unterschiedliche Aufgaben zu. Die Hornschicht ist in ihrer Gesamtheit Träger der Barrierefunktion gegen physikalische und chemische Noxen. Sie überzieht den Rest der Epidermis wie eine reißfeste, nahezu Wasser- und undurchlässige Membran. Das Stratum corneum reguliert in seiner exponierten Lage als Grenzschicht somit sowohl metabolische Vorgänge der Keratinozyten als auch die Flüssigkeits- und Wärmehomöostase. Die Synthese des Barriere lipids findet dagegen in den Keratinozyten im oberen Stratum spinosum statt. Neben der Produktion von Keratinen und Lipiden als Bestandteile der Barrierefunktion, sezernieren sie eine Vielzahl von Mediatoren, die sie zum Diskurs untereinander sowie den Zellen des Immunsystems und der Dermis befähigen (Charbonnier et al., 1999). Die Schutzfunktion der Haut vor UV-Licht wird durch die Melaninpigmentierung der Melanozyten im Stratum basale getragen. Die Langerhans-Zellen verleihen der Haut eine immunologische Kompetenz (Dieu et al., 1998; Fritsch, 2004).

Die **Dermis** ist das gefäßführende und bindegewebige Glied der Cutis. Sie setzt sich aus einem papillären und einem retikulären Teil zusammen. Die papilläre Dermis (Stratum papillare) umfasst die Gesamtheit der Papillarkörper und besteht aus lockeren Kollagenfaserbündeln (überwiegend Kollagen Typ III). Die retikuläre Dermis (Stratum reticulare) besteht hingegen aus straffen geflechtartigen Bindegewebe (überwiegend Kollagen Typ I), welches von elastischen Fasern begleitet wird (Fritsch, 2004). Das Stratum reticulare ist somit hauptverantwortlich für die dehbare und reißfeste Eigenschaft der Haut. Neben Fibroblasten und Zellen des Immunsystems bevölkern auch Mastzellen die Dermis. Diese sind durch die Ausschüttung von Histamin und anderen proinflammatorischen Mediatoren für die typischen Zeichen einer akuten Entzündungsreaktion der Haut verantwortlich (u.a. Schwellung, Rötung, Jucken, Entstehung von Quaddeln) (Lüllmann- Rauch, 2006).

Das Fasergerüst der Dermis ist in einer Grundsubstanz eingebettet, die aus einem Gemisch aus Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen besteht und für wesentliche Funktionen der Dermis verantwortlich ist. Neben der Rahmenfunktion für das Fasersystem dient die Dermis der Wasserspeicherung, der Erhaltung des Gleichgewichts im Wasser- und Salzhaushalt sowie der Zell-Zell- und Zell-

Matrixinteraktionen. Darüber hinaus ist sie an der Differenzierung, Wundheilung und Zellmigration beteiligt.

Die **Subcutis** ist reich an Fettgewebe, in das Gefäße und Nerven der Haut in ihrem epifaszialen Verlauf eingebettet sind. Das Fettgewebe wird von straffen Bindegewebszügen (Retinacula cutis) durchsetzt, die die Haut an der jeweiligen Unterlage verankern. Die Architektur der Retinacula beeinflusst die Verschiebbarkeit der Haut gegenüber den tiefer gelegenen Strukturen (Faszien, Periost, Knochen). Neben dieser wesentlichen Funktion der Verankerung dient das Fettgewebe der Subcutis als Druckpolster für darunter liegende Strukturen, als Wärmeisolator und als Energiespeicher (Benninghoff, 2004).

### 1.3 Hautfarbe

Die primäre Funktion der Hautfarbe, welche im Wesentlichen durch die natürliche Pigmentierung der Haut bestimmt wird, ist der Schutz vor UV-Strahlung. Die Hautfarbe stellt somit einen der bedeutendsten Einflussfaktoren der extrinsischen Hautalterung dar. Aus diesem Grund soll im Folgenden Regulierung, Zusammensetzung und Funktion der Hautfarbe dargestellt werden.

Die Farbe der menschlichen Haut wird durch zahlreiche Faktoren wie der Farbe des Blutes, endogener (Lipofuszin, Hämosiderin) und exogener Pigmente (Karotinoide) bestimmt. Im Wesentlichen ist sie das Ergebnis des Zusammenspiels der Chromophore blau (desoxygeniertes Haemoglobin), rot (Oxyhaemoglobin), gelb-orange (Karotin) und braun (Melanin). Die überwiegend genetisch determinierte Melaninpigmentierung spielt die dominierende Rolle (Alaluf et al., 2005; Rees, 2003; Wolff, 2007).

Das Pigment Melanin wird in den Melanozyten der Epidermis produziert. Melanozyten sind Dendritenzellen neuroektodermaler Herkunft, die der Basalmembran der Oberhaut und den Haarfollikeln direkt aufsitzen. Jeder Melanozyt entsendet in Abhängigkeit von seiner Aktivität 10-20 Dendriten und steht mit rund 30 Keratinozyten in Kontakt. Die größte Dichte der Melanozyten ist in den dem Licht ausgesetzten und den physiologisch dunkler pigmentierten Regionen (Areola mammae, Genitoanalbereich) vorzufinden. Sie variiert zwischen

1.000 und 2.000/mm<sup>2</sup> Hautoberfläche. Die Mobilität der Melanozyten ist äußerst gering, auch die Vermehrung verläuft sehr langsam. Dementsprechend vollzieht sich die Repopularisation nach einer Hautverletzung deutlich später als die Wundheilung, teilweise bleiben Wundnarben vollständig depigmentiert (Fritsch, 2004; Wolff, 2007).

Die Biosynthese von Melanin findet in speziellen Zellorganellen, den Melanosomen statt. Melanin ist ein Polymerisationsprodukt der Aminosäure Tyrosin. Dieses und das Schlüsselenzym der Melaninsynthese, die Tyrosinase, werden an den Ribosomen gebildet und in den Melanosomen eingelagert. Im Rahmen des Reifeprozesses wandern die Melanosomen bis zu der Spitze der Dendriten und werden dort an die Keratinozyten abgegeben (Burchill et al., 1989; Fritsch, 2004). Die Synthese umfasst einen Haupt- und einen Nebenweg, aus dem zwei verschiedenartige Produkte entstehen: Eumelanine und Phäomelanine. Das Eumelanin verleiht eine braunschwarze Farbe an Haut, Augen und Haaren. Es überwiegt bei dunkleren Hauttypen. Das Phäomelanin ist ein schwefelhaltiges, gelb- rötliches Melanin und stellt das dominierende Pigment bei Rothaarigen dar. Das Mengenverhältnis zwischen Eu- und Phäomelanin ist genetisch festgelegt, kann sich regional und im Verlauf der Zeit aber deutlich verschieben (Alaluf et al., 2001; Burchill et al., 1989; Maeda et al., 1997; Thody et al., 1991; Tobin et al., 1994).

Das Verteilungsmuster der Melanosomen innerhalb des Zytoplasmas der Keratinozyten ist ebenfalls genetisch festgelegt und hat wesentlichen Einfluss auf die Dispersion und die Absorption von Licht. Bei Kaukasiern liegen die Melanosomen in den Keratinozyten in Form von membranumhüllten Melanosomenkomplexen vor, bei ethnisch dunkler Haut dagegen einzeln im Zytoplasma. Absorption und Dispersion sind bei Melanosomenkomplexen wesentlich geringer als bei einzeln liegenden Melanosomen. Die Haut der Kaukasier erscheint daher heller (Maeda et al, 1997; Alaluf et al., 2005). Die Morphologie der Melanosomen ist genetisch determiniert. Die Melanosomen der ethnisch dunkelhäutigen Personen sind ovaler und größer als diejenigen der Kaukasier. Zudem besitzen Kaukasier eine geringere Anzahl an Melanosomen, die Zahl der Melanozyten ist jedoch gleich (Alaluf et al., 2001; Alaluf et al., 2005).

Die maßgebliche Aufgabe des Melanins der Haut ist der Schutz vor ultravioletter Strahlung. Die Aktivierung der ruhenden Melanozyten durch UV-Stimulation

ermöglicht eine adaptive Reaktion auf UV-Strahlung. Nach Exposition kommt es zu einer Hochregulation der Aktivität des Schlüsselenzyms Tyrosinase. Dies führt über die Erhöhung der Anzahl an Melanosomen und die Erhöhung des Pigmenttransfers zu der sichtbaren Sonnenbräunung der Haut (De Leeuw et al., 2001; Iwata et al., 1990).

Unabhängig von der eingestrahlten Energiemenge hängen die Pigmentierung und andere akute, aber auch chronische lichtprovozierte Reaktionen von dem jeweiligen Hauttyp ab. Nach Fitzpatrick werden Hauttypen anhand ihrer Hautfarbe und der damit verbundenen Empfindlichkeit gegenüber UV-Strahlung klassifiziert (Fitzpatrick, 1988). Die Einteilung in die Hauttypen I (sehr empfindlich) bis VI (unempfindlich) ist der klinischen Beobachtung entnommen und in Tabelle 1.1 dargestellt. Die Phototypen I und II sind im Hinblick auf die Entstehung chronischer Lichtschäden wie aktinische Keratosen, Basaliome, Karzinome und Melanome besonders gefährdet (Rodenas et al., 1996). Die Hauttypen V und VI bieten hingegen einen Schutz gegenüber der extrinsischen Hautalterung (Nagashima et al., 1999).

**Tabelle 1.1: Hauttypen nach Fitzpatrick (1988)**

Hauttyp	Beschreibungen	Häufige Phänotypen
I	nach Sonnenbestrahlung immer Rötung der Haut, nie Bräunung	sehr helle Haut; rötliches Haar, Sommersprossen, blaue/grüne Augen
II	nach Sonnenbestrahlung immer Rötung der Haut, wenig Bräunung	helle Haut, blondes Haar, blaue/grüne Augen
III	nach Sonnenbestrahlung mäßig oft Rötung der Haut, mäßige Bräunung	helle Haut, hellbraunes bis dunkelbraunes Haar, braune Augen
IV	nach Sonnenbestrahlung kaum Rötung der Haut, gute Bräunung	hellbraune Haut, dunkelbraune Haare, braune Augen
V	nach Sonnenbestrahlung selten Rötung der Haut, sehr gute Bräunung	dunkelbraune Haut, dunkelbraune/schwarze Haare, dunkle Augen
VI	nach Sonnenbestrahlung niemals Rötung der Haut, keine Bräunung feststellbar	schwarze Haut, schwarze Haare, schwarze Augen

## 1.4 Biologische Wirkung optischer Strahlung an der Haut

### Physikalische Grundlagen

Das elektromagnetische Spektrum reicht von der äußerst kurzwelligsten kosmischen Strahlung über Gammastrahlen, ultraviolette Strahlung, sichtbares Licht, Infrarotstrahlung bis zu Mikro- und Radiowellen. Die von der Sonne ausgehende und die Erdoberfläche erreichende elektromagnetische Strahlung wird als optische Strahlung bezeichnet. Die für photobiologische Reaktionen der Haut relevanten Bereiche des elektromagnetischen Spektrums gehören dieser optischen Strahlung an und umfassen ultraviolette Strahlung (UV), sichtbares Licht und Infrarotstrahlung. In Tabelle 1.2 ist die Einteilung der optischen Strahlung aufgeführt. Die ultraviolette Strahlung (UV) zerfällt in UV- C, UV- B und UV- A. Bei der Infrarotstrahlung (IR) werden IR- A, IR- B und IR- C unterschieden (Fritsch, 2004; Hölzle, 2003; Wolff, 2007).

**Tabelle 1.2 :Einteilung der optischen Strahlung** (verändert nach: Hölzle, 2003)

Strahlenart	Wellenlänge
Ultraviolette Strahlung	
▪ UV- C	100-280 nm
▪ UV- B	280-315 nm
▪ UV- A	315-380 nm
▪ UV- A1	315- 340 nm
▪ UV- A2	340-380 nm
Sichtbares Licht	380-780 nm
Infrarotstrahlung	
▪ IR- A	780-3000 nm
▪ IR- B	3-10 µm
▪ IR- C	10µm- 1mm

Sobald die optische Strahlung auf die menschliche Haut trifft wird eine Vielzahl von Wechselwirkungen hervorgerufen. Es kommt zu einer Reflexion oder Beugung der Strahlung. Zudem besteht eine Streuung an korpuskulären Elementen. Dabei sind die Streuphänomene im besonderen Maße abhängig von der Wellenlänge. Sie bestimmen die Eindringtiefe der optischen Strahlung in

trüben Medien. Dabei besteht eine umgekehrte Proportionalität zu der vierten Potenz der Wellenlänge. Kurzwellige Strahlung wird vermehrt gestreut und dringt somit weniger tief in die Haut ein als längerwellige Strahlung. Diese Gesetzmäßigkeit trifft für UV-Strahlung und sichtbares Licht zu. Die Eindringtiefe der Infrarotstrahlung nimmt ab einer Wellenlänge von etwa 1000 nm wieder ab. Bei UVC-Strahlung kommt es bereits in der Hornschicht zu einer Absorption und somit zu einem äußerst geringen Einfall in die Epidermis. UVB durchstrahlt die gesamte Epidermis und erreicht die oberen Schichten der Dermis. UV- A durchdringt die Schichten der Haut und Teile des Koriums. Das sichtbare Licht erreicht die Subcutis (Fritsch, 2004; Gerber et al., 2002; Hölzle, 2003).

### **Ultraviolette-Strahlung**

Die Ultraviolette-Strahlung wird nach biologisch-physikalischen Eigenschaften in drei Bereiche eingeteilt. UV-Licht der Wellenlänge UV- C (100-315 nm) wird insbesondere durch die Ozonschicht absorbiert und erreicht die Erdoberfläche nicht.

Die Absorption Strahlung der Wellenlänge UV- B (280-320 nm) findet hauptsächlich in der keratinozytenreichen Epidermis statt. Die biologischen Wirkungen des UV- B sind Erythem und Pigmentierung. Das Erythem tritt 12-24 Stunden nach der Strahlenexposition auf. Die Sonnenbräunung wird 48-72 h nach der Bestrahlung als Spätpigmentierung sichtbar. (Braun-Falco, 2005; Kligman, 1969). UV- B induziert akute und chronische Effekte an den Zellen der Epidermis, des Bindegewebes und der Blutgefäße. Diese Schädigung der Haut ist auf DNA-, RNA-, Protein- und Zellmembranveränderungen zurückzuführen. Mutagene Umstrukturierungen der DNA sind wesentlich an der Pathogenese der extrinsischen Hautalterung beteiligt und legen den Grundstein zu einer Karzinogenese (Kligman, 1969; Urbach, 1999). UV- B- Strahlung beeinflusst die Expression einer Reihe für die Pathomechanismen der Lichtalterung bedeutenden Gene. Zudem konnte gezeigt werden, dass es durch UVB- Strahlung zu einer Ansammlung von DNS- Photoprodukten in epidermalen Keratinozyten kommt (Fisher et al., 1997).

UV-Licht der Wellenlänge UV- A (315-380 nm) besitzt im natürlichen Sonnenlicht eine 500-1000 fach höhere Intensität als die der UV- B- Strahlung. Bei natürlicher

Sonnenexposition kann daher auch durch UV- A Erythem und Pigmentierung hervorgerufen werden. In sehr hohen Dosen bewirkt UVA ein Soforterythem. UV- A- Strahlung kann weiter in das UV- A 1 (315-340 nm) und das UV- A 2 (340-380 nm) unterteilt werden. UV- A 2- Strahlung ist es im geringen Umfang möglich UV- B-ähnliche Wirkungen zu erzeugen. Dazu zählen eine erhöhte Erythemwirksamkeit und mutagene Effekte auf die DNA (Wolff, 2007). Es konnte gezeigt werden, dass UV- A Mutationen der mitochondrialen DNA induziert. Diese steht im Zusammenhang mit einer erhöhten Produktion reaktiver Sauerstoffspezies in dermalen Fibroblasten (Berneburg et al., 2008).

### **Infrarotstrahlung**

Die Infrarotstrahlung umfasst einen Wellenbereich zwischen 780 nm und 1 mm. In Abhängigkeit von der Wellenlänge kann sie bis zu 30 mm in die Haut eindringen. Neben der im Sonnenlicht vorkommenden Infrarotstrahlung wächst der Umgang mit künstlich erzeugter Infrarotstrahlung stetig. In äußerst hohen Dosen führt Infrarot zu einer Hitzeschädigung der Haut. Das entstehende Infrarot- oder Wärmeerythem hält etwa 6 Stunden an und hat eine Pigmentierung zur Folge (Hölzle, 2003; Schulze, 1985). Chronische Einwirkungen von Infrarotstrahlung können zu Hyperkeratose und Dyskeratose, ähnlich denen der solaren Elastose führen (Finlayson et al, 1966; Kligman, 1982). An Tierversuchen konnte eine Schädigung des Bindegewebes durch UV- B mittels zusätzlicher Infrarotstrahlung verstärkt werden (Braun-Falco, 2005). Zudem konnte gezeigt werden, dass Infrarotstrahlung an der menschlichen Haut die Bildung der Matrixmetalloproteinase 1 (MMP 1) induziert (Wang et al., 2006).

### **Sichtbares Licht**

Das sichtbare Licht besitzt eine äußerst geringe biologische Wirkung an der Haut. In Experimenten konnten ein schwaches Soforterythem und eine wenig persistierende Pigmentierung durch sichtbares Licht hervorgerufen werden (Porges, 1988). Ausschließlich bei Patienten mit einer chronisch aktinischen Dermatitis (Ekzem) oder mit einer mit Lichturticaria einhergehenden ausgeprägten

Photosensibilisierung kommt es zu Hautveränderungen durch sichtbares Licht (Braun-Falco, 2005).

## 1.5 Lichtprovozierte Reaktionen an der Haut

Lichtprovozierte Hautreaktionen umfassen photobiologische Reaktionen an normaler Haut, Photodermatosen und lichtbedingte Verstärkung anderer Hauterkrankungen. Die lichtprovozierten Reaktionen an normaler Haut können in akute und chronische Reaktionen unterteilt werden. Beide umfassen grundsätzlich adaptive Mechanismen zur Lichtanpassung. Unabhängig von der eingestrahnten Energiemenge hängen sowohl akute als auch chronische lichtprovozierte Reaktionen von dem jeweiligen Hauttyp ab. Zu den akuten Hautreaktionen gehören im Wesentlichen Sonnenbrand und Melanogenese. Des Weiteren zählen Lichtschäden der DNA, Immunsuppression und Vitamin D-Synthese zu den akuten Folgen. Photoaging (Lichtalterung) und einige Formen des Hautkrebses repräsentieren die chronischen lichtprovozierten Reaktionen (Braun-Falco, 2005; Ha et al., 2003, Hölzle, 2003). Die akuten Hautreaktionen stellen wesentliche Glieder in der Pathogenese der extrinsischen Hautalterung dar und sollen im Folgenden dargestellt werden. Im Anschluss wird die extrinsische Hautalterung als chronische lichtprovozierte Reaktion gesondert aufgeführt.

Der **Sonnenbrand** (Dermatitis solaris) ist eine physikalisch durch elektromagnetische Strahlung ausgelöste, toxische Dermatitis. Er wird durch die am wirksamsten Erythem- erzeugenden Wellenbereiche der UV- B-Strahlung hervorgerufen. Es besteht eine direkte Abhängigkeit zu dem genetischen Hauttyp, dem Ausprägungsgrad adaptiver Mechanismen und zu Umweltfaktoren, die auf die Globalstrahlung Einfluss nehmen. Dazu zählen Tageszeit, Jahreszeit, Witterungsverhältnisse, Höhenlage und Dauer der Lichtexposition. Das Erythem wird durch Prostaglandine vermittelt (Braun- Falco, 2005; Hölzle, 2003).

Der Sonnenbrand wird durch eine überschwellige Bestrahlung mit Sonnenlicht oder eine UV- B enthaltene Lichtquelle ausgelöst. Zumeist ist er das Ergebnis einer Bestrahlung mit einer mehrfachen Erythemdosis (MED). Es kommt zu einem

Missverhältnis zwischen einem genetisch empfindlichen Hauttyp oder noch ungenügend ausgebildeten adaptiven Mechanismen und einer im Vergleich dazu zu ausgeprägten UV-Belastung (Hölzle, 2003; Fritsch, 2004).

Der Sonnenbrand stellt sich akut 4-6 Stunden nach zu intensiver Bestrahlung mit natürlichem Sonnenlicht oder UVB enthaltener Lichtquelle ein, erreicht nach 12-24 Stunden seinen Höhepunkt und klingt nach 72 Stunden wieder ab. Es kommt zu einer toxischen Kontaktdermatitis mit metachroner Polymorphie. Diese ist scharf auf den Ort der Bestrahlung begrenzt. Zunächst entwickelt sich eine Hautrötung mit ödematöser Schwellung, Hitzegefühl und schmerzhaftes Brennen. Im Anschluss entstehen Bläschen und Blasen. Bevor die Abheilung des Sonnenbrandes eintritt, wird zuvor ein nässendes und krustöses Stadium durchlaufen. Bei einem gering ausgeprägten Sonnenbrand folgt nach der entzündlichen Rötung ausschließlich eine Schuppung. Im weiteren Verlauf tritt eine Pigmentierung der Haut ein (Braun-Falco, 2005; Ha et al., 2003; Hölzle, 2003; Wolff, 2007).

Die **Sofortpigmentierung** (engl.: Immediate Pigment Darkening, IPD) tritt während oder unmittelbar nach UV-Bestrahlung in einem Spektrum von 320-450 nm auf. Wellenlängen um 340 nm sind für die Direktpigmentierung maximal wirksam. Die Entstehung dieser grauen oder bräunlichen Pigmentierung wird Meirovsky- Phänomen (Meirovski, 1948) genannt. Sie unterscheidet sich deutlich von der durch UVB auftretenden kupferbraunen Pigmentierung (Spätpigmentierung, Sonnenbräune). Die Direktpigmentierung tritt nach ausgiebiger Sonnenexposition während der UVA- reichen Nachmittagsstunden, im Rahmen therapeutischer UVA-Dosen oder nach Benutzung von Solarien auf. Es handelt sich um eine sauerstoffabhängige Reaktion, die direkt nach der Bestrahlung das Maximum erreicht und sich nach wenigen Stunden verliert (Bech-Thomsen, 1997; Irwin et al., 1993; Miescher, 1930).

Die Sofortpigmentierung ist bei dunkleren Hauttypen und an zuvor sonnengebräunter Haut am stärksten ausgeprägt. Dies ist damit zu begründen, dass die Pigmentierung durch eine Photooxidation ungefärbter Melaninvorstufen erfolgt. Die protektive Wirkung der Sofortbräunung ist gering. Es konnte kein Schutz vor UV-Erythem gezeigt werden (Black et al., 1985; Van der Leun et al., 1988).

Die **Spätpigmentierung** (Melanogenese, Sonnenbräune) tritt etwa 24-72 Stunden nach UV-Bestrahlung auf. Das Aktionsspektrum liegt zwischen 250-400 nm, die stärkste Pigmentierungskapazität besteht jedoch bei 297 nm. Die Spätpigmentierung bleibt im Gegensatz zu der Sofortpigmentierung mehrere Wochen bestehen und imponiert kupferfarben bis kaffeebraun (Beitner et al., 1988; Lowe et al., 1995). Die Pigmentierungswirksamkeit im Spektrum des UV- A (315-380 nm) ist dementsprechend sehr viel geringer. Die Induktion der Melaninsynthese durch UV- A ist dennoch möglich, da der Anteil des UV- A im natürlichen Sonnenlicht deutlich höher ist als die der UV- B- Strahlung. Die Induktion der Melaninsynthese erfolgt sowohl durch den direkten Einfluss der UV- Strahlung auf die Melanozyten als auch durch die parakrine Freisetzung von Mediatoren im Anschluss an die Bestrahlung.

Die Pigmentverteilung innerhalb der Epidermis differiert deutlich bei UV- A und UV- B induzierter Pigmentierung. Nach UV- A- Applikation verteilt sich das neu entstandene Melanin vorwiegend in den basalen Schichten der Epidermis. Bei UVB induzierter Pigmentierung kommt es in allen Schichten der Epidermis zu einer Einlagerung der Melanosomen in den Keratinozyten und anschließend zu der Abgabe an die Hornschicht. Die Schutzfunktion des Melanins ist somit in allen Bereichen der Oberhaut gegeben (Hölzle, 2003).

Der Begriff der **Lichtschwiele** wurde von G. Miescher eingeführt (Miescher, 1930). Er stellte heraus, dass chronische UV-Exposition zum Aufbau von Schutzfunktionen führt. Dieser Schutz gegen die erythemerzeugende UVB- Bestrahlung wird von der Melaninbildung, der Akanthose und der Hyperkeratose der Epidermis getragen. Die Hornschicht bildet dabei die wirksame Barriere. Die maximale Lichtschwiele lässt sich innerhalb von 2-3 Wochen durch wiederholt Erythem erzeugende UV- Bestrahlung erreichen. Sie bleibt wochenlang bestehen und wird erst in der sonnenarmen Zeit wieder abgebaut (Lee et al, 2002). Kontrovers diskutiert wird die Ausbildung einer Lichtschwiele nach UVA- Bestrahlung. In einigen Untersuchungen konnten vergleichbare Veränderungen an der Haut festgestellt werden (Pearse et al., 1987; Gambichler et al., 2004).

## **1.6 Formen der Hautalterung**

Die Hautalterung ist ein kontinuierlicher Prozess, welcher sowohl die Funktionen als auch das Erscheinungsbild der Haut beeinflusst. Die Haut unterliegt als Grenz- und Kontaktorgan zur Umgebung im ganz besonderen Maß dem Einfluss der Umweltfaktoren. Dies begründet die Unterteilung in eine intrinsische und eine extrinsische Hautalterung. Dem chronologischen Alterungsprozess überlagert sich die extrinsische Hautalterung. Letztere wird maßgebend durch die UV-Strahlung beeinflusst, weshalb für diese Alterungsform die Bezeichnung Lichtalterung (Photoaging) zur Anwendung kommt. Beide Alterungsprozesse weisen teils überschneidende, teils unterschiedliche biologische, biochemische und molekulare Mechanismen auf. Der Umstand, dass die polymorphen Zellen der Haut beiden Alterungsformen unterliegen, begründet die komplexen Phänotypen. Diese morphologischen und klinischen Merkmale sollen im Weiteren dargestellt werden.

### **Intrinsische Hautalterung**

Die intrinsische Hautalterung nimmt einen über Jahre protrahierten Verlauf und findet an der gesamten Haut gleichermaßen statt. Im Verlauf des Lebens kommt es zu einer Reduktion der Dicke der Epidermis. Diese Atrophie der epithelialen Oberhaut liegt in der verringerten Proliferationsrate der Keratinozyten begründet (Yaar et al., 1998; Yaar et al., 1999). In experimentellen Untersuchungen an kultivierten Keratinozyten und Fibroblasten konnte mit zunehmendem Alter der Zellspender eine verringerte Ansprechbarkeit auf Wachstumsfaktoren festgestellt werden (Stanulis- Praeger et al., 1986). Es besteht dabei eine Assoziation mit der Verminderung der Transkription des epidermalen Wachstumsfaktors (engl.: Epidermal growth factor, EGF) (Reenstra et al., 1996). Die epidermale Erneuerungsrate nimmt deutlich ab, entsprechend verlangsamt sich der Ersatz der protektiven Hornschicht. Auch die Fähigkeit zur terminalen Differenzierung der Keratinozyten, welche zu der Ausbildung der Hornschicht führt, ist mit zunehmendem Alter vermindert (Yaar et al., 1999). Die Dicke der Hornschicht

bleibt indes unverändert. Dagegen kommt es im Rahmen der extrinsischen Hautalterung zu einer Dickenzunahme des Stratum corneums.

Eine äußerst einheitliche histologische Veränderung ist die Abflachung der dermoepidermalen Junctionszone. Dabei sind sowohl die Papillen der Dermis als auch die epidermalen Zapfen betroffen. Die Abflachung der Junctionszone führt zu einer geringeren Kontaktfläche zwischen Epidermis und Dermis und mutmaßlich zu einer Reduktion der Kommunikation und des Nährstofftransfers (Kurban et al., 1990).

In der Dermis selbst kommt es zu einer Veränderung der Matrixzusammensetzung und einer damit einhergehenden Abnahme der dermalen Schichtdicke. Die Matrixzusammensetzung ist im Wesentlichen vom Kollagen und von den elastischen Fasern beeinflusst. Intrinsisch gealterte Haut ist durch einen vermehrten Abbau dieser Matrixproteine gekennzeichnet. Die verbleibenden Kollagenfasern erscheinen desorganisiert, granuliert und kompakt (Bernstein et al., 1995; Bernstein et al., 1996; Bernstein et Uitto, 1996).

Die Summe dieser morphologischen Veränderungen führt zu einer Reihe von klinischen Charakteristika. Die isoliert intrinsisch gealterte Haut ist durch zigarettenpapierartige, feine Faltenbildung gekennzeichnet. Die Reduktion des Fettgewebes begründet das laxe Aussehen. Die Haut lässt sich leicht abheben. Intrinsisch gealterte Haut ist regelmäßig pigmentiert, da der Melaningehalt im Gegensatz zu extrinsisch gealterter Haut normal ist. Sie weist teilweise zudem einen leicht silbrigen Glanz auf (Berneburg et al., 2000; Berneburg, 2008). Die Anfälligkeit für Bagatelltraumen nimmt zu, die Haut wirkt spröde und rissig. Die Reparaturkapazität ist auf Grund einer protrahiert reduzierten Ansprechrate der Keratinozyten auf Wachstumsfaktoren verlangsamt (Ghadially et al., 1995). Zusätzlich werden auch die Hautanhangsgebilde beeinflusst. Es kommt sowohl zu einer Reduktion der Anzahl an Schweiß- und Talgdrüsen als auch zu einer Minderung des Haarwuchses (Berneburg et al., 2000). Des Weiteren treten an chronologisch gealterter Haut vermehrt benigne Hauttumore wie beispielsweise seborrhoische Keratosen auf.

## **Extrinsische Hautalterung**

Dem chronologischen Alterungsprozess überlagert sich die extrinsische Hautalterung. Diese Form der Hautalterung läuft nur an den Bereichen der Haut ab, die einer exogenen Noxe ausgesetzt wurden. Dominierende Ursache dieser Form der Alterung ist die chronische Exposition mit UV-Strahlung. Die prominentesten Körperstellen der extrinsischen Hautalterung sind das Gesicht, der Nacken, die Unterarme und Hände. Im Bereich des Gesichtes beginnt die Faltenbildung an der Stirn, periorbital, präaurikulär und entlang der Nasolabialfalte. Die extrinsisch induzierte Hautalterung umfasst eine Summe von Charakteristika an dem Stratum corneum, der Epidermis und der Dermis, die letztendlich die Morphologie der Haut bestimmen. Die Verteilung und das Ausmaß der aktinischen Alterung sind dabei keinesfalls einheitlich. Vielmehr unterliegen sie deutlichen interindividuellen Schwankungen. Die morphologische Abgrenzung zu der intrinsischen Hautalterung ist oftmals nicht eindeutig möglich, da die Prozesse parallel stattfinden.

Nach Lober (Lober et al., 1990) werden zwei Formen der Hautalterung unterschieden:

- **Atrophische Form**  
Diese Form der extrinsischen Hautalterung ist durch das Auftreten von Teleangiektasien in sonnenexponierten Arealen gekennzeichnet. Die Faltenbildung der Haut ist nur geringgradig ausgeprägt. Die atrophische Form tritt bevorzugt bei helleren Hauttypen auf.
- **Milians zitrine Haut**  
Milians zitrine Haut ist die extrinsische Hautalterungsform mit der höchsten Prävalenz. Das klinische Bild wird von einer lederartig verdickten Haut mit grobem Faltenrelief und herabgesetzter Elastizität bestimmt. Die Haut erscheint gelblich und trocken.

Das histologische Korrelat des prominentesten Merkmals der extrinsischen Hautalterung im Sinne der Milians zitrine Haut, das lederartig verdickte

Erscheinungsbild mit tiefer Faltenbildung, ist die solare Elastose. Dieser Prozess ist gekennzeichnet durch eine ungeordnete Ansammlung degradierter Kollagene und elastischer Fasern. Zusätzlich kommt es zu einer Reduktion der Grundsubstanz, welche weitgehend aus Glykosaminoglykanen und Proteoglykanen besteht. Induziert werden diese Veränderungen durch die Freisetzung von Zytokinen und der erhöhten Aktivität der Matrixmetalloproteinasen (MMPs). Letztere führen zu einer Degradation einer Vielzahl von Matrixproteinen und sind von zentraler Bedeutung in der Pathogenese der extrinsischen Hautalterung (Berneburg et al., 2000; Berneburg, 2008; Fisher et al., 1997; Fisher et al., 2001; Gilchrest et al., 1983). Im Gegensatz zu der Atrophie der Hautschichten im Rahmen der intrinsischen Hautalterung, ist die extrinsische Hautalterung durch eine Hypertrophie nahezu aller Hautschichten gekennzeichnet. Begründet liegt dies in der zellulären Hyperproliferation sowie in der qualitativen und quantitativen Veränderung der dermalen Matrixproteine (Rabe et al., 2006; Yaar et al., 2001; Yaar et al., 2002).

Ein weiteres Charakteristikum der extrinsischen Alterung ist eine unregelmäßige Pigmentierung der Haut und die Ausbildung von Pigmentflecken (Lentiginos senilis). Dies wird hervorgerufen durch ein inhomogenes Verteilungsmuster der Melanozyten im Stratum basale der Epidermis. Die Zahl der Melanozyten und der damit einhergehende Melaningehalt ist deutlich erhöht (Berneburg, 2008; Gilchrest et al., 1983). Die Epidermis der extrinsisch gealterten Haut ist zunächst akanthotisch; eine Atrophie tritt erst in einem äußerst späten Stadium ein. Es kommt wie bei der intrinsischen Hautalterung zu einer Abflachung der dermoepidermalen Junktionszone. Die Zahl der Langerhans- Zellen der Oberhaut ist reduziert (Gilchrest et al., 1983). Dagegen ist die Zahl der inflammatorischen Zellen generalisiert erhöht (Gilchrest et al., 1983; Ma et al., 2001; Yaar, 1995; Yaar et al., 2001; Gilchrest., 2001).

Die extrinsisch gealterte Haut ist im besonderen Maße mit dem verstärkten Auftreten von benignen, prämaligen und malignen Neoplasien assoziiert (Gilchrest et al., 1999). Innerhalb der Malignome spielen das Plattenepithel- und die Basalzellkarzinome eine übergeordnete Rolle (siehe Kapitel 1.8).

## **1.7 Einführung in den Kollagen-, Melanin- und Fremdstoffmetabolismus**

Die extrinsische Hautalterung stellt, ebenso wie die intrinsische Hautalterung, einen kumulativen Prozess dar und macht bis heute ein wichtiges Forschungsgebiet aus. In den vergangenen Jahrzehnten wurde das Verständnis der zellulären und molekularen Mechanismen der extrinsischen Hautalterung grundlegend erweitert. In dieser Arbeit soll der Einfluss genetischer Varianten auf die extrinsische Hautalterung untersucht werden. Das Augenmerk liegt dabei auf Kandidatengenen des Kollagen-, Melanin- und Fremdstoffmetabolismus. Im Folgenden sollen diese Metabolismen und der Zusammenhang mit den Pathomechanismen der extrinsischen Hautalterung dargestellt werden.

### **Kollagenmetabolismus und weitere strukturbildende Proteine**

Die Merkmale der extrinsisch gealterten Haut sind insbesondere auf Veränderungen innerhalb der Dermis zurückzuführen. Solare Elastose, Kollagendegeneration und Elastinablagerungen sind charakteristische Veränderungen lichtgealterter Haut. Die extrazelluläre Matrix der Dermis determiniert im Wesentlichen die phänotypischen Eigenschaften. Dabei wird die Struktur und Elastizität der Haut vorwiegend von den zwei Hauptkomponenten der extrazellulären Matrix, dem Kollagen und dem Elastin, bestimmt (Berneburg et al., 2000; Berneburg, 2008, West et al., 1989).

Kollagene sind als Struktur- und Stützproteine im besonderen Maß für die mechanischen Eigenschaften der Haut verantwortlich. Das dominierende Kollagen der Dermis ist das Typ I- Kollagen, welches rund 90% der extrazellulären Matrix ausmacht (Fritsch, 2004). Typ I- Kollagen ist aus zwei  $\alpha 1$  (I)-Ketten und einer  $\alpha 2$  (II)-Kette aufgebaut. Die  $\alpha 1$  (I)-Kette wird von dem Gen COL1a1 codiert, die  $\alpha 2$  (II)-Kette ist das Produkt des COL1a2-Gens. Das Kollagen und dessen Metabolismus bestimmen wesentlich die Ausprägung der Faltenbildung. Die Umbau- und Abbauprozesse der Kollagene und damit die Endstrecke der extrinsischen Hautalterung erfolgen durch kalziumabhängige

Matrixmetalloproteinasen (MMPs). Studien konnten zeigen, dass sie direkt und indirekt durch ultraviolettes Licht induziert werden können (Berneburg, 2008; Fisher et al., 1997). Innerhalb der Gruppen der MMPs nimmt die Familie der Kollagenasen in Hinblick auf die Haut eine übergeordnete Stellung ein. Kollagenasen vermitteln die Spaltung der meisten nativen fibrillären Kollagentypen I, II, III und V. In diesem Zusammenhang spielt die Fibroblasten-Kollagenase (MMP-1) eine zentrale Rolle. MMP-1 gehört zu einer Gruppe von Genen, deren Transkriptionsaktivität sich mit der Lebenszeit ändert. Die Produktion dieser Kollagenase nimmt im Verlauf des Lebens zu (Yaar et al., 2002). UV-B- Strahlung induziert die Expression der Metalloproteinase 1 in epidermalen Keratinozyten, durch die Aktivierung des Transkriptionsfaktors AP- 1 über die Aktivierung der MAP (engl.: Mitogen- Activated Protein)- Kinasen p38 und JNK (Fisher et al., 1997). UV- A- Bestrahlung bewirkt dosisabhängig ebenfalls eine erhöhte Produktion von MMP-1 in den Fibroblasten der Haut. In vitro sind UVB- bestrahlte Keratinozyten unter Verwendung von parakrinen Kommunikationswegen in der Lage Fibroblasten zu einer vermehrten MMP-1-Produktion anzuregen (Wang et al., 2006).

Die Regulation der Matrix- Metalloproteinasen weist eine ausgeprägte Komplexität auf. Einen wesentlichen Kontrollpunkt stellen die „tissue inhibitors of metalloproteinases“ (TIMPs) dar. Sie blockieren die Aktivierung der Matrixmetalloproteinasen und wirken einer überschießenden Proteindegradation entgegen. TIMP-1 stellt zusätzlich einen Inhibitor der bereits aktivierten MMP-1 dar (Fisher et al., 2002).

Neben den Kollagenfasern gehören die elastischen Fasern zu den wesentlichen Bestandteilen der extrazellulären Matrix. Die elastischen Fasern bestehen aus Mikrofibrillen und einer amorphen Masse, dessen Hauptbestandteil das Elastin darstellt. Es liegt als netz- und bandartige Struktur vorwiegend in der retikulären Dermis und macht mit etwa 2% des Trockengewichtes der Haut nur einen äußerst geringen Teil der Haut aus (Fritsch, 2004). Dennoch hat Elastin einen erheblichen Einfluss auf die Spannkraft der Haut und steht im direkten Zusammenhang mit der Faltenbildung. Histologisches Merkmal extrinsisch gealterter Haut ist die Degradation der elastischen Fasern (Berneburg, 2008). Elastin wird von dem Elastin- Gen codiert. Filaggrin wird beim Verhornungsprozess der Keratinozyten

gebildet, verbindet Keratinfilamente und stellt damit ein weiteres Strukturprotein der Epidermis dar. Mutationen im FLG- Gen stehen im Zusammenhang mit einer Reihe von Hauterkrankungen, u.a. der Ichthyosis vulgaris (Sybert et al., 1985).

In der Tatsache, dass die Bestandteile der extrazellulären Matrix wesentliche Bindeglieder in der Pathogenese der extrinsischen Hautalterung darstellen, liegt die Untersuchung derjenigen Gene begründet, die diese Bestandteile codieren.

### **Melaninmetabolismus**

Die Pigmentierung der Haut stellt eine der bedeutsamsten Eigenschaften dar, die mit der Suszeptibilität gegenüber der Lichtalterung einhergeht. Bei einer Vielzahl von Varianten derjenigen Gene, welche in die Pigmentierung der Haut involviert sind, besteht eine Assoziation zu den phänotypischen Merkmalen, die ein hohes Risiko für die extrinsische Hautalterung tragen. Ein Teil dieser Varianten stellt ebenfalls Risikofaktoren in der Entstehung einiger Formen des Hautkrebses dar.

Insbesondere die genetischen Varianten innerhalb eines der Schlüsselproteine der Pigmentierung, dem Melanocortin-1-Rezeptor (MC1R), sind mit phänotypischen Risikomerkmale und Hautkrebs assoziiert. Der MC1-Rezeptor nimmt eine zentrale Stellung in der Melaninsynthese ein. Die Liganden des G-Proteingekoppelten Rezeptors sind die Melanozyten-stimulierenden Hormone (MSH). Diese Peptidhormone werden im Hypophysenmittellappen gebildet und führen zu einer Stimulation der Melaninablagerungen in den Melanozyten und damit zu der Pigmentierung der Haut. Die Hormone gehören zu der Gruppe der Melanocortine und werden unterteilt in  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH und  $\gamma$ -MSH. Das  $\alpha$ -MSH und das  $\beta$ -MSH weisen strukturelle Ähnlichkeiten zu dem Melanocortin Adrenocorticotropin (ACTH) auf (Löffler, 2007). ACTH und  $\alpha$ -MSH zeigen im Vergleich zu  $\beta$ -MSH eine höhere Affinität und Potenz zu dem MC1R-Rezeptor (Burchill et al., 1993; Suzuki et al., 1996; Suzuki et al., 1997).

Melanozyten-stimulierende Hormone (MSH) stimulieren zunächst über nachgeschaltete Signalwege eine c-AMP Signalkaskade. Die darauf folgende Initialisierung der Proteine Kinase A (PKA) führt zu einer Phosphorylierung und

damit zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors CREB (engl: cAMP response element binding protein). CREB bindet an den Rezeptor CRE des MITF (engl.: microphthalmia-associated transcription factor)-Promotors und erhöht damit das Aktivitätsniveau des Transkriptionsfaktors MITF. (Busca et al., 2000; Price et al., 1998). Dieser bindet wiederum an verschiedene Promotorregionen melanosomaler Proteine. Bedeutsam sind in diesem Zusammenhang vor allem die Tyrosinase (TYR), das Tyrosinase Related Protein 1 (TYRP1, 5,6-Dihydroxyindol-2carbonsäure- Oxidase, DHICA- Oxidase) sowie die Dopachrom- Tautomerase (DCT). Über die Hochregulation der Transkription dieser Proteine kommt es zu einer Erhöhung der Synthese des Eumelanins (Hunt et al., 1995; Kobayashi et al., 1995; Kobayashi et al., 2007; Sakai et al., 1997). Die Abwesenheit des MC1R-Signals führt zu einer prädominanten Phäomelanin-Synthese. Eumelanin kann nur zu einem äußerst geringen Teil ohne dieses Signal synthetisiert werden (Chhajlani, 1996; Garcia-Borron et al., 2005). Somit ist der MC1R-Rezeptor als eine Schlüsselfigur in dem Synthetisierungswechsel von Phäomelanin zu Eumelanin anzusehen (Valverde et al, 1995). Varianten in den Allelen des MC1R-Gens können zu einer signifikanten Reduktion der Rezeptoren und damit zu einer Reduktion der Melaninbildung führen. Es wurden eine Reihe von varianten Allelen des MC1R- Gens gefunden, die mit heller Haut und rotem Haar assoziiert sind (Beaumont et al., 2005; Beaumont et al., 2007).

### **Oxidativer Stress und Fremdstoffmetabolismus**

Im Jahre 1956 führte Harman die „*Free Radical Theory of Aging*“ ein, nach der freie Radikale und Oxidantien als Grundlage des Alterungsprozesses angesehen werden (Harman, 1956). Es wird davon ausgegangen, dass oxidierende Produkte und aus der Umwelt einwirkende Oxidantien mit intrazellulären Komponenten reagieren und Zellschäden verursachen. In den Hautzellen extrinsisch gealterter Haut kommt es zu einer Akkumulation von oxidativ modifizierten Proteinen. Reaktive Sauerstoffverbindungen entstehen in physiologischen und in pathophysiologischen Stoffwechselprozessen des Organismus. Neben der

endogenen Produktion freier Radikaler und weiterer Oxidantien ist der Organismus exogenen Quellen ausgesetzt. Dabei kann in chemische (Umwelttoxine, Nahrung, Medikamente) und physikalische Quellen unterschieden werden. Die UV- Strahlung stellt die relevanteste Radikal- und Oxidantienquelle dar. Dies verdeutlicht den Zusammenhang zu der Lichtalterung. Reaktive Sauerstoffspezies sind wesentliche Mediatoren der biologischen Wirkung von UV-Strahlung (Kohen, 1999; Poljšak und Dahmane, 2012; Sander et al., 2002; Sastre et al., 2003; Scharffetter-Kochanek et al., 1997).

Der Organismus besitzt ein antioxidatives Schutzsystem, welches aus primär schützenden und sekundär reparierenden Komponenten besteht. Oxidativer Stress entsteht, wenn eine Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen pro- und kontraoxidativen Systemen entsteht. Der antioxidative Schutz wird hauptsächlich von enzymatischen Systemen gewährleistet. Dabei kommen dem Glutathion- und Katalase-System, Superoxid- Dismutasen sowie der Cytochrom P450 Familie eine übergeordnete Rolle zu (Löffler, 2007). In extrinsisch gealterter Haut kommt es zu einer Abnahme der Expression dieser antioxidativ wirksamen Enzyme (Levine et Stadtman, 2001).

Die komplizierten Regulationsmechanismen der antioxidativen Enzyme spielen eine wichtige Rolle für das Verständnis der Einflussnahme des oxidativen Stresses auf die Hautalterung. Ein wichtiges Bindeglied stellt der AhR (engl.: Aryl hydrocarbon receptor) dar. Der Ligand-aktivierte Transkriptionsfaktor verursacht nach Aktivierung biologische und toxikologische Effekte verschiedener Gene und ist an der Regulation anderer Signaltransduktionswege beteiligt. (Dalton et al., 2002; Nie et al., 2001; Safe, 2001). Der aktivierte Ah- Rezeptor reguliert eine Reihe von Genen, welche als AhR- Genbatterie bezeichnet werden. Dazu gehören Fremdstoffmetabolisierende Phase I Enzyme aus der Cytochrom P450- Familie, u.a. CYP 1A und CYP1B (Safe und Krishnan, 1995). Das humane CYP1A liegt in zwei Isoformen vor. CYP1A wird in der Haut exprimiert und spielt eine Rolle in der zellulären Reaktion auf oxidativen Stress (Nebert et al., 1993; Safe, 2001; Whitlock et al., 1996).

## 1.8 Basalzellkarzinom

Die extrinsisch gealterte Haut ist mit dem verstärkten Auftreten von benignen, prämaligen und malignen Neoplasien assoziiert (Gilchrest et al., 1999). Das Basalzellkarzinom nimmt als häufigster nicht- benigner Hauttumor eine übergeordnete Rolle ein (Fritsch, 2004). Das Basalzellkarzinom wurde erstmals im Jahre 1827 von dem Chirurgen Arthur Jakob beschrieben (Jakob, 1827). Krompecher prägte später den Begriff Basalzellenkrebs (Krompecher, 1900). Es handelt sich um einen von den basalen Keratinozyten ausgehenden, lokal infiltrierend und destruierend wachsenden Tumor, der nur in seltenen Ausnahmefällen metastasiert (Batzler et al., 2008; Fritsch et al., 2004). Das Basalzellkarzinom tritt zu rund 80% in dem ständig der UV- Strahlung ausgesetzten Kopf- Hals- Bereich auf. Der Tumor ist überwiegend im Gesichtsbereich (Nase, Augeninnenwinkel, Jochbein, Stirn, weniger häufig im unteren Gesichtsdrittel) und am Kapilitium lokalisiert. Der Körperstamm und die Extremitäten sind seltene Lokalisationsorte. Patienten mit Hauttyp I und II sind bevorzugt betroffen (Braun- Falco, 2005; Fritsch, 2004; Wong et al., 2003).

Daten zu der Häufigkeit des Basalzellkarzinoms in Deutschland liegen seit 1970 aus dem Krebsregister des Saarlandes vor. Bis zum Ende der 80er Jahre ist die Inzidenz des Basalzellkarzinoms stark angestiegen (Severi et al., 2000). Die geographische Lage hat einen erheblichen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Die Häufigkeit dieser Hautkrebsform variiert in hellhäutigen Bevölkerungen zwischen rund 50 Fällen pro 100.000 Einwohner in Nord- und Mitteleuropa und weit mehr als 2.000 Fällen pro 100.000 Einwohner in Australien (Stern, 1999).

Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter an. Bei beiden Geschlechtern liegt das mittlere Erkrankungsalter in der Altersgruppe der 65- 69- Jährigen. In den letzten Jahren ist eine Tendenz zu jüngeren Manifestationsalter festzustellen (Bivens et al.; 2006). Im Rahmen hereditärer Syndrome können Basalzellkarzinome bereits in der 2. – 3. Lebensdekade auftreten.

Der wichtigste exogene Einflussfaktor für die Entstehung von Basalzellkarzinomen ist das Ultraviolette- Licht. Künstliche Bestrahlungsquellen spielen dabei neben der natürlichen Sonnenstrahlung eine zunehmend bedeutende Rolle. Neben der UV- Strahlung sind weitere exogene Einflussfaktoren bekannt. Dazu gehören

chronische Hautschädigung, Immunsuppression und ionisierende Strahlung (Braun- Falco, 2005; Lichter et al., 2000; Phillips et al., 1991).

In den letzten Jahren hat sich das Verständnis der Entstehung von Basalzellkarzinomen durch Fortschritte in der Molekularbiologie wesentlich verbessert. Es konnte festgestellt werden, dass das Tumorrisiko deutlich von genetischen Faktoren beeinflusst wird. Sequenzpolymorphismen der DNA bestimmen erheblich das individuelle Erkrankungsrisiko. In der Literatur wird der Einfluss genetischer Polymorphismen aus Genen des Melanin- und Fremdstoffmetabolismus mit dem Auftreten von Basalzellkarzinomen beschrieben. Es wurden Assoziationen zwischen Sequenzvarianten des MC1- Rezeptors und der Suszeptibilität für Basalzellkarzinome gefunden. Das Risiko ist dabei unabhängig von der Pigmentierung der Haut (Bastiaens et al., 2006; Kosiniak-Kamysz et al., 2012). Genetische Polymorphismen des p53-Tumorsuppressorgenes lassen sich in weit mehr als der Hälfte aller nicht melanomartigen Hauttumoren finden (Pontén et al., 1997).

### **1.9 Zielstellung der Arbeit**

Das Verständnis über die Pathomechanismen der extrinsischen Hautalterung wurde in den letzten Jahrzehnten stetig verbessert. Es wurde eine Reihe von Genen identifiziert, die im Zusammenhang mit dieser, den natürlichen Alterungsprozess überlagernder Form der Hautalterung stehen. Das Augenmerk lag in der Untersuchung der Assoziation genetischer Varianten mit einzelnen Merkmalskomponenten der extrinsischen Hautalterung. Genetische Einflussfaktoren auf die globale extrinsische Hautalterung wurden nur wenig untersucht. Erst Elfakir et al. haben die Assoziation genetischer Polymorphismen mit den gesamten Charakteristika der photogelalterten Gesichtshaut untersucht. Das Augenmerk war dabei auf das MC1R- Gen gerichtet. Sie untersuchten die Assoziation genetischer Varianten des Genes mit dem Grad des Photoagings an 530 Studienteilnehmern im Alter von 44 bis 70 Jahren (Elfakir et al., 2009). In Anlehnung an Elfakir et al. sollen auch in dieser Arbeit Assoziationen genetischer Einflussfaktoren auf die globale extrinsische Hautalterung untersucht werden.

Dabei sollen nicht nur die bei Elfakir et al. gefunden Assoziationen im Bereich des MC1R- Genes evaluiert, sondern weitere genetische Polymorphismen des Melanin-, Kollagen- und des Fremdstoffmetabolismus untersucht werden.

Die Effekte der Varianten wurden im Rahmen der SALIA- Studie untersucht. Diese wurde initial realisiert um den Einfluss der Luftverschmutzung auf die Atemwegsgesundheit zu untersuchen. In der Folgestudie wurden die Hautuntersuchung und Blutabnahme ergänzt. Aufgrund des relativ homogen hohen Alters des Studienkollektivs bietet die SALIA-Studie gute Rahmenbedingungen für die Untersuchung des Einflusses von genetischen Variationen auf die Hautalterung. Zur Erfassung der extrinsischen Hautalterungsmerkmale wurde ein zuvor validierter Hautalterungsscore erhoben.

Die Ergebnisse genetischer Assoziationsstudien sollten an wenigstens einer weiteren Studie validiert werden. In dem Zeitraum von Mai 2009 bis Februar 2010 wurde eine Erweiterungsstudie der SALIA- Studie durchgeführt. Im Rahmen der Erweiterungsstudie sollten die in dieser Arbeit gefundenen Assoziationen selektiv evaluiert werden. In der Erweiterungsstudie war Edda Rosenbaum für das Modul Hautalterung und für die Durchführung des Interviews verantwortlich. Zudem hat sie Speichelproben entnommen und die DNA laborchemisch isoliert. Aus finanziellen Gründen war die Sequenzierung der Proben der Folgestudie bisher nicht möglich. Alternativ diente die GA<sup>2</sup>LEN- Studie als Rahmenbedingung für eine erneute Untersuchung der Hautalterungsmerkmale und der Untersuchung der Assoziationen genetischer Polymorphismen des Melanin-, Kollagen- und Fremdstoffmetabolismus mit den extrinsischen Hautalterungsmerkmalen.

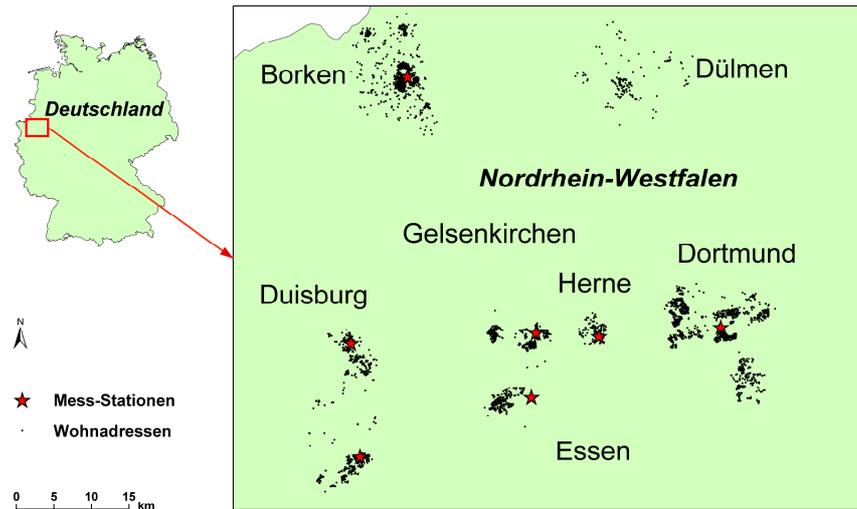
## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Studienkollektiv**

#### **2.2.1 SALIA-Studie**

Die Hautuntersuchung wurde im Rahmen der Kohorten-Studie SALIA (engl.: Study in the Influence of air pollution on Lung function, Inflammation and Aging) (Gehring et al., 2006; Schikowski et al., 2010) durchgeführt. Die Studie wurde bereits in den Jahren 1985 bis 1994 als Teil des Luftreinhalteplanes des Landes Nordrhein-Westfalen realisiert. Das Augenmerk der Studie lag in der Untersuchung des Einflusses der Luftverschmutzung auf die Atemwegsgesundheit. In der Basisuntersuchung füllten 4.757 Frauen einen Fragebogen zu dem Themenkomplex Atemwegserkrankungen aus. Jede zweite Probandin wurde zudem zu einer Untersuchung der Lungenfunktion eingeladen. In Abbildung 2.1 sind die Studiengebiete der SALIA- Studie in Nordrhein-Westfalen dargestellt. Die Studienteilnehmer waren bei der Basisuntersuchung alle im Alter von 55 Jahren und kamen aus verschiedenen Städten des Ruhrgebietes (Dortmund, Duisburg, Gelsenkirchen und Herne) sowie aus dem südlichen Münsterland (Borken und Dülmen). Das Ruhrgebiet ist historisch von einer hohen Luftschadstoffbelastung geprägt. Dies lag zum einem in der Stahl- und Kohleindustrie, zum anderem in einem großen Verkehrsaufkommen begründet. Borken und Dülmen dienten als Referenzareale. In der Studie wurden ausschließlich Frauen untersucht, da ein großer Teil der Männer im beruflichen Umfeld beispielsweise als Bergleute einer erhöhten Luftschadstoffexposition ausgesetzt waren.

In dem Zeitraum von Mai 2007 bis Oktober 2008 wurden 402 Frauen der Kohorte in einer Folgestudie erneut untersucht. In diesem Rahmen fand an 400 Probandinnen die Hautuntersuchung mit Bestimmung des Hautalterungsscores statt. Zum Zweck der Analyse genetischer Polymorphismen wurde eine Blutentnahme durchgeführt, zu der sich 374 Probandinnen bereit erklärten.



**Abbildung 2.1: Studiengebiete der SALIA- Studie in Nordrhein-Westfalen (Deutschland)**

Die Folgeuntersuchung der SALIA-Studie wurde von der Ethikkommission der Rhein- Ruhr- Universität Bochum geprüft. Das positive Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ruhr- Universität Bochum liegt vor (Registrier- Nr.: 2732). Die Studienteilnehmerinnen wurden schriftlich über die Studie informiert und haben eine Einverständniserklärung zur Teilnahme abgegeben.

In dem Zeitraum von Mai 2009 bis Februar 2010 wurde eine Erweiterungsstudie durchgeführt. In diesem Rahmen wurden erneut Hautalterungsscore und Interview an über 400 Studienteilnehmerinnen erhoben. In der Erweiterungsstudie war Edda Rosenbaum für die Durchführung des Interviews und des Moduls Hautalterung verantwortlich. Zudem hat sie bei den Probandinnen eine Speichelprobe für die DNA- Analyse entnommen. Im Anschluss hat sie die DNA laborchemisch mittels „QIAamp DNA blood mini Kits“ (Firma Qiagen) nach dem Protokoll des Herstellers isoliert. Aus finanziellen Gründen war die Sequenzierung der Proben der Folgestudie bisher nicht möglich. Mit der Weiterführung der Studie soll unter anderem die Stichprobe für die Untersuchung der Assoziation genetischer Polymorphismen vergrößert, gefundene Einflüsse evaluiert werden und somit eine echte Replikation der Studie ermöglicht werden.

### 2.2.2 GA<sup>2</sup>LEN- Studie

Eine weitere Hautuntersuchung wurde im Rahmen der GA<sup>2</sup>LEN- Studie, ein Projekt der gleichnamigen Forschungsinitiative, durchgeführt. GA<sup>2</sup>LEN (Global Allergy and Asthma European Network) wurde im Jahre 2005 gegründet und ist eine europäische Forschungsinitiative gegen Allergien und Asthma. Sie besteht aus einem Zusammenschluss von Forschungsgruppen aus Ländern der Europäischen Union (EU), der Schweiz, der Vereinigung der Patientenorganisationen (EFA) und dem Europäischen Berufsverband der Allergologen (EAACI). Zu dem heutigen Zeitpunkt gehören rund 60 Forschungseinrichtungen und klinische Zentren zu dem Netzwerk. Der Schwerpunkt in den Forschungsprogrammen liegt in der Ausarbeitung neuer Ansätze zur Prävention und Behandlung von Allergien und Asthma (Hastan et al., 2011; Jarvis et al., 2012).

Im Rahmen der GA<sup>2</sup>LEN- Studie wurden koordinierte Querschnittsstudien in mehreren europäischen Orten durchgeführt. Diese bestanden aus einer Fragebogenerhebung an zufällig über das Einwohnermelderegister ausgewählten Probanden. In einer zweiten Studie wurden daraus alle an Asthma und Sinusitis erkrankten Probanden selektiert.

Das Studienkollektiv der GA<sup>2</sup>LEN -Studie in Duisburg, welches in dem Zeitraum zwischen September und November 2008 untersucht wurde, bestand aus 206 Studienteilnehmern im Alter zwischen 15 und 75 Jahren. Das Kollektiv setzte sich zu gleichen Teilen aus gesunden, an Sinusitis und an Asthma erkrankten Probanden zusammen. Zudem wurden weitere Probanden untersucht, die an beiden Atemwegserkrankungen litten.

Im Rahmen der GA<sup>2</sup>LEN- Studie in Duisburg wurden an 200 Studienteilnehmern eine Hautuntersuchung und eine Blutabnahme durchgeführt. Das positive Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine- Universität liegt vor (Studien- Nr.: 3102). Die Durchführung der Hautuntersuchung erfolgte unter der Leitung von Univ. Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring durch Fachärzte der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München. Die Hautklinik am Biederstein ist Exzellenz-

Zentrum für Allergologie im Rahmen des Global Allergy and Asthma European Network. Die Merkmale der Hautalterung wurden in der Studie mit dem gleichen Hautalterungsscore erfasst wie in der SALIA- Studie. Die Studienteilnehmer waren zwischen 15 und 75 Jahre alt. In Anlehnung an Elfakir et al. wurden Probandinnen unter 40 Jahren von der Analyse der Assoziation genetischer Polymorphismen mit der extrinsischen Hautalterung ausgeschlossen. Es ist davon auszugehen, dass die Ausprägung der extrinsischen Hautalterung vor dem 40. Lebensjahr zu gering ist, um sie mit dem Hautalterungsscore erfassen zu können.

### **2.3 Studieninstrumente**

#### **2.3.1 Hautalterungsscore**

Die Bewertung der klinischen Symptome der Hautalterung erfolgte anhand der Erhebung eines Hautalterungsscores. Als Grundlage des Hautalterungsscores diente dabei der bereits validierte SCINEXA (engl.: Skin Ageing Score for intrinsic and extrinsic skin ageing) (Vierkötter et al., 2009). Der Score wurde dahingehend erweitert, dass die Merkmale der extrinsischen Hautalterung nicht universell sondern detailliert in verschiedenen Gesichtsarealen untersucht wurden. Zudem kam es zum Ausschluss von seltenen und schwer erfassbaren Hautalterungsmerkmalen. Der Einsatz von Photoreferenzskalen bei einer Vielzahl der Hautalterungskriterien ermöglichte eine Verbesserung der Objektivierbarkeit in der Bewertung der Merkmale. Die Photoreferenzskalen wurden von Prof. Erwin Tschachler des Institutes für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Wien zur Verfügung gestellt. Im Anhang 7.2 sind die Photoreferenzskalen abgebildet.

Die Bewertung erfolgte im SCINEXA von 0 (nicht vorhanden) bis 3 (vorhanden), andernfalls durch die Klassifizierung mit Ja (vorhanden) oder Nein (nicht vorhanden). In dem überarbeiteten Hautalterungsscore wurde unter Hinzunahme der Photoreferenzskalen eine feinere Abstufung von 0 (nicht vorhanden) bis 5

(schwerwiegend vorhanden) ermöglicht. Der Erhebungsbogen des Hautalterungsscores ist in Tabelle 2.1 dargestellt.

**Tabelle 2.1: Hautalterungsscore**

Kriterien	Lokalisation	Score
<b><i>extrinsisch gealterter Haut:</i></b>		
Lentiginos (Pigmentflecken)	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	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	Wangen
Teleangiektasien	Wangen	Grad: 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5
<b><i>intrinsisch gealterter Haut:</i></b>		
gleichmäßige Pigmentierung	Armunterseite	Ja / Nein
laxes Erscheinungsbild	Augenlider	Grad: 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5
	untere Gesichtshälfte	Grad: 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5
zigarettenpapierartige Faltenbildung	Handrücken	Ja / Nein

Die Hautuntersuchung wurde unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Dies wurde durch eine ständige Kontrolle der Raumtemperatur und der Raumfeuchtigkeit sichergestellt. Der Sollwert für die Raumtemperatur lag bei 21°C (+/- 4°C), der Sollwert der Luftfeuchtigkeit war 45% (+/-5%). Die Haut der Probandinnen musste vor der Untersuchung mindestens 20 Minuten an das Raumklima adaptieren. Die Studienteilnehmerinnen wurden gebeten, an dem Tag der Untersuchung keine Kosmetika aufzutragen.

Die Symptome der extrinsischen und der intrinsischen Hautalterung wurden visuell mit Hilfe der Photoreferenzskalen bestimmt. Im dem Bereich der extrinsischen Hautalterung wurden die Pigmentflecken im Bereich der Stirn, der Wangen, der Oberseite des Unterarmes und des Handrückens quantitativ nach der Anzahl bewertet. Der Schweregrad der Faltenbildung in den verschiedenen

Gesichtsarealen wurde mittels Photoreferenzskalen mit Grad 0 (= nicht vorhanden) bis Grad 5 (= schwerwiegend vorhanden) bewertet. Das Auftreten der solaren Elastose im Bereich der Wangen wurde in Ja (vorhanden) und Nein (nicht vorhanden) eingeteilt. Das Auftreten von Teleangiektasien wurde anhand der Photoreferenzskalen mit Grad 0 (= nicht vorhanden) bis Grad 5 (= schwerwiegend vorhanden) bewertet.

### **2.3.2 Interview**

Das Interview der SALIA-Studie ist weitgehend dem Fragebogen der KORA-Studie (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) angelehnt. Es beinhaltet die wesentlichen soziodemographischen Faktoren. Zudem zielt der Fragebogen auf alle wesentlichen, für die Hautalterung relevanten Einflussfaktoren ab. Er enthält Fragen über Hautmerkmale sowie der Exposition der Haut gegenüber Sonne, künstlicher UV-Strahlung und Infrarotstrahlung durch Solarien oder im Rahmen einer medizinischen Therapie. Zudem beinhaltet der Fragebogen den Themenkomplex der Hauterkrankungen, insbesondere die Hautkrebserkrankungen. Es werden Rauchgewohnheiten, der Menopausenstatus mit möglicher Hormonersatztherapie und die Ernährung erfasst. Das vollständige Interview ist im Anhang (7.1) aufgeführt.

Das Interview der GA<sup>2</sup>LEN -Folgestudie beinhaltet im Wesentlichen die in den vorhergegangenen GA<sup>2</sup>LEN -Studien verwendeten, standardisierten Fragen, welche aus dem Englischen in die deutsche Sprache übersetzt wurden. Die Fragen hinsichtlich des Themenkomplexes Haut wurden in der GA<sup>2</sup>LEN - Studie in Duisburg ergänzt.

Das Interview wurde am Tag der Studie von geschultem Untersuchungspersonal durchgeführt.

### 2.3.3 Analyse genetischer Polymorphismen

In der SALIA- Studie erklärten sich 374 Probandinnen der 402 untersuchten Frauen zu einer Blutentnahme bereit. Es wurden zweimal 2,7 ml Vollblut aus der Armvene entnommen. Die EDTA (ethylendiamintetraacetat)-Monovetten (Firma Sarstedt) wurden bis zur weiteren Verwendung bei -80°C gelagert.

Die DNA-Isolation erfolgte aus einer 200 µl- Vollblutprobe mittels „QIAamp DNA blood mini Kits“ (Firma Qiagen, Hilden, Deutschland) nach dem Protokoll des Herstellers. Die Proben wurden zunächst auf Raumtemperatur (15-25 °C) äquilibriert und im Anschluss mittels Lysepuffer und „Qiagen- Protease“ lysiert. Nach einer Inkubation von 10 Minuten bei 56 °C wurde das Gemisch zentrifugiert. Es folgte eine Zugabe von 200 µl Ethanol und anschließend eine erneute Zentrifugation, um die Adsorption der DNA an die „QIAamp Mini Spinsäulen-Membran“ zu verbessern. Nach der Aufbringung des Lysates auf die Spinsäule wurde die Probe zentrifugiert. Das Lysat wandert durch eine Silicagel- Membran; es kommt zu einer Bindung der DNA an die Membran. Zwecks der Entfernung verbliebener Verunreinigungen erfolgte die Anwendung von zwei Waschpuffern mit jeweils anschließender Zentrifugation. Die Elution der DNA erfolgte mittels 50 µl Elutionspuffer und Zentrifugation. Die Proben wurden bis zu der anschließenden Untersuchung bei -20°C gelagert (Handbuch für den QIAamp DSP Blood Mini Kit, 2004).

Die Bestimmung der SNPs wurde mit Hilfe der MALDI TOF MS (engl.: Matrix Assisted Laser Desorption/ Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry) in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz Zentrum München durchgeführt.

In Tabelle 2.2 sind die ausgewählten Kandidatengene des Kollagen-, Melanin-, und Fremdstoffmetabolismus dargestellt. Die SNP- Auswahl erfolgte im Rahmen der Dissertation „Molekular- epidemiologische Untersuchung ethnischer Unterschiede in umweltinduzierten Hautalterungsprozessen von deutschen und japanischen Frauen“ durch Frau Dr. Andrea Vierkötter. Es wurden überwiegend SNPs ausgesucht, deren funktionelle Bedeutung oder Assoziation mit einer Erkrankung in der Literatur bereits diskutiert wurde (Vierkötter, 2009).

Tabelle 2.2: Ausgewählte Kandidatengene

Kandidatengen		Lokalisation	Funktion
<b>Kollagenmetabolismus und strukturegebende Proteine</b>			
<i>COL1A1</i>	Pro-alpha-1 Untereinheit des Kollagen I	17q21.33	Strukturelement des Kollagen I
<i>COL1A2</i>	Pro-alpha-2 Untereinheit des Kollagen I	7q22.1	Strukturelement des Kollagen I
<i>MMP-1</i>	Matrix Metalloproteinase-1	11q22.3	Abbau von Kollagen I, II, III, VII und X
<i>TIMP-1</i>	Tissue inhibitor of metalloproteinase 1	Xp11.3-p11.23	Inhibitor von MMP-1
<i>FLG</i>	Fillagrin	1q21.3	Strukturbildende Funktion in der Epidermis
<i>ELN</i>	Elastin	7q11.23	Bestandteil von elastischen Fasern
<b>Melaninmetabolismus</b>			
<i>MC1R</i>	Melanocortin-1-Rezeptor (MC1R)	16q24.3	G- Protein gekoppelter Rezeptor
<i>TYR</i>	Tyrosinase	11q14-q21	Schlüsselenzym der Melaninsynthese: Oxidation von Tyrosin, DOPA
<i>TYRP-1</i>	5,6-Dihydroxyindol-2carbonsäure-Oxidase (DHICA-Oxidase) früher: Tyrosinase Related Protein 1 (TYRP1)	9 p 23	Umwandlung von 5,6-Dihydroxyindol-2-carbonsäure in Melanin; Stabilisation der Tyrosinase (Bildung von Heterodimeren)
<i>P</i>	Melanocyte-specific transporter protein Pink-eyed dilution protein homolog	15q	Regulation der Tyrosinase, Regulation des pH-Wertes in den Melanosomen

Fortsetzung: Tabelle 2.2: Ausgewählte Kandidatengene

Kandidatengen		Lokalisation	Funktion
<b>Fortsetzung: Melaninmetabolismus</b>			
<i>DCT/ TYRP2</i>	Dopachrome delta- isomerase  Tyrosine-related protein 2	13q32	Regulation des Eumelanin/ Phäomelanin- Verhältnis
<i>ASIP</i>	Agouti signaling protein	20q11.2-q12	MC1R- Antagonist
<i>AIM-1</i>	Absent in melanoma 1- Protein	6 q 21	Supression des Malignen Melanoms
<b>Fremdstoffmetabolismus</b>			
<i>AHR</i>	Aryl-hydrocarbon receptor	7p15	Aktivierung der Transkription: Expression verschiedener fremdstoff- metabolisierender Enzyme der Phase I und II
<i>AHRR</i>	Aryl-hydrocarbon receptor repressor	5p15.3	Hemmung der AhR- induzierten Expression
<i>CYP1A1</i>	Cytochrom P 450 1A1	15q24.1	Phase I- Enzym, vermittelt Metabolismus von Umwelttoxinen
<i>CYP1B1</i>	Cytochrom P 450 1B1	2p21	Phase I- Enzym, vermittelt Metabolismus von Umwelttoxinen
<i>TAP2</i>	Antigen peptide transporter 2	6p21.3	Vermittlung des Transportes von Antigenen von dem Cytoplasma in das Endoplasmatische Retikulum (ER)
<i>SOD</i>	Superoxide dismutase	21q22.11	Antioxidative Wirkung, Umwandlung von Superoxid-Anionen zu Wasserstoffperoxid

## 2.4 Statistische Analyse

Die Auswertung der erhobenen Daten wurde mit dem Statistikprogramm SAS 9.1 durchgeführt (SAS- Institut, Cary, NC). Die erhobenen Einflussfaktoren der Hautalterung wurden getrennt für die SALIA- und die GA<sup>2</sup>LEN -Studie beschrieben. In der Deskription wurde bei stetigen Variablen der Mittelwert mit den zugehörigen Extremwerten (Min-Max) dargestellt. Bei dichotomen Variablen (Ja/Nein) erfolgte hingegen die Angabe der Prozentzahl (% JA) und die Anzahl der Studienteilnehmer (n), auf die die Antwort Ja zutrifft.

Tabelle 2.3 zeigt die Einflussvariablen der Hautalterung und dessen Kategorisierung.

**Tabelle 2.3: Einflussvariablen der Hautalterung**

<b>Einflussvariablen der Hautalterung</b>	
Altersgruppen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SALIA:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 65- 74 Jahre</li> <li>▪ 75- 80 Jahre</li> </ul> </li> <li>▪ GA<sup>2</sup>LEN:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 40- 59 Jahre</li> <li>▪ 60- 80 Jahre</li> </ul> </li> </ul>
Body Mass Index (BMI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Normalgewicht: BMI &lt;25 kg m<sup>-2</sup></li> <li>▪ Übergewicht: BMI ≥ 25 kg m<sup>-2</sup></li> <li>▪ Adipositas: BMI ≥30 kg m<sup>-2</sup></li> </ul>
Rauchverhalten	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nichtraucher</li> <li>▪ Ehemaliger Raucher</li> <li>▪ aktueller Raucher (im letzten Monat)</li> </ul>
Augenfarbe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dunkel: braun/ schwarz</li> <li>▪ Hell: blau/ blaugrün, grün/ grüngrau, grau/ graublau</li> </ul>
Haarfarbe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schwarz/ Braun</li> <li>▪ Blond</li> <li>▪ Rot/ Rotblond</li> </ul>

**Fortsetzung Tabelle 2.3: Einflussvariablen der Hautalterung**

<b>Einflussvariablen der Hautalterung</b>	
Hauttyp	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I-IV nach Fitzpatrick</li> </ul>
Sommersprossen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nicht vorhanden</li> <li>▪ vorhanden</li> </ul>
Grad der UV- Exposition	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grad 1-2</li> </ul>
Sonnenbrände	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niemals/ selten</li> <li>▪ häufig</li> </ul>

Im Rahmen der Untersuchung der Assoziation der Einflussvariablen mit den extrinsischen Hautalterungsmerkmalen wurden in der SALIA- und in der GA<sup>2</sup>LEN - Studie zwei Altersgruppen unterschieden. Der Body Mass Index wurde nach dem WHO-Schema (WHO, 1995) in Normalgewicht (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>), Übergewicht (BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>) und Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) eingeteilt. Bei dem Rauchverhalten wurden Nichtraucher, ehemalige Raucher und aktuelle Raucher (im letzten Monat) unterschieden. Die Augenfarbe wurde in hell (blau/ blaugrün, grün/ grüngrau, grau/ graublau) oder dunkel (braun/ schwarz) eingestuft. Bei der Haarfarbe wurde hingegen schwarz/ braun, blond und rot/rotblond unterschieden. Die Einteilung der Hauttypen I- IV erfolgte nach Fitzpatrick (Fitzpatrick, 1988). Zusätzlich wurde nach der Präsenz von Sommersprossen (Sommersprossen vorhanden/ nicht vorhanden) unterschieden.

Im Themengebiet der UV-Exposition wurden die Anzahl der Sonnenbrände in der Kindheit und der Jugend sowie die Nutzung von Solarien aufgeführt. Zusätzlich wurde der arithmetische Mittelwert der Anzahl der Sonnenbrände in der Kindheit und der Jugend mit den zugehörigen Extremwerten (Min-Max) angegeben. Zur genaueren Erfassung der UV- Exposition wurde ein Grad der UV- Exposition berechnet, in dem das Verhalten gegenüber Sonnenstrahlung und künstlich erzeugter Strahlung berücksichtigt wurde. Die einzelnen Einflussvariablen wurden neu codiert und zu einem Gesamtscoreergebnis addiert. Die Häufigkeit von Sonnenbränden ohne und mit Blasenbildung wurde jeweils mit 0 (kein Sonnenbrand), 1 (seltener als 1x im Jahr), 2 (1x im Jahr) und 3 (mehr als 1x im Jahr) bewertet. Die Verwendung von Produkten mit Lichtschutzfaktoren wurde in 0 (keine Anwendung) und 3 (Anwendung von Sonnenschutzcremes oder Kosmetika

mit Lichtschutzfaktor) eingeteilt. Der Aufenthalt im Schatten in der Mittagszeit (12:00- 15:00 Uhr) wurde in 0 (= Antwort Ja) und 3 (=Antwort Nein) codiert. Entsprechend erfolgte auch die Einteilung der Nutzung von Solarien in 0 und 3. Für die statistische Analyse wurde nach der Trennung des Scoreergebnisses anhand des Medians der Grad der UV- Exposition in Grad I (<Median) und Grad II ( $\geq$  Median) definiert.

In Tabelle 2.4 Hautalterungsmerkmale extrinsisch gealterter Haut:sowie deren Kategorisierung und Operationalisierung dargestellt.

**Tabelle 2.4: Hautalterungsmerkmale extrinsisch gealterter Haut**

<b>Hautalterungsmerkmale extrinsisch gealterter Haut:</b>		
Lentiginos (Pigmentflecken)	Stirn 0 (0), 1-10 (1), 11-50 (2), >50 (3)	Anzahl der Pigmentflecken auf der Stirn → stetig
	Wangen 0 (0), 1-10 (1), 11-50 (2), >50 (3)	Anzahl der Pigmentflecken auf der Wange → stetig
Faltenbildung in Form tiefer Furchen	Stirn Grad (0-5)	Ausprägung der Stirnfalten → stetig
	Krähenfußregion Grad (0-5)	Ausprägung der Falten der Krähenfußregion → stetig
	unter den Augen Grad (0-5)	Ausprägung der Falten unter den Augen → stetig
	Oberlippe Grad (0-5)	Ausprägung der Falten oberhalb der Oberlippe → stetig
	Nasolabialfalten Grad (0-5)	Ausprägung der Nasolabialfalten → stetig
Solare Elastosen	Wangen Grad (0/3)	→ dichotom
Teleangiektasien	Wangen Grad (0-5)	Ausprägung der Teleangiektasien → stetig
Cutis rhomboidalis nuchae	Nacken Grad (0/3)	→ dichotom

Die Hautalterungsmerkmale wurden getrennt für die SALIA- und die GA<sup>2</sup>LEN - Studie beschrieben. Die Anzahl der Pigmentflecken (Lentiginos) sowie der

Schweregrad der Faltentypen wurden für die einzelnen Hautareale dargestellt. Bei der logarithmisch normalverteilten Anzahl der Pigmentflecke wurde der geometrische Mittelwert (GM) angegeben. Die Merkmale Schweregrad der Falten und die Ausprägung von Teleangiectasien waren annähernd normalverteilt. Es wurde der arithmetische Mittelwert (AM) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (95% KI) angegeben. Das 95% Konfidenzintervall gibt an, in welchem Bereich der wahre Mittelwert mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit liegt. Bei den dichotomen Merkmalen (z. B. Solare Elastose) wurden der Prozentanteil (% JA) und die Anzahl der Probanden (n) dargestellt.

In der Arbeit sollten Assoziationen genetischer Polymorphismen mit dem gesamten Merkmalskomplex der extrinsischen Hautalterung untersucht werden. Zu diesem Zweck wurde ein Score der extrinsischen Hautalterung erstellt, welcher die verschiedenen Hautmerkmale erfasst und eine Kategorisierung ermöglicht. Die Ausprägung der Merkmale der extrinsischen Hautalterung wurden, angelehnt an den SCINEXA-Score zu einem Scoreergebnis addiert (Vierkötter et al., 2004). Dabei konnten die stetigen Variablen (Anzahl der Pigmentflecken; Schweregrad der Faltentypen, Teleangiectasien) in ihrer Codierung (Grad 0-3/ 0-5) zu dem Score addiert werden (siehe Tabelle 2.4). Dichotome Variablen mussten für die Bewertung neu codiert werden. Die Merkmale solare Elastose und *Cutis rhomboidalis nuchae* wurden in 0 (= nicht vorhanden) und 3 (=vorhanden) eingeteilt und anschließend dem Score addiert. Der Score der extrinsischen Hautalterung wird getrennt für beide Studien beschrieben. Für die Untersuchung der Assoziation zwischen den SNPs der Kandidatengene mit dem Hautalterungsscore musste letzterer in Grade eingeteilt werden. Dies erfolgte aufsteigend nach Schwere der Ausprägung der Hautalterung in Grad I und II. Die Trennung des extrinsischen Hautalterungsscores wurde anhand des Medians vorgenommen (SALIA: 21; GA<sup>2</sup>LEN:17). Die Assoziationen der Einflussvariablen der Hautalterung mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung werden getrennt für beide Studien dargestellt. Es wurden Odds Ratios berechnet, welche für die Einflussgröße Alter adjustiert wurden (Ausnahme Altersgruppe). Das Chancenverhältnis nimmt den Wert 1 an, wenn keine Assoziation mit der Einflussvariable besteht. Bei Werten kleiner 1 besteht eine negative, bei Werten größer 1 eine positive Assoziation. Das 95%-Konfidenzintervall ist derjenige Bereich, in dem der wahre Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% liegt. Die

Assoziation mit den Einflussvariablen galt ab einem p-Wert von  $\leq 0,1$  als signifikant.

Die Genotypen der ausgewählten SNPs wurden im Rahmen der Dissertation „Molekular- epidemiologische Untersuchung ethnischer Unterschiede in umweltinduzierten Hautalterungsprozessen von deutschen und japanischen Frauen“ durch Frau Dr. Andrea Vierkötter bestimmt (Vierkötter, 2009). Konnten bei einem SNP mehr als 5% der Proben nicht typisiert werden, wurde dieser aus der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. Da ein SNP in zwei Allelen vorliegt, können drei Genotypen unterschieden werden (homozygot Allel A/A, heterozygot Allel A/B, homozygot Allel B/B). Die Genotypen wurden für die Analyse in dichotome Variablen codiert (Wildtyp, mutante Allele). Die Assoziation genetischer Polymorphismen mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung wurde mit der logistischen Regression untersucht. Im Rahmen der logistischen Regressionsanalyse wurden die Odds Ratios (OR, Quotenverhältnis, Chancenverhältnisse) und das zugehörige 95% Konfidenzintervall berechnet. Das Odds Ratio nimmt den Wert 1 an, wenn keine Assoziation mit dem jeweiligen genetischen Polymorphismus besteht. Bei Werten kleiner 1 besteht eine negative, bei Werten größer 1 eine positive Assoziation mit dem SNP. Der Einfluss der genetischen Varianten galt ab einem p-Wert von  $\leq 0,1$  als signifikant. Die Odds Ratios wurden für mögliche Störfaktoren (Confounder) der Einflussgrößen adjustiert. Dabei wurde im ersten Schritt für das Alter, im nächsten Schritt für weitere mögliche Störgrößen (BMI, Rauchen, Grad der Sonnenexposition, Frequenz der Sonnenbrände) und ergänzend für Augenfarbe und Haarfarbe adjustiert.

Zudem wurde die Assoziation der SNPs des Kollagen-, Melanin- und Fremdstoffmetabolismus mit dem Grad der Falten- und Fleckenausprägung getrennt untersucht. Zu diesem Zweck wurde ein Faltenscore (Summe der Schweregradcodierung der Faltentypen, Grad 0-5) und ein Fleckenscore (Summe der Schweregradcodierung der Pigmentflecken, Grad 0-3) erstellt. Die Aufteilung in Grad der Fleckenausprägung/ Faltenausprägung I und II erfolgte angelehnt an den Score der extrinsischen Hautalterung anhand des Medians.

Die GA<sup>2</sup>LEN- Studie diente der Bestätigung der in der SALIA-Studie gefundenen Assoziationen zwischen genetischen Polymorphismen und dem Grad der

extrinsischen Hautalterung. Die Untersuchung der Assoziationen erfolgte analog der SALIA- Studie.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Ergebnisse der SALIA-Studie

#### 3.1.1 Deskription der Fragebogenangaben

Im Rahmen der in den Jahren 2007 bis 2008 durchgeführten Folgeuntersuchung der SALIA-Studie wurden 402 Frauen der ursprünglichen Kohorte erneut untersucht. Davon haben 400 Frauen in eine Hautuntersuchung eingewilligt, 374 Studienteilnehmerinnen erklärten sich zu der für die Analyse der genetischen Polymorphismen notwendigen Blutentnahme bereit.

In Tabelle 3.1 ist die Deskription der für die Hautalterung wesentlichen Angaben des Fragebogens dargestellt. Die Studienteilnehmerinnen waren zwischen 66 und 79 Jahre alt; das Durchschnittsalter lag bei 74,1 Jahren. Der mittlere Body Mass Index (BMI) lag bei 27,6 kg/m<sup>2</sup>. Insgesamt gaben 15,5 % der untersuchten Damen an, jemals Zigaretten geraucht zu haben.

Die Auswertung der Angaben im Bereich Haut und UV-Exposition ergab, dass 54,0% der Studienteilnehmerinnen einen sensitiven Hauttyp (Hauttyp I oder II nach Fitzpatrick) angehören. Insgesamt 20,6% der Frauen konnten sich an Sonnenbrände in der Kindheit (bis zu dem 16. Lebensjahr) erinnern; 31,8% an Sonnenbrände in der Jugend (im jungen Erwachsenenalter von 16-25 Jahren). Ein Anteil von 13,9 % gab an, jemals Solarien genutzt zu haben.

Die Deskription der Hautalterungsmerkmale ist in Tabelle 3.2 dargestellt. Es ist der geometrische Mittelwert (GM) der Anzahl der Pigmentflecken mit dem zugehörigen 95%- Konfidenzintervall (95% KI) angegeben. Bei dem Schweregrad des Faltenausprägung und der Ausprägung von Teleangiektasien ist hingegen der arithmetische Mittelwert (AM) und das zugehörige 95%- Konfidenzintervall (95% KI) aufgeführt. Bei dichotomen Merkmalen (z. B. Solare Elastose) ist der Prozentanteil (% JA) und die Anzahl der Probanden (n) angegeben, die mit „Ja“ geantwortet haben.

Tabelle 3.1: SALIA-Studie: Deskription der Fragebogenangaben

<b>N=374</b>		
<b>Soziodemographie</b>	<b>AM</b>	<b>(Min- Max)</b>
Alter	74,1	(66-79)
BMI	27,6	(17,1-45,7)
<b>Rauchverhalten</b>	<b>% Ja</b>	<b>n (N=374)</b>
Nichtraucher	82,1	307
Ehemaliger Raucher	15,5	58
Aktueller Raucher	2,7	10
<b>Augenfarbe</b>	<b>% Ja</b>	<b>n (N=373)</b>
Schwarz	0,3	1
Braun	20,6	77
Grün, grüngrau	21,5	80
Grau, graublau	29,5	110
Blau, blaugrün	28,2	105
<b>Haarfarbe</b>	<b>% Ja</b>	<b>n (N=374)</b>
Schwarz	4,5	17
Braun	33,2	124
Blond	60,2	225
Rot/Rotblond	2,1	8
<b>Hauttyp</b>	<b>% Ja</b>	<b>n (N=374)</b>
I	13,9	52
II	40,1	150
III	38,8	145
IV	7,2	27
<b>Sommersprossen</b>	<b>% Ja</b>	<b>n (N=374)</b>
1 bis 10	19,5	73
11 bis 50	10,7	40
>50	11,8	44
keine	58,0	217
<b>UV-Exposition</b>	<b>% Ja</b>	<b>n (N=374)</b>
jemals Sonnenbrände in der Kindheit	20,6	77
jemals Sonnenbrände in der Jugend	31,8	119
jemals Solarien benutzt	13,9	52
<b>UV-Exposition</b>	<b>AM</b>	<b>(Min- Max)</b>
Anzahl Sonnenbrände in der Kindheit	0,63	(0-20)
Anzahl Sonnenbrände in der Jugend	0,22	(0-10)
<b>Grad der UV-Exposition</b>	<b>% JA</b>	<b>n (N=372)</b>
Grad I	79,6	296
Grad II	20,4	76

AM: arithmetischer Mittelwert, GM: geometrischer Mittelwert, %Ja (n): Prozentanteil, auf den die Antwort Ja zutrifft (Anzahl Probandinnen)

Tabelle 3.2: SALIA-Studie: Deskription der Hautalterungsmerkmale

<b>Merkmale extrinsisch gealterter Haut:</b>		
<b>Anzahl Pigmentflecken (Lentigines)</b>	<b>GM</b>	<b>(95%-KI)</b>
auf der Stirn	3,3	(2,7-4,1)
auf der Wange	6,3	(5,4-7,5)
auf der Oberseite des Unterarms	20,1	(17,2-23,5)
auf dem Handrücken	6,8	(5,6-8,2)
<b>Schweregrad der Faltenantypen</b>	<b>AM</b>	<b>(95%-KI)</b>
Stirnfalten	3,2	(3,1-3,2)
Falten der Krähenfußzone	2,8	(2,8-2,9)
unter den Augen	3,6	(3,5-3,6)
Nasolabialfalten	3,7	(3,7-3,8)
Oberlippenfalten	3,4	(3,3-3,5)
<b>Teleangiektasien</b>	<b>AM</b>	<b>(95%-KI)</b>
Wange	1,9	(1,8-2,1)
<b>solare Elastose</b>	<b>%JA</b>	<b>n (N=374)</b>
Gesicht	37,7	141
<b>Hautkrebs</b>	<b>%JA</b>	<b>n (N=368)</b>
Basaliom	4,6	17
Malignes Melanom	1,6	6
<b>Hautalterungsscores</b>	<b>Median</b>	<b>(Min- Max)</b>
Extrinsischer Hautalterungsscore	21	(10,5-33,5)
Faltenscore	17	(10,5-24,5)
Fleckenscore	2	(0-6)
<b>Grad der extrinsischen Hautalterung</b>	<b>%Ja</b>	<b>n (N=374)</b>
Grad I	44,2	168
Grad II	55,8	206
<b>Grad der Faltenausprägung</b>	<b>%Ja</b>	<b>n (N=374)</b>
Grad I	48,4	181
Grad II	51,6	193
<b>Grad der Fleckenausprägung</b>	<b>%Ja</b>	<b>n (N=374)</b>
Grad I	24,6	92
Grad II	75,4	282
<b>Merkmale intrinsisch gealterter Haut:</b>		
<b>gleichmäßige Pigmentierung</b>	<b>%Ja</b>	<b>n (N=374)</b>
Armunterseite	76,2	285
<b>zigarettenspapierartige Faltenbildung</b>	<b>%JA</b>	<b>n (N=374)</b>
Handrücken	65,8	246
<b>laxes Erscheinungsbild</b>	<b>AM</b>	<b>(95%-KI)</b>
untere Gesichtshälfte	3,6	(3,5-3,7)

AM: arithmetischer Mittelwert, GM: geometrischer Mittelwert, 95%KI: 95%-Konfidenzintervall, %Ja (n): Prozentanteil, auf den die Antwort Ja zutrifft (Anzahl Probandinnen), (Min-Max): (Minimum-Maximum)

Die Tabelle 3.3 zeigt die Assoziation des Grades der extrinsischen Hautalterung mit den Einflussvariablen. Ein BMI  $\geq 30$  kg kg/m<sup>2</sup> war signifikant negativ mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung verknüpft. Ebenso zeigte der Hauttyp II nach Fitzpatrick eine signifikant negative Assoziation. Sommersprossen waren hingegen signifikant positiv mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung assoziiert.

In Tabelle 3.4 ist die Assoziation des Grades der Faltenausprägung mit den Einflussvariablen dargestellt. Entsprechend ist die Assoziation des Grades der Fleckenausprägung mit den Einflussvariablen in Tabelle 3.5 aufgeführt. Der Falten- und Fleckenscore wurde, entsprechend des Grades der extrinsischen Hautalterung, anhand des Medians in Grad I und II eingeteilt. Der Hauttyp II war signifikant negativ mit dem Grad der Falten- und der Fleckenausprägung verknüpft.

**Tabelle 3.3: SALIA- Studie: Assoziation des Grades der extrinsischen Hautalterung mit den Einflussvariablen**  
 Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse,  
 Odds Ratios adjustiert für Alter

Grad der extrinsischen Hautalterung					
	Grad I n(%)	Grad II n(%)	aOR	(95% KI)	p
<b>Altersgruppe</b>					
65-74	107 (63,6)	123 (59,7)	1	/	/
75-80	61 (36,3)	83 (40,3)	1,13	(0,29-2,14)	0,64
<b>BMI</b>					
Normalgewicht	50 (29,8)	74 (35,9)	1	/	/
Übergewicht	64 (38,1)	89 (43,2)	0,94	(0,58-1,52)	0,25
Adipositas	54 (32,1)	43 (20,9)	<b>0,54</b>	<b>(0,32-0,93)</b>	<b>0,01</b>
<b>Rauchverhalten</b>					
Nichtraucher	137 (81,5)	170 (82,5)	1	/	/
Ehemaliger Raucher	24 (14,3)	33 (16,0)	1,11	(0,63-1,96)	0,16
Aktueller Raucher	7 (4,2)	3 (1,5)	0,35	(0,09-1,39)	0,12
<b>Augenfarbe</b>					
Dunkel	34 (20,2)	44 (21,5)	1	/	/
Hell	134 (79,8)	161 (78,5)	0,93	(0,56-1,53)	0,76
<b>Haarfarbe</b>					
Schwarz/Braun	71 (42,1)	70 (34,0)	1	/	/
Blond	94 (56,1)	131 (63,6)	1,40	(0,91-2,14)	0,83
Rot/Rotblond	3 (1,8)	5 (2,4)	1,66	(0,83-7,23)	0,65
<b>Hauttyp</b>					
IV + III	63 (37,4)	109 (52,9)	1	/	/
II	85 (50,9)	65 (31,6)	<b>0,44</b>	<b>(0,28-0,69)</b>	<b>0,0007</b>
I	20 (11,7)	32 (15,5)	0,94	(0,49-0,69)	0,25
<b>Sommersprossen</b>					
Nicht vorhanden	108 (64,3)	109 (52,9)	1	/	/
Vorhanden	60 (35,7)	97 (47,1)	<b>1,65</b>	<b>(1,08-2,51)</b>	<b>0,02</b>
<b>Grad der UV- Exposition</b>					
I	134 (78,9)	162 (79,4)	1	/	/
II	34 (21,1)	42 (20,6)	1,04	(0,62-1,72)	0,89
<b>Frequenz der Sonnenbrände</b>					
Niemals/selten	99 (58,9)	114 (55,3)	1	/	/
Häufig	69 (41,1)	92 (44,7)	1,19	(0,78-1,80)	0,42

aOR: Odds Ratio adjustiert für Alter, 95%KI: 95%-Konfidenzintervall, p: P-Wert

**Tabelle 3.4: SALIA-Studie: Assoziation des Grades der Faltenausprägung mit den Einflussvariablen**

Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse,  
Odds Ratios adjustiert für Alter

<b>Grad der Faltenausprägung</b>					
	<b>Grad I n(%)</b>	<b>Grad II n(%)</b>	<b>aOR</b>	<b>(95% KI)</b>	<b>p</b>
<b>Altersgruppe</b>					
65-74	117 (64,6)	113 (58,6)	1	/	/
75-80	64 (35,4)	80 (41,4)	1,04	(0,96-1,12)	0,37
<b>BMI</b>					
Normalgewicht	59 (32,6)	65 (33,7)	1	/	/
Übergewicht	73 (40,3)	80 (41,4)	0,99	(0,62-1,60)	0,82
Adipositas	49 (27,1)	48 (24,9)	0,90	(0,53-1,53)	0,65
<b>Rauchverhalten</b>					
Nichtraucher	147 (81,2)	160 (82,9)	1	/	/
Ehemaliger Raucher	28 (15,5)	29 (15,1)	0,95	(0,54-1,67)	0,67
Aktueller Raucher	6 (3,3)	4 (2,1)	0,63	(0,18-2,29)	0,51
<b>Augenfarbe</b>					
Dunkel	36 (19,9)	42 (21,9)	1	/	/
Hell	145 (80,1)	150 (78,1)	0,89	(0,53-1,45)	0,62
<b>Haarfarbe</b>					
Schwarz/Braun	75 (41,4)	66 (34,2)	1	/	/
Blond	102 (56,4)	123 (63,7)	1,34	(0,88-2,06)	0,52
Rot/Rotblond	4 (2,2)	4 (2,1)	1,10	(0,26-4,58)	0,94
<b>Hauttyp</b>					
IV+III	72 (39,8)	100 (51,8)	1	/	/
II	84 (46,4)	66 (34,2)	<b>0,56</b>	<b>(0,36-0,87)</b>	<b>0,04</b>
I	25 (13,8)	27 (14,0)	0,79	(0,43-1,48)	0,85
<b>Sommersprossen</b>					
Nicht vorhanden	110 (60,8)	107 (55,4)	1	/	/
Vorhanden	71 (39,2)	86 (44,6)	1,29	(0,85-1,95)	0,24
<b>Grad der UV- Exposition</b>					
I	144 (80,0)	152 (79,2)	1	/	/
II	36 (20,0)	40 (20,8)	1,08	(0,65-1,79)	0,77
<b>Frequenz der Sonnenbrände</b>					
Niemals/selten	100 (55,3)	113 (58,6)	1	/	/
Häufig	81 (44,8)	80 (41,5)	0,90	(0,59-1,36)	0,61

aOR: Odds Ratio adjustiert für Alter, 95%KI: 95%-Konfidenzintervall, p: P-Wert

**Tabelle 3.5: SALIA- Studie: Assoziation des Grades der Fleckenausprägung mit den Einflussvariablen**  
 Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse,  
 Odds Ratios adjustiert für Alter

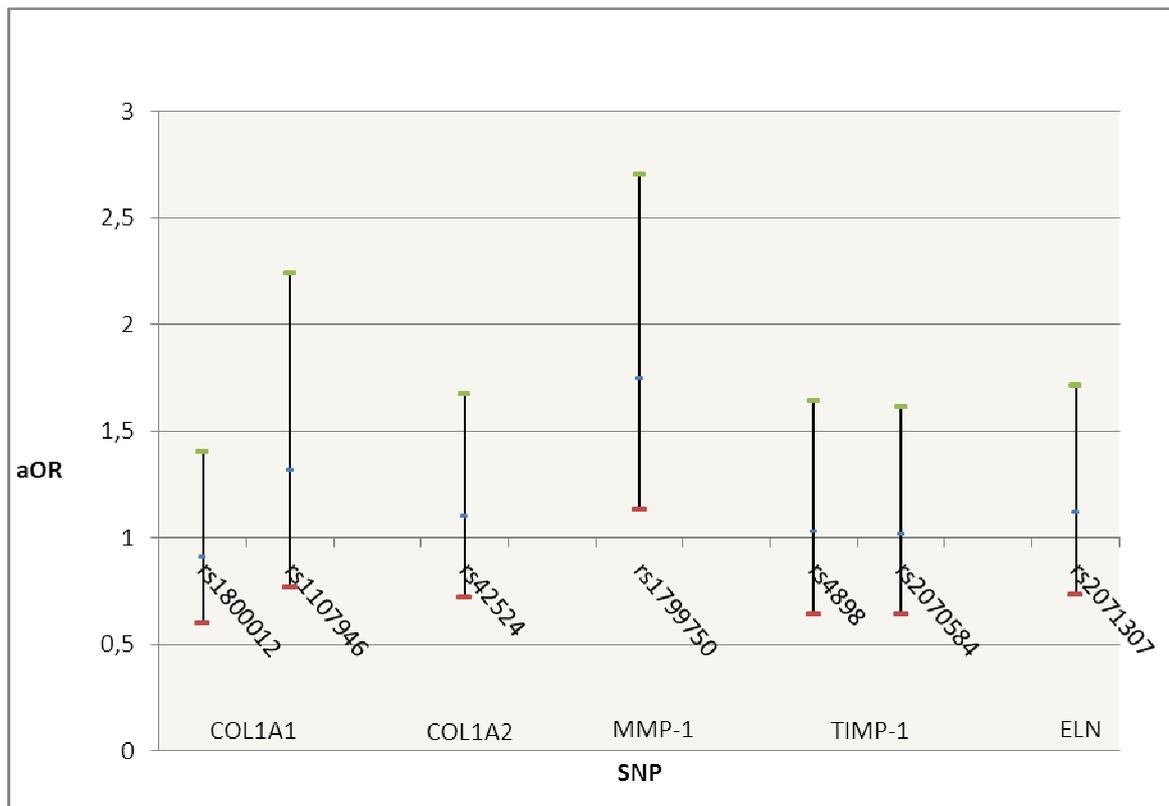
<b>Grad der Fleckenausprägung</b>					
	<b>Grad I n (%)</b>	<b>Grad II n (%)</b>	<b>aOR</b>	<b>(95% KI)</b>	<b>p</b>
<b>Altersgruppe</b>					
65-74	56 (60,9)	174 (61,7)	1	/	/
75-80	36 (39,1)	108 (38,3)	0,99	(0,91-1,09)	0,89
<b>BMI</b>					
Normalgewicht	28 (30,3)	96 (34,0)	1	/	/
Übergewicht	37 (40,2)	116 (41,1)	0,92	(0,52-1,60)	0,83
Adipositas	27 (29,4)	70 (24,8)	0,76	(0,41-1,39)	0,38
<b>Rauchverhalten</b>					
Nichtraucher	78 (84,8)	229 (81,2)	1	/	/
Ehemaliger Raucher	11 (12,0)	46 (16,3)	1,43	(0,70-2,89)	0,33
Aktueller Raucher	3 (3,2)	7 (2,5)	0,79	(0,20-3,13)	0,56
<b>Augenfarbe</b>					
Dunkel	14 (15,4)	64 (22,7)	1	/	/
Hell	77 (84,6)	218 (77,3)	0,62	(0,33-1,67)	0,14
<b>Haarfarbe</b>					
Schwarz/Braun	33 (35,9)	108 (38,3)	1	/	/
Blond	58 (63,0)	167 (59,2)	0,88	(0,54-1,45)	0,37
Rot/Rotblond	1 (1,1)	7 (2,5)	2,15	(0,26-18,2)	0,44
<b>Hauttyp</b>					
IV + III	32 (34,8)	140 (49,7)	1	/	/
II	50 (54,4)	100 (35,5)	<b>0,46</b>	<b>(0,27-0,76)</b>	<b>0,004</b>
I	10 (10,9)	42 (14,9)	0,96	(0,43-2,12)	0,35
<b>Sommersprossen</b>					
Nicht vorhanden	60 (65,2)	157 (55,7)	1	/	/
Vorhanden	32 (34,8)	125 (44,3)	1,50	(0,91-2,45)	0,11
<b>Grad der Sonnenexposition</b>					
I	69 (75,0)	227 (81,1)	1	/	/
II	23 (25,0)	53 (18,9)	0,69	(0,40-1,22)	0,20
<b>Frequenz der Sonnenbrände</b>					
Niemals/selten	59 (64,1)	154 (54,6)	1	/	/
Häufig	33 (35,9)	128 (45,4)	1,49	(0,91-2,44)	0,11

aOR: Odds Ratio adjustiert für Alter, 95%KI: 95%-Konfidenzintervall, p: P-Wert

### 3.1.2 Assoziationen der genetischen Polymorphismen mit der extrinsischen Hautalterung

In den Tabellen 3.6 bis 3.9 ist die Assoziation der genetischen Marker mit dem Grad der Hautalterung dargestellt. Die Tabellen beinhalten Kandidatengene des Kollagen-, Melanin und Fremdstoffmetabolismus. Die Odds Ratios wurden für das Lebensalter adjustiert.

In der Abbildung 3.1 sind die Assoziationen der SNPs aus den Kandidatengenen des Kollagenmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung abgebildet; die tabellarische Darstellung folgt in Tabelle 3.6. In Tabelle 3.7 ist die Assoziation mit dem Faltengrad dargelegt. Innerhalb der Kandidatengene des Kollagenmetabolismus waren die DelG/ GG- Genotypen des SNPs 1799750 des MMP-1- Gens signifikant positiv mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung assoziiert. Diese Assoziation besteht insbesondere mit dem Faltengrad. Der SNP rs2071307 des ELN- Gens zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf den Grad der Faltenausprägung. Die AG/AA- Genotypen des rs2071307 waren dabei signifikant positiv mit dem Faltengrad assoziiert.



**Abbildung 3.1: SALIA- Studie: Assoziationen der SNPs aus den Kandidatengenen des Kollagenmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung, aOR: Odds Ratios adjustiert für Alter**

**Tabelle 3.6: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenomen des Kollagenmetabolismus und weiterer strukturbildender Proteine mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung**  
 Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse,  
 Odds Ratios adjustiert für Alter

Grad der extrinsischen Hautalterung						
Gen mit SNPs:		Grad I (n=168)	Grad II (n=206)	aOR	(95%KI)	p
<b>COL1A1:</b>						
rs1800012	GG	103 (62,1)	131 (64,2)	1	/	/
	GT/TT	63 (37,9)	73 (35,8)	0,91	(0,60-1,40)	0,68
rs1107946	GG	128 (82,1)	146 (77,7)	1	/	/
	GT/TT	28 (17,9)	42 (22,3)	1,32	(0,77-2,24)	0,31
<b>COL1A2:</b>						
rs42524	GG	103 (61,7)	121 (59,3)	1	/	/
	CG/CC	64 (38,3)	83 (40,7)	1,10	(0,72-1,67)	0,67
<b>MMP-1:</b>						
rs1799750	DelDel	68 (40,5)	58 (28,2)	1	/	/
	DelG/GG	100 (59,5)	148 (71,8)	<b>1,75</b>	<b>(1,13-2,70)</b>	<b>0,01</b>
<b>TIMP-1:</b>						
rs4898	CC	43 (25,9)	52 (25,5)	1	/	/
	CT/TT	123 (74,1)	152 (74,5)	1,03	(0,64-1,64)	0,91
rs11551797	CC	SNP ist homozygot CC				
rs2070584	GG	46 (28,1)	57 (27,7)	1	/	/
	GT/TT	118 (71,9)	149 (72,3)	1,02	(0,64-1,61)	0,94
<b>FLG:</b>						
rs11584340	CC	SNP nahezu homozygot CC				
<b>ELN:</b>						
rs2071307	GG	107 (64,5)	126 (61,8)	1	/	/
	AG/AA	59 (35,5)	78 (38,2)	1,12	(0,73-1,71)	0,61

aOR: Odds Ratio adjustiert für Alter, 95%KI: 95%-Konfidenzintervall, p: P-Wert

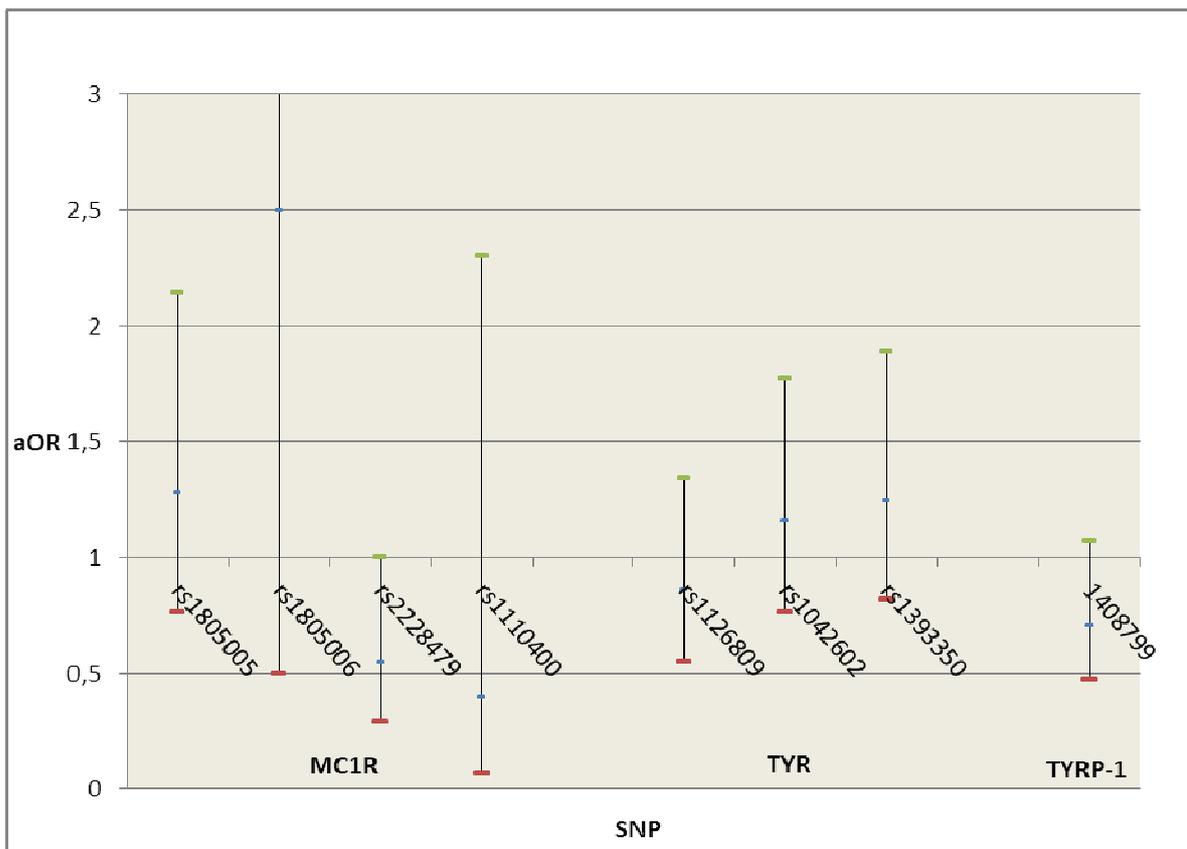
**Tabelle 3.7: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenens des Kollagenmetabolismus und weiterer strukturbildender Proteine mit dem Grad der Faltenausprägung**  
 Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse,  
 Odds ratios adjustiert für Alter

Grad der Faltenausprägung						
Gen mit SNPs:		Grad I (n=181)	Grad II (n=193)	aOR	(95%KI)	p
<b>COL1A1:</b>						
rs1800012	GG	110 (61,5)	124 (64,9)	1	/	/
	GT/TT	69 (38,5)	67 (35,1)	0,86	(0,57-1,32)	0,50
rs1107946	GG	140 (82,8)	134 (76,6)	1	/	/
	GT/TT	29 (17,2)	41 (23,4)	1,48	(0,87-2,52)	0,15
<b>COL1A2:</b>						
rs42524	GG	112 (62,2)	112 (58,6)	1	/	/
	CG/CC	68 (37,8)	79 (41,4)	1,16	(0,76-1,74)	0,52
<b>MMP-1:</b>						
rs1799750	DelDel	70 (38,7)	56 (29,0)	1	/	/
	DelG/GG	111 (61,3)	137 (71,0)	<b>1,56</b>	<b>(1,01-2,40)</b>	<b>0,04</b>
<b>TIMP-1:</b>						
rs4898	CC	48 (26,8)	47 (24,6)	1	/	/
	CT/TT	131 (73,2)	144 (75,4)	1,13	(0,71-1,81)	0,60
rs11551797	SNP ist nahezu homozygot CC					
rs2070584	GG	52 (29,4)	51 (26,4)	1	/	/
	GT/TT	125 (70,6)	142 (73,6)	1,16	(0,73-1,82)	0,53
<b>FLG:</b>						
rs11584340	CC	SNP nahezu homozygot CC				
<b>ELN:</b>						
rs2071307	GG	121 (67,6)	112 (58,6)	1	/	/
	AG/AA	58 (32,4)	79 (41,4)	<b>1,46</b>	<b>(0,96-2,24)</b>	<b>0,08</b>

aOR: adjustierte Odds Ratios, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

Die Abbildung 3.2 zeigt die Assoziation der genetischen Marker des Melaninmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung, die tabellarische Darstellung folgt in der Tabelle 3.8. In Tabelle 3.9 ist die Assoziation des SNPs mit dem Grad der Fleckenausprägung aufgeführt.

Im Bereich der Kandidatengene des Melaninmetabolismus waren die GA/AA-Genotypen des SNPs rs2228479 des MC1R- Gens signifikant negativ mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung verbunden. Innerhalb des TYRP1-Genes zeigten die CT/TT- Genotypen des SNPs rs1408799 ebenfalls eine signifikant negative Assoziation mit dem Grad der extrinsischen Alterung. Ebenso waren die TA/AA-Varianten des dem DCT- Gen zugehörigen SNP rs3782974 signifikant negativ mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung gekoppelt. Es konnte jedoch keine signifikante Assoziation von SNPs aus Kandidatengenen des Melaninmetabolismus mit dem Fleckengrad gefunden werden.



**Abbildung 3.2: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des Melaninmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung,**  
aOR: Odds Ratios adjustiert für Alter

**Tabelle 3.8: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenenen des Melaninmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung**

Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse,  
Odds Ratios adjustiert für Alter

Grad der extrinsischen Hautalterung						
Gen mit SNPs:		Grad I (n=168)	Grad II (n=206)	aOR	(95% KI)	p
<b>MC1R:</b>						
rs1805005	GG	135 (81,8)	159 (77,9)	1	/	/
	GT/TT	30 (18,2)	45 (22,1)	1,28	(0,76-2,14)	0,36
rs 3212366	TC	SNP ist homozygot TC				
rs1805006	CC	164 (98,8)	198 (97,1)	1	/	/
	CA	2 (1,2)	6 (2,9)	2,50	(0,50-12,56)	0,27
rs2228479	GG	129 (82,2)	168 (89,4)	1	/	/
	GA/AA	28 (17,8)	20 (10,6)	<b>0,54</b>	<b>(0,29-1,00)</b>	<b>0,05</b>
rs1110400	TT	164 (97,6)	204 (99,0)	1	/	/
	TC/CC	4 (2,4)	2 (1,0)	0,40	(0,07-2,20)	0,29
rs1805009	GG	SNP ist homozygot GG				
<b>TYR:</b>						
rs1126809	GG	54 (37,5)	76 (41,5)	1	/	/
	GA/AA	90 (62,5)	107 (58,5)	0,86	(0,55-1,34)	0,50
rs1042602	CC	96 (58,9)	108 (55,1)	1	/	/
	CA/AA	67 (41,1)	88 (44,9)	1,16	(0,76-1,77)	0,48
rs1393350	GG	101 (60,8)	113 (55,4)	1	/	/
	GA/AA	65 (39,2)	91 (44,6)	1,25	(0,82-1,89)	0,30
<b>TYRP-1:</b>						
rs1408799	CC	78 (46,0)	114 (55,9)	1	/	/
	CT/TT	88 (54,0)	90 (44,1)	<b>0,71</b>	<b>(0,47-1,07)</b>	<b>0,10</b>

aOR: adjustierte Odds Ratios, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

## Fortsetzung

**Tabelle 3.8: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des Melaninmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung**  
 Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Ratios adjustiert für Alter

Grad der extrinsischen Hautalterung						
Gen mit SNPs:		Grad I (n=168)	Grad II (n=206)	aOR	(95% KI)	p
<b>TPCN-2:</b>						
rs35264875	AA	109 (67,7)	140 (68,6)	1	/	/
	AT/TT	52 (32,3)	64 (31,4)	0,96	(0,62-1,50)	0,86
rs3829241	GG	52 (32,3)	70 (34,3)	1	/	/
	GA/AA	109 (67,7)	134 (65,7)	0,91	(0,59-1,41)	0,68
<b>P:</b>						
rs1800407	AG	SNP ist nahezu homozygot AG				
rs1800414	AA	SNP ist homozygot AA				
rs7495174	TT	SNP ist nahezu homozygot TT				
<b>DCT:</b>						
rs3782974	TT	48 (70,6)	82 (83,7)	1	/	/
	TA/AA	20 (29,4)	16 (16,3)	<b>0,46</b>	<b>(0,22-0,98)</b>	<b>0,05</b>
<b>ASIP:</b>						
rs1015362	CC	82 (48,8)	110 (53,7)	1	/	/
	CT/TT	86 (51,2)	95 (46,3)	0,82	(0,55-1,24)	0,35
rs4911414	GG	68 (40,5)	94 (45,6)	1	/	/
	GT/TT	100 (59,5)	112 (54,4)	0,81	(0,54-1,22)	0,32
rs6058017	AA	126 (75,0)	154 (74,8)	1	/	/
	AG/GG	42 (25,0)	52 (25,2)	1,01	(0,63-1,62)	0,97
<b>AIM-1:</b>						
rs26722	GG	SNP ist nahezu homozygot GG				

aOR: adjustierte Odds Ratios, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

Tabelle 3.9 : SALIA-Studie:

**Assoziation der SNPs aus Kandidatengenens des Melaninmetabolismus mit dem Grad der Fleckenausprägung**

Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse, Odds Ratios adjustiert für Alter

Grad der Fleckenausprägung						
Gen mit SNPs:		Grad I (n=92)	Grad II (n=282)	AOR	(95% KI)	p
<b>MC1R:</b>						
rs1805005	GG	74 (82,2)	220 (78,9)	1	/	/
	GT/TT	16 (17,8)	59 (21,2)	1,24	(0,67-2,29)	0,49
rs 3212366	TC	SNP ist homozygot TC				
rs1805006	CC	89 (98,9)	273 (97,5)	1	/	/
	CA	1 (1,1)	7 (2,5)	2,28	(0,28-18,82)	0,44
rs2228479	GG	75 (85,2)	222 (86,4)	1	/	/
	GA/AA	13 (14,8)	35 (13,6)	0,92	(0,46-1,82)	0,80
rs1110400	TT	91 (98,9)	277 (98,2)	1	/	/
	TC	1 (1,1)	5 (1,8)	1,65	(0,19-14,27)	0,65
rs1805009	GG	SNP ist homozygot GG				
<b>TYR:</b>						
rs1126809	GG	35 (42,7)	95 (38,8)	1	/	/
	GA/AA	47 (57,3)	150 (61,2)	1,17	(0,71-1,96)	0,54
rs1042602	CC	48 (53,9)	156 (57,8)	1	/	/
	CA/AA	41 (46,1)	114 (42,2)	0,85	(0,53-1,38)	0,52
rs1393350	GG	51 (56,7)	163 (58,2)	1	/	/
	GA/AA	39 (43,3)	117 (41,8)	0,94	(0,58-1,52)	0,79
<b>TYRP-1:</b>						
rs1408799	CC	45 (50,0)	147 (52,5)	1	/	/
	CT/TT	45 (50,0)	133 (47,5)	0,91	(0,56-1,46)	0,69

aOR: adjustierte Odds Ratios, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

## Fortsetzung

Tabelle 3.9 : SALIA-Studie:

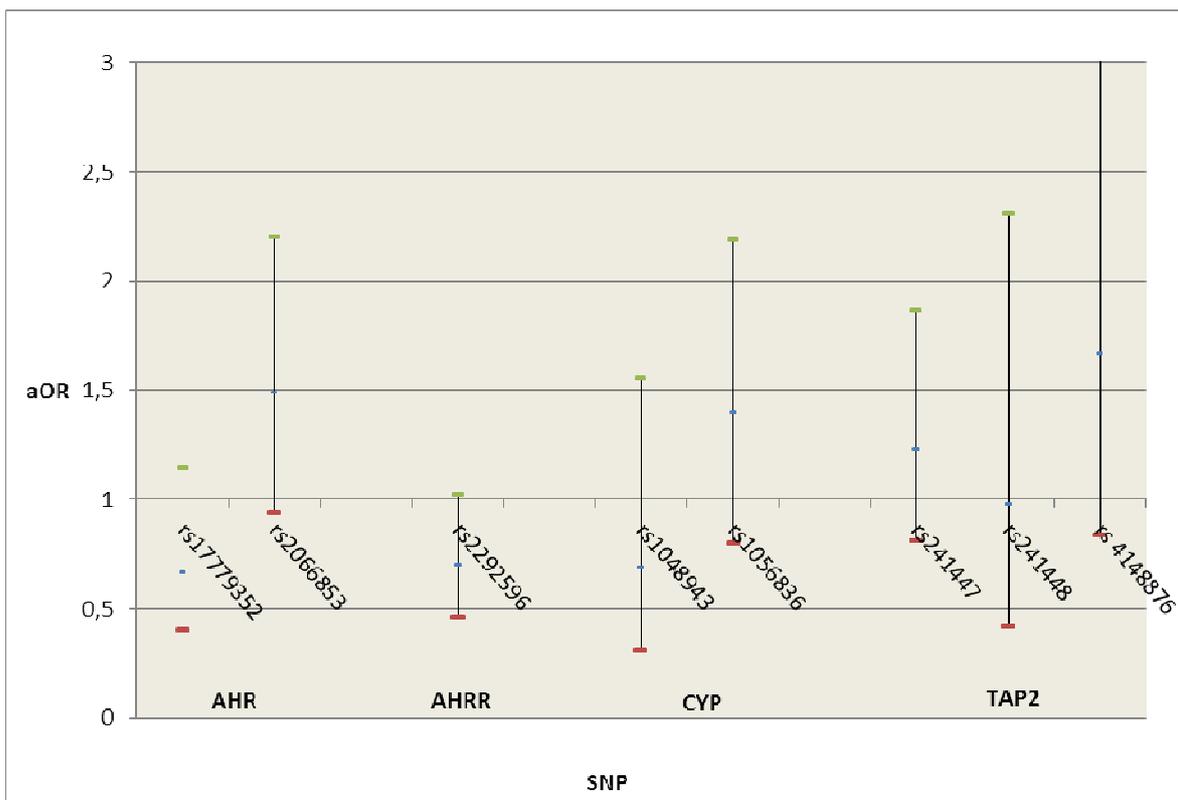
Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen  
des Melaninmetabolismus mit dem Grad der  
FleckenausprägungErgebnisse der logistischen Regressionsanalyse,  
Odds Ratios adjustiert für Alter

Grad der Fleckenausprägung						
Gen mit SNPs:		Grad I (n=92)	Grad II (n=282)	AOR	(95% KI)	p
<b>TPCN-2:</b>						
rs35264875	AA	62 (68,9)	187 (68,0)	1	/	/
	AT/TT	28 (31,1)	88 (32,0)	1,04	(0,62-1,74)	0,88
rs3829241	GG	28 (31,1)	94 (34,2)	1	/	/
	GA/AA	62 (68,9)	181 (65,8)	0,87	(0,52-1,45)	0,59
<b>P:</b>						
rs1800407	AG	SNP ist nahezu homozygot AG				
rs1800414	AA	SNP ist homozygot AA				
rs7495174	TT	SNP ist homozygot TT				
<b>DCT:</b>						
rs3782974	TT	33 (80,5)	97 (77,6)	1	/	/
	TA/AA	8 (19,5)	28 (22,4)	1,20	(0,50-2,90)	0,69
<b>ASIP:</b>						
rs1015362	CC	47 (51,1)	145 (51,6)	1	/	/
	CT/TT	45 (48,9)	136 (48,4)	0,98	(0,61-1,57)	0,93
rs4911414	GG	37 (40,2)	125 (44,3)	1	/	/
	GT/TT	55 (59,8)	157 (55,7)	0,85	(0,52-1,36)	0,49
rs6058017	AA	70 (76,1)	210 (74,5)	1	/	/
	AG/GG	22 (23,9)	72 (25,5)	1,09	(0,63-1,89)	0,75
<b>AIM-1:</b>						
rs26722	GG	SNP ist nahezu homozygot GG				

aOR: adjustierte Odds Ratios, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

Im Anhang sind in den Tabellen 7.1 bis 7.4 die Assoziationen der SNPs der Kandidatengene mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung dargestellt. Abweichend zu den vorhergehenden Tabellen sind die Odds Ratios in den Tabellen 7.1 bis 7.2 zusätzlich adjustiert für; „Alter“, „BMI“, „Rauchen“, „Grad der Sonnenexposition“ und „Frequenz der Sonnenbrände“. Zusätzlich zu den vorhergehenden möglichen Störfaktoren wurde in den im Anhang aufgeführten Tabellen 7.3 bis 7.4 für Augenfarbe und Haarfarbe adjustiert. Die Effekte erwiesen sich als praktisch unverändert.

Signifikante Assoziationen wurden auch in der Gruppe der Kandidatengenen des Fremdstoffmetabolismus gefunden, die in der Abbildung 3.3 und der Tabelle 3.10 dargestellt werden. Innerhalb des AHR- Genes waren die GA/ AA- Genotypen des SNPs rs2066853 signifikant positiv, die GC- Variante des SNPs rs2292596 des AHRR- Genes hingegen negativ mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung verbunden. Der CG- Genotyp des SNPs rs1799895 des SOD- Genes war signifikant positiv mit dem Grad der extrinsischen Alterung assoziiert.



**Abbildung 3.3: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des Fremdstoffmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung, aOR: Odds Ratios adjustiert für Alter**

Tabelle 3.10: SALIA-Studie:

**Assoziation der SNPs aus Kandidatengenomen des Fremdstoffmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung**

Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Ratios adjustiert für Alter

Grad der extrinsischen Hautalterung						
Gen mit SNPs:		Grad I (n=168)	Grad II (n=206)	aOR	(95%KI)	p
<b>AHR</b>						
rs17779352	TT	130 (78,3)	172 (84,3)	1	/	/
	TC/CC	36 (21,7)	32 (15,7)	0,67	(0,40-1,14)	0,14
rs2066853	GG	140 (83,3)	159 (77,2)	1	/	/
	GA/AA	28 (16,7)	47 (22,8)	<b>1,49</b>	<b>(0,94-2,20)</b>	<b>0,10</b>
<b>AHRR</b>						
rs2292596	GG	100 (59,5)	139 (67,5)	1	/	/
	GC	68 (40,5)	67 (32,5)	<b>0,70</b>	<b>(0,46-1,07)</b>	<b>0,10</b>
<b>CYP</b>						
rs1048943	AA	154 (91,7)	194 (94,2)	1	/	/
	AG/GG	14 (8,3)	12 (5,8)	0,69	(0,31-1,55)	0,37
rs1056836	CC	57 (34,3)	55 (27,0)	1	/	/
	CG/GG	109 (65,7)	149 (73,0)	1,40	(0,80-2,19)	0,14
<b>TAP2</b>						
rs241447	AA	91 (56,5)	105 (51,5)	1	/	/
	AG/GG	70 (43,5)	99 (48,5)	1,23	(0,81-1,86)	0,33
rs241448	TT	61 (84,7)	84 (84,9)	1	/	/
	TC/CC	11 (15,3)	15 (15,1)	0,98	(0,42-2,31)	0,97
rs4148876	CC	144 (91,1)	162 (86,2)	1	/	/
	CT/TT	14 (8,9)	26 (13,8)	1,67	(0,84-3,33)	0,14

aOR: adjustierte Odds Ratios, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

Fortsetzung

Tabelle 3.10: SALIA-Studie:

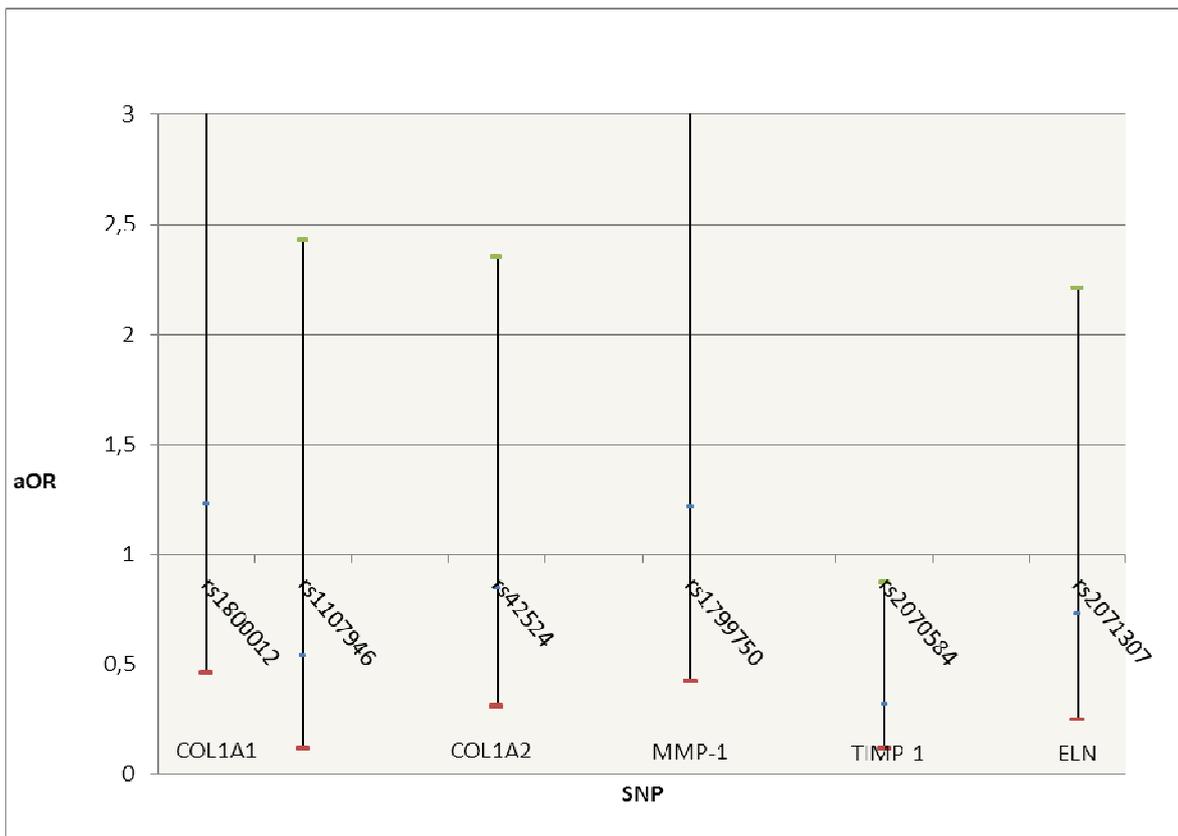
**Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des Fremstoffmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung**

Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Odds Ratios adjustiert für Alter

Grad der extrinsischen Hautalterung						
Gen mit SNPs:		Grad I (n=168)	Grad II (n=206)	aOR	(95%KI)	p
<b>SOD</b>						
rs4880	TT	46 (29,1)	51 (27,1)	1	/	/
	TC/CC	112 (70,9)	137 (72,9)	1,09	(0,68-1,75)	0,73
rs1799895	CC	158 (98,1)	192 (94,1)	1	/	/
	CG	3 (1,9)	12 (5,9)	<b>3,32</b>	<b>(0,92-11,97)</b>	<b>0,07</b>

aOR: adjustierte Odds Ratios, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

In der Abbildung 3.4 und in der Tabelle 3.11 sind die Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des Kollagenmetabolismus und weiterer strukturbildender Proteine mit dem Auftreten von Basalzellkarzinomen aufgeführt. Der TT- Genotyp des SNPs rs2070584 innerhalb des TIMP- 1- Genes war dabei signifikant mit dem Auftreten von Basalzellkarzinomen assoziiert.



**Abbildung 3.4: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des Kollagenmetabolismus und weiterer strukturbildender Proteine mit dem Auftreten von Basalzellkarzinomen, aOR: Odds Ratios adjustiert für Alter**

In Tabelle 3.12 ist die Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des Melaninmetabolismus mit dem Auftreten von Basalzellkarzinomen dargestellt. Innerhalb des Melaninmetabolismus wurden keine signifikanten Assoziationen gefunden. In der Tabelle 3.13 ist die Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des Fremdstoffmetabolismus mit dem Auftreten von Basaliomen aufgeführt.

**Tabelle 3.11: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenomen des Kollagenmetabolismus und weiterer strukturbildender Proteine mit dem Auftreten von Basalzellkarzinomen**  
 Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Ratios adjustiert für Alter

		Kein Basalzellkarzinom	Basalzellkarzinom	aOR	(95%KI)	p
<b>Gen mit SNPs:</b>						
<b>COL1A1:</b>						
rs1800012	GG	220 (63,8)	10 (58,8)	1	/	/
	GT/TT	125 (36,2)	7 (41,2)	1,23	(0,46-3,32)	0,68
rs1107946	GG	253 (79,1)	14 (87,5)	1	/	/
	GT/TT	67 (20,9)	2 (12,5)	0,54	(0,12-2,43)	0,42
<b>COL1A2:</b>						
rs42524	GG	210 (60,9)	11 (64,7)	1	/	/
	CG/CC	135 (39,1)	6 (35,3)	0,85	(0,31-2,35)	0,75
<b>MMP-1:</b>						
rs1799750	Del/Del	117 (33,6)	5 (29,4)	1	/	/
	DelG/ GG	231 (66,4)	12 (70,6)	1,22	(0,42-3,53)	0,72
<b>TIMP-1:</b>						
rs2070584	TT	92 (26,4)	9 (52,9)	1	/	/
	GT/GG	252 (73,3)	8 (47,1)	<b>0,32</b>	<b>(0,12-0,87)</b>	<b>0,02</b>
<b>FLG:</b>						
rs11584340	CC	SNP nahezu homozygot CC				
<b>ELN:</b>						
rs2071307	GG	219 (63,7)	12 (70,6)	1	/	/
	AG/AA	125 (36,3)	5 (29,4)	0,73	(0,25-2,12)	0,56

aOR: adjustierte Odds Ratios, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

**Tabelle 3.12: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenomen des Melaninmetabolismus mit dem Auftreten von Basalzellkarzinomen**  
 Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Ratios adjustiert für Alter

Gen mit SNPs:		Kein Basalzellkarzinom	Basalzellkarzinom	aOR	(95% KI)	p
<b>MC1R:</b>						
rs1805005	GG	272 (79,1)	15 (88,2)	1	/	/
	GT/TT	72 (20,9)	2 (11,8)	0,50	(0,11-2,25)	0,37
rs 3212366	TC	SNP ist homozygot TC				
rs1805006	CC	338 (98,0)	16 (94,1)	1	/	/
	CA	7 (2,0)	1 (5,9)	3,02	(0,35-25,93)	0,32
rs2228479	GG	276 (86,0)	13 (81,3)	1	/	/
	GA/AA	45 (14,0)	3 (18,8)	1,44	(0,39-5,26)	0,58
rs1110400	TT	343 (98,6)	16 (94,1)	1	/	/
	TC	5 (1,4)	1 (5,9)	4,41	(0,29-4,80)	0,19
rs1805009	GG	SNP ist homozygot GG				
<b>TYR:</b>						
rs1126809	GG	121 (39,7)	7 (50,0)	1	/	/
	GA/AA	184 (60,3)	7 (50,0)	0,64	(0,22-1,86)	0,41
rs 1042602	CC	187 (55,8)	11 (68,8)	1	/	/
	CA/AA	148 (44,2)	5 (31,3)	0,58	(0,20-1,70)	0,32
rs1393350	GG	196 (56,8)	11 (64,7)	1	/	/
	GA/AA	149 (43,2)	6 (35,3)	0,72	(0,26-1,99)	0,53
<b>TYRP-1:</b>						
rs1408799	CC	179 (51,9)	8 (47,1)	1	/	/
	CT/TT	166 (48,1)	9 (52,9)	1,19	(0,45-3,16)	0,73

aOR: adjustierte Odds Ratios, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

Fortsetzung:

Tabelle 3.12: SALIA-Studie:

**Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des Melaninmetabolismus mit dem Auftreten von Basalzellkarzinom**

Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Ratios adjustiert für Alter

		Kein Basalzellkarzinom	Basalzellkarzinom	aOR	(95% KI)	p
<b>Gen mit SNPs:</b>						
<b>TPCN-2:</b>						
rs35264875	AA	231 (68,1)	11 (64,7)	1	/	/
	AT/TT	108 (31,9)	6 (35,3)	1,16	(0,42-3,22)	0,78
rs3829241	GG	114 (33,6)	7 (41,2)	1	/	/
	GA/AA	225 (66,4)	10 (58,8)	0,73	(0,27-1,97)	0,53
<b>P:</b>						
rs1800407	AG	SNP ist nahezu homozygot AG				
rs1800414	AA	SNP ist homozygot AA				
rs7495174	TT	SNP ist nahezu homozygot TT				
<b>DCT:</b>						
rs3782974	TT	SNP nahezu homozygot TT				
<b>ASIP:</b>						
rs1015362	CC	180 (51,9)	9 (52,9)	1	/	/
	CT/TT	167 (48,1)	8 (47,1)	0,95	(0,35-2,53)	0,92
rs4911414	GG	153 (44,0)	7 (41,2)	1	/	/
	GT/TT	195 (56,0)	10 (58,8)	1,12	(0,42-3,02)	0,82
rs6058017	AA	257 (73,9)	15 (88,2)	1	/	/
	AG/GG	91 (26,2)	2 (11,8)	0,38	(0,09-1,69)	0,20
<b>AIM-1:</b>						
rs26722	GG	SNP ist nahezu homozygot GG				

aOR: adjustierte Odds Ratios, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

**Tabelle 3.13: SALIA-Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des Fremdstoffmechanismus mit dem Auftreten von Basalzellkarzinomen**  
 Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Ratios adjustiert für Alter

Gen mit SNPs:		Kein Basalzellkarzinom	Basalzellkarzinom	aOR	(95%KI)	p
<b>AHR</b>						
rs 17779352	TT	280 (81,2)	14 (82,4)	1	/	/
	TC/CC	65 (18,8)	3 (17,7)	0,93	(0,26-3,33)	0,91
rs 2066853	GG	277 (79,6)	15 (88,2)	1	/	/
	GA/AA	71 (20,4)	2 (11,8)	0,52	(0,12-2,31)	0,39
<b>AHRR</b>						
rs 2292596	GG	223 (64,1)	10 (58,8)	1	/	/
	GC	125 (35,9)	7 (41,2)	1,25	(0,48-3,50)	0,61
<b>CYP</b>						
rs 1048943	AA	325 (93,4)	16 (94,1)	1	/	/
	AG/GG	23 (6,6)	1 (5,9)	0,84	(0,11-6,66)	0,87
rs 1056836	CC	106 (30,7)	4 (23,5)	1	/	/
	CG/GG	239 (69,3)	13 (76,5)	1,48	(0,47-4,65)	0,51
<b>TAP2</b>						
rs 4148876	CC	304 (88,1)	14 (82,4)	1	/	/
	CT/TT	41 (11,9)	3 (17,7)	1,67	(0,84-3,33)	0,14

aOR: adjustierte Odds Ratios, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

## 3.2 Ergebnisse der GA<sup>2</sup>LEN-Studie

### 3.2.1 Deskription der Fragebogenangaben

Im Rahmen der GA<sup>2</sup>LEN -Studie wurden insgesamt 206 Probanden untersucht. In Tabelle 3.14 ist die Deskription der Fragebogenangaben dargestellt. Die Studienteilnehmer waren zwischen 15 und 75 Jahre alt. Probandinnen unter 40 Jahren wurden von der Analyse der Assoziation genetischer Marker mit der extrinsischen Hautalterung ausgeschlossen, da davon auszugehen ist, dass die Ausprägung der extrinsischen Hautalterung vor dem 40. Lebensjahr zu gering ist, um sie mit dem Hautalterungsscore erfassen zu können. Nach Ausschluss der Studienteilnehmer unterhalb des 40. Lebensjahres lag das durchschnittliche Alter bei 55,9 Jahren und damit im Durchschnitt 18 Jahre niedriger im Vergleich mit der SALIA- Studie, wo das durchschnittliche Alter bei 74,1 Jahren lag. Der mittlere Body Mass Index (BMI) lag bei 27,6. Insgesamt gaben 46,4% der Studienteilnehmer an, jemals geraucht zu haben.

Nach Fragebogenangabe gehörten 42,5% einem sensitiven Hauttyp an (Hauttyp I/II). Der größte Anteil der Befragten gab an, dem Hauttyp III anzugehören. Im Bereich UV-Exposition gaben 72,5% der Studienteilnehmer an, Sonnenbrände in der Kindheit (bis zu dem 16. Lebensjahr) gehabt zu haben. Im Rahmen der SALIA- Studie konnten sich hingegen nur 20,6% der Frauen an Sonnenbrände in der Kindheit erinnern. Es gaben 90,8% Sonnenbrände im jungen Erwachsenenalter von 16 bis 25 Jahren gehabt zu haben, in der SALIA- Studie lag der Prozentanteil bei 31,8%. Der Anteil der Probanden die jemals Solarien benutzt haben lag bei 20,8%.

Die Deskription der Hautalterungsmerkmale ist in Tabelle 3.15 dargestellt. Es ist der geometrische Mittelwert (GM) der Anzahl der Pigmentflecke mit den zugehörigen Extremwerten (Min- Max) angegeben. Bei dem Schweregrad der Falten und der Ausprägung von Teleangiektasien ist hingegen der arithmetische Mittelwert (AM) aufgeführt. Der Prozentanteil (% JA) und die Anzahl der Probanden (n) die mit „Ja“ geantwortet haben wird bei dichotomen Merkmalen aufgeführt.

Tabelle 3.14: GA<sup>2</sup>LEN -Studie: Deskription der Fragebogenangaben

<b>N=126</b>		
<b>Soziodemographie</b>	<b>AM</b>	<b>(Min- Max)</b>
Alter	55,9	(41,0-75,0)
BMI	27,6	(19,1-44,8)
<b>Geschlecht</b>	<b>% JA</b>	<b>n (N=126)</b>
weiblich	62,7	79
männlich	37,3	47
<b>Rauchverhalten</b>	<b>% JA</b>	<b>n (N=125)</b>
Nichtraucher	39,2	49
Ehemaliger Raucher	46,4	58
Aktueller Raucher	14,4	18
<b>Augenfarbe</b>	<b>% Ja</b>	<b>n (N=123)</b>
Braun	34,2	42
Grün	12,2	15
Graublau	11,4	14
Blau	42,2	52
<b>Haarfarbe</b>	<b>% Ja</b>	<b>n (N=124)</b>
Schwarz	12,9	16
Braun	42,7	53
Blond	42,7	53
Rot/Rotblond	1,7	2
<b>Hauttyp</b>	<b>% Ja</b>	<b>n (N=120)</b>
I	7,5	9
II	35,0	42
III	45,0	54
IV	12,5	15
<b>UV-Exposition</b>	<b>% Ja</b>	<b>n (N=120)</b>
jemals Sonnenbrände in der Kindheit	72,5	87
jemals Sonnenbrände in der Jugend	90,8	109
jemals Solarien benutzt	20,8	25
<b>UV-Exposition</b>	<b>AM</b>	<b>(Min- Max)</b>
Anzahl Sonnenbränden in der Kindheit	3,5	(0-20)
Anzahl Sonnenbränden in der Jugend	3,0	(0-4)
<b>Grad der UV-Exposition</b>	<b>% JA</b>	<b>n (N=119)</b>
I	42,9	51
II	57,1	68

AM: arithmetischer Mittelwert, GM: geometrischer Mittelwert, %Ja (n): Prozentanteil, auf den die Antwort Ja zutrifft (Anzahl Probandinnen),

Tabelle 3.15: GA<sup>2</sup>LEN- Studie: Deskription der Hautalterungsmerkmale

<b>Merkmale extrinsisch gealterter Haut:</b>		
<b>Anzahl Pigmentflecken (Lentiginos)</b>	<b>GM</b>	<b>(Min-Max)</b>
auf der Stirn	0,6	(0-3)
auf der Wange	0,9	(0-3)
auf der Oberseite des Unterarms	1,2	(0-3)
auf dem Handrücken	0,9	(0-3)
<b>Schweregrad der Faltentypen</b>	<b>AM</b>	<b>(Min-Max)</b>
Stirnfalten	3,5	(1-5)
Falten der Krähenfußzone	2,5	(0-5)
unter den Augen	3,4	(1-5)
Nasolabialfalten	3,0	(0-5)
Oberlippenfalten	1,9	(0-5)
<b>Teleangiectasien</b>	<b>AM</b>	<b>(Min- Max)</b>
Wange	1,9	(0,5-5)
<b>solare Elastose</b>	<b>%JA</b>	<b>n (N=126)</b>
Gesicht	28,6	36
<b>Hautkrebs</b>	<b>%JA</b>	<b>n (N=125)</b>
Basaliom	5,6	7
Malignes Melanom	1,6	2
<b>Hautalterungsscores</b>	<b>Median</b>	<b>(Min- Max)</b>
Extrinsischer Hautalterungsscore	17	(6-35)
Faltenscore	15	(5- 24)
Fleckenscore	1	(1- 6)
<b>Extrinsischer Hautalterungsscore</b>	<b>%Ja</b>	<b>n (N=126)</b>
Grad I	41,3	52
Grad II	58,7	74
<b>Merkmale intrinsisch gealterter Haut:</b>		
<b>gleichmäßige Pigmentierung</b>	<b>%Ja</b>	<b>n (N=126)</b>
Armunterseite	81,5	103
<b>zigarettentpapierartige Faltenbildung</b>	<b>%JA</b>	<b>n (N=126)</b>
Handrücken	27,0	34
<b>laxes Erscheinungsbild</b>	<b>AM</b>	<b>(Min-Max)</b>
untere Gesichtshälfte	2,6	0-5

AM: arithmetischer Mittelwert, GM: geometrischer Mittelwert, %Ja (n): Prozentanteil, auf den die Antwort Ja zutrifft (Anzahl Probandinnen),

Die Tabelle 3.16 zeigt die Assoziation des Grades der extrinsischen Hautalterung mit den Einflussvariablen. Die Chancenverhältnisse (OR) sind adjustiert für das Alter. Nach zusätzlicher Adjustierung für das Geschlecht zeigten sich die Effekte als praktisch unverändert.

**Tabelle 3.16: GA<sup>2</sup>LEN- Studie: Assoziation des Grades der extrinsischen Hautalterung mit den Einflussvariablen**  
 Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Ratios adjustiert für Alter

Grad der extrinsischen Hautalterung					
	Grad I n (%)	Grad II n (%)	aOR	(95% KI)	p
<b>Altersgruppe</b>					
40-59	45 (86,5)	35 (47,3)	1	/	/
60-80	7 (13,5)	39 (52,7)	<b>7,16</b>	<b>(2,86-17,93)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>BMI</b>					
Normalgewicht	16 (30,8)	24 (33,8)	1	/	/
Übergewicht	18 (34,6)	36 (50,7)	1,02	(0,38-2,74)	0,07
Adipositas	18 (34,6)	11 (15,5)	<b>0,20</b>	<b>(0,06-0,66)</b>	<b>0,003</b>
<b>Rauchverhalten</b>					
Nichtraucher	25 (48,1)	24 (32,9)	1	/	/
Ehemaliger Raucher	21 (40,4)	37 (50,7)	1,66	(0,66-4,20)	0,64
Aktueller Raucher	6 (11,5)	12 (16,4)	<b>4,23</b>	<b>(1,15-15,66)</b>	<b>0,05</b>
<b>Augenfarbe</b>					
Dunkel	22 (42,3)	20 (28,2)	1	/	/
Hell	30 (57,7)	51 (71,8)	<b>2,43</b>	<b>(0,98-6,02)</b>	<b>0,05</b>
<b>Haarfarbe</b>					
Schwarz/Braun	34 (65,4)	35 (48,6)	1	/	/
Blond	18 (34,6)	35 (48,6)	1,70	(0,73-3,96)	0,97
Rot/Rotblond	/	2 (2,8)	/	/	/
<b>Hauttyp</b>					
IV + III	30 (57,7)	39 (57,3)	1	/	/
II	17 (32,7)	25 (36,8)	1,44	(0,13-3,30)	0,29
I	5 (9,6)	4 (5,9)	0,65	(0,59-3,53)	0,45
<b>Grad der UV-Exposition</b>					
I	30 (60,0)	38 (55,1)	1	/	/
II	20 (40,0)	31 (44,9)	1,10	(0,47-2,58)	0,83
<b>Frequenz der Sonnenbrände</b>					
Niemals/selten	20 (40,8)	28 (41,8)	1	/	/
Häufig	29 (59,2)	39 (58,2)	0,88	(0,49-2,81)	0,71

aOR: Odds Ratio adjustiert für Alter(Ausnahme: Altersgruppe), 95%KI: 95%-Konfidenzintervall, p: P-Wert

In den Tabellen 3.17 bis 3.20 ist die Assoziation der genetischen Polymorphismen des Kollagen-, Melanin-, und Fremdstoffmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung dargestellt. Die Chancenverhältnisse (OR) sind adjustiert für das Alter.

Innerhalb der Gruppe der Kandidatengene des Kollagen- und des Fremdstoffmetabolismus wurden keine signifikanten Assoziationen gefunden. Im Bereich des Melaninmetabolismus waren die GA/AA- Genotypen des SNPs rs1126809 des TYR- Genes signifikant negativ mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung assoziiert. In der SALIA- Studie zeigte der Schätzer in die gleiche Richtung war jedoch nicht signifikant. Der Schätzer der in der SALIA- Studie gefundenen Assoziation des SNPs rs2228479 wies in der GA<sup>2</sup>LEN- Studie ebenfalls in die gleiche Richtung, war aber nicht signifikant. Der SNP rs1110400 war in der GA<sup>2</sup>LEN- Studie homozygot GG und konnte nicht verglichen werden.

**Tabelle 3.17: GA<sup>2</sup>LEN- Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenomen des Kollagenmetabolismus und weiterer strukturbildender Proteine mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung**  
 Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Ratios adjustiert für Alter

Grad der extrinsischen Hautalterung						
		Grad I (n=52)	Grad II (n=74)	aOR	(95%KI)	p
<b>Gen mit SNPs:</b>						
<b>COL1A1:</b>						
rs1800012	GG	33 (70,2)	50 (75,8)	1	/	/
	GT/TT	14 (29,8)	16 (24,2)	1,05	(0,40-2,78)	0,92
rs1107946	GG	35 (74,5)	43 (67,2)	1	/	/
	GT/TT	12 (25,5)	21 (32,8)	1,24	(0,48-3,24)	0,66
<b>COL1A2:</b>						
rs42524	GG	30 (63,8)	43 (65,2)	1	/	/
	CG/CC	17 (36,2)	23 (34,9)	0,85	(0,34-2,08)	0,72
<b>MMP-1:</b>						
rs1799750	Del/Del	10 (21,3)	19 (38,8)	1	/	/
	DelG/ GG	37 (78,7)	47 (71,2)	0,72	(0,16-3,36)	0,68
<b>TIMP-1:</b>						
rs4898	TT	SNP nahezu homozygot TT				
rs11551797	CC	14 (29,8)	19 (28,8)	1	/	/
	CT/TT	33 (70,2)	47 (71,2)	1,32	(0,52-3,39)	0,56
<b>FLG:</b>						
rs11584340	CC	SNP nahezu homozygot CC				
<b>ELN:</b>						
rs2071307	GG	31 (66,0)	44 (68,8)	1	/	/
	AG/AA	16 (34,0)	20 (31,2)	0,78	(0,31-1,97)	0,60

aOR: adjustierte Odds Ratios, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

**Tabelle 3.18: GA<sup>2</sup>LEN- Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenomen des Melaninmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung**  
 Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Ratios adjustiert für Alter

Grad der extrinsischen Hautalterung						
Gen mit SNPs:		Grad I (n=52)	Grad II (n=74)	aOR	(95% KI)	p
<b>MC1R:</b>						
rs1805005	GG	38 (80,9)	49 (74,2)	1	/	/
	GT/TT	9 (19,2)	17 (25,8)	1,29	(0,46-3,67)	0,63
rs 3212366	TC	SNP ist homozygot TC				
rs1805006	CC	36 (76,6)	53 (82,8)	1	/	/
	CA	11 (23,4)	11 (17,2)	0,73	(0,02-30,13)	0,87
rs2228479	GG	46 (97,9)	65 (98,5)	1	/	/
	GA/AA	1 (2,1)	1 (1,5)	0,71	(0,24-2,09)	0,53
rs1805009	GG	SNP ist homozygot GG				
<b>TYR:</b>						
rs1126809	GG	22 (48,9)	40 (64,5)	1	/	/
	GA/AA	23 (51,1)	22 (35,5)	<b>0,47</b>	<b>(0,19-1,15)</b>	<b>0,10</b>
rs 1042602	CC	22 (48,9)	31 (50,8)	1	/	/
	CA/AA	23 (51,1)	30 (49,2)	0,98	(0,40-2,43)	0,97
rs1393350	GG	24 (51,1)	41 (62,1)	1	/	/
	GA/AA	23 (48,9)	25 (37,9)	0,62	(0,26-1,47)	0,28
<b>TYRP-1:</b>						
rs1408799	CC	23 (48,9)	33 (50,0)	1	/	/
	CT/TT	24 (51,1)	33 (50,0)	1,02	(0,44-2,40)	0,96

aOR: adjustierte Odds Ratios, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

Fortsetzung

Tabelle 3.18: GA<sup>2</sup>LEN- Studie:**Assoziation der SNPs aus Kandidatengenomen des Melaninmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung**

Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Ratios adjustiert für Alter

Grad der extrinsischen Hautalterung						
		Grad I (n=52)	Grad II (n=74)	aOR	(95% KI)	p
<b>Gen mit SNPs:</b>						
<b>TPCN-2:</b>						
rs35264875	AA	30 (63,8)	47 (71,2)	1	/	/
	AT/TT	17 (36,2)	19 (28,8)	1,48	(0,47-4,69)	0,50
rs3829241	GG	12 (25,5)	22 (33,9)	1	/	/
	GA/AA	35 (74,5)	43 (66,2)	0,82	(0,33-2,05)	0,68
<b>P:</b>						
rs1800407	AG	SNP ist nahezu homozygot AG				
rs1800414	AA	SNP ist homozygot AA				
<b>DCT:</b>						
rs3782974	TT	19 (76,0)	26 (74,3)	1	/	/
	TA/AA	6 (24,0)	9 (25,7)	1,36	(0,36-5,19)	0,65
<b>ASIP:</b>						
rs1015362	CC	26 (55,3)	42 (63,6)	1	/	/
	CT/TT	21 (44,7)	24 (36,4)	0,66	(0,27-1,59)	0,36
rs4911414	GG	22 (46,8)	38 (57,6)	1	/	/
	GT/TT	25 (53,2)	28 (42,4)	0,60	(0,25-1,45)	0,26
rs6058017	AA	38 (80,9)	43 (65,2)	1	/	/
	AG/GG	9 (19,2)	23 (34,9)	2,11	(0,78-5,74)	0,14
<b>AIM-1:</b>						
rs26722	GG	SNP ist nahezu homozygot GG				

aOR: adjustierte Odds Ratios, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

**Tabelle 3.19: GA<sup>2</sup>LEN- Studie: Assoziation der SNPs aus Kandidatengenenen des Fremdstoffmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung**  
 Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Ratios adjustiert für Alter

Grad der extrinsischen Hautalterung						
Gen mit SNPs:		Grad I (n=52)	Grad II (n=74)	aOR	(95%KI)	p
<b>AHR</b>						
rs17779352	TT	36 (76,6)	53 (80,3)	1	/	/
	TC/CC	11 (23,4)	13 (19,7)	0,74	(0,25-2,25)	0,60
<b>AHRR</b>						
rs2292596	GG	33 (70,2)	50 (75,8)	1	/	/
	GC	14 (29,8)	16 (24,2)	1,04	(0,40-2,73)	0,95
<b>CYP</b>						
rs1048943	AA	16 (34,0)	27 (40,9)	1	/	/
	AG/GG	31 (66,0)	39 (59,1)	0,78	(0,20-3,02)	0,72
rs1056836	CC	42 (89,4)	59 (89,4)	1	/	/
	CG/GG	5 (10,6)	7 (10,6)	0,89	(0,37-2,17)	0,79
<b>TAP2</b>						
rs241448	TT	22 (81,5)	28 (84,9)	1	/	/
	TC/CC	5 (18,5)	5 (15,2)	0,63	(0,15-2,69)	0,53
<b>SOD</b>						
rs4880	TT	22 (46,8)	28 (43,1)	1	/	/
	TC/CC	25 (53,2)	37 (56,9)	1,48	(0,53-4,16)	0,46

aOR: adjustierte Odds Ratios, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden ausgewählte SNPs aus Kandidatengenomen des Kollagen-, Melanin- und Fremdstoffmetabolismus auf Ihre Assoziation mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung und mit dem Auftreten von Basalzellkarzinomen untersucht. Im Rahmen der SALIA- Studie konnte im Bereich des Kollagenmetabolismus und der strukturbildenden Proteine eine genetische Variante gefunden werden, die signifikant mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung verknüpft war. Eine Assoziation mit dem Grad der Faltenausprägung konnte bei zwei genetischen Polymorphismen herausgestellt werden. Zudem konnte eine Variante gefunden werden, die signifikant mit dem Auftreten von Basalzellkarzinomen assoziiert ist.

In dem Bereich des Melaninmetabolismus wurden drei signifikante Zusammenhänge mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung gefunden. Auch in dem Spektrum des Fremdstoffmetabolismus konnte bei drei genetischen Varianten eine signifikante Assoziation mit der extrinsischen Hautalterung herausgestellt werden. Im Rahmen der GA<sup>2</sup>LEN-Studie wurde ein zweites Studienkollektiv hinsichtlich genetischer Einflussfaktoren auf den extrinsischen Hautalterungsprozess untersucht. Die in der SALIA- Studie gefundenen Zusammenhänge wiesen in der GA<sup>2</sup>LEN-Studie überwiegend in die gleiche Richtung, waren jedoch wegen der Heterogenität und des geringen Umfanges dieser Studie nicht signifikant.

### Diskussion des Studiendesigns und der Methode

Im Rahmen der SALIA- Studie wurde die Untersuchung der Hautalterungsmerkmale durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren zwischen 69 und 79 Jahre alt und ausschließlich weiblichen Geschlechts. Es handelt sich somit um ein äußerst homogenes Studienkollektiv, welches eine gute Rahmenbedingung für die Untersuchung der Assoziation genetischer Polymorphismen mit der extrinsischen Hautalterung darstellt.

Die mit einem zuvor validierten Hautalterungsscore erfassten Hautalterungsmerkmale wiesen in der SALIA- Studie zum größten Teil eine Normalverteilung auf. Bei den Merkmalen Falten auf der Stirn und Falten unter den Augen war die Verteilung weit zu den hohen Graden verschoben. Das Altersspektrum der SALIA- Studie lag zwischen 69 und 79 Jahren. Die Abstufung der Hautalterungsmerkmale war insbesondere bei der Ausprägung der Falten zu grob und müsste bei einem solchen Kollektiv mit stärkeren Graden ergänzt werden.

Im Rahmen der GA<sup>2</sup>LEN- Studie wurden weitere Probandinnen hinsichtlich der Hautalterungskriterien untersucht. Bei der Erfassung der Hautalterungsmerkmale kam wie bei der SALIA- Studie der bereits validierte Hautalterungsscore zum Einsatz. Die Studienteilnehmer der GA<sup>2</sup>LEN- Studie waren zwischen 15 und 75 Jahre alt. In Anlehnung an Elfakir et al. wurden im Zuge der Analyse der Assoziation genetischer Marker mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung Probandinnen unter 40 Jahre ausgeschlossen, da davon auszugehen ist, dass die Ausprägung der extrinsischen Hautalterung vor dem 40. Lebensjahr zu gering ist, um sie mit dem Hautalterungsscore erfassen zu können. Nach diesem Ausschluss lag dennoch ein Studienkollektiv mit einem breiten Altersspektrum vor. Zudem muss diskutiert werden mit welcher Latenzzeit die Hautmerkmale der extrinsischen Hautalterung auftreten. Im Rahmen der Studie wurden 206 Probandinnen untersucht. Nach dem Ausschluss lag die Zahl der in die Analyse eingeschlossenen Studienteilnehmer bei 126. Dieses Studienkollektiv ist für die Untersuchung der Assoziation genetischer Polymorphismen als recht klein anzusehen. Zudem wurden im Rahmen der GA<sup>2</sup>LEN- Studie sowohl Frauen als auch Männer untersucht. Die Studienteilnehmer der SALIA- Studie waren ausschließlich weiblichen Geschlechts. Im Hinblick auf das Alter und die Geschlechtsverteilung handelt es sich somit im Vergleich um ein eher inhomogenes Studienkollektiv. Diese Tatsache kann zu Verfälschungen innerhalb der Ergebnisse führen, welche durch die geringe Power des Studienkollektivs verstärkt werden kann.

In beiden Studien wurden die Assoziationen der extrinsischen Hautalterung mit Umwelt- und Lebensstilfaktoren untersucht. In beiden Studien war ein BMI  $\geq 30$  kg/ m<sup>2</sup> signifikant negativ mit der extrinsischen Hautalterung assoziiert. Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass der BMI negativ mit der

Ausprägung der Hautalterung assoziiert ist (Guinot et al., 2002; Rexbye et al., 2006). Dies wird auf die Produktion von Östrogen in dem Fettgewebe und dessen lokale Wirkung auf die Haut zurückgeführt (Wardlaw, 1996).

In der GA<sup>2</sup>LEN-Studie war das Merkmal aktueller Raucher signifikant positiv mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung vergesellschaftet. Dies stimmt mit den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen überein. Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass es bei Rauchern signifikant häufiger zu einer ausgeprägten Faltenbildung der Gesichtshaut kommt als bei Nichtrauchern (Daniell, 1971; Ernster et al., 1995; Yin et al., 2000). Experimentelle Studien stellten dabei heraus, dass die Pathomechanismen der Lichtalterung auch für die durch Tabakrauch induzierte extrinsische Hautalterung von Bedeutung sind. Sie zeigten auf, dass Tabakrauch, ebenso wie UV-Strahlung, die Expression der Matrixmetalloproteinase-1 induziert. Eine Kombination aus Tabakrauch-Exposition und UV-Bestrahlung führt zu einem additiven Effekt in diesem Zusammenhang (Ono et al., 2013; Yin et al., 2000). Eine Hemmung der Expression der Inhibitoren der Matrixmetalloproteinasen ist hingegen bisher nicht beschrieben (Krutmann, 2008). Neben der Einflussnahme im Rahmen des Kollagenmetabolismus weisen Studien darauf hin, dass Tabakrauch-induzierte extrinsische Hautalterungsprozesse durch reaktive Sauerstoffspezies vermittelt werden (Yin et al., 2000). In der Erweiterungsstudie sollte die Assoziation der extrinsischen Hautalterung mit den genetischen Polymorphismen des Kollagen- und Fremdstoffmetabolismus unter Berücksichtigung des Einflusses des Tabakrauches untersucht werden.

Ein sensitiver Hauttyp II war in der SALIA-Studie signifikant mit einem geringeren Grad der extrinsischen Hautalterung vergesellschaftet. Diese Assoziation konnte bei der Falten- und der Fleckenausprägung gleichermaßen gefunden werden. In der Literatur ist ebenfalls beschrieben, dass sensitive Hauttypen divergente Alterungsmerkmale im Vergleich zu weniger empfindlichen Hauttypen zeigen. Im Rahmen der atrophischen Form der extrinsischen Hautalterung zeigen die helleren Hauttypen bei geringerer Falten- und Fleckenausprägung eine verstärkte Ausprägung von Teleangiectasien (Lober et al., 1990). Ein restriktiverer Umgang mit UV-Strahlung bei Personen mit sensitiven Hauttypen muss diskutiert werden.

Auch ein Unterschied in dem Einsatz von Schutzmaßnahmen gegenüber der UV-Strahlung ist denkbar.

Sommersprossen waren in der SALIA- Studie, wie in der Literatur beschrieben, positiv mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung assoziiert (Gilchrest et al., 1983; Yaar et al., 1995). Eine hohe Anzahl an Sonnenbränden war in beiden Studien mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung, in der SALIA- Studie insbesondere mit einem hohen Grad der Fleckenausprägung, vergesellschaftet. Die Ergebnisse waren in beiden Studien jedoch nicht signifikant.

Eine signifikante Assoziation zwischen dem Grad der Sonnenexposition und der Ausprägung der extrinsischen Hautalterung konnte nicht gefunden werden. Zur Erfassung der UV-Exposition wurde der Grad der UV- Exposition berechnet, in dem das Verhalten gegenüber Sonnenstrahlung und künstlich erzeugter Strahlung berücksichtigt wurde. Dazu gehörte die Häufigkeit von Sonnenbränden (mit/ ohne Blasenbildung), die Verwendung von Produkten mit Lichtschutzfaktoren, die Nutzung von Solarien und der Aufenthalt im Schatten in der Mittagszeit. Als Determinanten dienten die Fragebogenangaben „ jemals Sonnenbrände in der Kindheit“, „jemals Sonnenbrände in der Jugend“, „Sonnenbrände mit Blasenbildung in der Kindheit“, „Sonnenbrände mit Blasenbildung in der Jugend“, „Verwendung von Sonnenschutzcremes oder Kosmetika mit Lichtschutzfaktor“, „jemals Solarien benutzt“ und „Aufenthalt in der Mittagszeit im Schatten (12:00 Uhr- 15:00Uhr). Diese Erfassung ist wahrscheinlich als zu ungenau anzusehen, um die UV- Belastung vollständig zu erfassen. Im Rahmen der GA<sup>2</sup>LEN- Studie gaben 72,5% der Studienteilnehmer an, jemals einen Sonnenbrand in der Kindheit gehabt zu haben. Im Vergleich dazu haben dies nur 20,6% der Studienteilnehmerinnen der SALIA-Studie bejaht. Auch die Angaben über die Sonnenbrände in der Jugend liegen entsprechend weit auseinander (GA<sup>2</sup>LEN- Studie: 90,8%, SALIA- Studie: 31,8%). Das Verständnis und die Aufklärung über die Gefahren einer UV- Exposition insbesondere in Hinblick auf das Hautkrebsrisiko hat erst in den letzten Jahrzehnten verstärkt stattgefunden. Da die Tragweite der Folgen einer UV- Belastung in der Kindheit und Jugend der Studienteilnehmer wenig thematisiert wurde, lässt sich diskutieren, ob das geringer ausgeprägte Bewusstsein zu einer fälschlich niedrigen Angabe der oben aufgeführten Determinanten geführt haben könnte. Öffentlichkeitsarbeit und

Aufklärung über die Gefahr der UV- Exposition insbesondere der Sonnenbrände in Kindheit und Jugend haben das Bewusstsein grundsätzlich verändert.

Zusammenfassend zeigen die gefundenen Assoziationen der Einflussfaktoren eine überwiegende Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen. Die Erfassung der UV- Exposition sollte jedoch differenzierter vorgenommen werden.

## **Genetische Polymorphismen**

### **Kollagenmetabolismus und strukturbildende Proteine**

Die charakteristischen Merkmale der extrinsisch gealterten Haut sind insbesondere auf Veränderungen der Dermis zurückzuführen. Solare Elastose, Kollagendegeneration und Elastinablagerungen sind wesentliche Merkmale lichtgealterter Haut. Das Kollagen und dessen Metabolismus bestimmen entscheidend die Ausprägung der Faltenbildung. Die Um- und Abbauprozesse der Kollagene stellen dabei die Endstrecke der extrinsischen Hautalterung dar. Diese erfolgen durch kalziumabhängige Matrixmetalloproteinasen (Berneburg, 2008). Im Bereich der Matrixmetalloproteinasen konnte in der SALIA- Studie eine Assoziation einer Variante innerhalb des MMP-1 Genes gefunden werden. Dort waren die DelG/ GG- Genotypen des SNPs rs1799750 signifikant positiv mit der extrinsischen Hautalterung verbunden. Der protektive Einfluss auf die Faltenbildung war dabei signifikant hervorstechend. Bei dem Protein des MMP1- Gens handelt es sich um die Matrix- Metallo- Proteinase, welche für den Abbau einer Vielzahl von Kollagentypen (Kollagen I, II, III, VII, X) zuständig ist. Zudem gehören Gelatin, Proteoglykan und das Core- Protein zu den Substraten. MMP-1 wird von Fibroblasten gebildet und als inaktive Vorstufe (Prokollagenase) sezerniert (Woessner, 1991). Die Regulation der Expression der Matrix- Metallo- Proteinase ist ausgesprochen komplex. Einen wesentlichen Kontrollpunkt der Expression stellen die Transkriptionsfaktoren dar. Der SNP rs1799750 liegt

innerhalb einer Bindungsstelle für Transkriptionsfaktoren. Im Jahre 1998 beschrieben Rutter et al. erstmalig den Polymorphismus in der MMP1-Promotorregion, welcher ein oder zwei Guaninbasen aufweist. Der GG- Genotyp zeigt eine höhere transkriptionelle Aktivität, da er eine Bindestelle für einen ETS-Transkriptionsfaktor bildet (Rutter et al., 1998). Die damit verbundene erhöhte Produktion der Proteinase führt zu einer Zunahme der Degradation der Kollagene. In der Literatur wird die Annahme über den Zusammenhang zu der lichtinduzierten Hautalterung und der Photokanzerogenese bestärkt. In experimentellen Studien an Keratinozyten die mit UVB bestrahlt wurden, konnte eine erhöhte MMP-1 Produktion in UVA- bestrahlten Fibroblasten festgestellt werden. Dies wurde über eine Aktivitätserhöhung der MAP (engl.: mitogen activated protein)- Kinase und des AP-1 (engl.: activator protein) gesteuert (Wang et al., 2006). Neben der erhöhten Produktion von MMP-1 unter UV- Bestrahlung konnte auch eine erhöhte MMP1-Expression nach Infrarotbehandlung der menschlichen Haut herausgestellt werden (He et al., 2011; Dong et al., 2008; Kim et al., 2006). Zudem wurden in Studien Zusammenhänge zwischen Polymorphismen der Promotorregion der Matrix Metallo- Proteinase 1 und dem Risiko einem Malignen Melanom zu erkranken, gefunden (Wang et al., 2011; Ye et al., 2001). Experimentelle Untersuchungen an humanen Melanozyten haben zudem gezeigt, dass die Matrix Metalloproteinase ein ausschlaggebender Mediator in dem Wachstum von Melanomen darstellt (Ryu et al., 2011). Die Assoziation konnte in der GA<sup>2</sup>LEN - Studie nicht repliziert werden. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse waren nicht signifikant, was unter anderem mit der Größe und der geringen Homogenität des Studienkollektivs zu erklären sein kann. Die Möglichkeit der Entwicklung eines selektiven Kollagenase- Inhibitors verdeutlicht jedoch die Wichtigkeit den Einfluss des Polymorphismus weiter zu untersuchen. In der Literatur ist eine Reihe von Faktoren bekannt, welche die Gesamtexpression von MMP-1- mRNA herabsetzen und ein möglicher Grundstein für die Erforschung synthetischer, selektiver MMP-1- Inhibitoren darstellen: betaFGF (engl.: beta Fibroblast Growth Factor), Glukocortikoide, Retinoide, TGFbeta1 (engl.: Transforming Growth Factor beta 1), TIMP-1 (engl.: Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1, siehe unten) (Belluci et al., 2007; Clark et al., 1987; Woessner, 1991).

In der SALIA- Studie war der TT- Genotyp des SNPs rs2070584 innerhalb des TIMP-1- Genes signifikant positiv mit dem Auftreten von Basalzellkarzinomen assoziiert. Das Glykoprotein TIMP-1 wurde erstmals 1979 von Sellers et al isoliert und ist ein Inhibitor der Matrix Metalloproteinasen (MMPs) und an dem Abbau der extrazellulären Matrix beteiligt (Sellers et al; 1979). Die Rolle von TIMP- 1 in dem Prozess der Tumorentstehung konnte bisher nicht abschließend geklärt werden. Einerseits wird dem Protein eine hemmende Wirkung auf die Tumorprogression zugeschrieben. Andererseits besitzt TIMP- 1 Wachstums- stimulierende Aktivität auf eine Reihe von Zellen, darunter auch auf Fibroblasten und Keratinozyten (Akahane et al., 2004; Bertaux et al., 1992; Verstappen et al, 2006). Diese Aktivität ist jedoch unabhängig von der Funktion als Inhibitor der Matrix Metalloproteinasen, sie wird durch autokrine und parakrine Mechanismen induziert (Chesler et al., 1995; Gomez et al., 1997; Hayakawa et al., 1992). Dies wäre ein Erklärungsansatz für den möglichen Einfluss des eigentlich funktionell in der extrazellulären Matrix ansässigen Proteins auf einen Tumor der Basalzellen. Neben der Förderung von Zellproliferation wird eine antiapoptotische Wirkkomponente diskutiert (Hornebeck, 2004). Immunhistochemisch konnte eine Überexpression von TIMP-1 an Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen festgestellt werden (Fu et al., 2012). In der Literatur ist bekannt, dass eine Überexpression des TIMP- 1 mit einem aggressiven Wachstum eines weiten Spektrums von Tumoren korreliert (Guedez et al., 2001; Yi et al., 2009; Wang et al. 2010). Der Einfluss der Variante sollte im Rahmen der Erweiterungsstudie evaluiert werden.

Signifikante Assoziationen des TIMP- 1- Genes mit der extrinsischen Hautalterung wurden in beiden Studien nicht gefunden. Eine mögliche protektive Funktion bestimmter Varianten des TIMP-1- Genes, dessen Genprodukt als Inhibitor von Matrix- Metallo- Proteinase fungiert, wurden in Studien bisher nur wenig untersucht. Yokose et al. konnten herausstellen, dass durch eine Überexpression von TIMP-1 die UV- induzierten Um- und Abbauprozesse der extrazellulären Matrix inhibiert werden (Yokose et al., 2012). Welche Genvarianten protektiven Einfluss auf die Faltenbildung in vivo nehmen sollte weiter evaluiert werden.

Neben der Kollagen Degradation ist die Degradation der elastischen Fasern ein charakteristisches Merkmal extrinsisch gealterter Haut. Die fragmentierten

elastischen Fasern sind dabei histologisch in der gesamten Dermis nachweisbar. Elastin bildet mit einem Anteil von rund 90% den Hauptbestandteil von elastischen Fasern. Elastin wird von dem Elastin- Gen codiert, welches auf Chromosom 7 Bande 7q11 lokalisiert ist. Es stellt einen bedeutsamen form- und strukturbildenden Bestandteil der extrazellulären Matrix dar und liegt vorwiegend in der retikulären Matrix vor (Fritsch, 2004; Uitto, 2008). Innerhalb des Elastin codierenden ELN- Gens war die GA/AA- Genotypen des SNPs rs 2071307 signifikant positiv mit der Ausprägung der Falten verbunden. Die Varianten des SNPs wurden bisher der Literatur nicht in dem Zusammenhang mit der Faltenausprägung beschrieben. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass UV- Bestrahlung die Promoterregion des ELN- Genes aktivieren kann. Dies führt zu einer vermehrten Elastin- Biosynthese und zu den mikroskopischen Charakteristika der extrinsisch gealterten Haut (Bernstein et al., 1995; Uitto, 2008). Ein Einfluss der Variante des SNPs rs2071307 auf die Ausprägung der Faltenbildung ist daher denkbar und sollte weiter untersucht werden.

### **Melaninmetabolismus**

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit lag in der Analyse der Assoziationen der Polymorphismen in Kandidatengenen des Melaninmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung. In den letzten Jahrzehnten wurde eine Vielzahl von Genen identifiziert, die Einfluss auf die Pigmentierung der Haut nehmen. Ein wesentlicher Einflussfaktor stellt dabei das MC1R- Gen dar. In der SALIA- Studie wurde eine signifikante Assoziation zwischen den GA/AA- Genotypen des SNPs rs2228479 innerhalb des MC1R- Genes und der Ausprägung der extrinsischen Hautalterung gefunden. Die Varianten waren dabei signifikant negativ mit der Ausprägung der Hautalterung assoziiert. In der GA<sup>2</sup>LEN -Studie wies der Schätzer in die gleiche Richtung, war jedoch nicht signifikant. Das ausgesprochen polymorphe MC1R- Gen befindet sich auf dem Chromosom 16 q24.3 und kodiert einen G-Protein gekoppelten Rezeptor, welcher von alpha- MSH aktiviert wird. Im aktivierten Zustand kommt es über die Adenylatzyklase zu einer Erhöhung der

cAMP- Konzentration und damit zu einer Aktivierung einer Vielzahl von Regulationsgenen innerhalb der Melaninbiosynthese (Chhajlani, 1996; Garcia-Borrón et al., 2005; Smith et al., 2001; Wong and Rees, 2005, Xu et al., 1999). Neben dem beschriebenen cAMP- Signalweg wird die Melaninsynthese durch die Induktion des MIT (engl. Microphthalmia-associated transcription)- Faktors hochreguliert. Dabei kommt es zu einer Umstellung von der Phäomelaninsynthese zu der Synthese von Eumelanin, welches eine höhere photoprotektive Wirkung aufweist (Garcia- Borrón et al., 2005). Es konnte gezeigt werden, dass die Varianten innerhalb des Melanocortin 1 Rezeptor (MC1R)- Gens die dominierenden Determinanten der Haut- und Haarfarbe sind (Abdalek- Malek et al., 1999; Valverde et al., 1995). Eine Reihe von Studien konnten eine Assoziation zwischen MC1R- Mutation und bestimmten phänotypischen Eigenschaften wie dem Auftreten eines hellen Hauttyps und der Anwesenheit von Sommersprossen herausarbeiten (Box et al., 1997, Bastiaens et al., 2001; Duffy et al., 2004; Healy et al., 2000; Latreille J et al., 2009; Motokawa et al., 2007; Valverde et al., 1995). Der Einfluss verschiedener Varianten auf die Entstehung von Melanomen und anderen Hautkrebsformen, insbesondere dem Basalzellkarzinom wurden in zahlreichen Studien herausgearbeitet (Box et al., 2001; Healy et al., 2004; Jones et al., 1999; Kennedy et al., 2001; Liboutet et al., 2006; Matichard et al., 2004; Sturm et al., 2003; Valverde et al., 1996)

Elfakir et al. haben Assoziationen genetischer Polymorphismen des MC1R- Genes mit dem Grad des Photoagings untersucht. Sie stellten im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit jedoch eine signifikant positive Assoziation der Varianten heraus (Elfakir et al., 2009). Eine experimentelle Studie konnte zeigen, dass diese Variante in vitro zu keiner Reduktion der MC1R- Funktion führt und keinen signifikanten Effekt auf die Eumelanin- Synthese hat (Wakamatsu et al., 2006). Eine eindeutige Aussage zu der Bedeutung der Variante in Bezug auf die Eumelanin- Synthese kann nicht getroffen werden. Die Effekte der Variante in vivo sollten daher weiter evaluiert werden. Ein Zusammenhang zwischen der Variante und der Entwicklung von Basalzellkarzinomen wurde in zahlreichen Studien gefunden (Box et al., 2001; Healy et al., 2004; Jones et al., 1999; Liboutet et al., 2006). In der SALIA- Studie war die Assoziation der Variante mit dem Auftreten von Basalzellkarzinomen ebenfalls positiv, jedoch nicht signifikant.

Elfakir et al. stellten des Weiteren eine Assoziation des SNPs rs 185006 mit dem Grad des Photoagings heraus. Die Variante wies eine signifikant positive Assoziation mit dem Grad des Photoagings auf. In der SALIA- Studie war der CA-Genotyp des SNPs rs1805006 ebenfalls positiv mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung assoziiert. Dieser Zusammenhang war in der SALIA-Studie jedoch nicht signifikant. In einer Vorgängerstudie haben Elfakir et al. bereits einen signifikanten Einfluss auf die extrinsische Hautalterung beschrieben (Elfakir et al., 2008). Die varianten Allele des SNPs sind mit heller Haut assoziiert. (Beaumont et al. 2005). Es bleibt zu diskutieren, ob dies mit einem gestörten Signalweg des MC1- Rezeptors und einer damit einhergehenden geringeren Melaninbildung erklärt werden kann. Da der Effekt nach Adjustierung für die Hautfarbe unverändert bleibt, brachten Elfakir et al. in Diskussion, dass neben der Beeinflussung der Pigmentierung der Haut weitere Mechanismen zu dem erhöhten Risiko der Ausbildung von extrinsischen Hautalterungsmerkmalen beitragen könnten. Sie diskutierten, dass Phäomelanin ein mögliche Quelle von reaktiven Sauerstoffspezies sein könne (Elfakir et al., 2009). Eumelanin stellt hingegen einen Radikalfänger dar (Abdel- Malek et al., 2008). Ein Zusammenhang mit dem Fremdstoffmetabolismus bleibt weiter zu untersuchen und sollte auch in der Erweiterungsstudie der SALIA- Studie berücksichtigt werden.

Im Rahmen der SALIA- und der GA<sup>2</sup>LEN- Studie konnten ebenso wenig wie bei Elfakir et al. ein signifikanter Effekt des SNPs rs1805005 des MC1R- Genes auf den Grad der extrinsischen Hautalterung gefunden werden. Die Schätzer der Assoziation wiesen lediglich in die gleiche Richtung. Ebenso wenig konnte eine Assoziation des SNPs rs 1110400 in den Studien gefunden werden.

In der SALIA- Studie waren die TA/AA- Genotypen des SNPs rs3782974 des DCT- Genes signifikant negativ mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung assoziiert. Das Produkt des DCT- Genes, welches sich auf dem Chromosom 11 q 13.2 befindet, ist das Enzym Dopachrom- Tautomerase. Es katalysiert einen Schritt der Melaninbiosynthese und wandelt Dopachrom zu 5,6-Dihydroxyindol-2-carboxylat (DHICA) um. In der Literatur wird ein Einfluss des Proteins auf das Verhältnis von Eu- und Phäomelanin diskutiert (Abdel- Malek et al., 1993; Tobin et al., 1994). Ein protektiver Einfluss der Variante ist somit naheliegend und sollte in der Erweiterungsstudie validiert werden.

Im Rahmen der GA<sup>2</sup>LEN- Studie konnte ein Zusammenhang eines Polymorphismus des TYR- Genes mit der extrinsischen Hautalterung gefunden werden. Wie bereits oben beschrieben aktivieren Melanozyten-stimulierende Hormone (MSH) den MC1- Rezeptor, welcher über eine nachgeschaltete cAMP-Signalkaskade den Transkriptionsfaktors MITF aktiviert. Dieser bindet an verschiedene Promotorregionen melanosomaler Proteine und erhöht unter anderem auch die Transkription von TYR (Busca et al., 2000; Price et al., 1998). Die Aktivität von Tyrosinase (TYR) korreliert allerdings nicht in Gänze mit der Akkumulation von cAMP (Scott et al., 2002), was auf mögliche cAMP unabhängige Signalwege hinweist. Studien konnten zeigen, dass die cAMP-vermittelte Regulation der TYR-Familie ebenfalls im Anschluss an die Transkription Einfluss auf die Melaninsynthese nimmt (Abdel-Malek et al., 1995; Abdel-Malek et al., 1999; Newton et al., 2007). Das Genprodukt des auf Chromosom 11 (q14-q219) gelegenen Genes ist das Enzym Tyrosinase. Die Tyrosinase ist in den Melanozyten lokalisiert und für den ersten Schritt in der Melaninsynthese verantwortlich (Löffler, 2007). Die GA/AA- Genotypen des SNPs rs1126809 des TYR- Genes waren signifikant negativ mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung assoziiert. Der Schätzer wies in der SALIA-Studie in die gleiche Richtung, war jedoch nicht signifikant. In der Literatur wurden Assoziationen zwischen Varianten des TYR- Genes und dem Auftreten von Plattenepithelkarzinomen der Haut beschrieben. (Nan et al., 2009). Die Pathomechanismen der Plattenepithelkarzinome stehen ebenso wie die des Basalzellkarzinoms in enger Verbindung zu dem extrinschen Hautalterungsprozess. Eine eindeutige Aussage zu der Bedeutung der Variante in Bezug auf den Melaninmetabolismus kann nicht getroffen werden. Die Effekte der Variante in vivo sollten aber weiter untersucht werden.

Das Enzym Tyrosinase- related Protein 1 (TYRP 1) ist ebenfalls in den Melaninmetabolismus eingebunden. In den Melanozyten lokalisiert, nimmt es auf dessen Proliferation und Zelltod Einfluss (Box et al., 1998; Sarangarajan et al., 2001). In der SALIA- Studie konnte eine Assoziation eines Polymorphismus innerhalb des TYRP-1- Gens gefunden werden. Dort waren die CT/TT- Genotypen des SNPs rs1408799 signifikant negativ mit der extrinsischen Hautalterung verbunden. Der SNP wurde bisher nicht im Zusammenhang mit der Hautalterung

diskutiert. In Studien wurde der Zusammenhang des Polymorphismus mit einem erhöhtem Melanomrisiko festgestellt (Nan et al., 2009). Zudem wurden weitere Polymorphismen des TYRP-1- Gens gefunden, welche mit einem erhöhtem Risiko an einem Malignen Melanom zu erkranken einhergehen (Chatzinasiou et al., 2011).

### **Fremdstoffmetabolismus**

In den letzten Jahrzehnten konnte gezeigt werden, dass freie Radikale und Oxidantien an dem Hautalterungsprozess beteiligt sind. Oxidativer Stress entsteht, wenn es zu einer Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen pro- und antioxidativen Systemen kommt. Der antioxidative Schutz wird maßgeblich von enzymatischen Systemen getragen. Die komplizierten Regulationsmechanismen der antioxidativen Enzyme spielen eine wichtige Rolle in dem Verständnis der Einflussnahme des oxidativen Stresses auf die Hautalterung. Daher wurden in dieser Arbeit funktionelle Varianten des Fremdstoffmetabolismus untersucht.

Eine wichtige Regulationsstation und Bindeglied in dem Verständnis stellt der Ah-Rezeptor dar. In der SALIA- Studie waren die GA/AA- Genotypen des SNPs rs2066853 des AhR- Genes signifikant positiv, der GC-Genotyp des SNPs rs2292596 innerhalb des AhR- Repressor (AhRR)- Genes hingegen negativ mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung assoziiert. Der AhR (engl.: Aryl hydrocarbon receptor) ist ein Ligand-aktivierter Transkriptionsfaktor, welcher nach Aktivierung durch den jeweiligen Liganden die biologischen und toxikologischen Effekte verschiedener Gene verursacht. Zudem ist der Rezeptor an der Regulation von Signaltransduktionswegen beteiligt. Die Aktivierung zellulärer Prozesse als Antwort auf oxidativen Stress spielt in Hinblick auf die Hautalterung eine besondere Rolle (Dalton et al., 2002; Nie et al., 2001, Safe et al., 2001). Der aktivierte Ah- Rezeptor induziert nach Bindung an den *AhR nuclear- translator* (ARNT) die Transkription von Genen, welche als AhR- Genbatterie bezeichnet werden. Studien konnten in vitro zeigen, dass der AhR- Repressor (AhRR) nach Aktivierung durch AhR ebenfalls an ARNT bindet und die AhR- induzierte

Signaltransduktion hemmt (Chmill et al, 2010; Esser et al, 2013; Tigges et al, 2012).

Zu der AhR- Genbatterie gehören fremdstoffmetabolisierende Phase I Enzyme aus der Cytochrom P450- Familie, u.a. CYP 1A und CYP1B (Safe und Krishnan, 1995). Das humane CYP1A liegt in zwei Isoformen vor. CYP1A wird stark in der Haut exprimiert und spielt eine Rolle in der zellulären Reaktion auf oxidativen Stress (Nebert et al., 1993; Safe et al., 1998; Whitlock et al., 1996). Ein Beispiel für einen möglichen Liganden sind Dioxin-ähnliche Chemikalien (PCDF, PCB). Sie binden an den Ah- Rezeptor und regulieren die Transkription einer Reihe von Genen, indem sie Komplexe mit dem ARNT (engl.: aryl hydrocarbon nuclear translocator) bilden und DER (engl.: dioxin responsive elements) binden. Es konnte gezeigt werden, dass Polymorphismen innerhalb des SNPs rs2292596 bei Probanden, welche einer hohen Konzentration von Dioxin-ähnlichen Chemikalien ausgesetzt waren, zu einer Induktion von CYP1A2 führen (Hung et al., 2013). Neben der Evaluation der gefundenen Ergebnisse sollten weitere Umwelteinflüsse als mögliche Liganden des Ah- Rezeptors in der Erweiterungsstudie berücksichtigt werden.

Der Ah- Rezeptor beeinflusst zudem die Expression wichtiger Gene im Rahmen des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung (Bock et al, 1994; Hankinson, 1995). Im Bereich der Physiologie der Haut dient er als ein Kontrollpunkt in der Regulation von Genen der Melanogenese. Luecke et al. haben humane Melanozyten, welche mit TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) exponiert wurden, untersucht. Es konnte eine Aktivierung des AhR- Signalweges und eine Induktion der AhR- abhängigen Tyrosinase- Aktivität herausgestellt werden. Letztere führte zu einer Zunahme des Melaningehaltes in den untersuchten Melanozyten (Luecke et al. 2011). In diesem Zusammenhang wurde auch eine Beteiligung des Rezeptors an der Reaktion der epidermalen Keratinozyten auf UVB- Bestrahlung gefunden. UVB fördert die intrazelluläre Produktion des AhR Liganden 6-formylindolo(3,2-b)carbazole aus Tryptophan. Die Aktivierung des cytoplasmatischen Ah- Rezeptors initialisiert einen Signalweg, der zu einer Aktivierung der Transkription von CYP1A1 führt. (Fritsche et al., 2007; Jux et al, 2011, Tigges et al., 2013). Die Induktion von Cytochrome P450- Enzymen steht im Zusammenhang mit der Entstehung von Karzinomen durch die Induktion der

Metabolisierung von Karzinogenen. Das Verständnis des AhR- Signalweges und des Einflusses genetischer Varianten auf die verschiedenen Metabolisierungswege, können eine Schlüsselfunktion in der Entwicklung der Chemoprävention maligner Hauttumoren einnehmen (Haarmann-Stemmann et al., 2012; Kostyuk et al., 2013).

Eine signifikante Assoziation mit der extrinsischen Hautalterung konnte auch in dem SOD3- Gen gefunden werden. Der CG-Genotyp des SNPs rs1799895 war signifikant positiv mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung verknüpft. Die Familie der Superoxid- Dismutasen sind bedeutsame Antioxidantien. Intra- und extrazellulär lokalisiert, tragen die Enzyme für die Inaktivierung von Superoxid-Anionen Verantwortung. Die physiologischen und pathophysiologischen Abläufe, auf die SOD3 Einfluss nimmt, sind bisher wenig verstanden (Zelko et al., 2003). Die gefundene Variante des Genes wurde in der Literatur bisher nicht im Zusammenhang mit der Hautalterung diskutiert und sollte in der Erweiterungsstudie erneut untersucht werden.

## 5. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Zielstellung der vorliegenden Arbeit war es, in Anlehnung an Elfakir et al., den Einfluss genetischer Polymorphismen auf extrinsische Hautalterungsmerkmale zu untersuchen (Elfakir et al., 2009). Es wurden ausgewählte SNPs aus Kandidatengenen des Kollagen-, Melanin- und Fremdstoffmetabolismus auf ihre Assoziation mit dem gesamten Merkmalskomplex der extrinsischen Hautalterung untersucht.

In der SALIA- Studie konnte im Bereich des Kollagenmetabolismus eine signifikante Assoziation einer Variante innerhalb des MMP-1 Genes gefunden werden. Dort waren die DelG/ GG- Genotypen des SNPs rs1799750 signifikant positiv mit der extrinsischen Hautalterung verbunden. In der Literatur wird die Annahme über den Zusammenhang der Variante mit der extrinsischen Hautalterung und der Photokarzinogenese bestärkt (He et al., 2011; Rutter et al., 1998; Wang et al., 2011; Ye et al., 2001). In der SALIA- Studie konnte zudem eine signifikant positive Assoziation der TT- Genotypes des SNPs rs2070584 TIMP-1- Genes mit dem Auftreten von Basalzellkarzinomen gefunden werden. Da auch immunhistochemisch eine Überexpression von TIMP-1 festgestellt wurde, sollte diese Assoziation validiert werden. Die AG/AA- Genotypen des SNPs rs2071307 innerhalb des ELN- Genes zeigten eine signifikant positive Assoziation mit dem Grad der Faltenausprägung. Einflüsse dieser Variante des Elastins auf Hautalterungsprozesse und Hautkrebs sind bisher nicht publiziert. Es ist bekannt, dass UV-Bestrahlung zu einer vermehrten Elastin-Biosynthese führt (Bernstein et al., 1995; Uitto, 2008). Die gefundene Assoziation sollte weiter untersucht werden. Im Bereich des Melaninmetabolismus konnte eine signifikant negative Assoziation der GA/AA- Genotypen des SNPs rs2228479 innerhalb des MC1R- Genes mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung herausgestellt werden. Elfakir et al. stellten hingegen eine signifikant positive Assoziation heraus (Elfakir et al., 2009). Eine experimentelle Studie konnte zeigen, dass diese Variante in vitro zu keiner Reduktion der MC1R- Funktion führt und keinen signifikanten Effekt auf die Eumelanin- Synthese hat (Wakamatsu et al., 2006). Eine eindeutige Aussage zu der Bedeutung der Variante kann nicht getroffen werden. Die Effekte der Variante in vivo sollten daher weiter evaluiert werden.

Elfakir et al. stellten des Weiteren eine Assoziation des SNPs rs 185006 mit dem Grad des Photoagings heraus. Die Variante wies eine signifikant positive Assoziation mit dem Grad des Photoagings auf. In der SALIA- Studie war der CA-Genotyp des SNPs rs1805006 ebenfalls positiv mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung assoziiert; dieser Zusammenhang war jedoch nicht signifikant. Im Rahmen der SALIA- Studie konnte ebenso wenig wie bei Elfakir et al. ein signifikanter Effekt der SNPs rs1805005 und rs 1110400 des MC1R- Genes auf den Grad der extrinsischen Hautalterung gefunden werden.

Innerhalb des ebenfalls in den Melaninmetabolismus eingebundenen TYRP-1- Genes waren die CT/TT- Genotypen des SNPs rs1408799 signifikant negativ mit der extrinsischen Hautalterung verbunden. Studien konnte die Assoziation dieser und anderer Varianten der TYRP- Genes mit einem erhöhtem Melanomrisiko herausstellen (Chatzinasiou et al., 2011; Nan et al., 2009). Der Einfluss auf die extrinsische Hautalterung sollte weiter untersucht werden.

Assoziationen genetischer Varianten des Fremdstoffmetabolismus mit der extrinsischen Hautalterung wurden ebenfalls gefunden. In der SALIA- Studie waren die GA/AA- Genotypen des SNPs rs2066853 des AhR- Genes signifikant positiv, der GC-Genotyp des SNPs rs2292596 innerhalb des AhR- Repressor- Genes hingegen negativ mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung assoziiert. Der Ligand-aktivierte Transkriptionsfaktor AhR nimmt in der Regulation der Aktivierung zellulärer Prozesse als Antwort auf oxidativen Stress und den damit einhergehenden Hautalterungsprozessen eine zentrale Rolle ein (Chmill et al, 2010; Esser et al, 2013; Tigges et al, 2012). Zudem steht der Rezeptor durch die Regulation der Metabolisierung von Karzinogenen im Zusammenhang mit der Hautkrebsentstehung. Das Verständnis des AhR- Signalweges und des Einflusses genetischer Varianten auf die verschiedenen Metabolisierungswege, können eine Schlüsselfunktion in der Entwicklung der Chemoprävention maligner Hauttumoren einnehmen (Haarmann-Stemmann et al., 2012; Kostyuk et al., 2013). Die gefundenen Assoziationen und der mögliche Einfluss der Varianten auf die Entstehung von Basalzellkarzinomen sollte weiter untersucht werden.

Die Ergebnisse der SALIA- Studie sollten im Rahmen der GA<sup>2</sup>LEN- Studie validiert werden. Die Zusammenhänge in der GA<sup>2</sup>LEN- Studie wiesen überwiegend in die gleiche Richtung, waren jedoch wegen der Heterogenität und des geringen Umfanges dieser Studie nicht signifikant. Die Zahl der

Studienteilnehmer war für die Untersuchung genetischer Einflussfaktoren sehr gering. Die SALIA- Studie wurde in dem Zeitraum von Mai 2009 bis Februar 2010 weitergeführt. Es wurden erneut Hautalterungsscore und Interview an über 400 Studienteilnehmerinnen erhoben. Zudem wurde bei jeder Probandin eine Speichelprobe für die DNA- Analyse entnommen. Mit der Weiterführung der Studie soll unter anderem die Stichprobe für die Untersuchung der Assoziation genetischer Polymorphismen vergrößert und damit die Rahmenbedingung für eine Evaluation der gefundenen Einflüsse geschaffen werden, um eine echte Replikation der Studie zu ermöglichen.

## 6. Literaturverzeichnis

Abdel-Malek Z, Swope V, Collins C, Boissy R, Zhao H et al. (1993) Contribution of melanogenic proteins to the heterogeneous pigmentation of human melanocytes. *J Cell Sci* 106 ( Pt 4):1323-31.

Abdel-Malek Z, Swope VB, Suzuki I, Akcali C, Harriger MD et al. (1995) Mitogenic and melanogenic stimulation of normal human melanocytes by melanotropic peptides. *Proc Nat Acad Sci USA* 92:1789-9

Abdel-Malek Z, Suzuki I, Tada A, Im S, Akcali C. (1999) The melanocortin- 1 receptor and human pigmentation. *Ann N Y Acad Sci* 885: 117-33

Abdel- Malek ZA, Knittel J, Kadekaro AL (2008) The melanocortin 1 receptor and the UV response of human melanocytes- a shift in paradigm. *Photochem Photobiol* 84: 501-508

Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM et al. (1000 Genomes Project Consortium) (2012) An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 491(7422):56-65

Akahane T, Akahane M, Shah A, Connor CM, Thorgeirsson UP (2004) TIMP-1 inhibits microvascular endothelial cell migration by MMP- dependent and MMP-independent mechanisms. *Exp Cell Res* 301:158-167

Alaluf S, Heath A, Carter N et al. (2001) 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

Alaluf S, Atkins D, Barrett K, Blount M, Carter N, Heath A. (2005) The impact of epidermal melanin on objective measurements of human skin color. *Pigment Cell Res* 15(2):119–26

Alaluf K, Katz SI, Goldsmith LA (2007) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Seventh Edition: Two Volumes (Dermatology in General Medicine (Fitzpatrick))*. Mcgraw-Hill Professional, New York

Bastiaens M, ter Huurne J, Gruis N et al. (2001) The melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene. *Hum Mol Genet* 10:1701–8

Bastiaens MT, ter Huurne JA, Kielich C, Gruis NA, Westendorp RG, Vermeer BJ, et al. (2006) Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am J Hum Genet* 68(4):884–94

Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S et al. (2008) Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin

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

Beaumont KA, Shekar SN, Newton RA et al. (2007) Receptor function, dominant negative activity and phenotype correlations for MC1R variant alleles. *Hum Mol Genet* 16:2249–60

Bech-Thomsen N. (1997). Physiology of skin pigmentation: recent results. in Altmeyer, P., Hoffmann, K., Stücker, M.(Eds). *Skin Cancer and UV-Radiation*. Springer Verlag Heidelberg, New York, Tokyo, 158-63

Beitner H. (1988). Immediate pigment-darkening reaction. *Photodermatol* 5 (2), 96-100

Benninghoff A, Drenckhahn D (2004) *Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen, Band 2*, Urban& Fischer Verlag/ Elsevier

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

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

Bernstein EF, Brown DB, Urbach F et al. (1995) Ultraviolet radiation activates the human elastin promoter in transgenic mice: a novel in vivo and in vitro model of cutaneous photoaging. *J Invest Dermatol* 105(2):269-73

Bernstein EF, Chen YQ, Kopp JB et al. (1996) Long-term sun exposure alters the collagen of the papillary dermis. Comparison of sun-protected and photoaged skin

by northern analysis, immunohistochemical staining, and confocal laser scanning microscopy. *J Am Acad Dermatol* 34(2 Pt 1):209-18

Bernstein EF, Uitto J. (1996) The effect of photodamage on dermal extracellular matrix. *Clin Dermatol* 14(2):143-51

Bertaux B, Hornebeck W, Eisen AZ, Dubertret L (1991) Growth stimulation of human keratinocytes by tissue inhibitor of metalloproteinases. *J Invest Dermatol* 97:679-685

Bivens MM, Bhosle M, Balkrishnan R, Camacho FT, Feldman SR et al. (2006) Nonmelanoma skin cancer: is the incidence really increasing among patients younger than 40? A reexamination using 25 years of U.S. outpatient data. *Dermatol Surg* 32: 1473-1479

Black, G., Matzinger, E., Gange, W. (1985). Lack of photoprotection against UVB induced erythema by immediate pigmentation induced by 382 nm radiation. *J Invest Dermatol* 85, 448-9

Bock KW (1994) Aryl hydrocarbon or dioxin receptor: biologic and toxic responses. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 125:1-42

Box NF, Wyeth JR, O'Gorman LE et al. (1997) Characterization of melanocyte stimulating hormone receptor variant alleles in twins with red hair. *Hum Mol Genet* 6:1891-7

Box NF, Wyeth JR, Mayne CJ, O'Gorman LE, Martin NG, Sturm RA (1998) Complete sequence and polymorphism study of the human TYRP1 gene encoding tyrosinase-related protein 1. *Mamm. Genome* 9 (1): 50-3

Box NF, Duffy DL, Irving RE et al.(2001) Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 116:224-9

Braun-Falco O, Wolff H (2005) *Dermatologie und Venerologie*. Auflage 5. Springer-Verlag, Berlin

Brookes AJ (1999) The essence of SNPs. *Gene* 234(2):177-86.

Burchill SA, Virden R, Thody AJ (1989) Regulation of tyrosinase synthesis and its progressing in the hair follicular melanocytes during eumelanogenesis and pheomelanogenesis. *J Invest Dermatol* 93:236-40

Burchill SA, Ito S, Thody AJ (1993) Effects of melanocyte-stimulating hormone on tyrosinase expression and melanin synthesis in hair follicular melanocytes of the mouse. *J Endocrinol* 137: 189-95

Busca R, Ballotti R (2000) Cyclic AMP a key messenger in the regulation of skin pigmentation. *Pigment Cell Res* 2000; 13:60-9

Charbonnier AS, Kohrgruber N, Kriehuber E, Stingl G et al. (1999) Macrophage inflammatory protein 3 $\alpha$  is involved in the constitutive trafficking of epidermal langerhans cells. *J Exp Med* 190(12):1755-68

Chatzinasiou F, Lill CM, Kypreou K, Stefanaki I et al. (2011) Comprehensive field synopsis and systematic meta-analyses of genetic association studies in cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 103(16):1227-35

Chesler L, Golde DW, Bersch N, Johnson MD (1995) Metalloproteinase inhibition and erythroid potentiation are independent activities of tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *Blood* 86 (12): 4506-4515

Chhajlani V (1996) Distribution of cDNA for melanocortin receptor subtypes in human tissues. *Biochem Mol Biol Int* 38:73-80

Dalton TP, Puga A, Shertzer HG (2002) Induction of cellular oxidative stress by aryl hydrocarbon receptor activation. *Chem Biol Interact* 141(1-2):77-95

Daniell HW (1971) Smoker's Wrinkles. A study in the epidemiology of 'crow's feet'. *Ann Intern Med*, 75:873-80

De Leeuw SM, Smit NP, Van Veldhoven M, Pennings EM et al. (2001) Melanin content of cultured human melanocytes and UV-induced cytotoxicity. *J Photochem Photobiol* 61:106

Dieu MC, Vanbervliet B, Vicari A, Bridon JM et al. (1998) Selective recruitment of immature and mature dendritic cells by distinct chemokines expressed in different anatomic sites. *J Exp Med* 188(2):373-86

Dong KK, Damaghi N, Picart SD et al. (2008) UV-induced DNA damage initiates release of MMP-1 in human skin. *Exp Dermatol* 17(12):1037-44

Duffy DL, Box NF, Chen W et al. (2004) Interactive effects of MC1R and OCA2 on melanoma risk phenotypes. *Hum Mol Genet* 13:447-61

Elfakir A, Latreille J, Ezzedine K et al. (2008) Melanocortin 1 receptor variants and severity of facial skin photoaging in French Caucasian women. IID Meeting, Kyoto, Japan

Elfakir A, Ezzedine K, Latreille J, et al. (2009) Functional MC1R- gene variants are associated with increased risk for severe photoaging of facial skin, *J Invest Dermatol.* 130(4):1107-15

Ernster VL, Grady D, Miike R (1995). Facial wrinkling in men and women, by smoking status. *Am J Public Health* 85: 78-82

Esser C, Bargon I, Weighardt H et al. (2013) Functions of the aryl hydrocarbon receptor in the skin. *Semin Immunopathol.* 2013 Nov;35(6):677-91

Finlayson GR, Sams WM Jr, Smith JG Jr et al. (1966) Erythema ab igne: a histopathological study. *J Invest Dermatol* 46(1):104-8.

Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC et al. (1997) Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med* 337:1419-24

Fisher GJ, Choi HC, Bata-Csorgo Z et al. (2001) Ultraviolet irradiation increases matrix metalloproteinases-8 protein in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 117:219-26

Fisher GJ, Kang S, Varani J et al. (2002) Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 138:1462- 1470

Fitzpatrick TB (1988) The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 124:869–71

Fritsch P (2004) *Dermatologie und Venerologie – Grundlagen, Klinik, Atlas.* Auflage 2. Springer-Verlag, Berlin

Fritsche E, Schäfer C, Calles C, Bernsmann T, Bernshausen T et al. (2007) Lightening up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104(21):8851-6

Fu XR, Zhang C, Chen CY et al. (2012) Expression and significance of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase in non-melanoma skin cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 34(5):369-73

Gambichler T., Sauermann K, Altintas M. A., Paech, V et al. (2004) Effects of repeated sunbed exposures on human skin. In vivo measurements with confocal microscopy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 20,27-32

Garcia-Borron JC, Sanchez-Laorden BL, Jimenez- Cervantes C (2005) Melanocortin-1 receptor structure and functional regulation. *Pigment Cell Res* 18:393–410

Gehring U, Heinrich J, Krämer U et al (2006) Long-term exposure to ambient air pollution and cardiopulmonary mortality in women. *Epidemiology* 17(5):545-51

Gerber B, Mathys P, Moser M et al (2002). Ultraviolet emission spectra of sunbeds. *Photochem Photobiol* 76:664-8

Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM (1995) The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. *J Clin Invest.* 95(5):2281-90

Gilchrest BA, Szabo G, Flynn E et al. (1983) Chronologic and actinically induced aging in human facial skin. *J Invest Dermatol* 80: 815

Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC et al. (1999) The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* 340: 1341-8

Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP (1997) Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol* 74(2): 111-122

Guedez L, Mansoor A, Birkedal-Hansen B et al. (2001) Tissue inhibitor of metalloproteinases 1 regulation of interleukin-10 in B-cell differentiation and lymphomagenesis. *Blood* 97(6):1796-802

Guinot C, Malvy DJM, Ambroisine L et al (2002) Relative contribution of intrinsic vs extrinsic factors to skin aging as determined by a validated skin aging score. *Arch Dermatol* 138:1454-60

Ha T, Javedan H, Waterston K, Naysmith L, Rees JL (2003) The relationship between constitutive pigmentation and sensitivity to ultraviolet radiation induced erythema is dose-dependent. *Pigment Cell Res* 16(5):477–9

Haarmann-Stemmann T, Abel J, Fritsche E, Krutmann J. (2012) The AhR-Nrf2 pathway in keratinocytes: on the road to chemoprevention? *J Invest Dermatol.* 132(1):7-9

Hankinson O (1995) The aryl hydrocarbon receptor complex. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 35:307-40

Harman D (1956) Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 11: 298-300

Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, et al. (2011) Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy* 66(9):1216-1223

Hayakawa T, Yamashita K, Tanzawa K, Uchijima E, Iwata K (1992) Growth promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases- 1 (TIMP-1) for a wide range of cells. A possible new growth factor in serum. *FEBS.* 298(1):29-32

He D, Sun J, Zhu X, Nian S, Liu J, et al. (2011) Compound K Increases Type I Procollagen Level and Decreases Matrix Metalloproteinase-1 Activity and Level in Ultraviolet-A-irradiated Fibroblasts. *J Formos Med Assoc* 110 (3): 153-60

Healy E, Flannagan N, Ray A, Todd C, Jackson IJ, et al. (2000) Melanocortin-1-receptor gene and sun sensitivity in individuals without red hair. *Lancet*, 355(9209):1072–3

Healy E (2004) Melanocortin 1 receptor variants, pigmentation, and skin cancer susceptibility. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 20:283–8, 2004

Hölzle E (2003) *Photodermatosen und Lichtreaktionen der Haut*, Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart, 15-56

Hornebeck W (2004) Down-regulation of tissue inhibitor of matrix metalloprotease-1 (TIMP-1) in aged human skin contributes to matrix degradation and impaired cell growth and survival." *Pathol. Biol* 51 (10): 569–73

Hung WT, Lambert GH, Huang PW, Patterson DG Jr et al. (2013) Genetic susceptibility to dioxin-like chemicals' induction of cytochrome P4501A2 in the human adult linked to specific AhRR polymorphism. *Chemosphere* 90(9):2358-64

Hunt G, Kyne S, Wakamatsu K, Ito S (1995) Nle4DPhe7 Alpha-melanocyte-stimulating hormone increases the eumelanin: phaeimelanin ratio in cultured human melanocytes. *J Invest Dermatol* 104: 83-5

Irwin, C., Barnes, A., Veres, D., Kaidbey, K. (1993). An ultraviolet radiation action spectrum for immediate pigment darkening. *Photochem Photobiol* 57 (3), 504-7

Iwata M, Corn T, Iwata S et al. (1990) The relationship between tyrosinase activity and skin colour in human foreskin. *J Invest Dermatol* 95:9-15

Jakob A (1827) Observations respecting an ulcer of peculiar character, which attacks the eye-lids and other parts of the face. *Dublin Hosp Rep* 4. 232-239 56

Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, et al. (2012) Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 67(1):91-8

Jones FI, Ramachandran S, Lear Jet al. (1999) The melanocyte stimulating hormone receptor polymorphism: association of the V92M and A294H alleles with basal cell carcinoma. *Clin Chim Acta* 282(1-2):125-34

Jux B, Kadow S, Luecke S, Rannug A, Krutmann J, Esser C (2011) The aryl hydrocarbon receptor mediates UVB radiation-induced skin tanning. *J Invest Dermatol* 131(1):203-10

Kennedy C, ter Huurne J, Berkhout M, Gruis N, et al. (2001) Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants are associated with an increased risk for cutaneous melanoma which is largely independent of skin type and hair color. *J Invest Dermatol* 117(2):294–300

Kim MS, Kim YK, Cho KH et al. (2006) Regulation of type I procollagen and MMP-1 expression after single or repeated exposure to infrared radiation in human skin. *Mech Ageing Dev* 127(12):875-82

Kligman AM (1969) Early destructive effect of sunlight on human skin. *JAMA* 210:2377-80

Kligman LH (1982) Intensification of ultraviolet-induced dermal damage by infrared radiation. *Arch Dermatol Res* 272:220-38

Kligman LH, Kligman AM (1986) Photoaging. In: Fitzpatrick TB (ed). *Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill Co, New York

Kligman A, Kligman L (1999) Photoageing. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. (Freeberg IM, Eisen AZ, K W, Austen F, Goldsmith LA, Katz SI eds) McGraw-Hill: New York, 1717–23

Kobayashi T, Vieira WD, Potterf B (1995) Modulation of melanogenic protein expression during the switch from eu- to pheomelanogenesis. *J Cell Sci* 108 (Pt 6):2301-9

Kobayashi T, Hearing VJ (2007) Direct interaction of tyrosinase with Tyrp1 to form heterodimeric complexes in vivo. In: *J. Cell. Sci.* 120, Nr. Pt 24, S. 4261–8

Kohen R (1999) Skin antioxidants: their role in aging and in oxidative stress--new approaches for their evaluation. *Biomed Pharmacother* 53(4):181-92

Kosiniak-Kamysz A, Pośpiech E, Wojas-Pelc A, Marcińska M, Branicki W (2012) Potential association of single nucleotide polymorphisms in pigmentation genes with the development of basal cell carcinoma. *J Dermatol.* 39(8):693-8

Kostyuk VA, Potapovich AI, Lulli D, Stancato A et al. (2013) Modulation of human keratinocyte responses to solar UV by plant polyphenols as a basis for chemoprevention of non-melanoma skin cancers. *Curr Med Chem* 20(7):869-79.

Krompecher E (1900) Der drüsenartige Oberflächenkrebs (Ca epitheliale adenoides). *Beitr Path Anat* 28: 141

Krutmann J, Diepgen T (2003) Hautalterung – Grundlagen, Prävention, Therapie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg

Kurban RS, Bhawan J (1990) Histologic changes in skin associated with aging. *J Dermatol Surg Oncol* 16(10):908-14

Latreille J, Ezzedine K, Elfakir A et al. (2009) MC1R gene polymorphism affects skin color and phenotypic features related to sun sensitivity in a population of French adult women. *Photochem Photobiol.* 2009 Nov- Dec;85(6):1451-8

Lee JH, An HT, Chung JH et al. (2002) Acute effects of UVB radiation on the proliferation and differentiation of keratinocytes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 18(5), 253-61

Levine RL, Stadtman ER (2001) Oxidative modification of protein during ageing. *Exp Gerontol* 36: 1495- 1502

Liboutet M, Portela M, Delestaing G et al. (2006) MC1R and PTCH gene polymorphism in French patients with basal cell carcinomas. *J Invest Dermatol* 126:1510–7

Lichter MD, Karagas MR, Mott LA et al. (2000) Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol* 136: 1007- 1011

Lober CW, Fenske NA. (1990) Photoaging and the skin: Its clinical differentiation and meaning. *Geriatrics*, 45: 36-42

Löffler G; Petrides PE.; Heinrich PC. (Hrsg.). (2007) *Biochemie und Pathobiochemie*, Springer- Verlag, Berlin. 8. Auflage

Lowe, N.J., Meyers, D.P., Wieder, J.M., Luftman, D et al. (1995). Low doses of repetitive ultraviolet A induce morphologic changes in human skin. *J Invest Dermatol* 105, 739-43

Luecke S, Backlund M, Jux B, Esser C, Krutmann J, Rannug A (2011) The aryl hydrocarbon receptor (AHR), a novel regulator of human melanogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res* 23(6):828-33

Lüllmann-Rauch R (2006) *Taschenlehrbuch Histologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2. Auflage, 519- 537

Ma W, Wlaschek M, Tantcheva-Poór et al. (2001) Chronological ageing and photoageing of the fibroblasts and the dermal connective tissue. *CI Exp Dermatol* 26,292-599

Maeda K, Yokokawa Y, Hatao M et al. (1997) Comparision of melanogenesis in human black and light brown melanocytes. *J Dermatol Sci* 14:199-206

Matichard E, Verpillat P, Meziani R, Gerard B, Descamps V, Legroux E, et al. (2004) Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants may increase the risk of melanoma in France independently of clinical risk factors and UV exposure. *J Med Genet* 41(2):e13

Meirowski E, Behr G (1948) Some aspects of the physiology and pathology of cornification. *J Invest Dermatol* 10(5):343-61

Miescher G (1930) Das Problem des Lichtschutzes und der Lichtgewöhnung. *Strahlentherapie* 35:403-443

Motokawa T, Kato T, Hashimoto Y, Katagiri T (2007) Effect of Val92Met and Arg163Gln variants of the MC1R gene on freckles and solar lentigines in Japanese. *Pigment Cell Res* 20 (2):140-3

Nagashima H, Hanada K, Hashimoto I. (1999) Correlation of skin phototype with facial wrinkle formation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 15:2-6

Nan H, Kraft P, Hunter DJ, Han J (2009) Genetic variants in pigmentation genes, pigmentary phenotypes, and risk of skin cancer in Caucasians. *Int J Cancer* 125(4):909-17

Nebert DW, Puga A, Vasiliou V (1993) Role of the Ah receptor and the dioxin-inducible [Ah] gene battery in toxicity, cancer, and signal transduction. *Ann N Y Acad Sci* 685:624-40

Newton RA, Cook AL, Roberts DW, Leonard JH, Sturm RA. (2007) Post-transcriptional regulation of melanin biosynthetic enzymes by cAMP and resveratrol in human melanocytes. *J Invest Dermatol* 244:2216-27

Nie M, Blankenship AL, Giesy JP (2001) Interactions between aryl hydrocarbon receptor (AhR) and hypoxia signaling pathways. *Environ. Toxicol. Pharmacol* 10(1-2):17-27

Ono Y, Torii K, Fritsche E, Shintani Y, Nishida E et al. (2013) Role of the aryl hydrocarbon receptor in tobacco smoke extract-induced matrix metalloproteinase-1 expression. *Exp Dermatol* 22(5):349-53

Pearse, A.D., Gaskell, S.A., Marks, R. (1987). Epidermal changes in human skin following irradiation with either UVB or UVA. *J Invest Dermatol* 88 (1), 83-7

Phillips TJ, Salman SM, Rogers GS (1991) Nonhealing leg ulcers: an manifestation of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 25: 47-49

Poljšak B, Dahmane R (2012) Free radicals and extrinsic skin aging. *Dermatol Res Pract* 2012:135206

Pontén F, Berg C, Ahmadian A et al. (1997) Molecular pathology in basal cell cancer with p53 as a genetic marker. *Oncogene* 15(9):1059-67

Porges SB, Haidbey KH, Grove GL (1988) Quantification of visible light-induced melanogenesis in human skin, *Photodermatol* 5(5):197-200

Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJ et al. (2006) Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol* 55:1–19

Price ER, Horstmann MA, Wells AG, Weilbaecher KN, Takemoto CM et al. (1998) Alpha-melanocyte-stimulating hormone signaling regulates expression of microphthalmia, a gene deficient in Waardenburg syndrome. *J Biol Chem*; 273:33042-7

Reenstra WR, Yaar M, Gilchrist BA (1996) Aging affects epidermal growth factor receptor phosphorylation and traffic kinetics. *Exp Cell Res* 227(2):252-5

Rees JL (2003) Genetics of hair and skin color. *Annu Rev Genet* 37:67–90

Rexbye H, Peterson I, Johansens M (2006) Influence of environmental factors on facial ageing. *Age Ageing* 35:110-15

Rodenas JM, Delgado-Rodriguez M, Herranz MT et al. (1996) Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. *Cancer Causes Control* 7: 275-83

Rutter JL, Mitchell TI, Buttice G et al. (1998) A single nucleotide polymorphism in the Matrix Metalloproteinase-1 Promoter creates an Ets binding site and augments transcription. *Cancer Research*, 58:5321-5325

Ryu B, Moriarty WF, Stine MJ, Deluca A, Kim DS, Meeker AK, et al. (2011) Global Analysis of BRAF(V600E) Target Genes in Human Melanocytes Identifies Matrix Metalloproteinase-1 as a Critical Mediator of Melanoma Growth. *J Invest Dermatol* 131(7): 1579–1583

Safe S, Krishnan V (1995) Cellular and molecular biology of aryl hydrocarbon (Ah) receptor-mediated gene expression. *Arch Toxicol Suppl* 17:99-115

Safe S, Wang F, Porter W, Duan R, McDougal A (1998) Ah receptor agonists as endocrine disruptors: antiestrogenic activity and mechanisms. *Toxicol Lett* 102-103:343-7

Safe S (2001) Molecular biology of the Ah receptor and its role in carcinogenesis. *Toxicol Lett* 120(1-3):1-7

Sakai C, Ollmann M, Kobayashi T, Abdel-Malek Z et al. (1997) Modulation of murine melanocyte function in vitro by agouti signal protein. *EMBO J* 16(12): 3544-52

Sander CS, Chang H, Salzmann S et al. (2002) Photoaging is associated with protein oxidation in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 118:618-25

Sarangarajan R, Boissy RE (2001) Tyrp1 and oculocutaneous albinism type 3". *Pigment Cell Res* 14 (6): 437–44

Sastre J, Pallardó FV, Viña J (2003) The role of mitochondrial oxidative stress in aging. *Free Radic Biol Med.* 2003 Jul 1;35(1):1-8

Scharffetter-Kochanek K, Wlaschek M, Brenneisen P, Schauen M, Blaudschun R, Wenk J (1997) UV-induced reactive oxygen species in photocarcinogenesis and photoaging. *Biol Chem* 378(11):1247-57

Schieke S, Stege H, Kürten V, Grether- Beck S, Sies H, Krutmann J (2002) Infrared A radiation– induced matrixmetalloproteinase- 1 expression is mediated through ERK 1/ 2 activation in human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 119: 1323-1329

Schikowski T, Ranft U, Sugiri D et al. (2010) Decline in air pollution and change in prevalence in respiratory symptoms and chronic obstructive pulmonary disease in elderly women. *Respir Res.* 11:113. doi: 10.1186/1465-9921-11-113

Schulze HJ. (1985) Use of autoradiography. Studies of cell kinetics in normal and psoriatic epidermis as an aid in decision making in therapeutic management. *Z Hautkr.* 60(1-2):57-62, 65-6

Scott MC, Wakamatsu K, Ito S, Kadokaro AL, Kobayashi N, Groden J, et al. (2002) Human melanocortin 1 receptor variants, receptor function and melanocyte response to UV radiation. *J Cell Sci* 115(Pt11):2349–55

Sellers A, Murphy G, Meikle MC, Reynolds JJ (1979) Rabbit bone collagenase inhibitor blocks the activity of other neutral metalloproteinases. *Biochem Biophys Res Commun* 87(2): 581-587

Severi G, Giles GG, Robertson C et al. (2000) Mortality from cutaneous melanoma: evidence for contrasting trends between populations. *Br J Cancer.* 82(11):1887-91

Smith AG, Box NF, Marks LH, Chen W, Smit DJ, Wyeth JR, et al. (2001) The human melanocortin-1 receptor locus: analysis of transcription unit, locus polymorphism and haplotype evolution. *Gene* 281(1–2):81–94

Stanulis-Praeger BM, Gilcrest BA. (1986) Growth factor responsiveness declines during adulthood for human skin-derived cells. *Mech Ageing Dev* 35(2):185-98.

Stern RS (1999) The mysteries of geographic variability in nonmelanoma skin cancer incidence. *Arch Dermatol* 135: 843–844

Stingl G, Maurer D, Hauser C et al. (1999) 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

Sturm RA, Duffy DL, Box NF, Chen W, Smit DJ, Brown DL, et al. (2003) The role of melanocortin-1 receptor polymorphism in skin cancer risk phenotypes. *Pigment Cell Res* 16(3):266–72

Sturm RA, Duffy DL, Box NF, Newton RA, Shepherd AG, Chen W, et al. (2003) Genetic association and cellular function of MC1R variant alleles in human pigmentation. *Ann N Y Acad Sci* 994:348–58

Suzuki I, Cone RD, Im S et al. (1996) Binding of melanotropic hormones to the melanocortin receptor MC1R on human melanocytes stimulates proliferation and melanogenesis. *Endocrinology* 137 (5): 1627-33

Suzuki I, Tada A, Ollmann MM et al. (1997) Agouti signaling protein inhibits melanogenesis and the response of human melanocytes to alpha-melanotropin. *J Invest Dermatol* 108(6):838-42

Sybert VP, Dale BA, Holbrook KA (1985) Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyaline granules. *J Invest Dermatol* 84(3):191-4

Thody AJ, Higgins EM, Wakamatsu K, Ito S, Burchill SA, Marks JM (1991) Pheomelanin as well as eumelanin is present in human epidermis. *J Invest Dermatol* 97(2):340–4

Tigges J, Weighardt H, Wolff S, Götz C, Förster I et al. (2013) Aryl hydrocarbon receptor repressor (AhRR) function revisited: repression of CYP1 activity in human skin fibroblasts is not related to AhRR expression. *J Invest Dermatol* 133(1):87-96

Tobin D, Quinn AG, Ito S et al. (1994) The presence of tyrosinase and related proteins in human epidermis and their relationship to melanin type. *Pigment Cell Res* 7:204-09

Uitto J. (2008) The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. *J Drugs Dermatol* 7(2 Suppl):s12-6

Urbach F (1999) The cumulative effects of ultraviolet radiation on the skin: photocarcinogenesis. In: Hawk JLM, editor. *Photodermatology*. London: Arnold. p. 89–111

Valverde P, Healy E, Jackson I et al. (1995) Variants of the melanocystimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet* 11:328–30

Valverde P, Healy E, Sikkink S et al. (1996) The Asp84Glu variant of the melanocortin 1 receptor (MC1R) is associated with melanoma. *Hum Mol Genet* 5:1663–6

van der Leun JC (1988) Ozone depletion and skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 1 (4):493-4

Verstappen J, Von der Hoff JW (2006) Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs): their biological functions and involvement in oral disease. *J Dent Res* 85(12): 1074-1084

Vierkötter A, Ranft U, Krämer U et al. (2009) The SCINEXA: a novel, validated score to simultaneously assess and differentiate between intrinsic and extrinsic skin ageing. *J Dermatol Sci* 53: 207-11

Vierkötter A (2009) Molekular- epidemiologische Untersuchung ethnischer Unterschiede in umweltinduzierten Hautalterungsprozessen von deutschen und japanischen Frauen. Inaugural- Dissertation der Mathematischen-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Matsui M, Krämer U, et al. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol*. 2010;130:2719–26

Wakamatsu K, Kavanagh R, Kadokaro AL et al. (2006) Diversity of pigmentation in cultured human melanocytes is due to differences in the type as well as quantity of melanin. *Pigment Cell Res* 19(2):154-62

- Wang XY, Bi ZG. (2006) UVB-irradiated human keratinocytes and interleukin-1alpha indirectly increase MAP kinase/AP-1 activation and MMP-1 production in UVA-irradiated dermal fibroblasts. *Chin Med J (Engl)*. 119(10):827-31
- Wang H, Jing Y, Zheng J, Wang M. et al. (2010) Expression of MMP-9 and TIMP-1 in nasopharyngeal carcinoma and its signification at Xi'an and Shenzhen. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 24(7):296-8
- Wang LE, Huang YJ, Yin M et al. (2011) Promoter polymorphisms in matrix metalloproteinase 1 and risk of cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 47 (1): 107- 15
- Weber SU, Han N, Packer L (2001) Ozone: An emerging oxidative stressor to skin. *Curr Probl Dermatol* 29: 52-61
- West MD, Pereira- Smith OM, Smith JR (1989) Replicative senescence of human skin fibroblasts correlates with a loss of regulation and overexpression of collagenase activity. *Exp Cell Res* 184: 138-47
- Whitlock JP Jr, Okino ST, Dong L, Ko HP, Clarke-Katzenberg R, Ma Q, Li H (1996) Cytochromes P450 5: induction of cytochrome P4501A1: a model for analyzing mammalian gene transcription. *FASEB J* 10(8):809-18
- Woessner JF (1991) Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J* 5:2145-2154
- Wong CS, Strange RC, Lear JT (2003) Basal cell carcinoma. *BMJ* 327:794–8
- Wong TH, Rees JL (2005) The relation between melanocortin 1 receptor (MC1R) variation and the generation of phenotypic diversity in the cutaneous response to ultraviolet radiation. *Peptides* 26:1965–71
- Yokose U, Hachiya A, Sriwiriyanont P et al. (2012) The Endogenous Protease Inhibitor TIMP-1 Mediates Protection and Recovery from Cutaneous Photodamage. *J Invest Dermatol* 132(12):2800-9
- Xu X, Thornwall M, Lundin LG, Chhajlani V et al. (1999) Val92Met variant of the melanocyte stimulating hormone receptor gene. *Nat Genet* 14:384
- Yaar M. (1995) Molecular mechanisms of skin aging. *Adv Dermatol* 10: 63-75
- Yaar M, Gilchrist B (1998) Aging versus photoaging: postulated mechanisms and effectors. *J Investig Dermatol Symp Proc* 3:47-51

Yaar M, Gilchrest BA (1999) Aging of skin. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al., eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 5th edn, Vol. 1. New York: McGraw-Hill, 1697-706

Yaar M, Gilchrest BA (2001) Ageing and photoageing of keratinocytes and melanocytes. *CI Exp Dermatol* 26: 583-591

Yaar M, Eller MS, Gilchrest BA (2002) Fifty years of skin aging. *J Investig Dermatol Symp Proc* 7: 51-8

Yaar M, Gilchrest BA (2007) Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol* 157:874–87

Ye S, Dhillon S, Turner SJ et al (2001) Invasiveness of cutaneous malignant melanoma is influenced by matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism. *Cancer Res* 61:1296-98

Yi YC, Chen MK, Chen LY et al. (2009) Genetic polymorphism of the tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is associated with an increased risk of endometrial cancer. *Clin Chim Acta* 409(1-2):127-31

Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ (2003) Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic. Biol. Med.* 33 (3): 337–49

## 7. Anhang

## 7.1 Interview SALIA- Studie

CORE MODUL A: SOZIODEMOGRAPHIE											
<b>A 1</b>	Untersuchungsdatum (TT.MM.JJJJ)		<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; border: 1px solid black; text-align: center;"> _ _ _ </td> <td style="width: 25%; border: 1px solid black; text-align: center;"> _ _ _ </td> <td style="width: 25%; border: 1px solid black; text-align: center;"> _ _ _ </td> <td style="width: 25%; border: 1px solid black; text-align: center;"> _ _ _ </td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none; text-align: center;">T T</td> <td style="border: none; text-align: center;">M M</td> <td style="border: none; text-align: center;">J J J J</td> </tr> </table>	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _		T T	M M	J J J J
_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _								
	T T	M M	J J J J								
<b>A 2</b>	Uhrzeit-Interviewbeginn (Std. Min.)		<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"></td> <td style="width: 25%; border: 1px solid black; text-align: center;"> _ _ _ </td> <td style="width: 25%; border: 1px solid black; text-align: center;"> _ _ _ </td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Min.</td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none; text-align: center;">Std.</td> </tr> </table>		_ _ _	_ _ _	Min.		Std.		
	_ _ _	_ _ _									
Min.		Std.									
<b>A 3</b>	Untersuchungszentrum		_ _ _								
<b>A 4</b>	Untersuchernummer		_ _ _								
<i>Ich möchte Ihnen zunächst einige Fragen zu Ihrer Person stellen.</i>											
<b>A 5</b>	Wann sind Sie geboren? (TT.MM.JJJJ)		<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; border: 1px solid black; text-align: center;"> _ _ _ </td> <td style="width: 25%; border: 1px solid black; text-align: center;"> _ _ _ </td> <td style="width: 25%; border: 1px solid black; text-align: center;"> _ _ _ </td> <td style="width: 25%; border: 1px solid black; text-align: center;"> _ _ _ </td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none; text-align: center;">T T</td> <td style="border: none; text-align: center;">M M</td> <td style="border: none; text-align: center;">J J J J</td> </tr> </table>	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _		T T	M M	J J J J
_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _								
	T T	M M	J J J J								
<b>A 6</b>	Welchen Familienstand haben Sie?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	Verheiratet Ledig Geschieden Verwitwet								
<b>A 7</b>	Welche Volkszugehörigkeit (Abstammung) haben bzw. hatten Ihre vier Großeltern? z.B. Deutsche, Österreicher, Italiener, Serbe, Kroate, Türke <b>INT:</b> Damit ist nicht die Staatsangehörigkeit gemeint!		A. Vater Ihres Vaters: B. Mutter Ihres Vaters: C. Vater Ihrer Mutter: D. Mutter Ihrer Mutter:								

<b>A 8</b>	<p>Leben Sie mit einem Ehepartner bzw. einem Partner zusammen, gemeint ist ein gemeinsamer Haushalt?</p> <p><b>INT:</b> Haushalt meint hier die Vorstellung, dass alle Haushaltsmitglieder ihre Einkommen in eine gemeinsame Kasse zahlen, aus der dann bestimmte Ausgaben gemeinsam bestritten werden (z.B. Miete, Grundnahrungsmittel, Strom).</p>	<input type="checkbox"/> 1  <input type="checkbox"/> 2	<p>Ja</p> <p>Nein</p>	
<b>A 9</b>	<p>Wie viele Personen leben ständig in Ihrem Haushalt, Sie selbst eingerechnet?</p>		<p> _ _  Personen</p>	
<b>A 10</b>	<p>Haben Sie schon einmal in einem anderen Land als Deutschland gelebt?</p>	<input type="checkbox"/> 1  <input type="checkbox"/> 2	<p>Ja</p> <p>Nein</p>	<b>1</b>
<b>A 11</b>	<p>In welchen Ländern haben Sie außer Deutschland gelebt und für wie lange?</p> <p><b>INT:</b> Bei mehr als drei Ländern Extrablätter (s.u.) verwenden</p>		<p>Im Land:</p> <p>von  _ _  .  _ _ _ _  M M J J J J</p> <p>bis  _ _  .  _ _ _ _  M M J J J J</p> <p>Im Land:</p> <p>von  _ _  .  _ _ _ _  M M J J J J</p> <p>bis  _ _  .  _ _ _ _  M M J J J J</p> <p>Im Land:</p> <p>von  _ _  .  _ _ _ _  M M J J J J</p> <p>bis  _ _  .  _ _ _ _  M M J J J J</p>	

CORE MODUL B: BERUFSBIOGRAPHIE						
<b>B 1</b>	Üben Sie oder haben Sie früher einen Beruf oder eine selbstständige Tätigkeit ausgeübt?	<input type="checkbox"/> 1	Ja	<input type="checkbox"/> 2	Nein	<b>B 1.1</b>  <b>Mod. C</b>
<b>B 1.1</b>	In welchem Jahr sind Sie in Rente / Pension gegangen oder haben mit der selbstständigen Tätigkeit aufgehört?	<input type="checkbox"/> 1	Ich bin immer noch selbstständig tätig Im Jahr <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			

Nennen Sie uns bitte im Folgenden alle Berufe, die Sie länger als 1 Jahr ausgeübt haben in chronologischer Weise.

Des Weiteren interessiert, ob Sie am Arbeitsplatz Tabakrauch ausgesetzt waren.

**INT:** Bei mehr als drei Berufen, bitte Extrablätter verwenden!

von (Jahr) bis (Jahr)	Beruf (Freitext)  Branche (Freitext)	Haben Sie dabei folgende Tätigkeiten ausgeübt?	Waren Sie dabei Tabakrauch durch eine andere Person ausgesetzt?	Falls Tabakrauch belastet	
				Wie viele Jahre waren Sie Tabakrauch ausgesetzt?	Haben Sie selbst an Ihrem Arbeitsplatz geraucht?
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>  <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	1. Beruf  _____  ISCO <input type="text"/> <input type="text"/>  Branche  _____  ISIC <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Reinigen  <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Schleifen  <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Löten  <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> andere  Andere, welche?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Ja  <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Nein	<input type="text"/> <input type="text"/> Jahre	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Ja  <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Nein

<b>CORE MODUL C: WOHNBIOGRAPHIE</b>					
<i>Bitte geben Sie nur die Wohnorte an, an denen Sie ab 1975 mindestens 2 Jahre gelebt haben.</i>					
von (Jahr) bis (Jahr)	Wohnort	Gab oder gibt es an diesem Wohnort Industrie mit Rauch oder Gas in der Luft?	Wie weit lag diese Wohnung (Luftlinie) von einer verkehrsreichen Straße (Berufs-/Durchgangsverkehr) entfernt?	Wurde in der Wohnung zum Kochen oder Heizen (Einzel- od. Etagenheizung) folgendes genutzt?  (Mehrfachnennung möglich)	Wurde in dieser Wohnung von einer anderen Person geraucht?
_____ _____	1. Wohnort	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Ja <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Nein	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> < 10 m <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> 11 bis 50 m <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> 51 bis 150 m <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> mehr als 150 m	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Gas/ Kohle/ Holz/ Öl <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Elektrizität	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Ja <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Nein  <i>Wenn ja, wie viele Jahre wurde geraucht?</i>  _____ Jahre
_____ _____	2. Wohnort	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Ja <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Nein	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> < 10 m <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> 11 bis 50 m <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> 51 bis 150 m <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> mehr als 150 m	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Gas/ Kohle/ Holz/ Öl <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Elektrizität	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Ja <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Nein  <i>Wenn ja, wie viele Jahre wurde geraucht?</i>  _____ Jahre
_____ _____	3. Wohnort	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Ja <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Nein	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> < 10 m <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> 11 bis 50 m <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> 51 bis 150 m <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> mehr als 150 m	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Gas/ Kohle/ Holz/ Öl <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Elektrizität	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Ja <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Nein  <i>Wenn ja, wie viele Jahre wurde geraucht?</i>  _____ Jahre





CORE MODUL E: FRAGEN ZUR GESUNDHEIT			
<b>E 1</b>	Wie würden Sie Ihre gegenwärtige körperliche Verfassung einschätzen?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	sehr gut gut weniger gut schlecht
<b>E 2</b>	Wie schätzen Sie Ihre Gesundheit im Vergleich zu anderen Frauen Ihres Alters ein?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	besser schlechter genauso
<b>E 3</b>	Hat ein Arzt bei Ihnen jemals eine der folgenden Krankheiten diagnostiziert?		
<b>E 3.1</b>	Bronchialasthma?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Ja Nein Ich weiß nicht
<b>E 3.2</b>	Chronische Bronchitis?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Ja Nein Ich weiß nicht
<b>E 3.3</b>	Heuschnupfen?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Ja Nein Ich weiß nicht
<b>E 3.4</b>	Atopisches Ekzem/ Neurodermitis?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Ja Nein Ich weiß nicht

<b>E 3.5</b>	Chronische obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Ja Nein Ich weiß nicht	
<b>E 3.6</b>	Reumatische Erkrankungen?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Ja Nein Ich weiß nicht	
<b>E 3.7</b>	Bluthochdruck?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Ja Nein Ich weiß nicht	
<b>E 3.8</b>	Erhöhte Blutfette (Cholesterine)?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Ja Nein Ich weiß nicht	
<b>E 3.9</b>	Chronische Darmerkrankung?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Ja Nein Ich weiß nicht	
<b>E 3.10</b>	Zuckerkrankheit (Diabetes)?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Ja Nein Ich weiß nicht	<b>E3.10.1</b>  <b>E 3.11</b>  <b>E 3.11</b>
<b>E 3.10.1</b>	Geben Sie bitte das Jahr an, in dem die Zuckererkrankung festgestellt wurde.  <b>INT:</b> Wenn Proband sein Alter angibt, das damalige Alter eintragen. Wenn der Zeitpunkt unbekannt ist, dann Jahr 9999 kodieren.		Jahr  _ _ _ _   bzw. damaliges Alter  _ _	

<b>E</b> <b>3.10.2</b>	Wie werden Sie behandelt? <b>INT:</b> Nur eine Angabe! Denken Sie auch an gespritztes Insulin und Insulinpumpen!	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> <input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	Nur mit Tabletten Nur mit Insulin Mit Insulin und Tabletten Nur diätetisch Keine Behandlung	
<b>E 3.11</b>	Haben Sie ein Jahr oder länger an Eisenmangel bzw. einer Anämie gelitten?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	<b>E</b> <b>3.11.1</b> <b>E 3.12</b>
<b>E</b> <b>3.11.1</b>	Wenn ja, wann wurde dies zuletzt festgestellt?		zuletzt im Jahr  _ _ _ _	
<b>E</b> <b>3.11.2</b>	Wenn ja, wurde dies behandelt? (letzte Anämie)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	
<b>E 3.12</b>	Osteoporose?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Ja Nein Ich weiß nicht	
<b>E 3.13</b>	Depressionen?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Ja, jemals Nein, niemals Ich weiß nicht	
<b>E 3.14</b>	Hatten Sie schon einmal einen von einem Arzt festgestellten Herzinfarkt?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Ja Nein Ich weiß nicht	<b>E</b> <b>3.14.1</b> <b>E 3.15</b> <b>E 3.15</b>
<b>E</b> <b>3.14.1</b>	Wie viele Herzinfarkte hatten Sie und in welchem Jahr war der letzte Herzinfarkt?		Anzahl  _ _ _  Jahr  _ _ _ _	

<b>E 3.15</b>	Hatten Sie schon einmal einen von einem Arzt festgestellten Schlaganfall (Gehirnschlag)?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Ja Nein Ich weiß nicht	<b>E 3.15.1</b>  <b>E 3.16</b>  <b>E 3.16</b>
<b>E 3.15.1</b>	Geben Sie bitte das Jahr an, in dem der letzte Schlaganfall aufgetreten ist.  <b>INT:</b> Wenn Proband sein Alter angibt, das damalige Alter eintragen. Wenn der Zeitpunkt unbekannt ist, dann Jahr 9999 kodieren.		Jahr <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>  bzw. damaliges Alter <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
<b>E 3.16</b>	Ist bei Ihnen jemals eine Krebserkrankung (ausgenommen Hautkrebs) festgestellt worden?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Ja Nein Ich weiß nicht	<b>E 3.16.1</b>  <b>E 4</b>  <b>E 4</b>
<b>E 3.16.1</b>	Geben Sie bitte das Jahr an, in dem eine Krebserkrankung erstmals festgestellt wurde.  <b>INT:</b> Wenn Proband sein Alter angibt, das damalige Alter eintragen. Wenn der Zeitpunkt unbekannt ist, dann Jahr 9999 kodieren.		Jahr <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>  bzw. damaliges Alter <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

<b>E 3.16.2</b>	Um welche Krebserkrankung handelt es sich hierbei?			ICD-10 Code  _ _ _ _ _ _ _
<b>E 3.16.3</b>	Falls weitere Krebserkrankungen aufgetreten sind, wann war dies zuletzt und welcher Krebs war dies? <b>INT:</b> nur letzte Krebserkrankung			zuletzt im Jahr  _ _ _ _ _ _ _  ICD-10 Code  _ _ _ _ _ _ _
<b>E 3.16.4</b>	Sind Sie jemals mit Bestrahlung behandelt worden und wann war das zuletzt?	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	Ja, Nein	zuletzt im Jahr  _ _ _ _ _ _ _
<b>E 3.16.5</b>	Sind Sie mit Chemotherapie behandelt worden und wann war das zuletzt?	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> <sup>3</sup>	Ja, Nein Weiß nicht	zuletzt im Jahr  _ _ _ _ _ _ _
<b>E 4</b>	Leiden Sie an akut auftretenden starken Rückenschmerzen?	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	Ja Nein	
<b>E 5</b>	Haben Sie in den letzten Jahren mehr als 4 cm an Größe verloren?	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	Ja Nein	
<b>E 6</b>	Hatten Sie nach dem 40. Lebensjahr einen Knochenbruch aus geringfügigem Anlass oder bei einem leichten Sturz?	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	Ja Nein	
<b>E 7</b>	Wurden Sie schon einmal wegen einer Herzmuskelschwäche behandelt (stationär oder ambulant)?	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	Ja Nein	
<b>E 8</b>	Hatten Sie schon einmal „Wasser in der Lunge“ oder „Wasser in den Beinen“?	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	Ja Nein	
<b>E 9</b>	Hatten Sie schon einmal störendes Herzrasen ohne erkennbare Ursache?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> <sup>2</sup>	Ja Nein	

CORE MODUL F: RAUCHEN				
<b>F 1</b>	Haben Sie jemals Zigaretten geraucht?	<input type="checkbox"/> 1	Nie geraucht	<b>G 1</b>  <b>F 1.2</b>  <b>F 1.2</b>
		<input type="checkbox"/> 2	Exraucher	
		<input type="checkbox"/> 3	aktueller Raucher	
<b>F 1.2</b>	Wie viele Zigaretten rauchen Sie bzw. haben Sie durchschnittlich pro Tag geraucht?		Anzahl:  _ _	
<b>F 1.3</b>	Wie alt waren Sie, als Sie mit dem Zigarettenrauchen begonnen haben?		Alter in Jahren  _ _	_
<b>F 1.4</b>	Haben Sie zwischenzeitlich mal mit dem Rauchen aufgehört, z.B. bei Schwangerschaften?	<input type="checkbox"/> 1  <input type="checkbox"/> 2	Ja  Nein	<b>F 1.4.1</b>  <b>F 2</b>
<b>F 1.4.1</b>	Für wie viele Monate oder Jahre haben Sie insgesamt bis zum jetzigen Zeitpunkt zwischendurch das Rauchen eingestellt?  INT: Phasen addieren		Monate  _ _   Oder  Jahre  _ _	

<b>F 2</b>	Wann haben Sie mit dem Rauchen aufgehört?	<input type="checkbox"/> 1	Vor weniger als 1 Monat	
		<input type="checkbox"/> 2	Vor 1-3 Monaten	
		<input type="checkbox"/> 3	Vor 4-6 Monaten	
		<input type="checkbox"/> 4	Vor 7-12 Monaten	
		<input type="checkbox"/> 5	Vor mehr als einem Jahr, nämlich:	
			im Alter von	
			_ _	
			bzw. im Jahr	
			_ _ _ _	

Nun möchten wir Sie zu Ihrer Familie und zu Erkrankungen in der Familie befragen.

**CORE MODUL G: FAMILIENANAMNESE**

**G 1** Hat oder hatte Ihr leiblicher Vater eine der folgenden Krankheiten?  
 Wenn ja: Ist die Krankheit erstmals vor dem 60. Lebensjahr aufgetreten oder später?

	<u>Krankheit aufgetreten?</u>			<u>Wann erstmals aufgetreten?</u>	
	Ich weiß Ja nicht	Nein	Ich weiß nicht	vor dem Alter von 60	im Alter von 60 oder später
Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Hohen Blutdruck (Hypertonie)	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Herzinfarkt	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Schlaganfall	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Allergien	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Demenz	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Krebskrankheit	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

Welche: \_\_\_\_\_ ICD 10 Code

**G 2** Lebt Ihr Vater noch?

<input type="checkbox"/>	Ja
<input type="checkbox"/> 1	Nein
<input type="checkbox"/> 2	Ich weiß nicht
<input type="checkbox"/> 3	

**G 3** Wie alt war Ihr Vater, als er starb?

**INT:** Wenn Alter des Vaters nicht bekannt, dann Notiz anlegen.

Alter in Jahren

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

<b>G 4</b>	Hat oder hatte Ihre leibliche Mutter eine der folgenden Krankheiten?					
	Wenn ja: Ist die Krankheit erstmals vor dem 60. Lebensjahr aufgetreten oder später?					
	<b><u>Krankheit aufgetreten? Wann erstmals aufgetreten?</u></b>					
		Ich weiß Ja nicht	Nein	Ich weiß nicht	vor dem Alter von 60	im Alter von 60 oder später
	Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
	Hohen Blutdruck (Hypertonie)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
	Herzinfarkt	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
	Schlaganfall	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
	Allergien	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
	Osteoporose	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
Demenz	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	
Krebskrankheit	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	
Welche: _____ ICD 10 Code						
_ _ _ _ _						
<b>G 5</b>	Lebt Ihre Mutter noch?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Ja			
		<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Nein			
		<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Ich weiß nicht			
<b>G 6</b>	Wie alt war Ihre Mutter, als sie starb?					
	<b>INT:</b> Wenn Alter der Mutter nicht bekannt, dann Notiz anlegen!					
	Alter in Jahren	_ _ _ _				

CORE MODUL H: FRAUENFRAGEN			
<b>H 1</b>	<p>Wie oft waren Sie schwanger?</p> <p><b>INT:</b> Bei gegenwärtig Schwangeren ausschließlich der derzeitigen Schwangerschaft.</p> <p>Keine Schwangerschaften Angabe=0.</p>		<p>Anzahl der Schwangerschaften</p> <p>□□□</p>
<b>H 1.1</b>	<p>Wie viele Kinder haben Sie geboren, einschließlich totgeborener Kinder?</p> <p><b>INT:</b> Definition Totgeburt: Geburt einer toten Leibesfrucht nach einer Schwangerschaft von mindestens 28 Wochen (bzw. mind. 7 Monaten).</p>		<p>Anzahl der Geburten</p> <p>□</p>
<b>H 1.2</b>	<p>In welchem Jahr war die Geburt Ihres letzten Kindes? Denken Sie dabei auch an ein totgeborenes Kind.</p>		<p>im Jahr</p> <p>□□□□</p>
<b>H 2</b>	<p>In welchem Alter hatten Sie die erste Regelblutung (Menarche)?</p>		<p>Alter in Jahren</p> <p>□□</p>
<b>H 3</b>	<p>Wie alt waren Sie, als Sie zum letzten Mal Ihre Regelblutung hatten?</p> <p>Diese Frage bezieht sich auf die letzte Regelblutung vor Eintritt der Menopause bzw. vor Beginn der Einnahme von Hormonersatzpräparaten.</p>		<p>Damaliges Alter</p> <p>□□□</p>

<b>H 4</b>	<p>Haben Sie jemals hormonale Verhütungsmittel (Kontrazeptiva) eingenommen?</p> <p><b>INT:</b> Diese Frage bezieht sich nur auf Verhütungsmittel nicht auf sonstige Hormonpräparate für Frauen.</p>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<p>Ja</p> <p>Nein</p>	<p><b>H 4.1</b></p> <p><b>H 5</b></p>
<b>H 4.1</b>	<p>Wie viele Monate bzw. Jahre haben Sie hormonale Verhütungsmittel angewandt?</p> <p><b>INT:</b> Nur Dauer der tatsächlichen Einnahme erfragen! Angabe erfolgt in Monaten (nur bis zu 12 Monaten) oder Jahren. Wenn &gt; 1 Jahr auf ganze Jahre auf- bzw. abrunden. Wenn verschiedene Präparate genommen wurden, Dauer aller Präparate aufsummieren.</p>		<p>Anzahl der Monate  _ _ </p> <p>bzw.</p> <p>Anzahl der Jahre  _ _ </p>	
<b>H 5</b>	<p>Haben Sie jemals Hormonersatzpräparate eingenommen?</p> <p>Gemeint sind Östrogene oder Gestagene, d.h. Hormonersatzpräparate speziell für Frauen außer der Antibabypille z.B. in Form von Tabletten, Salben, Pflaster oder Spritzen</p>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<p>Ja</p> <p>Nein</p> <p>Ich weiß nicht</p>	<p><b>H 5.1</b></p> <p><b>H 6</b></p>
<b>H 5.1</b>	<p>Wie alt waren Sie, als Sie zum ersten Mal diese Hormonersatzpräparate eingenommen bzw. verwendet haben?</p>		<p>Damaliges Alter</p> <p> _ _ </p>	

<b>H 5.2</b>	Wie viele Monate bzw. Jahre haben Sie diese Hormonersatzpräparate insgesamt eingenommen?  <b>INT:</b> Nur die Dauer der Einnahme ausfüllen; nicht den Zeitraum. Nur <b>eine</b> Angabe ausfüllen. Wenn >1 Jahr, auf ganze Jahre ab- bzw. aufrunden.		Anzahl der Monate  _ _ _   bzw.  Anzahl der Jahre  _ _ _	
<b>H 5.3</b>	Nehmen Sie zurzeit Hormonersatzpräparate ein?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	
<b>H 6</b>	Wurde bei Ihnen die Gebärmutter entfernt?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	<b>H 6.1</b> <b>H 7</b>
<b>H 6.1</b>	In welchem Jahr wurde der Eingriff durchgeführt?		im Jahr  _ _ _	
<b>H 7</b>	Wurde bei Ihnen schon einmal ein operativer Eingriff an den Eierstöcken vorgenommen?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	<b>H 7.1</b> <b>I 1</b>
<b>H 7.1</b>	Wenn ja, wurden Ihnen dabei einer oder beide Eierstöcke entfernt?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Ja, einer Ja, beide Nein	
<b>H 7.2</b>	In welchem Jahr wurde der Eingriff durchgeführt?		im Jahr  _ _ _   wie viele  _ _ _	

Wir möchten Sie jetzt noch zu allergischen Symptomen und Erkrankungen etwas genauer befragen.

### MODUL I: HAUT UND ATEMWEGSERKRANKUNGEN

<b>I 1</b>	Hatten Sie irgendwann einmal einen juckenden Hautausschlag, der stärker oder schwächer über mindestens 6 Monate auftrat?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	<b>I 1.1</b> <b>I 2</b>
<b>I 1.1</b>	Trat dieser juckende Hautausschlag auch in den letzten 12 Monaten bei Ihnen auf?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	
<b>I 1.2</b>	In welchem Alter trat dieser Hautausschlag zum ersten Mal auf?		Alter  _ _	
<b>I 2</b>	Hatten Sie irgendwann einmal Neurodermitis (atopisches / endogenes Ekzem)?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	<b>I 2.1</b> <b>I 3</b>
<b>I 2.1</b>	Wie alt waren Sie als das die Neurodermitis/ das atopische Ekzem zum ersten Mal auftrat?		Anzahl Jahre	_
<b>I 2.2</b>	Wie viele Jahre besteht/bestand die Neurodermitis/ das atopische Ekzem?		Anzahl Jahre	_
<b>I 3</b>	Hatten Sie irgendwann einmal eine Sonnenallergie?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	
<b>I 4</b>	Hatten Sie irgendwann einmal Heuschnupfen?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	<b>I 4.1</b> <b>I 5</b>
<b>I 4.1</b>	Wie viele Jahre besteht/bestand der Heuschnupfen?		Anzahl Jahre	_

<b>I 4.2</b>	Wie alt waren Sie, als der Heuschnupfen das erste Mal auftrat?		Damaliges Alter		
<b>I 5</b>	Hatten Sie jemals in den letzten 12 Monaten ein pfeifendes oder brummendes Geräusch in Ihrem Brustkorb?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein		<b>I 5.1</b> <b>I 6</b>
<b>I 5.1</b>	Hatten Sie diese Pfeifen oder Brummen, wenn Sie nicht erkältet waren?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein		
<b>I 5.2</b>	Sind Sie irgendwann in den letzten 12 Monaten wegen eines Hustenanfalls aufgewacht?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein		
<b>I 6</b>	Hatten Sie irgendwann einmal Bronchialasthma?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein		<b>I 6.1</b> <b>I 7</b>
<b>I 6.1</b>	Wie viele Jahre besteht/bestand das Bronchialasthma?		Anzahl Jahre		
<b>I 6.2</b>	Wie alt waren Sie, als das Bronchialasthma zum ersten Mal auftrat?		Anzahl Jahre		
<b>I 6.3</b>	Haben Sie heute noch Bronchialasthma?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein		
<b>I 7</b>	Wie oft waren Sie im Laufe der letzten 12 Monate erkältet?		Anzahl Male		
<b>I 8</b>	Husten Sie gewöhnlich morgens, gleich nach dem Aufstehen, oder sonst im Laufe des Tages?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein		<b>I 8.1</b> <b>I 9</b>
<b>I 8.1</b>	Haben Sie bei diesem Husten Auswurf?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein		
<b>I 8.2</b>	Besteht dieser Husten während eines Jahres insgesamt länger als 3 Monate?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein		

<p><b>I 8.3</b></p>	<p>Leiden Sie unter diesem Husten schon länger als 2 Jahre?</p>	<p><input type="checkbox"/><sub>1</sub> <input type="checkbox"/><sub>2</sub></p>	<p>Ja Nein</p>																																																																																				
<p><b>I 19</b></p>	<p>Wurden bei Ihren leiblichen Familienangehörigen (Ihren Eltern, Geschwistern, Kindern) jemals von einem Arzt die folgenden Erkrankungen oder Auffälligkeiten festgestellt?</p> <p>Asthma</p> <p>Heuschnupfen, allergischer Dauerschnupfen</p> <p>Neurodermitis/atopisches Ekzem</p> <p>Nahrungsmittelallergie</p>	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3"><u>Vater</u></th> <th colspan="3"><u>Mutter</u></th> <th colspan="3"><u>Geschwister</u></th> <th colspan="2"><u>Ki</u></th> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">Ich weiß</td> <td colspan="3">Ich weiß</td> <td colspan="3">Ich weiß</td> <td>Ja</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Ja</td> <td>Nein</td> <td>nicht</td> <td>Ja</td> <td>Nein</td> <td>nicht</td> <td>Ja</td> <td>Nein</td> <td>nicht</td> <td>Ja</td> <td>N</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Asthma</td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>2</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>3</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>2</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>3</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>2</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>3</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Heuschnupfen, allergischer Dauerschnupfen</td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>2</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>3</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>2</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>3</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>2</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>3</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Neurodermitis/atopisches Ekzem</td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>2</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>3</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>2</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>3</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>2</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>3</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nahrungsmittelallergie</td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>2</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>3</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>2</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>3</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>2</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>3</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		<u>Vater</u>			<u>Mutter</u>			<u>Geschwister</u>			<u>Ki</u>			Ich weiß			Ich weiß			Ich weiß			Ja	N		Ja	Nein	nicht	Ja	Nein	nicht	Ja	Nein	nicht	Ja	N	Asthma	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>		Heuschnupfen, allergischer Dauerschnupfen	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>		Neurodermitis/atopisches Ekzem	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>		Nahrungsmittelallergie	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>		
	<u>Vater</u>			<u>Mutter</u>			<u>Geschwister</u>			<u>Ki</u>																																																																													
	Ich weiß			Ich weiß			Ich weiß			Ja	N																																																																												
	Ja	Nein	nicht	Ja	Nein	nicht	Ja	Nein	nicht	Ja	N																																																																												
Asthma	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>																																																																													
Heuschnupfen, allergischer Dauerschnupfen	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>																																																																													
Neurodermitis/atopisches Ekzem	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>																																																																													
Nahrungsmittelallergie	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>																																																																													
<p><b>I 10</b></p>	<p>Werden in Ihrer Wohnung Tiere gehalten oder haben Sie außerhalb der Wohnung regelmäßigen (mindestens 1-mal pro Woche) Kontakt zu Tieren?</p>	<p><input type="checkbox"/><sub>1</sub> <input type="checkbox"/><sub>2</sub></p>	<p>Ja Nein</p>	<p><b>I 10.1</b> <b>I 11</b></p>																																																																																			
<p><b>I 10.1</b></p>	<p>Welche Tiere sind das? Bitte geben Sie auch an, seit wieviel Jahren Sie dieses Tier bzw. den Tierkontakt schon haben.</p> <p>Hund</p> <p>Katze</p> <p>Nagetiere (z.B. Meerschweinchen, Kaninchen, Hamster, Maus)</p> <p>INT: Wenn Zeitangabe unter 1 Jahr (z.B. „4 Wochen“), dann auf 1 Jahr aufrunden.</p>	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ja seit</th> <th>Nein</th> <th>Gehalten oder Kontakt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hund</td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>2</sub></td> <td>____ ____  Jahren</td> </tr> <tr> <td>Katze</td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>2</sub></td> <td>____ ____  Jahren</td> </tr> <tr> <td>Nagetiere (z.B. Meerschweinchen, Kaninchen, Hamster, Maus)</td> <td><input type="checkbox"/><sub>1</sub></td> <td><input type="checkbox"/><sub>2</sub></td> <td>____ ____  Jahren</td> </tr> </tbody> </table>		Ja seit	Nein	Gehalten oder Kontakt	Hund	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	____ ____  Jahren	Katze	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	____ ____  Jahren	Nagetiere (z.B. Meerschweinchen, Kaninchen, Hamster, Maus)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	____ ____  Jahren																																																																					
	Ja seit	Nein	Gehalten oder Kontakt																																																																																				
Hund	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	____ ____  Jahren																																																																																				
Katze	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	____ ____  Jahren																																																																																				
Nagetiere (z.B. Meerschweinchen, Kaninchen, Hamster, Maus)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	____ ____  Jahren																																																																																				

<b>I 11</b>	Wie viele Leberflecke / Muttermale haben Sie?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	1-10 11-50 51-100 >100	
<b>I 11.1</b>	Sind Ihre Leberflecke / Muttermale schon einmal von einem Hautarzt/Dermatologen kontrolliert worden?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	<b>I 11.2</b> <b>I 12</b>
<b>I 11.2</b>	Sind Ihnen aufgrund dieser Untersuchungen bereits Leberflecken / Muttermalen entfernt worden und wenn ja, wie viele insgesamt?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	Anzahl   <input type="text"/>
<b>I 12</b>	Sind oder waren Sie an Hautkrebs erkrankt?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	<b>I 12.1</b> <b>I 13</b>
<b>I 12.1</b>	Um welche Erkrankung handelt oder handelte es sich? (Mehrfachnennung möglich!)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Basaliom / Spinaliom (weißer Hautkrebs) Malignes Melanom (schwarzer Hautkrebs) weiß nicht	
<b>I 13</b>	Kommen in Ihrer Familie (Eltern, Geschwister, Kinder) Hautkrebserkrankungen vor?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	<b>I 13.1</b> <b>J 1</b>
<b>I 13.1</b>	Um welche Erkrankung handelt es sich in Ihrer Familie (Eltern, Geschwister, Kinder)? (Mehrfachnennung möglich!)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Basaliom / Spinaliom (weißer Hautkrebs) Malignes Melanom (schwarzer Hautkrebs) weiß nicht	

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Ernährung, körperliche Aktivitäten, Belastung durch die Umwelt und weitere Lebensgewohnheiten

### CORE MODUL J: FOOD FREQUENCY

**J 1** Wie häufig nehmen Sie die folgenden Nahrungsmittel zu sich?

	Fast täglich	Mehrmals in der Woche	Etwa einmal in der Woche	Mehrmals im Monat
Fleisch, Wurst (ohne Geflügel)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Geflügel	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Fisch	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Roher Fisch	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Kartoffeln	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Teigwaren (z.B. Nudeln)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Reis	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Sojabohnen	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Salat oder Gemüse, roh zubereitet	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Gemüse, gekocht	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Frisches Obst	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Schokolade, Pralinen	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Kuchen, Gebäck, Kekse	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Sonstige Süßwaren (Bonbons, u.ä.)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Salzige Knabbereien wie gesalzene Erdnüsse, Chips, etc.	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Weißbrot, Mischbrot, Toastbrot	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Vollkornbrot, Schwarzbrot, Knäckebrot	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Haferflocken, Müsli, Cornflakes	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Milch, Joghurt, Quark, Käse	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Eier	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Margarine (als Brotaufstrich)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Welche: _____				

	Fast täglich	Mehrmals in der Woche	Etwa einmal in der Woche	Mehrmals im Monat
Butter (als Brotaufstrich)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Diätlimonade, sonst. Diätgetränke	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Obstsäfte, Gemüsesäfte	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Sonstige Erfrischungsgetränke, (Limonaden, Cola-Getränke, etc.)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Mineralwasser	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Alkoholische Getränke (Bier, Wein)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Starke alkoholische Getränke (Schnaps)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>J 2</b> Wie viele Tassen Kaffee und wie viele Tassen schwarzen oder grünen Tee trinken Sie gewöhnlich am Tag?  <b>INT:</b> Angaben für 'normale' Tassen umrechnen! Wenn Proband keinen Kaffee oder Tee trinkt, 0 eingeben. Wenn nur 1 bis 2 Tassen pro Woche, dann auch 0 eingeben.	Anzahl Tassen Kaffee/Tag  _ _			
	Anzahl Tassen schwarzer Tee/Tag  _ _			
	Anzahl Tassen grüner Tee/Tag  _ _			
<b>J 2.1</b> Wie viele Jahre ernähren Sie sich in der angegebenen Weise?	Jahre			_ _
<b>J 3</b> Wenn Sie so zurückdenken (ab Ende Schulzeit), wie häufig haben Sie alkoholhaltige Getränke durchschnittlich getrunken?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Nie		<b>K 1</b>
	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Gelegentlich		<b>K 1</b>
	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Regelmäßig / (fast) täglich		<b>J 3.1</b>
	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	Trinkverhalten geändert		<b>J 3.2</b>
<b>J 3.1</b> Wie viel Bier, Wein/Sekt, Spirituosen haben Sie dann pro Tag getrunken? (Mehrfachnennung möglich)	Bier (in 0,3l Gläsern)  _ _			<b>K 1</b>
	Wein/Sekt (in 0,2l Gläsern)  _ _			
	Spirituosen (in 2cl Gläsern)  _ _			

<b>J 3.2</b>	In welchem Alter haben Sie Ihr Trinkverhalten geändert?		im Alter von  _ _	
<b>J 3.2.1</b>	In welcher Weise haben Sie Ihr Trinkverhalten geändert?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>  <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	ich habe früher regelmäßig / (fast) täglich getrunken, trinke jetzt aber nur noch gelegentlich oder gar nicht mehr  ich habe früher gar nicht oder nur gelegentlich getrunken, trinke jetzt aber regelmäßig / (fast) täglich	
<b>J 3.2.2</b>	Warum haben Sie Ihr Trinkverhalten geändert?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> <input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	geschmackliche Veränderung ärztliches Anraten persönliche Einstellung eigenes gesundheitliches Bedenken Anderes: _____	
<b>J 3.2.3</b>	Als Sie regelmäßig / (fast) täglich getrunken haben oder wenn Sie jetzt regelmäßig / (fast) täglich trinken, wie viel Bier/Wein/Sekt/Spirituosen trinken Sie oder haben Sie pro Tag getrunken? (Mehrfachnennung möglich)		Bier (in 0,3l Gläsern)  _ _  Wein/Sekt (in 0,2l Gläsern)  _ _  Spirituosen (in 2cl Gläsern)  _ _	

	Fast täglich	Mehrmals in der Woche	Etwa einmal in der Woche	Mehrmals im Monat
Butter (als Brotaufstrich)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Diätlimonade, sonst. Diätgetränke	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Obstsäfte, Gemüsesäfte	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Sonstige Erfrischungsgetränke, (Limonaden, Cola-Getränke, etc.)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Mineralwasser	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Alkoholische Getränke (Bier, Wein)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
Starke alkoholische Getränke (Schnaps)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
<b>J 2</b> Wie viele Tassen Kaffee und wie viele Tassen schwarzen oder grünen Tee trinken Sie gewöhnlich am Tag?  <b>INT:</b> Angaben für 'normale' Tassen umrechnen! Wenn Proband keinen Kaffee oder Tee trinkt, 0 eingeben. Wenn nur 1 bis 2 Tassen pro Woche, dann auch 0 eingeben.	Anzahl Tassen Kaffee/Tag  _ _			
	Anzahl Tassen schwarzer Tee/Tag  _ _			
	Anzahl Tassen grüner Tee/Tag  _ _			
<b>J 2.1</b> Wie viele Jahre ernähren Sie sich in der angegebenen Weise?	Jahre			_ _
<b>J 3</b> Wenn Sie so zurückdenken (ab Ende Schulzeit), wie häufig haben Sie alkoholhaltige Getränke durchschnittlich getrunken?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Nie		<b>K 1</b>
	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Gelegentlich		<b>K 1</b>
	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Regelmäßig / (fast) täglich		<b>J 3.1</b>
	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	Trinkverhalten geändert		<b>J 3.2</b>
<b>J 3.1</b> Wie viel Bier, Wein/Sekt, Spirituosen haben Sie dann pro Tag getrunken? (Mehrfachnennung möglich)	Bier (in 0,3l Gläsern)  _ _			<b>K 1</b>
	Wein/Sekt (in 0,2l Gläsern)  _ _			
	Spirituosen (in 2cl Gläsern)  _ _			

<b>J 3.2</b>	In welchem Alter haben Sie Ihr Trinkverhalten geändert?		im Alter von  _ _	
<b>J 3.2.1</b>	In welcher Weise haben Sie Ihr Trinkverhalten geändert?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>  <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	ich habe früher regelmäßig / (fast) täglich getrunken, trinke jetzt aber nur noch gelegentlich oder gar nicht mehr  ich habe früher gar nicht oder nur gelegentlich getrunken, trinke jetzt aber regelmäßig / (fast) täglich	
<b>J 3.2.2</b>	Warum haben Sie Ihr Trinkverhalten geändert?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> <input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	geschmackliche Veränderung ärztliches Anraten persönliche Einstellung eigenes gesundheitliches Bedenken Anderes: _____	
<b>J 3.2.3</b>	Als Sie regelmäßig / (fast) täglich getrunken haben oder wenn Sie jetzt regelmäßig / (fast) täglich trinken, wie viel Bier/Wein/Sekt/Spirituosen trinken Sie oder haben Sie pro Tag getrunken? (Mehrfachnennung möglich)		Bier (in 0,3l Gläsern)  _ _   Wein/Sekt (in 0,2l Gläsern)  _ _   Spirituosen (in 2cl Gläsern)  _ _	

CORE MODUL K: KÖRPERLICHE AKTIVITÄT			
<b>K 1</b>	Wie würden Sie Ihre tägliche Arbeit z.B. im Haushalt einstufen?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	Als schwere körperliche Arbeit Als mittelschwere körperliche Arbeit Als leichte körperliche Arbeit Keine nennenswerte körperliche Arbeit
<b>K 2</b>	Wie lange sind Sie darüber hinaus an Werktagen normalerweise zu Fuß oder mit dem Fahrrad unterwegs, wie z.B. Spaziergehen, Einkaufen?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	Mehr als eine Stunde Eine halbe bis zu einer Stunde Eine viertel- bis zu einer halben Stunde Weniger als eine Viertelstunde
<b>K 3</b>	Wie viele Stunden Sport treiben Sie pro Woche?		Anzahl Stunden <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>K 4</b>	Haben Sie in Ihrem Leben regelmäßig Sport getrieben? (mind. 1 x pro Woche)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein

MODUL L: SONNENEXPOSITION			
<b>L 1</b>	Wenn Sie sich ungeschützt - ohne Sonnenschutzcreme - der Sonne aussetzen, wird Ihre Haut dann	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	immer rot und nie braun überwiegend rot und etwas braun überwiegend braun und etwas rot nur braun und nie rot
<b>L 1.1</b>	Ihre Augenfarbe ist...	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> <input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	blau, blaugrün braun grün, grüngrau grau, graublau schwarz
<b>L 1.2</b>	Ihre natürliche Haarfarbe ist... <b>INT:</b> Wenn die Haarfarbe jetzt grau ist, dann ehemalige Haarfarbe angeben	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	blond braun schwarz rot, rotblond
<b>L 1.3</b>	Wie viele Sommersprossen haben Sie?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	1 bis 10 11 bis 50 > 50 keine
<b>L 2</b>	Haben Ihre Eltern darauf geachtet, dass Sie als Kind keinen Sonnenbrand bekamen?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein
<b>L 2.1</b>	An wie viele Sonnenbrände in Ihrer Kindheit - bis 16. Lebensjahr - können Sie sich erinnern? <b>INT:</b> Keine Sonnenbrände, dann Eingabe 0, weiter mit L3.		Anzahl <input type="text"/>

<b>L 2.2</b>	Bei wie vielen dieser Sonnenbrände kam es zur Blasenbildung?		Anzahl	_	
<b>L 3</b>	Können Sie sich an Sonnenbrände in der Jugend bzw. im jungen Erwachsenenalter von 16-25 Jahren erinnern?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein		<b>L 3.1</b> <b>L 4</b>
<b>L 3.1</b>	Wenn ja, an wie viele Sonnenbrände können Sie sich in der Jugend erinnern?		Anzahl	_	
<b>L 3.2</b>	Bei wie vielen dieser Sonnenbrände kam es zur Blasenbildung? <b>INT:</b> Keine Sonnenbrände mit Blasenbildung, dann Eingabe 0.		Anzahl	_ _	
<b>L 4</b>	Halten Sie sich in der Mittagszeit vorwiegend im Schatten auf? (12:00 Uhr bis 15:00 Uhr)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein		
<b>L 5</b>	Verwenden Sie Sonnenschutzcremes oder Kosmetika mit Lichtschutzfaktor?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein		<b>L 5.1</b> <b>L 6</b>
<b>L 5.1</b>	Wenn ja, seit welchem Alter verwenden Sie Sonnenschutzcremes mit Lichtschutzfaktor?		Alter	_	
<b>L 5.2</b>	Wie hoch ist der Lichtschutzfaktor, den Sie überwiegend verwenden?		Lichtschutzfaktor	_ _	

<b>L 5.3</b>	Bei welchen Gelegenheiten verwenden Sie diese Präparate?  (Mehrfachnennung möglich)  im Urlaub (nicht zu Hause)  zu Hause beim Sport (nicht Baden) im Freien  zu Hause beim Sonnen oder Baden  zu Hause bei Gartenarbeit  fast täglich		Ja      Nein  <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> kein Urlaub  <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> kein Sport im Freien  <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> kein Sonnen/Baden  <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> kein Garten  <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	
<b>L 6</b>	Wie viele Wochen verbringen Sie pro Jahr durchschnittlich in sonnenreichen Gegenden (z.B. im Urlaub)?		Anzahl Wochen pro Jahr <input type="text"/> <input type="text"/>	
<b>L 7</b>	Waren Sie in den letzten 6 Wochen in einem Urlaubsland mit hoher Sonneneinstrahlung?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	
<b>L 8</b>	Wie oft bekommen Sie einen Sonnenbrand im Jahr?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	Mehr als 1x im Jahr 1x im Jahr seltener ich bekomme keinen Sonnenbrand	<b>L 8.1</b>  <b>L 8.1</b>  <b>L 8.1</b>  <b>L 9</b>
<b>L 8.1</b>	Wie oft bekommen Sie einen Sonnenbrand mit Blasen im Jahr?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	Mehr als 1x im Jahr 1x im Jahr seltener nie	
<b>L 9</b>	Benutzen Sie regelmäßig sonstige Hautpflegemittel für das Gesicht?  <b>INT:</b> Sonstige bedeutet andere als Sonnenschutzcremes.	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	

<b>L 10</b>	Benutzen Sie regelmäßig sonstige Hautpflegemittel für den gesamten Körper? <b>INT:</b> Sonstige bedeutet andere als Sonnenschutzcremes.	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	
<b>L 11</b>	Besuchen Sie oder haben Sie Sonnenstudios besucht?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	<b>L 11.1</b> <b>L 12</b>
<b>L 11.1</b>	Wenn ja, in welchem Alter haben Sie angefangen Sonnenstudios zu besuchen?		Alter	_ .
<b>L 11.1.2</b>	Für wie viele Monate bzw. Jahre haben Sie Sonnenstudios besucht? <b>INT:</b> Bei Besuchen > 1 Jahr auf ganze Jahre auf- bzw. abrunden.		Anzahl der Monate  _ _  bzw. Anzahl der Jahre  _ _	
<b>L 11.1.3</b>	Wie oft benutzen Sie oder haben Sie diese Geräte durchschnittlich benutzt?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	mindestens 1x im Monat 6 bis 11x im Jahr selten, weniger als 6x im Jahr	
<b>L 11.1.4</b>	Welche Sonnenbank haben Sie hauptsächlich benutzt?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Sonnenbank mit der stärksten Bestrahlung Sonnenbank mit einer mittleren Bestrahlungsstärke Sonnenbank mit der geringsten Bestrahlungsstärke	
<b>L 12</b>	Werden oder wurden bei Ihnen UV-Strahlen im Zusammenhang mit einer medizinischen Therapie angewendet?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	
<b>L 13</b>	Werden oder wurden bei Ihnen Infrarot-Strahlen im Zusammenhang mit einer medizinischen Therapie angewendet?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein	

<b>MODUL M: UMWELTBELASTUNG INDOOR</b>			
<b>M 1</b>	In welcher Art von Haus wohnen Sie?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	Ein-oder Zweifamilienhaus, freistehend Ein-oder Zweifamilienhaus, nicht freistehend Mehrfamilienhaus (<5 Stockwerke) Hochhaus
<b>M 1.2</b>	Aus welcher Zeit stammt das Wohnhaus?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Vor 1945 1946-1980 Nach 1980
<b>M 1.3</b>	Wenn Sie in einer Wohnung wohnen, in welcher Etage liegt diese?		<input type="text"/>   <input type="text"/>   Stock
<b>M 2</b>	An welcher Straße wohnen Sie?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Spielstrasse oder Nebenstraße mit Tempo 30-Limit Nebenstrasse ohne Tempo 30-Limit Hauptstrasse
<b>M 2.1</b>	Wie würden Sie den Verkehr in der Straße, in der Sie wohnen beschreiben?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Anwohnerverkehr (in Wohngebieten) Durchgangsverkehr Berufsverkehr
<b>M 2.2</b>	Kommt es in den Hauptverkehrszeiten regelmäßig zu Staubildung in der Strasse, in der Sie wohnen?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein
<b>M 3</b>	Kommt es in den Hauptverkehrszeiten regelmäßig zu Staubildung in der nächsten verkehrsreichen Strasse?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja Nein

<b>M 4</b>	Befindet sich das Haus, in dem Sie wohnen in einer Straßenschlucht von mindestens 100 Metern Länge?  <b>INT:</b> Straßenschlucht meint: überwiegend geschlossene Häuserzeilen auf beiden Seiten der Straße; Querstraßen und einzelne Hauseingänge und Hofeinfahrten sind erlaubt	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>  <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	Ja  Nein	<b>M 5</b>
<b>M 4.1</b>	Wenn sich Ihr Haus nicht in einer solchen Straßenschlucht befindet, was trifft dann zu?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>  <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>  <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>  <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	Straßenschlucht von weniger als 100 Meter  Nur auf einer Straßenseite geschlossene Häuserzeile  Mindestens an einer Seite freistehende Häuser mit Garten  anderes	
<b>M 5</b>	Liegt der hauptsächlich genutzte Raum?  <b>INT:</b> Wenn der Raum zu zwei von den angegebenen Möglichkeiten gelegen ist, die lautere Lage wählen!	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>  <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>  <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>  <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	zur Hauptverkehrsstraße  zur Nebenstraße  zum Innenhof mit offener Bebauung  zum Innenhof mit geschlossener Bebauung	
<b>M 6</b>	Wie viel Ihrer Wohnfläche ist mit textilem Teppich/Teppichbodenbelag ausgestattet?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>  <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>  <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	Kein Teppich/Teppichbodenbelag  Weniger als die Hälfte der Wohnung  Mindestens die Hälfte der Wohnung	
<b>M 7</b>	Würden Sie Ihre Wohnung als feucht bezeichnen?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>  <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	ja  nein	
<b>M 8</b>	Gab oder gibt es Schimmel- oder Stockflecken in Ihrer Wohnung (außer auf Nahrungsmittel)?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>  <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	ja  nein	
<b>M 9</b>	Benutzen Sie einen Gasherd zum Kochen?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>  <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	ja  nein	

## 7.2 Photoreferenzskalen des Hautalterungsscores

### 7.2.1 Falten auf der Stirn



0



1



2



3



4

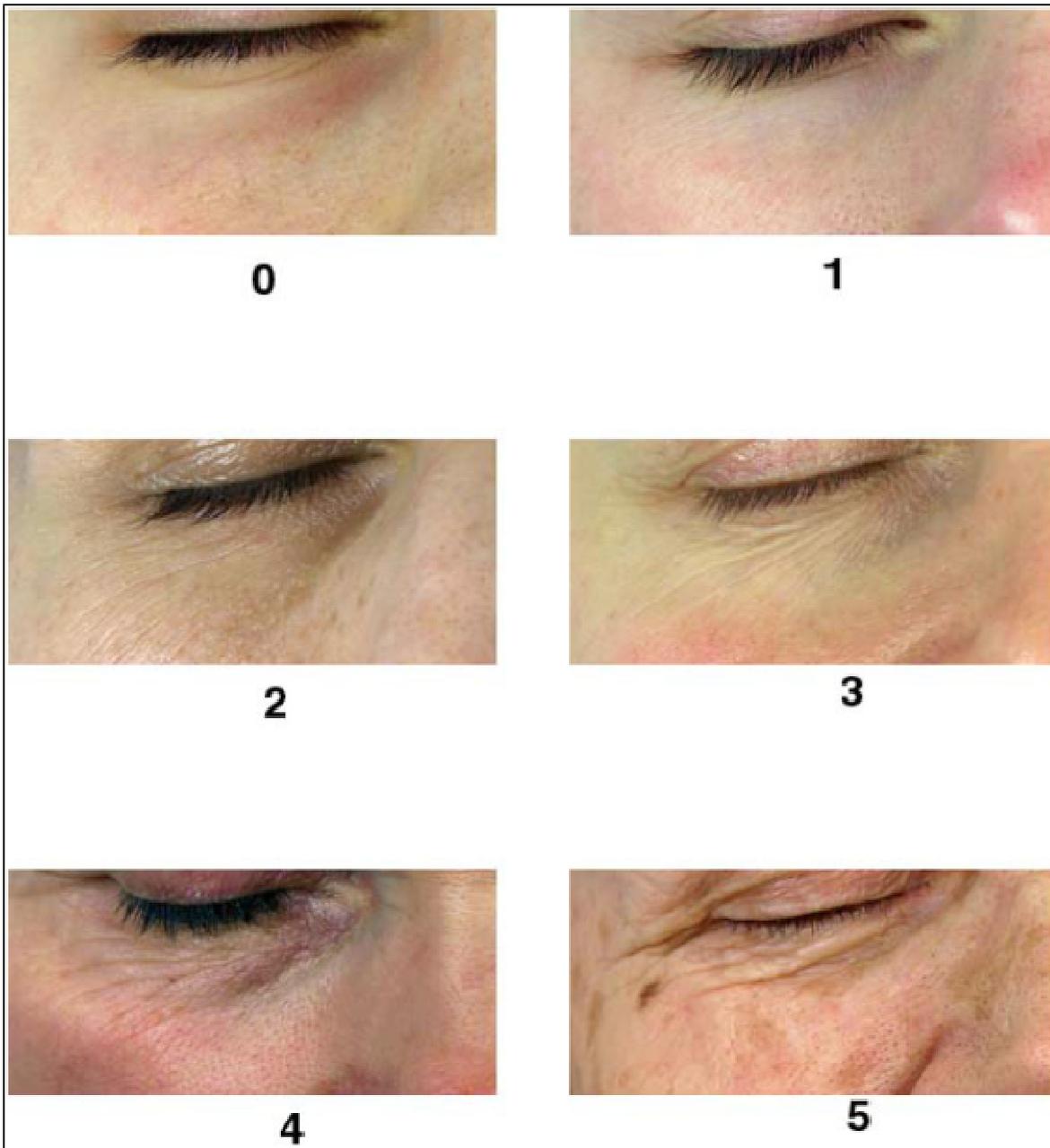


5

7.2.2 Falten in der Krähenfußzone



7.2.3 Falten unter den Augen



7.2.4 Nasolabialfalte



**0**

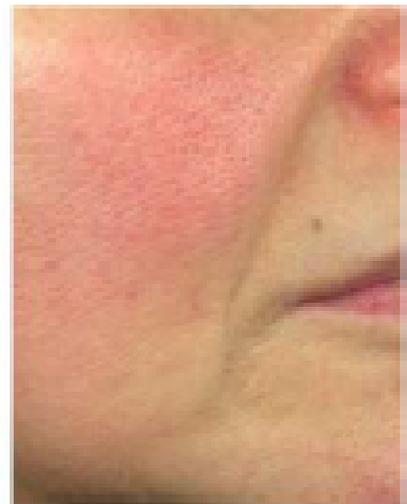
**sillon  
naso-génien**



**1**



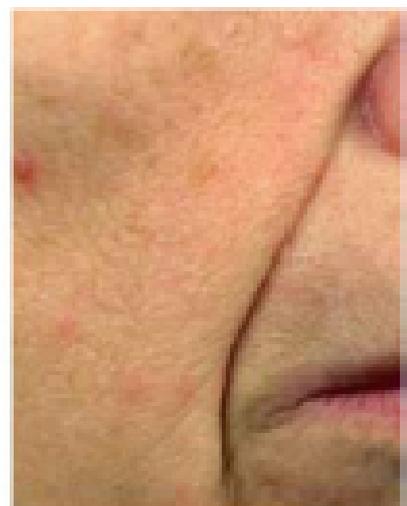
**2**



**3**



**4**



**5**

7.2.5 Falten auf der Oberlippe



0



1



2

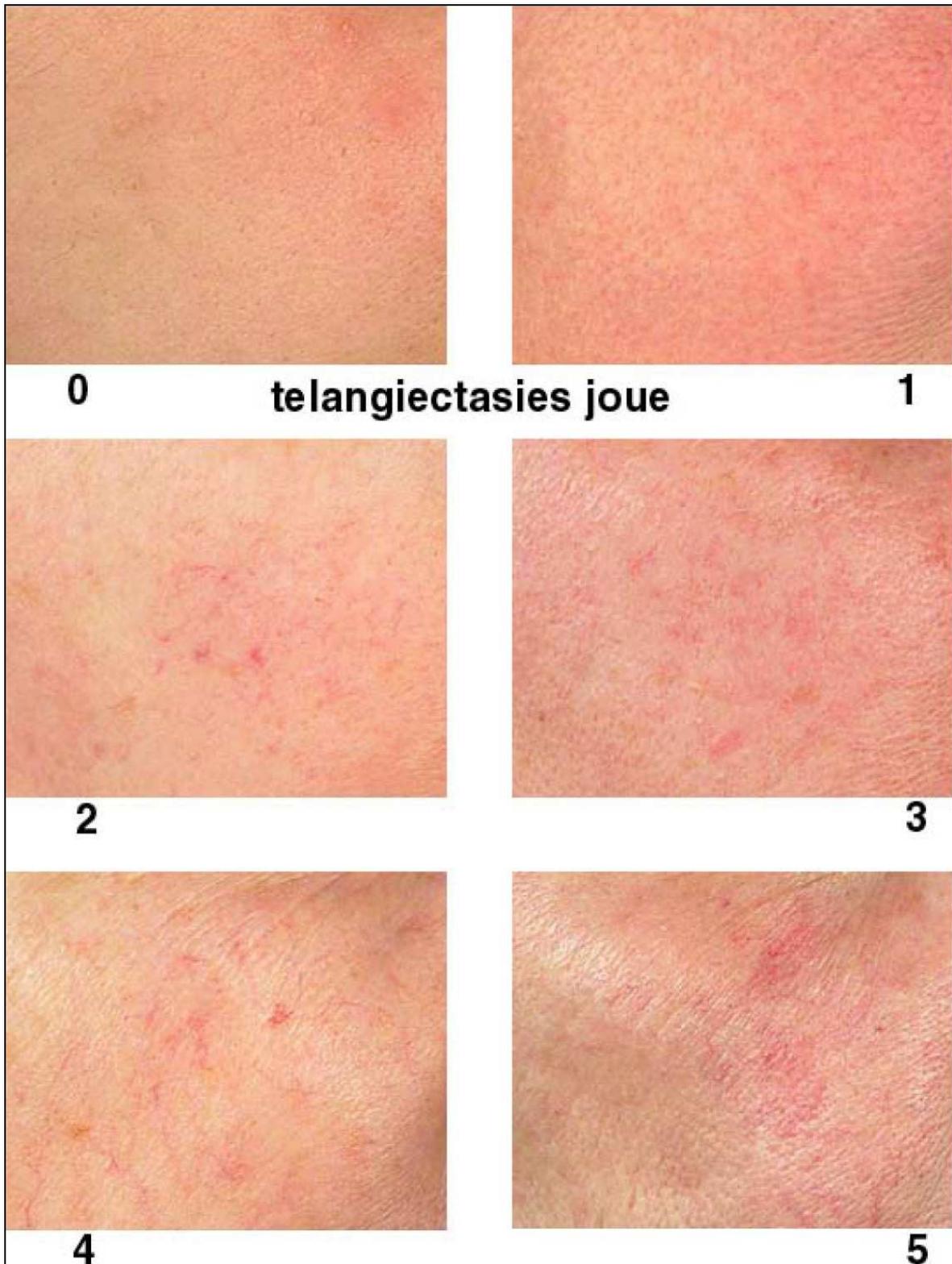


3



4

7.2.6 Teleangiectasien auf der Wange



**7.2.7 Erschlaffung der Augenlider**



**0**



**1**



**2**



**3**



**4**



**5**

7.2.8 Erschlaffung der unteren Gesichtshälfte



**0**

**affaissement  
de l'ovale  
du visage**



**1**



**2**



**3**



**4**



**5**

Tabelle 7.1: SALIA-Studie:

**Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des Kollagenmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung**

Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Ratios adjustiert für Alter, BMI, Rauchen, Grad der Sonnenexposition, Frequenz der Sonnenbrände

Grad der extrinsischen Hautalterung						
Gen mit SNPs:		Grad I (n=168)	Grad II (n=206)	aOR	(95%KI)	p
<b>COL1A1:</b>						
rs1800012	GG	103 (62,1)	131 (64,2)	1	/	/
	GT/TT	63 (37,9)	73 (35,8)	0,88	(0,57-1,36)	0,57
rs1107946	GG	128 (82,1)	146 (77,7)	1	/	/
	GT/TT	28 (17,9)	42 (22,3)	1,33	(0,78-2,31)	0,31
<b>COL1A2:</b>						
rs42524	GG	103 (61,7)	121 (59,3)	1	/	/
	CG/CC	64 (38,3)	83 (40,7)	1,14	(0,74-1,75)	0,56
<b>MMP-1:</b>						
rs1799750	DelDel	68 (40,5)	58 (28,1)	1	/	/
	DelG/ GG	100 (59,5)	148 (71,8)	<b>1,82</b>	<b>(1,62-2,84)</b>	<b>0,01</b>
<b>TIMP-1:</b>						
rs4898	CC	43 (25,9)	52 (25,5)	1	/	/
	CT/TT	123 (74,1)	152 (74,5)	1,03	(0,64-1,67)	0,89
rs11551797	CC	SNP nahezu homozygot CC				
rs2070584	GG	46 (28,1)	57 (27,7)	1	/	/
	GT/TT	118 (71,9)	149 (72,3)	0,98	(0,61-1,56)	0,92
<b>FLG:</b>						
rs11584340	CC	SNP nahezu homozygot CC				
<b>ELN:</b>						
rs2071307	GG	107 (64,5)	126 (61,8)	1	/	/
	AG/AA	59 (35,5)	78 (38,2)	1,10	(0,71-1,69)	0,68

aOR: adjustierte Odds Ratio, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

Tabelle 7.2: SALIA-Studie:

**Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des Melaninmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung**

Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse,  
Odds Ratios adjustiert für Alter, BMI, Rauchen, Grad  
der Sonnenexposition, Frequenz der Sonnenbrände

Grad der extrinsischen Hautalterung						
Gen mit SNPs:		Grad I (n=168)	Grad II (n=206)	aOR	(95% KI)	p
<b>MC1R:</b>						
rs1805005	GG	135 (81,8)	159 (77,9)	1	/	/
	GT/TT	30 (18,2)	45 (22,1)	1,23	(0,73-2,09)	0,43
rs 3212366	TC	SNP ist homozygot TC				
rs1805006	CC	164 (98,8)	198 (97,1)	1	/	/
	CA	2 (1,2)	6 (2,9)	2,60	(0,46-14,60)	0,28
rs2228479	GG	129 (82,2)	168 (89,4)	1	/	/
	GA/AA	28 (17,8)	20 (10,6)	<b>0,56</b>	<b>(0,30-1,05)</b>	<b>0,07</b>
rs1110400	TT	164 (97,6)	204 (99,0)	1	/	/
	TC	4 (2,4)	2 (1,0)	0,37	(0,06-2,16)	0,27
rs1805009	GG	SNP ist homozygot GG				
<b>TYR:</b>						
rs1126809	GG	54 (37,5)	76 (41,5)	1	/	/
	GA/AA	90 (62,5)	107 (58,5)	0,84	(0,53-1,33)	0,46
rs 1042602	CC	96 (58,9)	108 (55,1)	1	/	/
	CA/AA	67 (41,1)	88 (44,9)	1,16	(0,76-1,79)	0,48
rs1393350	GG	101 (60,8)	113 (55,4)	1	/	/
	GA/AA	65 (39,2)	91 (44,6)	1,28	(0,84-1,96)	0,25
<b>TYRP-1:</b>						
rs1408799	CC	78 (46,0)	114 (55,9)	1	/	/
	CT/ TT	88 (53,0)	90 (44,1)	<b>0,69</b>	<b>(0,45-1,06)</b>	<b>0,09</b>

aOR: adjustierte Odds Ratio, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

Fortsetzung: Tabelle 7.2: SALIA-Studie:

**Assoziation der SNPs aus Kandidatengenens des Melaninmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung**

Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Ratios adjustiert für Alter, BMI, Rauchen, Grad der Sonnenexposition, Frequenz der Sonnenbrände

Grad der extrinsischen Hautalterung						
Gen mit SNPs:		Grad I (n=168)	Grad II (n=206)	aOR	(95% KI)	p
<b>TPCN-2:</b>						
rs35264875	AA	109 (67,7)	140 (68,6)	1	/	/
	AT/TT	52 (32,3)	64 (31,4)	1,12	(0,59-2,14)	0,73
rs3829241	GG	52 (32,3)	70 (34,3)	1	/	/
	GA/AA	109 (67,7)	134 (65,7)	0,92	(0,59-1,46)	0,73
<b>P:</b>						
rs180407	AG	SNP ist nahezu homozygot AG				
rs1800414	AG	SNP ist homozygot AA				
rs7495174	TT	SNP ist nahezu homozygot TT				
<b>DCT:</b>						
rs3782974	TT	48 (70,6)	82 (83,7)	1	/	/
	TA/AA	20 (29,4)	16 (16,3)	<b>0,39</b>	<b>(0,17-0,85)</b>	<b>0,02</b>
<b>ASIP:</b>						
rs1015362	CC	82 (48,8)	110 (53,7)	1	/	/
	CT/TT	86 (51,2)	95 (46,3)	0,80	(0,52-1,22)	0,30
rs4911414	GG	68 (40,5)	94 (45,6)	1	/	/
	GT/TT	100 (59,5)	112 (54,4)	0,79	(0,52-1,21)	0,27
rs6058017	AA	126 (75,0)	154 (74,8)	1	/	/
	AG/GG	42 (25,0)	52 (25,2)	1,05	(0,65-1,70)	0,83
<b>AIM-1:</b>						
rs26722		SNP ist nahezu homozygot GG				

aOR: adjustierte Odds Ratio, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

Tabelle 7.3: SALIA-Studie:

**Assoziation der SNPs aus Kandidatengenomen des Kollagenmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung**

Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Odds Ratios adjustiert für Alter, BMI, Rauchen, Grad der Sonnenexposition, Frequenz der Sonnenbrände, Augenfarbe, Haarfarbe

Grad der extrinsischen Hautalterung						
Gen mit SNPs:		Grad I (n=168)	Grad II (n=206)	aOR	(95%KI)	p
<b>COL1A1:</b>						
rs1800012	GG	103 (62,1)	131 (64,2)	1	/	/
	GT/TT	63 (37,9)	73 (35,8)	0,85	(0,55-1,32)	0,47
rs1107946	GG	128 (82,1)	146 (77,7)	1	/	/
	GT/TT	28 (17,9)	42 (22,3)	1,35	(0,78-2,35)	0,29
<b>COL1A2:</b>						
rs42524	GG	103 (61,7)	121 (59,3)	1	/	/
	CG/CC	64 (38,3)	83 (40,7)	1,11	(0,72-1,72)	0,64
<b>MMP-1:</b>						
rs1799750	Del/Del	68 (40,5)	58 (28,2)	1	/	/
	DelG/ GG	100 (59,5)	148 (71,8)	<b>1,79</b>	<b>(1,14-2,81)</b>	<b>0,01</b>
<b>TIMP-1:</b>						
rs4898	CC	43 (25,9)	52 (25,5)	1	/	/
	CT/TT	123 (74,1)	152 (74,5)	1,04	(0,64-1,69)	0,87
rs11551797	CC	SNP ist nahezu homozygot CC				
rs2070584	GG	46 (28,1)	57 (27,7)	1	/	/
	GT/TT	118 (71,9)	149 (72,3)	0,96	(0,59-1,54)	0,87
<b>FLG:</b>						
rs11584340	CC	SNP nahezu homozygot CC				
<b>ELN:</b>						
rs2071307	GG	107 (64,5)	126 (61,8)	1	/	/
	AG/AA	59 (35,5)	78 (38,2)	1,03	(0,67-1,61)	0,88

aOR: adjustierte Odds Ratio, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

Tabelle 7.4: SALIA-Studie:

**Assoziation der SNPs aus Kandidatengenenen des Melaninmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung**

Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Ratios adjustiert für Alter, BMI, Rauchen, Grad der Sonnenexposition, Frequenz der Sonnenbrände, Augenfarbe, Haarfarbe

Grad der extrinsischen Hautalterung						
Gen mit SNPs:		Grad I (n=168)	Grad II (n=206)	aOR	(95% KI)	p
<b>MC1R:</b>						
rs1805005	GG	135 (81,8)	159 (77,9)	1	/	/
	GT/TT	30 (18,2)	45 (22,1)	1,37	(0,80-2,34)	0,26
rs 3212366	TC	SNP ist homozygot TC				
rs1805006	CC	164 (98,8)	198 (97,1)	1	/	/
	CA	2 (1,2)	6 (2,9)	2,67	(0,48-14,83)	0,26
rs2228479	GG	129 (82,2)	168 (89,4)	1	/	/
	GA/AA	28 (17,8)	20 (10,6)	<b>0,55</b>	<b>(0,29-1,05)</b>	<b>0,07</b>
rs1110400	TT	164 (97,6)	204 (99,0)	1	/	/
	TC	4 (2,4)	2 (1,0)	0,38	(0,06-2,23)	0,28
rs1805009	GG	SNP ist homozygot GG				
<b>TYR:</b>						
rs1126809	GG	54 (37,5)	76 (41,5)	1	/	/
	GA/AA	90 (62,5)	107 (58,5)	0,78	(0,49-1,25)	0,31
rs 1042602	CC	96 (58,9)	108 (55,1)	1	/	/
	CA/AA	67 (41,1)	88 (44,9)	1,18	(0,76-1,81)	0,46
rs1393350	GG	101 (60,8)	113 (55,4)	1	/	/
	GA/AA	65 (39,2)	91 (44,6)	1,28	(0,83-1,97)	0,26
<b>TYRP-1:</b>						
rs1408799	CC	78 (46,0)	114 (55,9)	1	/	/
	CT/ TT	88 (53,0)	90 (44,1)	<b>0,68</b>	<b>(0,44-1,05)</b>	<b>0,08</b>

aOR: adjustierte Odds Ratio, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

Fortsetzung:

Tabelle 7.4: SALIA-Studie:

**Assoziation der SNPs aus Kandidatengenen des Melaninmetabolismus mit dem Grad der extrinsischen Hautalterung**

Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse, Odds Ratios adjustiert für Alter, BMI, Rauchen, Grad der Sonnenexposition, Frequenz der Sonnenbrände, Augenfarbe, Haarfarbe

Grad der extrinsischen Hautalterung						
Gen mit SNPs:		Grad I (n=168)	Grad II (n=206)	aOR	(95% KI)	p
<b>TPCN-2:</b>						
rs35264875	AA	109 (67,7)	140 (68,6)	1	/	/
	AT/TT	52 (32,3)	64 (31,4)	0,88	(0,55-1,39)	0,58
rs3829241	GG	52 (32,3)	70 (34,3)	1	/	/
	GA/AA	109 (67,7)	134 (65,7)	0,94	(0,60-1,48)	0,79
<b>P:</b>						
rs1800407	AG	SNP ist nahezu homozygot AG				
rs1800414	AA	SNP ist homozygot AA				
rs7495174	TT	SNP ist nahezu homozygot TT				
<b>DCT:</b>						
rs3782974	TT	48 (70,6)	82 (83,7)	1	/	/
	TA/AA	20 (29,4)	16 (16,3)	<b>0,35</b>	<b>(0,16-0,80)</b>	<b>0,01</b>
<b>ASIP:</b>						
rs1015362	CC	82 (48,8)	110 (53,7)	1	/	/
	CT/TT	86 (51,2)	95 (46,3)	0,84	(0,55-1,28)	0,41
rs4911414	GG	68 (40,5)	94 (45,6)	1	/	/
	GT/TT	100 (59,5)	112 (54,4)	0,78	(0,51-1,19)	0,24
rs6058017	AA	126 (75,0)	154 (74,8)	1	/	/
	AG/GG	42 (25,0)	52 (25,2)	1,04	(0,64-1,68)	0,88
<b>AIM-1:</b>						
rs26722	GG	SNP ist nahezu homozygot GG				

aOR: adjustierte Odds Ratio, (95%KI): (95%-Konfidenzintervall), p: p-Wert

---

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Ursula Krämer für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Möglichkeit diese Arbeit unter ihrer Leitung durchzuführen. Ich bedanke mich herzlich für die stete Unterstützung.

Frau Dr. Andrea Vierkötter danke ich herzlich für die hervorragende Betreuung und ihre fortwährende Hilfsbereitschaft. Dabei soll neben der Einarbeitung in die Studiendurchführung, die Laborarbeit und in die statistische Auswertung auch die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens Erwähnung finden. Ihre Anregungen haben wesentlich zum Erstellen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. Fritz Boege danke ich besonders für die Begutachtung meiner Dissertation und für die Offenheit gegenüber dem Thema dieser Arbeit.

Ein herzlicher Dank gilt der gesamten Arbeitsgruppe Epidemiologie des Institutes für umweltmedizinische Forschung für die freundliche Arbeitsatmosphäre, die wertvollen Anregungen und die stete Hilfsbereitschaft.

Danken möchte ich auch meiner Familie und meinen Freunden für die uneingeschränkte Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit.

---

---

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

---