

Aus dem Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jean Krutmann

**Vergleich der On-site- und Off-site-Anwendung des
SCINEXA™-Hautalterungsscores in der SALIA-Kohorte**

Dissertation

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

vorgelegt von
Miriam Shadouh
2023

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Jean Krutmann

Zweitgutachter: Prof. Dr. sc. hum. Oliver Kuß

Zusammenfassung

Hautalterung ist eine zentrale Komponente des Alterungsprozesses, die von einer Vielzahl klinischer und psychosozialer Aspekte begleitet wird. Der *Score of Intrinsic and Extrinsic Skin Aging* (SCINEXA™) ist ein nichtinvasiver, leicht anwendbarer Score zur Erfassung der Hautalterung. Gleichzeitig ermöglicht er eine Differenzierung zwischen chronologischer (intrinsischer) und umweltbedingter (extrinsischer) Hautalterung. Bisher wurde SCINEXA™ überwiegend direkt am Probanden vor Ort (*on-site*) eingesetzt, was mit einem höheren Zeit- und Kostenaufwand verbunden ist als eine Anwendung des Scores an standardisierten Fotos (*off-site*). Ziel dieser Arbeit ist es, die Off-site-Anwendung des SCINEXA™ mit der On-site-Anwendung zu vergleichen, potentielle Unterschiede zwischen den einzelnen Parametern des Scores zu erfassen und zusätzlich Optimierungsmöglichkeiten des Off-site-Scorings aufzuzeigen.

Das Off-site-Scoring wurde als Teil dieser Arbeit an einer Stichprobe von 63 Frauen (71–72 Jahre alt) aus der laufenden SALIA-Kohortenstudie durchgeführt und mit den aus dem SALIA-Follow-up 2007–2010 vorliegenden On-site-Scores verglichen. Es wurden zehn Parameter der extrinsischen Hautalterung aus vier Bereichen ausgewählt: (1) Pigmentflecken auf der Stirn und den Wangen; (2) tiefe Falten auf der Stirn, zwischen den Augenbrauen, Krähenfüße, tiefe Falten unter den Augen, auf der Oberlippe und Nasolabialfalte; (3) Teleangiektasien auf den Wangen und (4) solare Elastose auf den Wangen. Zur Beurteilung der intrinsischen Hautalterung wurde ein weiterer Parameter ausgewählt: die laxe Erscheinung der Augenlider. Alle Parameter wurden gemäß standardisiertem Protokoll von 0 bis 5 gescored. Ausnahmen waren hierbei Falten auf der Oberlippe (0 bis 4) und der binäre Parameter solare Elastose (,ja‘/,nein‘). Zur Datenanalyse wurden deskriptive Statistik, Cohens Kappa, Intraklassenkorrelations-Koeffizienten und Bland-Altman-Plots eingesetzt. Ein Cohens Kappa von $> 0,6$ wurde als Kriterium für eine gute Übereinstimmung von On-site- und Off-site-Scoring definiert.

Die Off-site-Scores waren im Mittel niedriger als die On-site-Scores. Von den Faltenparametern zeigten die Falten zwischen den Augenbrauen und auf der Oberlippe die beste Vergleichbarkeit. Teleangiektasien wiesen ebenfalls eine gute Übereinstimmung auf. Diese drei Parameter entsprachen dem vordefinierten Zielwert eines Cohens Kappa von $> 0,6$. Die Krähenfüße und Falten unter den Augen lagen $> 0,5$. Die weiteren Parameter wiesen Werte darunter auf. Für die Pigmentflecken ergaben sich Cohens-Kappa-Werte im Bereich der leichten Übereinstimmung (0,00–0,20) und ein Anstieg der Unterschiede zwischen On-site- und Off-site-Scores bei steigendem Grad der Hautalterung. Die Übereinstimmung für die solare Elastose fiel gering aus (Sensitivität 8 %). Die laxe Erscheinung der Augenlider zeigte ebenfalls eine nur leichte Übereinstimmung. Zusätzlich wurden Optimierungsvorschläge für das Off-site-Scoring herausgearbeitet.

Diese Arbeit konnte nach dem Stand der aktuellen Recherche die ersten Ergebnisse eines Vergleichs von On-site- und Off-site-Anwendung eines Hautalterungsscores zeigen. Drei von elf Parametern wiesen eine gute Vergleichbarkeit auf. Für zwei weitere Parameter ergaben sich Werte leicht unterhalb des Zielwertes. Die gut vergleichbaren Parameter kommen für zukünftiges Off-site-Scoring in Frage. Für einen vollständigen Off-site-Einsatz des SCINEXA™ ist die gefundene Gesamtvergleichbarkeit gegenüber der On-site-Anwendung des Scores zu gering. Die Ergebnisse implizieren die Wichtigkeit eines kritisch reflektierten Einsatzes von Off-site-Scoring bei der Erfassung von Hautalterungsmerkmalen. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse sollten, wann immer es möglich ist, Hautalterungsmerkmale *on-site* erfasst werden. Sollte dies nicht möglich sein, ist es wichtig, sich der Limitationen der Off-site-Anwendung bewusst zu sein.

Abstract

Skin aging is an important component of the aging process, with multiple clinical and psychosocial factors associated. The Score of Intrinsic and Extrinsic Skin Aging (SCINEXA™) is a non-invasive, easy to use score to assess skin aging. Simultaneously it allows to differentiate between chronological (intrinsic) and environmental (extrinsic) skin aging. So far SCINEXA™ has predominantly been applied face-to-face with study participants (on-site), which requires higher personnel costs and time expenditures than using standardized photos (off-site). The aim of this study is to compare the off-site to the on-site application of the SCINEXA™, determine potential differences between the specific parameters of the score and in addition, to identify possibilities to optimize the off-site scoring.

The off-site scoring was performed as part of this study with a sample of 63 women (aged 71–72 years) from the on-going SALIA cohort study and subsequently compared to the existing on-site scores from the SALIA follow-up 2007–2010. Ten parameters of extrinsic skin aging were selected out of four categories: (1) pigment spots on the forehead and cheeks; (2) coarse wrinkles on the forehead, between the eyebrows, crow's feet, coarse wrinkles under the eyes, on the upper lip and nasolabial fold; (3) telangiectasia on the cheeks and (4) solar elastosis on the cheeks. To evaluate intrinsic skin aging another parameter was selected: lax appearance of the eyelids. All parameters were scored according to a standardized protocol from 0 to 5. Exceptions to this were wrinkles on the upper lip (0–4) and the binary parameter solar elastosis ('yes'/'no'). For data analysis descriptive statistics, Cohen's kappa, intraclass correlation coefficient and Bland-Altman plots were utilized. A Cohen's kappa of > 0.6 was defined as criterion for a good comparability between on-site and off-site scoring.

Off-site scores on average were lower than on-site scores. Wrinkles between the eyebrows and on the upper lip were the best comparable of the wrinkle parameters. Telangiectasia also showed a good agreement. These three parameters met the predefined criterion of a Cohen's kappa > 0.6 . Crow's feet and wrinkles under the eyes had kappa values > 0.5 . The other parameters showed values below 0.5. For pigment spots the results exhibited Cohen's kappa values within the range representing a slight agreement (0.00–2.00) and an increase of the differences between on-site and off-site scores at higher levels of skin aging. The agreement for solar elastosis was low (sensitivity 8 %). For the lax appearance of the eyelids also a slight agreement was found. In addition, recommendations to optimize the off-site scoring were given.

According to a comprehensive search of available literature this study could show the first results of a comparison between the on-site and off-site application of a skin aging score. For 3 of 11 parameters a good comparability was found. Two more parameters had values slightly below the predefined criterion. The parameters with a high comparability can be considered for future off-site scoring. For a complete off-site use of the SCINEXA™ the found overall comparability with the on-site application is too low. The results implicate the importance of a critically reflected utilization of off-site scoring in the assessment of skin aging. In the light of these findings, skin aging should, whenever possible, be assessed on-site. If on-site scoring is not possible, it is important to keep the limitations of the off-site application in mind.

Abkürzungsverzeichnis

DNS	Desoxyribonukleinsäure
ICC	engl.: <i>Intraclass Correlation Coefficient</i>
IPL	engl.: <i>Intense Pulsed Light</i>
IRA-Strahlung	Infrarot-A-Strahlung
JAGE	engl.: <i>Study of the Extrinsic Skin Aging of Japanese and German Women</i>
RNS	Ribonukleinsäuren
SAAID	engl.: <i>SHG-to-AF Aging Index of Dermis</i>
SALIA	engl.: <i>Study on the Influence of Air Pollution on Lung Function, Inflammation and Aging</i>
SCINEXA™	engl.: <i>Score of Intrinsic and Extrinsic Skin Aging™</i>
UV	ultraviolett

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schichtenbau der menschlichen Haut.....	5
Abb. 2: Vorgehen zur Untersuchung der Forschungsfragen	20
Abb. 3: Flussdiagramm der SALIA-Studie	21
Abb. 4: Kreisdiagramm des Raucher- und Bildungsstatus.....	31
Abb. 5: Histogramme der absoluten Differenzen <i>on-site</i> minus <i>off-site</i>	36
Abb. 6: Box-Plots der Differenzen <i>on-site</i> minus <i>off-site</i> :	37
Abb. 7: Anteile der <i>off-site</i> gegenüber <i>on-site</i> höher, niedriger und gleich gescorten Probandinnen in Prozent	38
Abb. 8: Bland-Altman-Plots der Parameter (a) Pigmentflecken Wangen, (b) Pigmentflecken Stirn, (c) Stirnfalten und (d) Brauenfalten	40
Abb. 9: Bland-Altman-Plots der Parameter Krähenfüße (a), Augenfalten (b), Lippenfalten (c) und Nasolabialfalte (d)	41
Abb. 10: Bland-Altman-Plots der Parameter Teleangiektasien (a) und laxe Augen (b) ..	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über die verwendeten SCINEXA™-Parameter und die dazugehörigen Bewertungen.....	24
Tabelle 2: Übersicht über Variablen und Operationalisierung.....	26
Tabelle 3: Allgemeine Darstellung der Ergebnisse für solare Elastose	29
Tabelle 4: Zusammenfassung der statistischen Analysen	30
Tabelle 5: Deskription der On-site- und Off-site-Scores	33
Tabelle 6: Differenzen und absolute Differenzen der Scores <i>on-site</i> minus <i>off-site</i>	35
Tabelle 7: Cohens Kappa der ordinalskalierten On-site- und Off-site-Scores	43
Tabelle 8: <i>Intraclass Correlation Coefficients</i> der On-site- und Off-site-Scores	44
Tabelle 9: Kreuztabelle der Scores des Parameters solare Elastose mit Prävalenz, Sensitivität und Spezifität	45

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund der Arbeit.....	1
1.2 Die Haut	3
1.2.1 Funktionen der Haut.....	3
1.2.2 Aufbau der Haut	3
1.2.3 Mechanismen der Hautalterung.....	7
1.2.4 Intrinsische und extrinsische Hautalterung	8
1.3 Hautalterungsscores	13
1.3.1 Messung der Hautalterung.....	13
1.3.2 Hautalterungsscores.....	14
1.3.3 Bereits existierende Scores.....	14
1.3.4 SCINEXA™.....	16
1.3.5 Vorteile des Off-site-Scorings.....	18
1.4 Ziele der Arbeit	19
2 Material und Methoden	20
2.1 Studiendesign und Studienpopulation	20
2.2 Ethik und Datenspeicherung	22
2.3 SCINEXA™	22
2.4 On-site-Scoring	24
2.5 Off-site Scoring.....	25
2.6 Persönliche Charakteristika der SALIA-Probandinnen.....	25
2.7 Statistische Auswertung.....	25
3 Ergebnisse	31
3.1 Beschreibung der Stichprobe	31
3.2 Deskription der SCINEXA™-Scores	31
3.3 Vergleich der Anwendungsmethoden.....	34
3.3.1 Differenzen und absolute Differenzen der Scores.....	34
3.3.2 Anteile der höheren, niedrigeren und gleichen On-site-Scores.....	38
3.3.3 Vergleichbarkeit bei unterschiedlich starker Ausprägung eines Parameters... 39	
3.3.4 Kennwerte der Übereinstimmung des On-site- und Off-site-Scorings	42
3.3.5 Solare Elastose	44

4 Diskussion	46
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	46
4.2 Die Vergleichbarkeit von On-site- und Off-site-Methoden.....	47
4.3 Kosteneffizienz von Off-site-Methoden	49
4.4 Erklärungen für die Abweichungen zwischen den Methoden	50
4.5 Empfehlungen zur Verbesserung der Fotos	52
4.6 Bedeutung für die wissenschaftliche Praxis	53
4.7 Diskussion der Methodik und des Studiendesigns	56
4.8 Anknüpfungspunkte für zukünftige Forschung	58
4.9 Schlussfolgerungen	60
5 Literaturverzeichnis.....	62
6 Anhang	78

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Arbeit

Sowohl der Bevölkerungsanteil der Menschen über 60 Jahre als auch ihre absolute Zahl steigt in vielen Ländern der Welt aktuell stark an, wofür die weltweit steigende Lebenserwartung sowie die sinkenden Geburtenzahlen wichtige Gründe darstellen [1]. Weltweit steigt die menschliche Lebenserwartung aufgrund weitreichender medizinischer Fortschritte [2]. Vorrangig geht der Anstieg auf höhere Überlebenschancen in jungen Jahren zurück, allerdings tragen auch verbesserte Überlebenschancen im höheren Alter vor allem in Industrienationen dazu bei [1]. Im Jahr 1950 betrug die Lebenserwartung in den Industrienationen 65 Jahre, bis zum Jahr 2050 jedoch wird ein Anstieg auf 82 Jahre erwartet [2].

Alterungsprozesse betreffen den gesamten Organismus und somit auch die Haut des Menschen. Man unterscheidet chronologische, physiologische (intrinsische) von vorzeitiger, umweltinduzierter (extrinsischer) Hautalterung. [3]

Beide Formen der Hautalterung nehmen mit steigendem Alter zu, wobei die intrinsische Hautalterung ausschließlich durch die Länge der vorübergehenden Zeit zustande kommt [4]. Die Haut ist durch ihren direkten Kontakt nach außen starken Umwelteinflüssen unterworfen, wodurch folglich eine lange Lebensspanne zudem auch zu langjähriger Exposition gegenüber UV-Strahlung und Noxen führt, die Einfluss auf die Gesundheit nehmen und die Haut extrinsisch altern lassen [2]. Schäfer *et al.* konnten 2006 in einer groß angelegten Untersuchung eine deutlich höhere Prävalenz von Hautalterungszeichen wie solarer Elastose, *Cutis rhomboidalis nuchae*, *Morbus Favre-Racouchot*, Pigmentflecken, Altersflecken und aktinischer Keratose im höheren Lebensalter zeigen [5].

Eine Studie von Graham und Kligman zeigte, dass die äußere Erscheinung starke Auswirkungen auf die Selbstwahrnehmung und die sozialen Interaktionen einer Person haben kann. Hierin stand ein jung erscheinendes Gesicht im Zusammenhang mit ausgeprägteren sozialen Interaktionen und höherer Lebenszufriedenheit. Im Rahmen der Studie wurden 48 ältere Probandinnen von 20 männlichen und weiblichen Beurteilern

nach Attraktivität in zwei Gruppen eingeteilt. In vielen Bereichen der Selbstwahrnehmung unterschieden sich die Probandinnen. Die attraktivere Gruppe hatte unter anderem eine positivere Sicht auf das eigene Leben und beschrieb sich selbst als sozial engagierter. [6]

In der Geschichte der Menschheit hat Alterung immer stattgefunden, der Blickwinkel auf Alterungsphänomene hat sich allerdings in neuerer Zeit stark gewandelt. Physiologische Alterungsprozesse werden heute häufig als soziale und medizinische Belastung wahrgenommen. [7]

An der Haut sind Alterungszeichen am deutlichsten sichtbar [2]. Gesellschaftlich wird Wert auf ein junges Erscheinungsbild gelegt, was einen hohen Druck auf Individuen ausübt, altersbedingte Veränderungen des Körpers durch unterschiedliche Maßnahmen, operativer und nichtoperativer Art, zu kaschieren [8].

Heute steht der Dermatologie eine große Bandbreite von Methoden zur Verfügung, die eine jüngere Erscheinung der Haut zum Ziel haben. Dazu zählen topisch und systemisch applizierte Pharmaka, insbesondere Antioxidantien wie Vitamin C, B3 und E sowie Vitamin A (Retinol) und seine Derivate. Lichtbasierte Verfahren wie Lasertherapie, *Intense Pulsed Light* (IPL) und Radiofrequenztherapie, chemische Peelings, Injektionen von dermalen Füllstoffen oder Botulinumtoxin sowie operative Verfahren sind weitere verfügbare Optionen. [9]

Aufgrund der global wachsenden Relevanz von Hautalterungsphänomenen wurden zunehmend Studien zur Prävalenz und Ätiologie von Hautalterungsprozessen durchgeführt [10,11,20,12–19]. Ein zentraler Punkt in der Durchführung von Studien auf diesem Gebiet ist eine objektive Erfassung der Hautalterung der Probanden, die einfach sowie zeit- und kosteneffektiv durchführbar ist, wozu in der Vergangenheit verschiedene Hautalterungsscores entwickelt wurden [21].

Der *Score of Intrinsic and Extrinsic Skin Aging* (SCINEXA™) ist ein Score, der zwischen intrinsischer und extrinsischer Hautalterung unterscheidet. Er wurde am Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung in Düsseldorf entwickelt und 2009 von Vierkötter *et al.* validiert. Probanden mit Sonnenbanknutzung in der Vorgeschichte konnten von Probanden ohne Sonnenbanknutzung in der Vorgeschichte durch SCINEXA™ zu über 90 % korrekt unterschieden werden. [22]

Der Score wurde für die direkte Anwendung am Probanden vor Ort (*on-site*) entwickelt [22], aber auch eine Anwendung anhand von standardisierten Fotografien (*off-site*) ist möglich. Ein direkter Vergleich von Ergebnissen der Off-site-Anwendung gegenüber der On-site-Anwendung ist bisher allerdings nicht erfolgt. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt in der Gegenüberstellung dieser beiden Methoden.

1.2 Die Haut

1.2.1 Funktionen der Haut

Die Haut hat eine große Bandbreite an lebenswichtigen Aufgaben. Als Oberflächenorgan bietet sie Schutz vor thermischen, mechanischen, mikrobiellen und chemisch-toxischen Einflüssen. Gleichzeitig bietet sie Schutz vor Wasserverlust und ist so an der Flüssigkeitshomöostase des Körpers maßgeblich beteiligt. [23]

Durch ihre Isolationsfunktion sowie die Schweißsekretion regelt die menschliche Haut die Körpertemperatur des Organismus. Das Unterhautfettgewebe dient zudem der Speicherung von Energie. [24]

Die Haut absorbiert Strahlung und bildet bei Bestrahlung mit Sonnenlicht Vitamin D. Eine weitere wichtige Funktion ist die Sinneswahrnehmung durch Druck-, Tast-, Vibrations- und Schmerzrezeptoren. [23]

Zudem erfüllt die Haut eine soziale Funktion. Sie vermittelt anderen Menschen Eindrücke über gesundheitliche Verfassung, Stimmungslage und Alter eines Individuums. [24]

1.2.2 Aufbau der Haut

Die Haut ist mit einer Fläche von ca. 2 m² das größte Organ des Menschen. Ihre Dicke variiert je nach Körperregion ohne Berücksichtigung des Fettgewebes zwischen 1,5 und 4 mm. [25]

Man unterscheidet Felderhaut von Leistenhaut, die in ihrem Oberflächenrelief Unterschiede aufweisen. An den meisten Körperstellen findet sich Felderhaut mit Haaren, Talgdrüsen und Schweißdrüsen. Leistenhaut zeichnet sich durch parallel verlaufende Leisten und Furchen aus. Sie findet sich ausschließlich an Hand- und Fußflächen und verfügt im Gegensatz zur Felderhaut ausschließlich über Schweißdrüsen. [26]

Die Haut besteht von außen nach innen aus den folgenden drei Schichten: Epidermis, Dermis und Subkutis [27]. Epidermis und Dermis werden zusammengefasst auch als Cutis bezeichnet [26].

Neben Schweißdrüsen, Talgdrüsen und Haaren zählen auch Nägel und die Brustdrüse zu den sogenannten Hautanhangsgebilden [28]. Diese sind in der Tiefe der Dermis lokalisiert, gehen jedoch aus der Epidermis hervor [25].

Die Epidermis besteht aus mehrschichtigem verhorntem Plattenepithel, das sich aus sogenannten Keratinozyten [25] zusammensetzt, sowie Langerhanszellen, Melanozyten und Merkel-Zellen [28].

Sie erneuert sich ständig in einem komplexen Prozess, in dessen Folge die Zellen der Hornschicht ca. alle vier Wochen ausgetauscht werden. Mitosen finden für gewöhnlich ausschließlich in der Basalschicht statt. [25,26]

Neue Keratinozyten bewegen sich von der Basalschicht aus Richtung Oberfläche und durchlaufen einen Differenzierungsprozess. Die Endprodukte des Prozesses sind abgestorbene Hornzellen (Korneozyten), die der Barrierefunktion der Haut dienen. Auf dem Weg zur Oberfläche werden die verschiedenen Schichten der Epidermis durchlaufen, die in Abb. 1 dargestellt sind. Von den Stammzellen des am tiefsten gelegenen *Stratum basale* geht die Keratinozytenproliferation aus. Im *Stratum spinosum* erfolgt anschließend eine Zunahme des Zellvolumens. Im *Stratum granulosum* finden umfangreiche Differenzierungsvorgänge statt. Auf das *Stratum granulosum* folgt dann das *Stratum corneum*, das aus kernlosen Korneozyten besteht. [25]

In der Leistenhaut der Hände und Füße findet sich zusätzlich zu den genannten Schichten ein *Stratum lucidum* mit Übergangsformen zwischen Keratinozyten und Korneozyten [28]. Melanozyten bilden das braune Hautpigment Melanin, während Merkel-Zellen sensible Tastrezeptoren sind [25]. Langerhanszellen dienen der Immunantwort gegen kutan eingedrungene Antigene [28].

In Einstülpungen der Epidermis sind verschiedene Hautanhangsgebilde lokalisiert. Hierzu gehören die für Säugetiere typischen Haare. Das einzelne Haar befindet sich in einer Einstülpung der Epidermis, dem sogenannten Haarfollikel. Haare sind am menschlichen Körper ubiquitär vorhanden. Die einzigen Ausnahmen bilden Handflächen und Fußsohlen sowie Lippen und Teile der Genitalregion. [25]

An die Haarfollikel sind Talgdrüsen angeschlossen, die das Haar durch Talgsekretion geschmeidig halten. Zudem wird durch sie die Hautoberfläche eingefettet. An Übergängen von Haut zu Schleimhaut (z. B. Lippen) finden sich auch Talgdrüsen ohne Verbindung zu Haarfollikeln. [24]

Apokrine Schweißdrüsen münden in Haarfollikel der Achsel- und Genitalregion, am Nabel und an den Lippen sowie vereinzelt an der Stirn und am Rumpf. Ihre Funktion ist beim Menschen bisher unklar, jedoch verursachen sie den charakteristischen Schweißgeruch. [25]

Ekkrine Schweißdrüsen finden sich am gesamten menschlichen Körper. Ausnahmen bilden ausschließlich die Glans penis, das Präputialblatt, die Klitoris und die kleinen Labien. Die größte Dichte findet sich palmar und plantar. Die ekkrinen Schweißdrüsen sind durch die Schweißsekretion über Verdunstung an der Wärmeregulation des Organismus beteiligt. [29]

Auch die Nägel an den Fingern und Zehen zählen zu den Hautanhangsgebilden. Sie unterstützen die Greiffunktion und bieten mechanischen Schutz. [25]

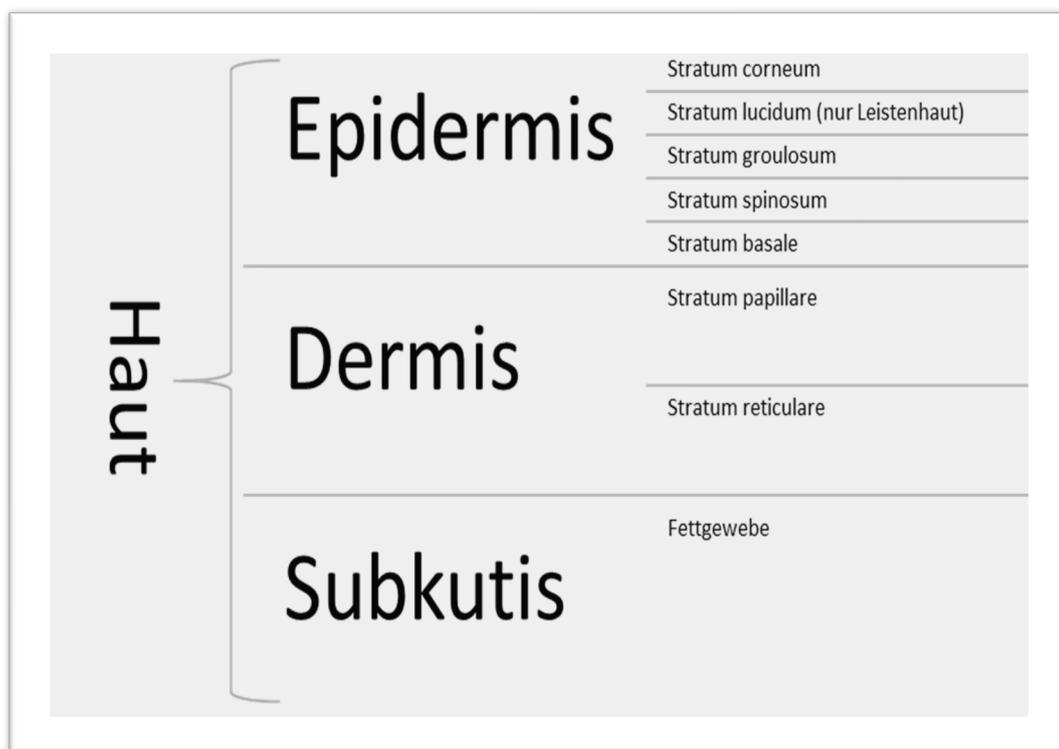


Abb. 1: Schichtenbau der menschlichen Haut

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Aumüller *et al.*, 2020 [24], Lüllmann-Rauch, 2004. [28] und Fritsch & Schwarz, 2018 [25]

Unter der Epidermis schließt sich die Dermis an, welche äußerst reißfest und elastisch ist [27]. Die Dermis besteht aus Zellen, Fasern und einer gallertigen Grundsubstanz aus Makromolekülen [25].

Man unterscheidet ein *Stratum papillare* von einem *Stratum reticulare* (vergleiche Abb. 1). Der überwiegende Anteil der Fasern wird in beiden Schichten von Kollagenfasern gebildet. Das *Stratum papillare* liegt direkt unter der Epidermis und enthält zahlreiche Bindegewebspapillen, die in die Epidermis hineinreichen, um eine Abscherung zu verhindern. [24]

Im *Stratum papillare* findet sich ein lockeres Netz aus Kollagenfasern, in das elastische Fasern integriert sind [25]. Hier ist die Dichte an freien Nervenendigungen für Schmerz- und Juckempfindungen am größten [28].

Im *Stratum reticulare* dagegen ist das Kollagennetz enger gewoben, während die elastischen Fasern lockerer verteilt sind. Die retikuläre Dermis gibt der Haut eine hohe Reißfestigkeit. Zwischen den Fasern der Dermis sind Fibroblasten, Mastzellen und andere Gewebszellen eingebettet. [25]

Die Dermis ist neben dem Unterhautfettgewebe außerdem der Ort der Blutgefäße, welche die Haut versorgen [27]. Freie Nervenendigungen, sowohl in Dermis als auch Epidermis lokalisiert, vermitteln mechanische Reize sowie Schmerz- und Temperaturwahrnehmung [24].

Die bereits genannten Merkel-Zellen in der Epidermis tragen als langsam adaptierende Mechanorezeptoren ebenfalls zur Wahrnehmung von Sinnesreizen bei. Zudem liegen in der Dermis Sinnesrezeptoren für Berührung und Vibration (Meissner-Tastkörperchen und Pacini-Körperchen) sowie Zug- und Druck-Rezeptoren (Ruffini-Körperchen). [25]

Unter der Dermis beginnt das Unterhautfettgewebe, die Subkutis, die aus einem in Läppchen organisierten Fettgewebe besteht, welches durch Bindegewebe unterteilt wird [27]. Sie sitzt den Faszien und Oberflächen der tieferen Strukturen auf [25].

Das Fettgewebe erfüllt Funktionen der Wärmespeicherung und -isolation sowie mechanischen Polsterung tiefer gelegener Strukturen [29]. Es hat außerdem eine endokrine Funktion und bildet Peptidhormone (Adipokine), die an der Steuerung des Auf- und Abbaus von Körperfett beteiligt sind [25].

1.2.3 Mechanismen der Hautalterung

Alterung ist ein komplexer Prozess, in dessen Rahmen es zu einer fortschreitenden Verringerung der Funktion und Reservekapazität kommt [30], die zu einer steigenden Vulnerabilität gegenüber Umwelteinflüssen sowie einem steigenden Risiko für Krankheit und Tod führt [31]. Sowohl genetisch determinierte als auch Umgebungsfaktoren sind nach heutiger Auffassung am Alterungsprozess beteiligt [32,33].

Da Alterung ein sehr schwer erfassbarer Vorgang ist, bestehen zur Entstehung und zum Ablauf von Alterungsprozessen seit vielen Jahrzehnten unterschiedliche Theorien parallel zueinander [31]. Im Folgenden wird auf einige bekannte Theorien genauer eingegangen. Hierbei handelt es sich um die Rolle der Gene, die Telomer-Theorie und die Theorie der freien Radikale.

In Zellen verschiedener Spezies wurden Gene identifiziert, die an der Kontrolle der Lebensdauer beteiligt sind [33]. Beispielsweise wurde im Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* eine Mutation des Gens *age-1*, das über eine Lipidkinase Einfluss auf den Insulin-Signalweg nimmt, mit einer deutlich verlängerten Lebensspanne in Zusammenhang gebracht [34,35].

Die Rolle von Genen im Alterungsprozess wird durch die Existenz genetischer Störungen mit vorzeitiger Alterung wie dem Werner-Syndrom unterstützt. Dieses geht u. a. mit einer vorgealterten äußeren Erscheinung, früher Arteriosklerose und einem Tod vor dem 50. Lebensjahr einher. [33]

Telomere sind die terminalen Anteile der Chromosomen, welche die chromosomale Stabilität gewährleisten. Sie bestehen aus charakteristischen Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Sequenzen, die sich mit jeder Zellteilung verkürzen. [36]

Harley *et al.* führten die Theorie ein, dass der zunehmende Verlust von DNS zur Zellalterung führt und es ab einer kritischen Länge zum programmierten Zelltod kommt [37]. Während der Zellteilung kommt es zu einer stetigen Verkürzung der Telomere, welche letztlich die Teilung limitiert [38].

Die Theorie der freien Radikale sieht den Ursprung der Alterung in schädlichen Einflüssen von freien Radikalen auf die Zelle [39]. Als freie Radikale werden Atome oder Moleküle mit einem ungepaarten Elektron bezeichnet, was sie stark reaktiv macht,

wozu klassischerweise das Wasserstoffatom, das Sauerstoffatom und einige Übergangsmetalle gehören [40].

Freie Radikale entstehen physiologischerweise in menschlichen Zellen durch unterschiedliche Reaktionen. Zum Beispiel wird durch die Aufnahme eines Elektrons durch ein Sauerstoffatom Superoxid ($O_2^{\cdot-}$) gebildet und in Anwesenheit von Eisenionen kann durch die Haber-Weiss-Reaktion in einem nächsten Schritt Hydroxyl-Peroxid (HO^{\cdot}) gebildet werden. Auch kohlenstoffzentrierte Radikale sind in lebenden Organismen bekannt (z. B. das Peroxylradikal ROO^{\cdot}). [40]

Freie Radikale greifen unter anderem Zellmembranen, Lipide, Proteinen, DNS [41,42] und Ribonukleinsäuren (RNS) [43] an. Einer der Hauptproduktionsorte und Angriffspunkte freier Radikale sind die Mitochondrien mit ihrer DNS [44].

In biologischen Systemen existieren Schutzmechanismen, die Strukturen vor Angriffen schützen, indem sie freie Radikale neutralisieren. Hierzu zählen Antioxidantien wie z. B. Vitamin C und E sowie antioxidative Enzyme. [40]

Idealerweise herrscht eine Balance zwischen der Bildung von freien Radikalen und natürlichen Schutzmechanismen, die jedoch gestört sein kann [45]. Hierbei kommt es zu permanenten Schäden der DNS, die zu einer fehlerhaften Zellfunktion führen und einen Startpunkt der Mutagenese, Cancerogenese und Alterung bilden [46].

1.2.4 Intrinsische und extrinsische Hautalterung

Hautalterung wird nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten in intrinsische und extrinsische Alterung eingeteilt [3].

Intrinsische Hautalterung wird auch genetische oder chronologische Hautalterung genannt. Sie bezieht sich auf die gesamte Haut gleichermaßen, ist aber ausschließlich an nicht sonnenexponierten Arealen sichtbar, da sonst die extrinsische Hautalterung im Vordergrund steht. [47]

Intrinsisch gealterte Haut erscheint trocken und atrophisch mit verschieden stark ausgeprägter Laxität und benignen Neoplasien sowie charakteristischerweise außerdem einer feinen Faltenbildung [30,32]. Im Vordergrund der intrinsischen Hautalterung steht jedoch stärker der Funktionsverlust als die klinische Erscheinung [30]. Histologische Merkmale sind besonders deutlich am dermoepidermalen Übergang sichtbar, wo es zu

einer zunehmenden Abflachung des Übergangs kommt, mit der Folge einer geringeren metabolischen Austauschfläche [48]. Zudem zeigt sich histologisch eine geringere Gefäßdichte und eine geringere Dichte von Mastzellen in der Dermis [49]. Die Dicke der Epidermis bleibt über die Lebensspanne etwa gleich, jedoch nimmt die Barrierefunktion mit steigendem Alter ab, bedingt durch einen verzögerten Ersatz von Lipiden nach Verletzungen des *Stratum corneum* [50]. Die Haut älterer Menschen präsentiert sich zudem im Vergleich mit jüngerer Haut hypovaskulär und zellarm [49].

In der Dermis kommt es zu einer Auflockerung und Mengenabnahme von Kollagenfasern. Es konnte gezeigt werden, dass es während des Erwachsenenalters zu einer linearen Abnahme des Kollagens um 1 % pro Jahr kommt und die Dicke der Dermis abnimmt. [51]

So verliert die Haut an Reißfestigkeit. Dagegen steigt die Anzahl elastischer Fasern und es kommt zu einer ungeordneten Verteilung. Die Veränderungen der elastischen Fasern gehören zu den Gründen für ein laxes Erscheinungsbild der Haut und die Bildung feiner Falten. [52]

Extrinsische Hautalterung (auch Lichtalterung oder englisch *Photoaging*) [53] ist der durch Umwelteinflüsse ausgelöste Anteil der Hautalterung [3]. Eine seit langem bekannte und unumstrittene Ursache der extrinsischen Hautalterung ist die Sonneneinstrahlung [53,54], weshalb die Bezeichnung ‚Lichtalterung‘ sehr geläufig ist [53]. Darüber hinaus sind weitere Einflüsse identifiziert worden, die zum Alterungsprozess beitragen: Tabakrauchen, Luftverschmutzung, Lufttemperatur, Ernährung, Schlafmangel und Stress stehen ebenfalls mit extrinsischer Hautalterung in Verbindung [54].

Von den bekannten Faktoren kommt der ultravioletten (UV) Strahlung die größte Bedeutung zu [32,55]. Aus diesem Grund ist die Fähigkeit der Haut, Melanin zu produzieren und somit einen unterschiedlich starken Schutz gegen UV-Strahlung auszubilden, als genetisch determinierter Faktor mit Einfluss auf die extrinsische Hautalterung anzusehen [55]. Eine gebräuchliche Einteilung der Hauttypen nach der Hautfarbe und der Hautreaktion auf Sonneneinstrahlung ist die erstmals 1975 vorgestellte Klassifikation nach Fitzpatrick [56–58].

Fitzpatrick unterscheidet hierin die Hauttypen I bis VI. Die Hauttypen I bis IV werden einer weißen Hautfarbe zugeordnet, während Hauttyp V einer braunen und Typ VI einer schwarzen Hautfarbe zugeordnet wird. Als zusätzliche Merkmale werden von Fitz-

patrick die Entwicklung eines Sonnenbrandes und die Bräunung bei 45–60 Minuten moderater Sonneneinstrahlung herangezogen. Bei den Hauttypen I bis III tritt ein Sonnenbrand auf, wohingegen dies bei den Hauttypen IV bis VI nicht der Fall ist. Bei Hauttyp I kommt es zu keiner Bräunung, bei Hauttyp II lediglich zu einer geringen, während bei den restlichen Hauttypen eine Bräunung eintritt. [56,58]

UV-Strahlung der verschiedenen Wellenlängen UVB (290–320 nm) und UVA (320–400 nm) tragen zum Hautalterungsprozess bei. UVB-Strahlung wirkt vorwiegend auf die Epidermis ein, während UVA-Strahlung tiefer bis in die Dermis eindringt. [59]

Auch Infrarot-A-Strahlung (IRA-Strahlung) ist nach aktuellen Erkenntnissen am Hautalterungsprozess beteiligt [60–62] und dringt bei hoher Wellenlänge von 760–1400 nm bis in die Subkutis vor [63].

Auf zellulärer Ebene initiiert UVB-Strahlung auf zwei unterschiedliche Arten molekulare Signalwege, die zu veränderter Genexpression führen [64]. Es ist bekannt, dass UVB-Strahlung die nukleäre DNS schädigt und so den Beginn einer zellulären Stressreaktion bildet [65,66]. Fritsche *et al.* konnten 2007 zeigen, dass der zytosolische Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor ebenfalls eine entscheidende Rolle in der Reaktion der menschlichen Zelle auf UVB-Strahlung spielt [67]. Durch die Strahlung wird der Rezeptor in den Zellkern transferiert und bildet den Start eines Signalweges, der unter anderem eine erhöhte Expression der Cyclooxygenase-II zur Folge hat [67].

Auch Schäden der mitochondrialen DNS sind in sonnenexponierter Haut im Vergleich mit intrinsisch gealterter Haut vermehrt gefunden worden [68,69].

UVA-Strahlung konnte als ein Auslöser von Schäden der mitochondrialen DNS in der Dermis identifiziert werden. Unter einer UVA-Strahlenexposition repräsentativ für einen Sommertag auf der nördlichen Hemisphäre wurden Schäden der mitochondrialen DNS in dermalen Fibroblasten reproduzierbar induziert. [70]

Neben der bereits bekannten Wirkung von UVA- und UVB-Strahlung hat sich auch IRA-Strahlung als eine wichtige Komponente herausgestellt, welche die Genexpression beeinflusst [60–62]. Hitzeeinwirkung auf die menschliche Haut entsteht unter anderem durch Exposition gegenüber IRA-Strahlung [61,71]. Hohe Temperaturen der Haut steigern die Bildung freier Radikale, verändern die Genexpression, induzieren die Bildung

von Zytokinen [72], fördern die Angiogenese [73] und sind assoziiert mit vermehrtem Abbau von Kollagen [60] und Elastin [74].

Nach neueren Ergebnissen ist auch durch den Straßenverkehr verursachte Luftverschmutzung an der extrinsischen Hautalterung beteiligt. Vierkötter *et al.* fanden einen Zusammenhang zwischen verkehrsbedingten Staub- und Rußpartikeln und der Zunahme von Hautalterungsmerkmalen, insbesondere Pigmentflecken, bei Probandinnen der *Study on the Influence of Air Pollution on Lung Function, Inflammation and Aging* (SALIA). [10]

Auch in einer großen chinesischen Kohorte (Taizhou-Kohorte; n = 1072) und in einer größeren Subgruppe der SALIA-Kohorte (n = 806) ließ sich ein Zusammenhang zwischen vermehrten Pigmentflecken und dem ebenfalls verkehrsbedingten Stickstoffdioxidgehalt der Luft bestätigen [11]. Eine Zunahme der Faltenbildung bei Luftverschmutzung im Haushalt durch Kochen mit festen Brennstoffen wie Kohle berichteten auch Li *et al.* für Probandinnen aus der Taizhou-Kohorte und einer weiteren chinesischen Kohorte [13]. Als weiterer durch Luftverschmutzung induzierter Faktor wurde Ozon mit gehäuftem Auftreten von Falten in Verbindung gebracht [75,76].

Zusätzlich zur Umwelt eines Menschen spielt auch der individuelle Lebensstil eine entscheidende Rolle im Alterungsvorgang [55]. Eine ausgewogene, antioxidantienreiche Ernährung kann einer vorzeitigen Hautalterung entgegenwirken [54,55]. Bei Rauchern dagegen wurde im Vergleich zu Nichtrauchern eine stärkere Faltenbildung im Gesicht beobachtet [77,78]. Länger andauernder Schlafmangel [79] und hoher psychischer Stress [80] stehen ebenfalls mit stärkerer Hautalterung in Verbindung [54].

Klinisch äußert sich extrinsisch gealterte Haut an sonnenexponierten Stellen, wie z. B. im Gesicht, im Nacken, an den Händen und in geringerer Ausprägung an den Unterarmen und Unterschenkeln [81]. Da diese Areale auch am stärksten sichtbar sind, ist extrinsische Hautalterung besonders ausschlaggebend für die Wahrnehmung des eigenen Hautalterungsgrades eines Menschen [48]. Kulturelle Einflüsse wie Mode oder Kopfbedeckung sowie berufliche Exposition und Freizeitgestaltung führen zu einer individuell sehr unterschiedlichen Verteilung der Lichtexposition am Körper [47].

In Abhängigkeit vom Hauttyp ergibt sich ein unterschiedliches klinisches Bild. Die dunkleren Hauttypen III und IV nach Fitzpatrick zeigen eine durch Hypertrophie gekennzeichnete Vergrößerung der Haut mit einer deutlichen Zunahme der Dicke und

tiefen, groben Falten. Durch Lichtalterung hervorgerufene Falten sind im Gesicht besonders in der Region der Stirn, der Augenumgebung, vor dem Ohr und im Bereich der Nasolabialfalte zu finden. [47]

Die Haut kann bei diesen Hauttypen lederartig [82] mit einem bronzenen bis gelblichen Farbton und vielfach auftretenden Pigmentflecken erscheinen [48]. Zudem können eine Trockenheit und geringe Elastizität der Haut vorhanden sein [47].

Die helleren Hauttypen I und II können dagegen auch eine Atrophie der Haut, schwächere Faltenbildung, stellenweise Depigmentierungen sowie aktinische Keratosen und maligne Veränderungen der Epidermis zeigen [82].

Eine typische Manifestation der extrinsisch gealterten Haut stellt der *Morbus Favre-Racouchot* dar, der gekennzeichnet ist durch tiefe Faltenbildung, noduläre elastotische Plaques der Periorbitalregion sowie Komedonen [47].

Ein weiteres klassisches Merkmal der Lichtalterung ist die solare Elastose. Sie kann an allen lichtexponierten Arealen auftreten. Im Nacken sind als Ausprägung der solaren Elastose rhomboide Vergrößerungen des Hautreliefs möglich, die sogenannte Landmannshaut oder *Cutis rhomboidalis nuchae*. Bei der solaren Elastose handelt es sich um das histologische Korrelat der hypertrophen Haut mit verminderter Elastizität. [47]

Hierbei ist die physiologische Formation der elastischen Fasern gestört und es kommt zur Bildung amorpher Massen der Fasern [83]. Ein wichtiger Faktor in der Entstehung der solaren Elastose sind die durch UV-Licht induzierten Matrix-Metalloproteinasen, die Kollagenfasern durch unreifes Kollagen in ungeordneter Formation ersetzen [47].

An Unterarmen und Handrücken kann es zu diffuser Hyperpigmentierung kommen. Im Gegensatz zur intrinsischen Hautalterung führt die Lichtalterung zu einer Zunahme der Dicke fast aller Hautschichten, wobei das *Stratum corneum* hypertrophiert. In späteren Stadien kann es zur Atrophie kommen. [47]

Die extrinsisch gealterte Haut zeigt sich nicht zellarm, wie es bei sonnengeschützter Haut der Fall ist, sondern präsentiert sich häufig mit Entzündungszellen wie Mastzellen und Histozyten [82,83], wodurch sich die Bezeichnung ‚Heliodermatitis‘ etabliert hat [82]. Zudem können dilatierte Blutgefäße an der Hautoberfläche als Teleangiektasien sichtbar werden [84].

Anhand des zuvor Beschriebenen lassen sich als wichtige klinische Unterscheidungsmerkmale der intrinsischen und extrinsischen Hautalterung demnach herausstellen, dass es bei der intrinsischen Hautalterung zu einer Atrophie der Haut kommt, die Lichtalterung dagegen mit einer Hypertrophie und Vergrößerung einhergeht. Während die intrinsische Hautalterung vorrangig durch feine Faltenbildung und Funktionsverlust gekennzeichnet ist, ist für die extrinsische Hautalterung eine grobe Faltenbildung, Zunahme der Hautdicke, Hyperpigmentierung und das Auftreten von solarer Elastose und Teleangiectasien typisch.

1.3 Hautalterungsscores

1.3.1 Messung der Hautalterung

Um wissenschaftliche Studien adäquat durchzuführen, ist eine möglichst objektive Erfassung der Hautalterung nötig. Die Erfassung kann auf unterschiedliche invasive und nichtinvasive Arten erfolgen, wie im Folgenden beschrieben. Zu den Möglichkeiten zählen die Histologie [85], die Konfokalmikroskopie [86,87], die Multiphotonentomografie [88] und die visuellen Hautalterungsscores wie SCINEXA™ [21].

Durch die histologische Untersuchung einer entnommenen Biopsie kann beispielsweise die Ausprägung der solaren Elastose als Marker für extrinsische Hautalterung erfasst werden [85]. Ein wichtiger Nachteil der Methode ist die Invasivität. Ohne die Entnahme einer Biopsie kommt die Konfokalmikroskopie aus, die Hautareale *in vivo* abbilden kann [87,89,90].

Auch eine Messung des Hautalters durch Multiphotonentomografie ist nichtinvasiv. Hierzu entwickelten Koehler *et al.* einen eigens definierten Hautalterungsparameter, den sogenannte *SHG-to-AF Aging Index of Dermis* (SAAID). Dieser wird aus mittels Multiphotonentomografie erfassten Signalen in der Haut gebildet. Die erfassten Signale gehen vor allem auf die Proteine Kollagen und Elastin zurück. [88]

Visuelle Hautalterungsscores sind eine häufig genutzte, leicht anwendbare Alternative [21,91].

1.3.2 Hautalterungsscores

Hautalterungsscores sind nichtinvasive Instrumente zur visuellen Erfassung der Ausprägung von Hautalterungsmerkmalen. Das Ziel ist die Objektivierung der Hautalterungsbeurteilung. [91]

Der klare Vorteil liegt in der Möglichkeit, das Ausmaß der Hautalterung zu erfassen, ohne einen Eingriff wie beispielsweise die Entnahme einer Biopsie durchführen zu müssen. Dadurch können leicht große Probandenzahlen erfasst werden. Somit ist auch eine Forschung an Einflussfaktoren der Hautalterung in großen Bevölkerungsgruppen möglich.

Im Allgemeinen wird anhand des äußeren Erscheinungsbildes der Haut eine Gradeinteilung vorgenommen. Dies wird für unterschiedliche, vordefinierte Merkmale durchgeführt, die für Hautalterung charakteristisch sind, wie z. B. Falten und Hyperpigmentierung. Es existieren sowohl deskriptive Scores, die für jeden Grad eines Parameters eine verbale Beschreibung festlegen, als auch fotonumerische Scores, die jeden Grad mit einer standardisierten Fotografie festlegen. Zu diesem Zweck werden Punkte-Skalen verwendet, z. B. von eins bis fünf, für die jeder Grad einzeln festgelegt ist. Auch gibt es sogenannte visuell-analoge Skalen, die den Hautalterungsgrad in einem Bereich von z. B. null bis zehn ohne vorherige Definition der Grade abschätzen. [91]

Die Beurteilung kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Es gibt die Beurteilung durch eine geschulte Person direkt am zu untersuchenden Probanden vor Ort (*on-site*) [22] sowie die Möglichkeit, eine Auswertung anhand von Fotografien der Probanden vorzunehmen (*off-site*) [92]. Die Off-site-Beurteilung kann statt durch eine Person ebenfalls durch eine computergestützte Auswertung von digitalisierten Gesichtsaufnahmen erfolgen [93].

1.3.3 Bereits existierende Scores

In den letzten Jahrzehnten sind verschiedene Scores zur Erfassung der Hautalterung entwickelt worden [21].

Einer der ersten Scores zur Bestimmung der Hautschädigung durch UV-Strahlung stammt von Holman *et al.* aus dem Jahr 1984. Er kombiniert einen deskriptiven Score zur Beurteilung von Silikonabdrücken der Hautoberfläche des Handrückens mit dem

Sechs-Schritte-System für die Beurteilung der linken Krähenfußregion des Gesichts der Probanden. [94,95]

Lever *et al.* behandelten lichtgealterte Haut mit Retinoiden und kontrollierten den Therapieerfolg mit Hilfe eines visuell-analogen Scores, der Faltenbildung im Gesicht und auf den Händen sowie Gelbfärbung der Haut erfasst. Der Beurteiler schätzt den Grad der Alterung auf einer Skala von null bis zehn ohne festgelegte Beschreibungen der einzelnen Grade. [96]

Das R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute entwickelte zu Beginn der 1990er Jahre, zur Kontrolle des Therapieerfolges lichtgealterter Haut mit Tretinoin, einen deskriptiven Score. Der Score erlaubt eine Beurteilung von feinen Falten, groben Falten und Gelbfärbung der Haut von null (nicht vorhanden) bis neun (schwer). [97,98]

Griffiths *et al.* konnten zeigen, dass ihr neuer fotonumerischer Score dem deskriptiven Score bezüglich der Inter-Rater-Reliabilität überlegen ist. Dieser fotonumerische Score zur Bestimmung der Ausprägung von kutaner Lichtalterung besteht aus neun Graden (null bis acht), von denen für fünf standardisierte Referenzfotos aus zwei Winkeln vorhanden sind (frontal und 45°). [98]

Auch Larnier *et al.* entwickelten einen Score speziell zur Erfassung lichtgealterter Haut, der eine Sechs-Punkte-Skala mit jeweils drei Fotografien für jeden Grad beinhaltet. Es konnte eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in der Anwendung an kaukasischen Probandinnen gezeigt werden. [99]

Guinot *et al.* stellten 2002 einen detaillierteren Score des Gesichts vor, der ebenfalls auf Fotografien zur Festlegung der Hautalterungsgrade zurückgreift. Er beinhaltet 24 charakteristische Merkmale der Hautalterung, die in sechs Gruppen nach gemeinsamer Ätiologie unterteilt sind. Die Werte werden zu einem Gesamtscore aufaddiert, der den Grad der Hautalterung in Jahren ausdrückt. [100]

Eine digitale Bildanalysetechnik wurde von Hamer *et al.* 2015 entwickelt. Fotografien des Gesichts, aufgenommen aus vordefinierten Winkeln, sowie ein dreidimensionales Bild des Gesichts werden mit Hilfe einer Software erstellt. Durch Fünf- bis Sechspunkte-Skalen erfolgt die Beurteilung der Falten des gesamten Gesichts, der Stirnfalten, Nasolabialfalte, Lippenfalten, Krähenfüße, Pigmentflecken und Teleangiectasien. Die Auswertung der genannten Parameter wird durch die Software durchgeführt. Die Soft-

ware-Auswertungen wurden in einer Validierungsstudie mit Auswertungen von menschlichen Beurteilern an Fotografien verglichen. Die Parameter Falten, Teleangiectasien und Pigmentflecken erwiesen sich als gut genug vergleichbar für einen Einsatz der Software-Auswertung in der Zukunft. [93]

1.3.4 SCINEXA™

Der *Score of Intrinsic and Extrinsic Skin Aging* (SCINEXA™) ist ein nichtinvasiver, leicht anzuwendender Hautalterungsscore, der am Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung in Düsseldorf entwickelt wurde. Er erfasst gleichzeitig die intrinsische und extrinsische Hautalterung und kann zwischen den beiden Hautalterungsformen differenzieren. [10,22]

In seiner ursprünglichen, von Vierkötter *et al.* 2009 beschriebenen Version, umfasste SCINEXA™ fünf Parameter der intrinsischen und 18 Parameter der extrinsischen Hautalterung, wie im Folgenden aufgelistet [22]:

Intrinsische Hautalterung:

- unebene Pigmentierung
- feine Falten
- laxe Erscheinung
- reduziertes Fettgewebe
- benigne Hauttumore

Extrinsische Hautalterung:

- Sommersprossen
- Pigmentflecken
- Pigmentveränderungen
- Änderung des Hautlichttyps
- Gelbfärbung
- Pseudonarben
- grobe Falten
- solare Elastose
- *Cutis rhomboidalis nuchae*
- *Morbus Favre-Racouchot*

- Trockenheit
- Komedonen
- Teleangiektasien
- permanentes Erythem
- aktinische Präkanzerose
- Basalzellkarzinom
- Squamosazellkarzinom
- malignes Melanom

SCINEXA™ ist ein wirksames Instrument, um intrinsische von extrinsischer Hautalterung zu unterscheiden: In einer Validierungsstudie, in der Daten zur Benutzung von Sonnenbänken per Fragebogen erhoben wurden, konnte die große Mehrheit der Probanden (91,9 % der 74 Teilnehmer) korrekt als Sonnenbankbenutzer oder Nichtsonnenbankbenutzer klassifiziert werden. [22]

Die On-site-Erfassung der Hautalterung mit SCINEXA™ wurde bereits in einer Vielzahl von epidemiologischen und klinischen Studien eingesetzt, die im Folgenden beschrieben sind. Für diese Einsätze in späteren Studien wurde der Score weiterentwickelt und modifiziert.

Im Rahmen der SALIA-Studie fand der SCINEXA™ mehrfach Anwendung. Vierkötter *et al.* und Hüls *et al.* nutzten den Score und konnten einen Einfluss von Luftverschmutzung auf die extrinsische Hautalterung zeigen. [10,11]

Auch in der chinesischen Taizhou-Kohorte [11,13,101] und der deutsch-japanischen *Study of the Extrinsic Skin Aging of Japanese and German Women (JAGE)* kam SCINEXA™ zur Anwendung [15].

Neben epidemiologischen konnte auch in klinischen Studien der SCINEXA™ erfolgreich eingesetzt werden. So wurde von Marini *et al.* mit Hilfe des Scores die Wirkung eines Tetrapeptids auf die Pigmentierung der Haut untersucht [102]. Außerdem fand der Score Verwendung in der Forschung zum Zusammenhang zwischen Hautalterung und Schlafqualität [79] sowie autonomem Nervensystem [103].

1.3.5 Vorteile des Off-site-Scorings

In den oben genannten Studien wurde SCINEXA™ vorwiegend *on-site* angewandt. Es muss davon ausgegangen werden, dass mehr Personal- und Zeitaufwand nötig ist, um alle Probanden vor Ort zu beurteilen. Hieraus ergeben sich zudem erhöhte Kosten. Daher kann es von Vorteil sein, SCINEXA™ in groß angelegten Studien *off-site* anhand von standardisierten Fotografien zu verwenden. Bislang ist es allerdings unklar, wie hoch die Vergleichbarkeit zwischen dem etablierten On-site-Verfahren und der Off-site-Anwendung des SCINEXA™ ist.

Außerdem existieren bereits Studien, die zur Anwendung unterschiedlicher Hautalterungsscores ausschließlich Fotografien verwenden [92,93]. Um zwischen Ergebnissen solcher Studien und Ergebnissen aus *on-site* durchgeführten Studien mit SCINEXA™ aussagekräftige Vergleiche zu ziehen, ist es wichtig, zu wissen wie SCINEXA™ sich in der Off-site-Anwendung verhält.

1.4 Ziele der Arbeit

Die in 1.3.5 dargestellten Vorteile des Off-site-Scorings können für den Gebrauch des SCINEXA™ in der epidemiologischen und klinischen Praxis von hohem Nutzen sein. Um eine Anwendung an Probandenfotografien als ebenso aussagekräftig wie die On-site-Methode annehmen zu können, ist ein direkter Vergleich nötig. Da bisher keine Forschungsergebnisse zur Vergleichbarkeit der On-site- und Off-site-Anwendung des SCINEXA™-Hautalterungsscores existieren, war es das Ziel dieser Arbeit, das Ausmaß der Übereinstimmung zwischen den beiden Anwendungsmöglichkeiten zu untersuchen.

Der Fokus liegt hierbei auf den folgenden Forschungsfragen:

- Wie vergleichbar sind Off-site- und On-site-SCINEXA™-Scores?
- Welche Unterschiede gibt es zwischen den einzelnen Parametern in der Vergleichbarkeit der beiden Methoden?
- Wie unterscheiden sich die einzelnen Parameter *off-site* verglichen mit *on-site*?

Weiterhin ist es wichtig, den Off-site-Scoringprozess genau zu betrachten und gegebenenfalls in der Zukunft zu optimieren. Daher sollte zusätzlich untersucht werden, welche Empfehlungen für das Off-site-Scoring und die Aufnahme von standardisierten Fotos gegeben werden können.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Zum Vergleich der On-site- und Off-site-Anwendung des SCINEXA™ wurden in dieser Studie bereits existierende Fotografien des Gesichts von Probandinnen des *Follow-ups* 2007–2010 der laufenden SALIA-Kohortenstudie ausgewertet. Die Aufnahmen wurden 2007 zur Qualitätssicherung und für eventuelle weitere Auswertungen aufgenommen. Ebenfalls waren dazugehörige On-site-Scores im Rahmen des *Follow-ups* erhoben worden. Nach dem Erlernen des Scorings wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Fotografien zuerst *off-site* gescort. Diese *off-site* erhobenen Scores wurden dann mit vorliegenden On-site-Scores der Probandinnen verglichen. Es folgte die statistische Analyse der Übereinstimmung des On-site- und Off-site-Scorings und die Festlegung von Empfehlungen für mögliche zukünftige Off-site-Scorings. Abb. 2 fasst das Vorgehen zusammen.

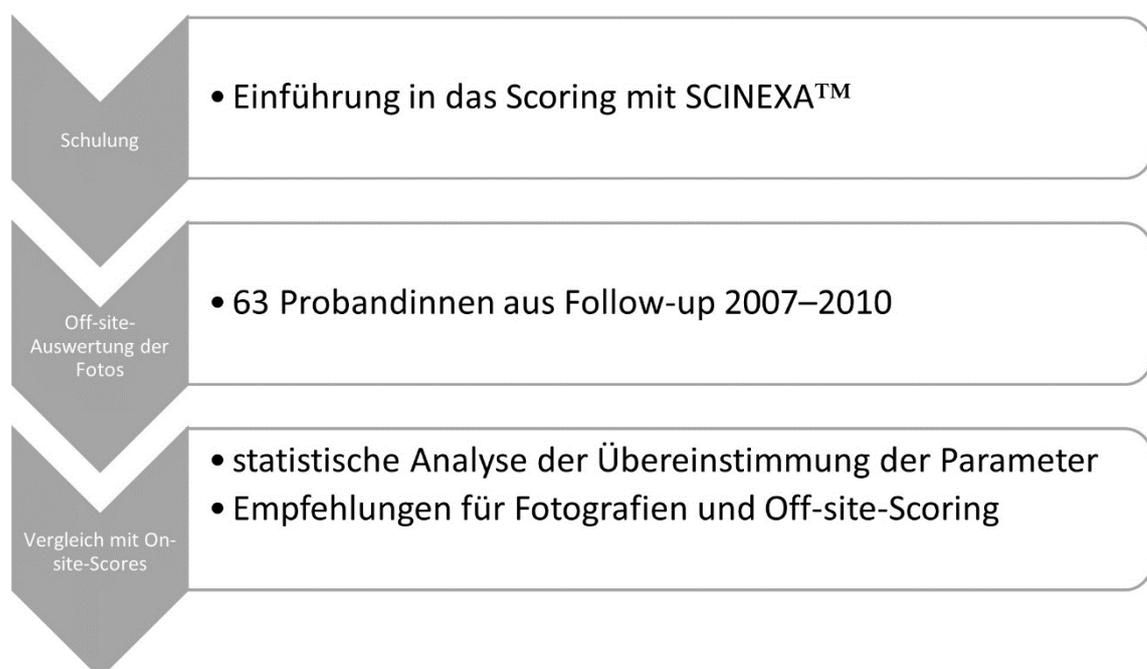


Abb. 2: Vorgehen zur Untersuchung der Forschungsfragen

Quelle: Eigene Abbildung

Die SALIA-Studie entstand Anfang der 1980er Jahre als Teil der Erhebungen im Rahmen des Luftreinheitsplanes der nordrhein-westfälischen Landesregierung [104,105]. Ziel der Studie ist es, den Einfluss von Außenluftverschmutzung auf den menschlichen Organismus zu erfassen, wozu vier urbane Regionen mit starker Luftverschmutzung ausgewählt wurden (Dortmund, Duisburg, Essen, Gelsenkirchen und Herne) sowie zwei ländliche Regionen (Dülmen und Borken) als Referenzen [104].

In die Studie wurden ausschließlich Frauen eingeschlossen, da ein großer Teil der Männer durch frühere Beschäftigung in Bergbau und Stahlindustrie eine beruflich bedingte Exposition aufwies. Die Erstuntersuchungen an 4874 Probandinnen im Alter von 55 Jahren fanden zwischen 1985 und 1994 statt. [106]

Sowohl der damals benutzte Fragebogen als auch die durchgeführten Untersuchungen (Lungenfunktionsmessungen etc.) legten den Fokus auf Atemwegserkrankungen. Der Fragebogen wurde in einem *Follow-up* im Jahr 2006 um zusätzliche Fragen zu *Diabetes mellitus*, kardiovaskulären Diagnosen und weiteren Erkrankungen ergänzt. [107]

Von 2007 bis 2010 wurden umfangreiche Folgeuntersuchungen an 834 Frauen durchgeführt, in deren Rahmen die Probandinnen unter anderem erneute Lungenfunktionsmessungen, Entnahmen von Blut- und Urinproben und eine Untersuchung von Hautalterungsmerkmalen erhielten [108]. Einen Überblick über den Verlauf der SALIA-Studie gibt Abb. 3.

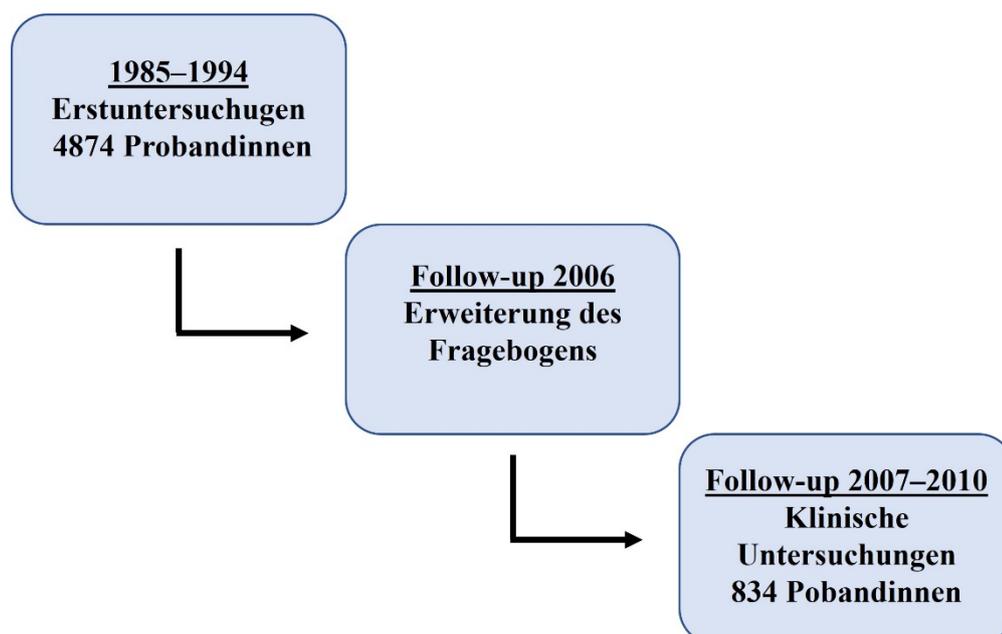


Abb. 3: Flussdiagramm der SALIA-Studie

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Krämer *et al.*, 2010 [107] und Vierkötter *et al.*, 2015 [108]

2.2 Ethik und Datenspeicherung

Das für das *Follow-up* der SALIA-Studie 2007–2010 beantragte Ethikvotum wurde von der zuständigen Ethikkommission der Ruhr-Universität Bochum geprüft und positiv beurteilt (Registernummer: 2732). Die Probandinnen stimmten einer anonymisierten Speicherung von Daten und Materialien zu. Die Auswertungen im Rahmen dieser Arbeit sind zudem durch das positive Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vom 24.11.2010 (Studiennummer: 3507) bewilligt.

2.3 SCINEXA™

Der SCINEXA™ ist ein nichtinvasiver Score zur Erfassung der Hautalterung, der am Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung entwickelt wurde [22].

Er erfasst Merkmale der intrinsischen und extrinsischen Hautalterung quantitativ und anhand von Fotoreferenzskalen. Die im SCINEXA™ verwendeten Fotoreferenzskalen stammen im Original von Prof. Erwin Tschachler des Institutes für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Wien. [109,110]

Für die Durchführung dieser Studie wurden zehn Parameter der extrinsischen Hautalterung und ein Parameter der intrinsischen Hautalterung des SCINEXA™ ausgewählt.

Die Version des SCINEXA™, die im Rahmen des *Follow-ups* 2007–2010 *on-site* verwendet wurde, enthielt weitere Parameter neben den in dieser Studie ausgewählten: Pigmentflecken auf der Oberseite des Unterarmes und dem Handrücken, gleichmäßige Pigmentierung der Armunterseite, zigarettenpapierartige Faltenbildung des Handrücken und *Cutis rhomboidalis nuchae* [10]. Diese zusätzlichen Parameter wurden in der aktuellen Studie nicht erfasst, da ausschließlich Fotografien des Gesichts vorhanden waren. *Morbus Favre-Racouchot* wurde hier nicht untersucht, da dieses Zeichen der Hautalterung eine sehr geringe Prävalenz von 0,8 % bei Frauen aufweist [5]. Das laxe Erscheinungsbild der unteren Gesichtshälfte wurde ebenfalls nicht einbezogen, da die Aufnahme der Fotografien durch ein Aufnahmegerät mit einer Kinnauflagefläche erfolgte. Das Aufstützen des Kinns erschwert die Beurteilung des Herabhängens der unteren Gesichtshälfte. Zudem wurde auf die zusätzliche Auswertung von Pigmentflecken

anhand von Fotoreferenzskalen verzichtet, da mit der quantitativen Erfassung der Pigmentflecken bereits ein aussagekräftiger Parameter besteht. Auch in früheren Auswertungen des SCINEXA™ wurde dieses Kriterium nicht berücksichtigt [10,13].

Tabelle 1 fasst die in dieser Studie ausgewählten Parameter mit ihren im Folgenden verwendeten Parameternamen und ihren Bewertungen zusammen. Pigmentflecken wurden ab einem Durchmesser von mindestens 3 mm gezählt und nach ihrer Anzahl in vier Kategorien eingeteilt: keine (0), 1–10 (1), 11–50 (2) und > 50 (3). Falten (mit Ausnahme der Lippenfalten), Teleangiektasien und die laxe Erscheinung der Augenlider wurden anhand der Fotoreferenzskalen von 0 (nicht vorhanden) bis 5 (starke Ausprägung) bewertet. Lippenfalten wurden gemäß des Scoringprotokolls von 0 bis 4 gescort. Es waren darüber hinaus Zwischenschritte von einem halben Punkt möglich. Bei einer besonders starken Ausprägung konnte maximal ein Punkt zusätzlich vergeben werden. Solare Elastose wurde mit Hilfe einer Referenzfotografie als nicht vorhanden („nein“) oder vorhanden („ja“) erfasst.

Tabelle 1: Überblick über die verwendeten SCINEXA™-Parameter und die dazugehörigen Bewertungen

Kriterium	Lokalisation	Parametername	Bewertung
Merkmale extrinsischer Hautalterung			
Pigmentflecken > 3 mm Durchmesser	Stirn	Pigmentflecken Stirn	Anzahl: 0 (0), 1–10 (1), 11–50 (2), > 50 (3)
	Wangen	Pigmentflecken Wangen	Anzahl: 0 (0), 1–10 (1), 11–50 (2), > 50 (3)
Faltenbildung in Form tiefer Furchen ¹	Stirn	Stirnfalten	0–5 (+1)
	zwischen den Augenbrauen	Brauenfalten	0–5 (+1)
	Krähenfußregion	Krähenfüße	0–5 (+1)
	unter den Augen	Augenfalten	0–5 (+1)
	Oberlippe	Lippenfalten	0–4 (+1)
	Nasolabialfalte	Nasolabialfalte	0–5 (+1)
solare Elastose ¹	Wangen	solare Elastose	nein/ja
Teleangiektasien ¹	Wangen	Teleangiektasien	0–5 (+1)
Merkmale intrinsischer Hautalterung			
laxes Erscheinungsbild ¹	Augenlider	laxe Augen	0–5 (+1)

¹ anhand der Fotoreferenzskalen nach Tschachler

Quelle: Darstellung in Anlehnung an Vierkötter, 2009, S. 31 [109] und SOP SCINEXA™, S. 3 (Anhang 1)

2.4 On-site-Scoring

Die Probandinnen wurden vor Ort von einem Untersucher nach einem standardisierten Protokoll gescort. Sie wurden gebeten keine Schminke oder Gesichtscreme zu benutzen und vor der Untersuchung ihr Gesicht mit einem faserfreien Tuch zu reinigen. Temperatur und Luftfeuchtigkeit des Raumes sollten keinen starken Schwankungen unterliegen und wurden vor Beginn notiert. Über einen Zeitraum von 15 Minuten musste sich die Haut an das Raumklima adaptieren. Zur Bestimmung der Größe von Pigmentflecken konnte ein Lineal benutzt werden. (Scoringprotokoll siehe Anhang 1: SOP SCINEXA™)

Aus institutsinterner Kommunikation ging folgendes Vorgehen bei der Erstellung der Fotografien hervor: Die standardisierten Fotografien der Probandinnen wurden am selben Tag aufgenommen, an dem das On-site-Scoring erfolgte. Mit Hilfe des Robo Skin Analyzer CS50 der Firma Infoward Inc. (Tokio, Japan) wurden jeweils eine Frontalaufnahme und zwei Bilder von rechts und links im Profil erstellt. Die Probandin platzierte ihr Kinn in der dafür vorgesehenen Halterung und das Gesicht wurde durch das Gerät gleichmäßig ausgeleuchtet.

2.5 Off-site Scoring

Die Fotos wurden *off-site* als Teil dieser Arbeit gescort, nachdem eine ausführliche Scoringunterweisung durch Dr. Andrea Vierkötter erfolgt war (Protokoll siehe Anhang 2). Hierzu wurde das gleiche Scoringprotokoll benutzt wie *on-site*. Es kam durchgängig derselbe Monitor (iiyama ProLite B2409HDS) zur Darstellung der Fotos zum Einsatz. Das Bild konnte bei Bedarf vergrößert werden.

2.6 Persönliche Charakteristika der SALIA-Probandinnen

Zusätzlich wurden Raucherstatus und Bildungsstatus der Probandinnen erhoben. Als höherer Bildungsstatus waren mehr als 10 Jahre Schulbildung definiert. Ein mittlerer Bildungsstatus entsprach 10 Jahren Schulbildung und ein niedriger weniger als 10 Jahren Schulbildung. Wenn der Partner der Frau einen höheren Bildungsstatus aufwies, wurde die Frau ebenfalls dieser Gruppe zugewiesen. Der Raucherstatus war unterteilt in aktuelle Raucherin, ehemalige Raucherin und niemals Raucherin.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software R (Version 3.4.0) [111] in Verbindung mit R Studio (Version 1.1.419) [112].

Alle SCINEXA™-Parameter außer solare Elastose wurden primär als ordinalskalierte Variablen eingeordnet.

Ordinalskalen stellen Variablen dar, zwischen denen eine Rangordnung besteht, ohne genaue Angaben darüber, ob die Abstände zwischen den Ausprägungen identisch sind [113]. Die elfte Variable (solare Elastose) ist mit den zwei Ausprägungen ‚ja‘ und ‚nein‘ binär. In Tabelle 2 sind die einzelnen Variablen mit ihrer Operationalisierung (ordinal, binär) dargestellt.

Da die SCINEXA™-Parameter einen stetigen Fortschritt der Hautalterung abbilden, wurden sie in bisherigen Publikationen als stetig behandelt [10,22]. Aus diesem Grund wurden hier zusätzlich Auswertungen als stetige Variablen vorgenommen.

Tabelle 2: Übersicht über Variablen und Operationalisierung

Operationalisierung	Variablen
ordinal (stetig)	Pigmentflecken Stirn Pigmentflecken Wangen Stirnfalten Brauenfalten Augenfalten Krähenfüße Lippenfalten Nasolabialfalte Teleangiektasien laxe Augen
binär	solare Elastose

Quelle: Eigene Darstellung

Zunächst wurden die Daten der ordinalen Variablen jeweils für *on-site* und *off-site* beschrieben (Deskription). Die Deskription beinhaltet Median mit Minimum und Maximum und Mittelwert mit dazugehöriger Standardabweichung.

Das On-site-Scoring wurde als Goldstandard festgelegt, da der SCINEXA™ als Instrument in der On-site-Anwendung entwickelt wurde. Im ersten Schritt wurden die mittleren und absoluten Differenzen mit Standardabweichung berechnet und als Boxplots und Histogramme visualisiert. Außerdem wurden die prozentualen Anteile der höheren, niedrigeren und gleichen On-site-Scores gegenüber den Off-site-Scores mittels eines Balkendiagramms abgebildet.

Zur weiteren visuellen Untersuchung der Daten wurden Bland-Altman-Plots für die einzelnen Parameter erstellt. Das Ziel war es, die Vergleichbarkeit der beiden Scoringmethoden bei unterschiedlich starker Ausprägung eines Parameters zu ermitteln.

Das etablierte Verfahren zum Vergleich zweier Messmethoden beginnt mit einer Auftragung der Differenz gegen die Mittelwerte der beiden Messmethoden und der Darstellung des Mittelwertes der Differenz (\bar{d}) durch eine horizontale Linie. Darauf folgend wird der Bereich kalkuliert, der 95 % der Differenzen beinhaltet: $\bar{d} \pm 1,96$ Standardabweichungen. [114]

Zusätzlich wurde eine Regressionsgerade mit 95 % simultanem Konfidenzband eingefügt. Sie verdeutlicht eine mögliche Abhängigkeit der Differenz *on-site* minus *off-site* vom Mittelwert. Das Ziel ist es, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Abweichungen der On-site- und Off-site-Methode und der Ausprägungsstärke der Hautalterungsmerkmale zu erfassen. Die simultanen Konfidenzbänder sind dabei an allen für den Mittelwert der On-site- und Off-site-Scores möglichen Stellen berechnet und für die Anzahl dieser Stellen adjustiert worden. Für Pigmentflecken handelt es sich um sieben Stellen (0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5 und 3) und für Falten und Teleangiektasien um 25 Stellen (0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; ...;6) mit Ausnahme von Lippenfalten (21 Stellen: 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; ...; 5).

Es wurde Cohens Kappa mit quadratischer Gewichtung zum Vergleich angewendet. Die Methode gibt einen zufallsbereinigten Übereinstimmungskoeffizienten zwischen -1 und 1 an, der zur Auswertung ordinalskalierten Daten gut geeignet ist, da der Grad der Abweichung einbezogen wird [115]. Dies bedeutet, dass nicht nur einbezogen wird, ob eine Abweichung vorliegt, sondern auch, wie weit der Off-site-Score vom On-site-Score entfernt liegt. Da in dieser Studie auch die Größe der Abweichungen wichtig ist, wurde die quadratische Gewichtung gewählt. Die gewählten Gewichtungen sind daher wie folgt: 0 bei keiner Abweichung, 1 bei Abweichung um einen Punkt, 4 bei Abweichung um zwei Punkte, 9 bei Abweichung um drei Punkte, 16 bei Abweichung um vier Punkte usw.

Parallel wurde der *Intraclass Correlation Coefficient* (ICC) berechnet. Es handelt sich um ein dimensionsloses Maß zum Vergleich verschiedener Messungen [116].

Zum beschriebenen Studiendesign, in dem alle Probandinnen von denselben zwei Ratern ohne Bildung von Mittelwerten gescort wurden, passt ein ICC(2,1) oder ICC(3,1).

Sie unterscheiden sich darin, dass der ICC(2,1) für den Fall vorgesehen ist, in dem feste Rater aus mehreren Ratern zufällig ausgewählt wurden, und der ICC(3,1) für feste Rater, die die einzigen Rater sind, die betrachtet werden sollen. Für den ICC(3,1) gilt im Gegensatz zum ICC(2,1), dass die Inter-Rater-Variabilität nicht berücksichtigt wird und somit die systematische Abweichung nicht Teil des Endergebnisses ist. In der Konsequenz führt das Modell des ICC(2,1) zu einer leichteren Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Rater. [117]

Da der ICC(2,1) und das gewichtete Cohens Kappa jedoch identische Ergebnisse liefern [118], ist hier der ICC(3,1) zum Vergleich mit Cohens Kappa gewählt worden.

In der Literatur ist zur Interpretation von Cohens Kappa und ICC im Zusammenhang mit Hautalterungsscores, so wie in verschiedenen anderen Bereichen auch, die Einteilung nach Landis und Koch 1977 üblich [119–123]. Daher wurde diese auch hier verwendet. Landis und Koch definierten die Stärke der Übereinstimmung für die entsprechenden Werte von Cohen's Kappa wie folgt [124]:

- $< 0,00$ als schlechte Übereinstimmung („poor“),
- $0,00–0,20$ als leichte Übereinstimmung („slight“),
- $0,21–0,40$ als mäßige Übereinstimmung („fair“)
- $0,41–0,60$ als moderate Übereinstimmung („moderate“)
- $0,61–0,80$ als substanzielle Übereinstimmung („substantial“)
- $0,81–1,00$ als fast perfekte Übereinstimmung („almost perfect“)

Eine gute Vergleichbarkeit von Scoringergebnissen kann sowohl ab Werten von $0,6$ [121] als auch bereits ab $0,5$ [123] angenommen werden. Für diese Studie wurden Werte ab $0,6$ als Kriterium für eine gute Vergleichbarkeit definiert.

Für solare Elastose wurde die Verteilung als Kreuztabelle (allgemein dargestellt in Tabelle 3) und die Prävalenz angegeben.

Tabelle 3: Allgemeine Darstellung der Ergebnisse für solare Elastose

	On-site-Scores		
Off-site-Scores		ja	nein
	ja	a	b
	nein	c	d

Quelle: Eigene Darstellung

Zusätzlich wurden die Sensitivität und Spezifität berechnet. Hierzu wurden die Formeln 1 und 2, entnommen aus Peacock und Peacock 2011, S. 342 [116], verwendet:

$$\text{Sensitivität} = \frac{a}{a+c} \quad [\text{Formel 1}]$$

$$\text{Spezifität} = \frac{d}{b+d} \quad [\text{Formel 2}]$$

Hierbei entspricht d der Anzahl der *off-site* sowie *on-site* identisch mit vorhandener solarer Elastose gescorten Probandinnen und b der Anzahl der Probandinnen, die *off-site* abweichend von *on-site* ohne solare Elastose gescort wurden. a entspricht der Anzahl der *off-site* sowie *on-site* identisch ohne solare Elastose gescorten Probandinnen und c der Anzahl der Probandinnen, die *off-site* abweichend von *on-site* mit vorhandener solarer Elastose gescort wurden. Die Sensitivität entspricht dem Anteil der *off-site* als richtig mit ‚ja‘ erkannten Probandinnen und die Spezifität dem Anteil der *off-site* als richtig mit ‚nein‘ erkannten Probandinnen.

Abschließend gibt Tabelle 4 einen zusammenfassenden Überblick über die statistischen Analysen dieser Arbeit mit Zuordnung zum Skalenniveau der Variablen.

Tabelle 4: Zusammenfassung der statistischen Analysen

Ziel der Analyse	Skalenniveau	Operation
Deskription	ordinal	Median Minimum und Maximum
	stetig	Mittelwert und Standardabweichung
	binär	Kreuztabelle Prävalenz
Vergleich	ordinal	Differenzen Cohens Kappa Prozent Übereinstimmung
	stetig	ICC Bland-Altman-Plots
	binär	Sensitivität, Spezifität

Quelle: Eigene Darstellung

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Von 63 Frauen aus dem *Follow-up* der SALIA-Studie 2007 bis 2009 lagen sowohl Fotografien als auch On-site-Scores vor. Diese Frauen waren zwischen 71,1 und 72,7 Jahre alt, bei einem mittleren Alter von 72,1 Jahren. Drei Viertel der Stichprobe haben niemals geraucht, 21 % waren ehemalige Raucherinnen und 3 % haben zum Zeitpunkt der Untersuchung geraucht (Abb. 4, Abschnitt a). Der größte Teil verfügte über eine mittlere bis hohe Bildung (jeweils 40 % und 43 %; s. Abb. 4, Abschnitt b).

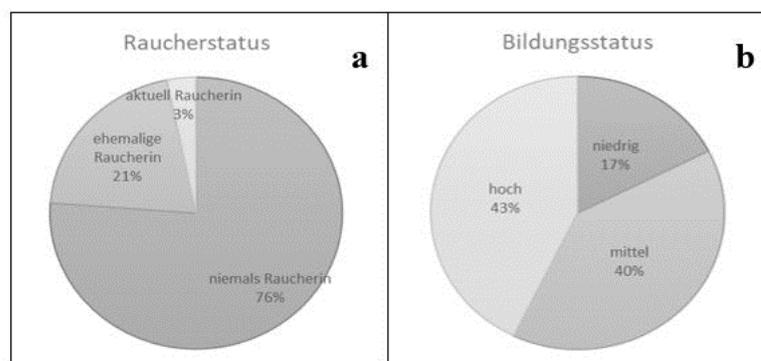


Abb. 4: Kreisdiagramm des Raucher- und Bildungsstatus

Abschnitt a: Verteilung des Raucherstatus in der untersuchten SALIA-Stichprobe in Prozent, Abschnitt b: Verteilung des Bildungsstatus in der untersuchten SALIA-Stichprobe in Prozent
Quelle: Eigene Darstellung

3.2 Deskription der SCINEXA™-Scores

Die durchschnittlichen On-site-Scores lagen mit Ausnahme von Teleangiektasien (1,87) im mittleren Bereich der Skala (Pigmentflecken: 1,41–1,67; Falten: 2,53–4,11; laxe Augen: 3,86), was eine erkennbare Hautalterung anzeigt (vergleiche Tabelle 5). Die Probandinnen zeigten *on-site* eine moderate Ausprägung von Pigmentflecken: es fanden sich im Schnitt ein bis zehn Pigmentflecken sowohl an der Stirn (Mittelwert *on-site*: 1,41) als auch an den Wangen (Mittelwert *on-site*: 1,67). Von den Faltenparametern war Nasolabialfalte am stärksten ausgeprägt (Mittelwert *on-site*: 4,11) und Krähenfüße am geringsten (Mittelwert *on-site*: 2,53). Teleangiektasien fielen mit einem Mittelwert von

1,87 gering aus, während laxe Augen im Durchschnitt stark ausgeprägt waren (Mittelwert *on-site*: 3,86).

Es fanden sich keine starken Abweichungen der Mediane von den Mittelwerten (maximale Abweichung: 0,41 bei Pigmentflecken auf der Stirn). Krähenfüße, Lippenfalten, Nasolabialfalte und laxe Augen waren annähernd symmetrisch verteilt, mit ähnlichen Medianen und Mittelwerten ($\leq 0,15$ Unterschied). Pigmentflecken an den Wangen und Augenfalten waren leicht linksschief verteilt (Mediane $>$ Mittelwerte). Pigmentflecken an der Stirn, Stirnfalten, Brauenfalten und Teleangiektasien waren dagegen leicht rechtsschief verteilt (Mittelwerte $>$ Mediane).

Die Off-site-Scores waren überwiegend niedriger als die On-site-Scores. Off-site lagen die Mittelwerte von Pigmentflecken < 1 , was einen deutlich höheren Anteil von Probandinnen vollständig ohne Pigmentflecke anzeigt als *on-site*. Brauenfalten wurden hier unter den Faltenparametern am höchsten gescort (Mittelwert *off-site*: 3,60) und Stirnfalten am geringsten (Mittelwert *off-site*: 1,48). Teleangiektasien fielen auch hier gering aus (Mittelwert *off-site*: 1,51) und laxe Augen im Vergleich dazu stärker (Mittelwert *off-site*: 3,04).

Auch hier zeigten sich keine starken Abweichungen der Mediane von den Mittelwerten. Die annähernd symmetrisch verteilten Parameter waren ähnlich: Krähenfüße, Nasolabialfalte und laxe Augen ($\leq 0,15$ Unterschied zwischen Mittelwert und Median). Pigmentflecken an der Stirn und Brauenfalten waren leicht linksschief verteilt (Mediane $>$ Mittelwerte). Stirnfalten, Brauenfalten, Lippenfalten und Teleangiektasien waren dagegen leicht rechtsschief verteilt (Mittelwerte $>$ Mediane).

Bei der Betrachtung der Minima und Maxima der Scores fiel auf, dass *off-site* der höchste Score für Pigmentflecken (hier 3) kein einziges Mal vergeben wurde. Der Score 6 als Wert der höchsten Ausprägung wurde nur *off-site* für Brauenfalten vergeben. Für laxe Augen zeigte sich *on-site* ein Minimum von 2, während *off-site* 0,5 das Minimum war. Darüber hinaus fanden sich keine starken Unterschiede der Minima und Maxima.

Tabelle 5: Deskription der On-site- und Off-site-Scores

SCINEXA™- Parameter	<i>on-site</i>		<i>off-site</i>	
	MW (SD)	Median (Min.– Max.)	MW (SD)	Median (Min.–Max.)
Pigmentflecken Stirn	1,41 (0,75)	1,00 (0,00–3,00)	0,65 (0,51)	1,00 (0,00–2,00)
Pigmentflecken Wangen	1,67 (0,65)	2,00 (0,00–3,00)	0,87 (0,42)	1,00 (0,00–2,00)
Stirnfalten	3,26 (1,22)	3,00 (1,00–5,00)	1,48 (0,90)	1,00 (0,00–4,50)
Brauenfalten	3,19 (1,05)	3,00 (1,00–5,00)	3,60 (1,21)	4,00 (0,50–6,00)
Krähenfüße	2,53 (0,79)	2,50 (1,00–5,00)	2,64 (0,89)	2,50 (0,50–5,00)
Augenfalten	3,36 (0,93)	3,50 (1,50–5,00)	3,17 (0,79)	3,00 (1,00–5,00)
Lippenfalten	3,36 (1,09)	3,50 (1,00–5,00)	3,36 (1,02)	3,00 (1,00–5,00)
Nasolabialfalte	4,11 (0,67)	4,00 (2,50–5,00)	3,43 (0,78)	3,50 (1,00–5,00)
Teleangiektasien	1,87 (1,29)	1,50 (0,00–5,00)	1,51 (1,20)	1,00 (0,00–5,00)
laxe Augen	3,86 (0,74)	4,00 (2,00–5,00)	3,04 (0,89)	3,00 (0,50–5,00)

MW: Mittelwert der On-site- und Off-site-Scores, SD: Standardabweichung, Min.: Minimum,
Max.: Maximum

Quelle: Eigene Darstellung

3.3 Vergleich der Anwendungsmethoden

3.3.1 Differenzen und absolute Differenzen der Scores

Die mittleren Differenzen reichten von $-0,41$ bis $1,79$ (vergleiche Tabelle 6). Es wurde deutlich, dass die On-site-Scores höher waren als die Off-site-Scores. Lediglich Brauenfalten und Krähenfüße wurden *off-site* durchschnittlich höher gescort (Brauenfalten: um $0,41$, Krähenfüße: um $0,11$).

Die geringsten Differenzen fanden sich für Krähenfüße (Mittelwert: $-0,11$), Augenfalten (Mittelwert: $0,19$) und Teleangiektasien (Mittelwert: $0,36$), während Pigmentflecken (Mittelwerte: $0,76$ und $0,78$) und Stirnfalten (Mittelwert: $1,79$) die höchsten Differenzen aufwiesen.

Die absoluten Differenzen reichten von $0,60$ bis $1,79$. Hier zeigten sich die geringsten Differenzen für Augenfalten (Mittelwert: $0,60$), Krähenfüße (Mittelwert: $0,63$) und Lippenfalten (Mittelwert: $0,68$). Die höchsten Differenzen waren auch hier bei Pigmentflecken (Mittelwerte: $0,79$ und $0,83$) und Stirnfalten (Mittelwert: $1,79$) zu finden. Die Darstellung als Histogramm für die einzelnen Parameter (Abb. 5) verdeutlicht zudem, dass absolute Differenzen von > 1 insbesondere für Stirnfalten vermehrt zu finden waren. Hier war die Anzahl der Probandinnen, die *on-site* minus *off-site* mit einer absoluten Differenz von $1,5$ und größer gescort wurden, auffallend hoch. Für die anderen Parameter war die Anzahl abnehmend.

Bei Betrachtung der Box-Plots (Abb. 6) zeigten sich die größten Spannweiten für Stirnfalten, Brauenfalten, Teleangiektasien und laxe Augen. Die kleinsten Spannweiten zeigten sich für Krähenfüße und Pigmentflecken an den Wangen. Die Differenzen der Fleckenparameter und Augenfalten waren stark asymmetrisch verteilt

Tabelle 6: Differenzen und absolute Differenzen der Scores *on-site* minus *off-site*

SCINEXA™- Parameter	Differenz		absolute Differenz	
	MW	SD	MW	SD
Pigmentflecken Stirn	0,76	0,80	0,79	0,77
Pigmentflecken Wangen	0,79	0,68	0,83	0,64
Stirnfalten	1,79	0,95	1,79	0,95
Brauenfalten	-0,41	0,86	0,71	0,63
Krähenfüße	-0,11	0,79	0,63	0,48
Augenfalten	0,19	0,79	0,60	0,53
Lippenfalten	0,59	0,64	0,68	0,54
Nasolabialfalte	0,68	0,76	0,79	0,64
Teleangiektasien	0,36	0,92	0,74	0,65
laxe Augen	0,82	1,04	1,01	0,85

MW: Mittelwert der On-site- minus Off-site-Scores, SD: Standardabweichung

Quelle: Eigene Darstellung

Absolute Differenzen *on-site* minus *off-site*

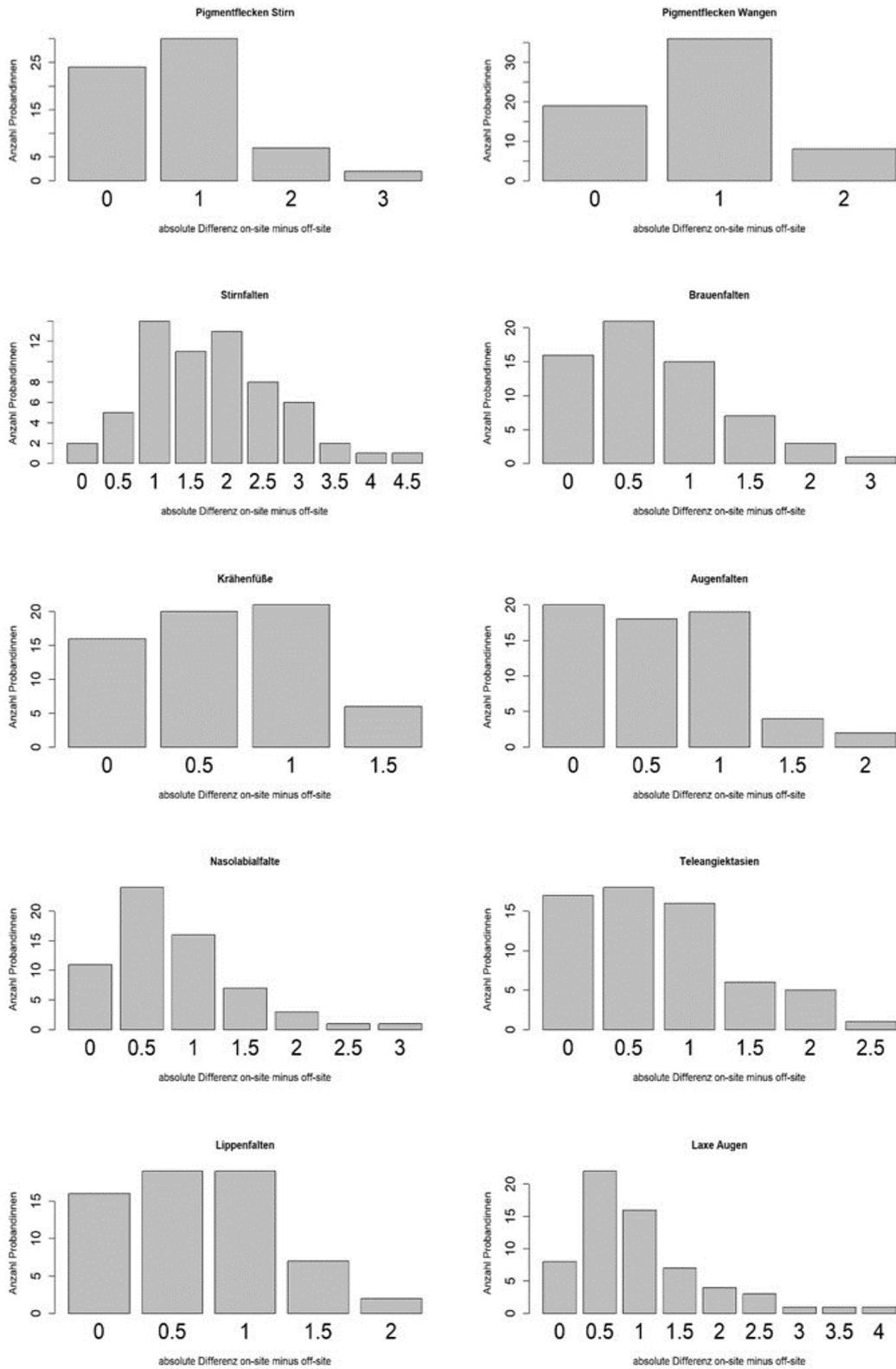


Abb. 5: Histogramme der absoluten Differenzen *on-site* minus *off-site*
 Quelle: Eigene Darstellung

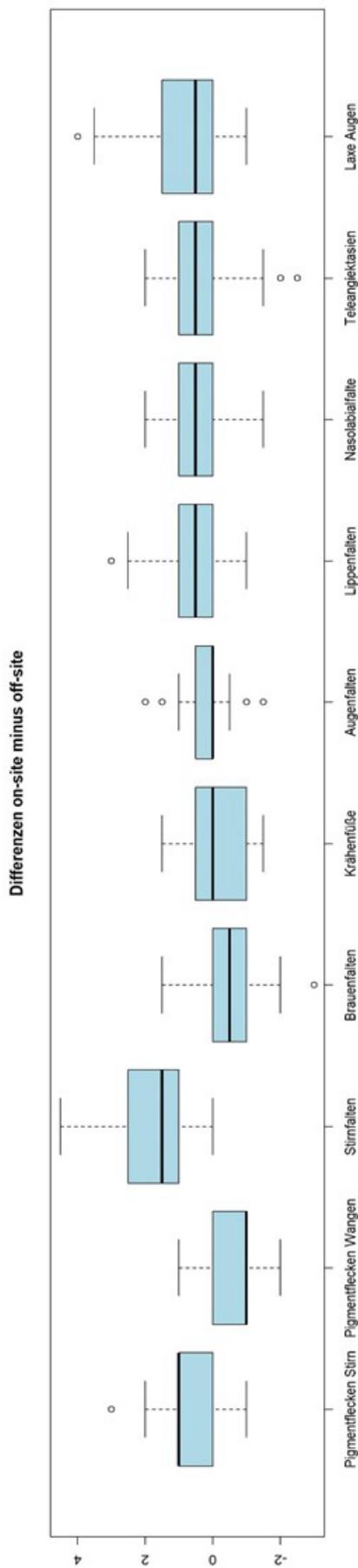


Abb. 6: Box-Plots der Differenzen *on-site minus off-site*:
 Median sowie Grenzen des oberen und unteren Quartils mit Minimum und Maximum
 Quelle: Eigene Darstellung

3.3.2 Anteile der höheren, niedrigeren und gleichen On-site-Scores

Zumeist wurden die Probandinnen *off-site* zu hohen Prozentsätzen niedriger gescort als *on-site* (Abb. 7: 44,4 % bis 96,8 %). Brauenfalten, Augenfalten und Krähenfüße wurden in mehr als der Hälfte der Stichprobenfälle beim Off-site-Score überschätzt, wogegen alle anderen Parameter *off-site* unterschätzt wurden. Stirnfalten wurden *off-site* mit 96,8 % fast vollständig geringer gescort. Lediglich Brauenfalten, Krähenfüße und Augenfalten wurden *off-site* von ca. der Hälfte (Brauenfalten: 54 %) bis zu einem Viertel (Krähenfüße: 44,4 %, Augenfalten: 23,8 %) der Fälle höher eingeschätzt.

Es gab gleiche Scores *off-* und *on-site* je nach Parameter in 12 bis 38 % der Stichprobenfälle. Der Anteil *on-site* und *off-site* gleich gescorter Probandinnen war mit ca. einem Viertel (Brauenfalten, Krähenfüße, Augenfalten, Lippenfalten, Teleangiektasien) bzw. einem Drittel (Pigmentflecken, Augenfalten) gering. Die restlichen Parameter wiesen einen deutlich niedrigeren Anteil an genauer Übereinstimmung auf.

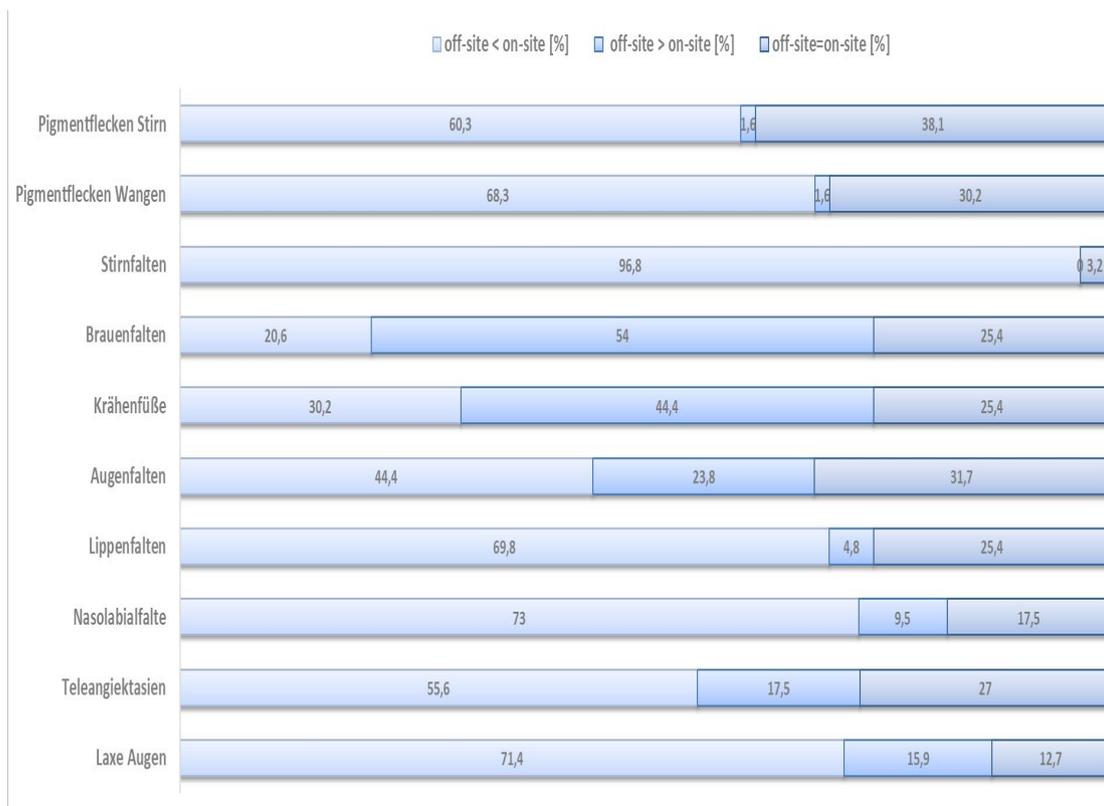


Abb. 7: Anteile der *off-site* gegenüber *on-site* höher, niedriger und gleich gescorten Probandinnen in Prozent

Quelle: Eigene Darstellung

3.3.3 Vergleichbarkeit bei unterschiedlich starker Ausprägung eines Parameters

Die Darstellung der On-site- und Off-site-Scores in Bland-Altman-Plots mit Regressionsgerade (Abb. 8, Abb. 9 und Abb. 10) verdeutlichte, dass für einen Teil der Parameter, bei größeren Scorewerten, die On-site- und die Off-site-Methode stärker voneinander abweichen. Dies zeigte sich in einem positiven Trend.

Ein Trend ist darin erkennbar, dass die Steigung der Regressionsgeraden ungleich Null ist. Darüber hinaus darf der 95%-Konfidenzbereich der Regressionsgeraden keine Gerade mit einer Steigung von Null einschließen. Eine positive Steigung der Regressionsgeraden zeigt eine Erhöhung der Differenz bei steigendem Mittelwert. Eine negative Steigung der Regressionsgeraden zeigt dagegen eine Verringerung der Differenz bei steigendem Mittelwert.

Es zeigte sich ein deutlicher positiver Trend für Pigmentflecken auf Stirn und Wangen (Abb. 8 Abschnitt a und b). Die Regressionsgerade verdeutlicht, dass während z. B. ein Mittelwert von 1 zu einer Differenz von ca. 0,9 führt, ein Mittelwert von 3 bereits eine Differenz von knapp 2 zur Folge hat. Mit stärkerer Ausprägung der Pigmentflecken wurde der Unterschied zwischen den Methoden größer.

Die weiteren Parameter (Abb. 8 Abschnitt c und d, Abb. 9 und Abb. 10) zeigten keine Abhängigkeit der Scoringdifferenzen von den Mittelwerten. Die dargestellten Regressionsgeraden für Stirnfalten, Augenfalten, Lippenfalten und Teleangiectasien lassen positive Trends erkennen, jedoch schließt der 95%-Konfidenzbereich eine mögliche Regressionsgerade mit einer Steigung von Null mit ein.

Negative Trends konnten für die Parameter Brauenfalten, Krähenfüße, Nasolabialfalte und laxe Augen festgestellt werden. Hier geht eine stärkere Ausprägung des Parameters mit einem geringeren Unterschied zwischen den Methoden einher. Auch hier schließt der 95%-Konfidenzbereich allerdings eine mögliche Regressionsgerade mit einer Steigung von Null mit ein.

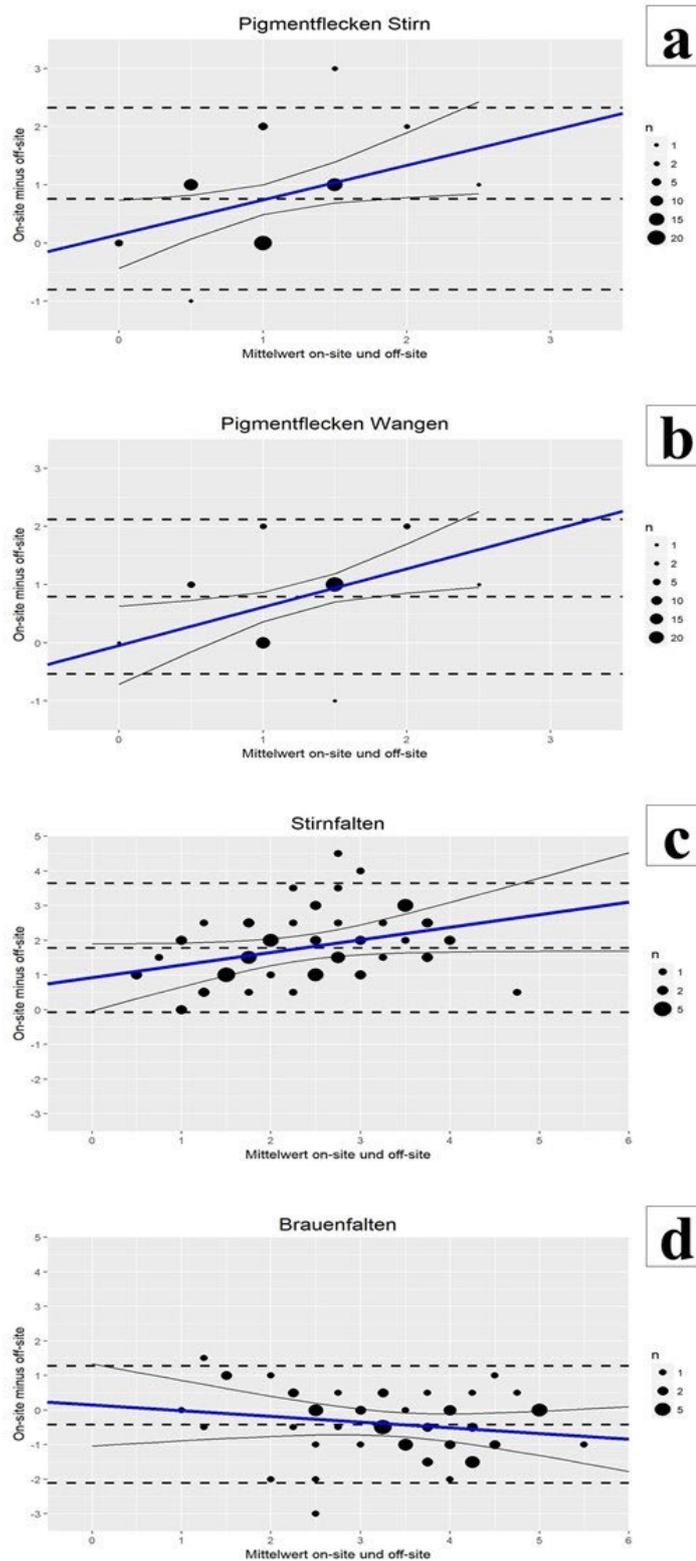


Abb. 8: Bland-Altman-Plots der Parameter Pigmentflecken Stirn (a), Pigmentflecken Wangen (b), Stirnfalten (c) und Brauenfalten (d)
Abgebildet sind die Differenzen *on-site* minus *off-site* mit Regressionsgerade (blau), simultanem 95%-Konfidenzband (durchgängige Linien) und Mittelwert der Differenz mit jeweils $\pm 1,96$ Standardabweichungen (gestrichelte Linien)
Quelle: Eigene Darstellung

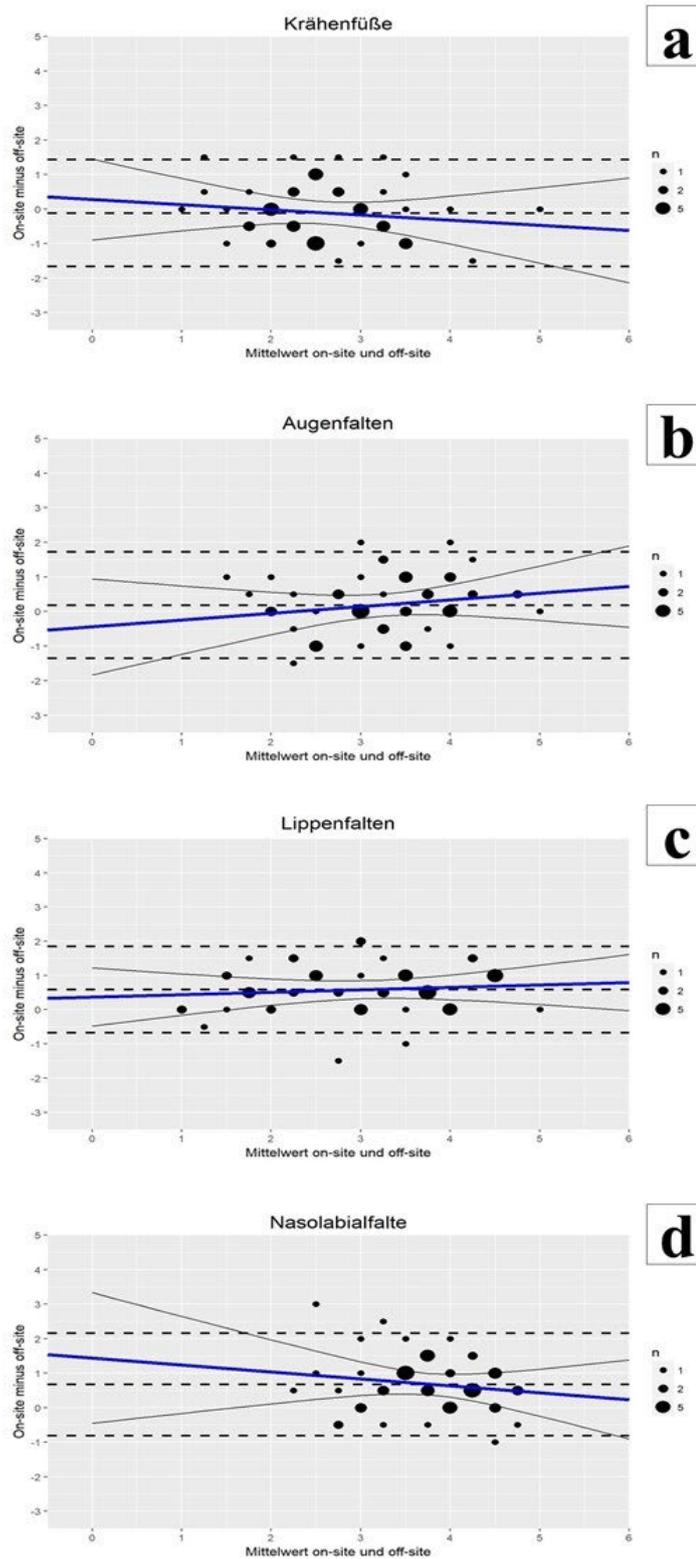


Abb. 9: Bland-Altman-Plots der Parameter Krähenfüße (a), Augenfalten (b), Lippenfalten (c) und Nasolabialfalte (d)

Abgebildet sind die Differenzen *on-site* minus *off-site* mit Regressionsgerade (blau), simultanem 95%-Konfidenzband (durchgängige Linien) und Mittelwert der Differenz mit jeweils $\pm 1,96$ Standardabweichungen (gestrichelte Linien)

Quelle: Eigene Darstellung

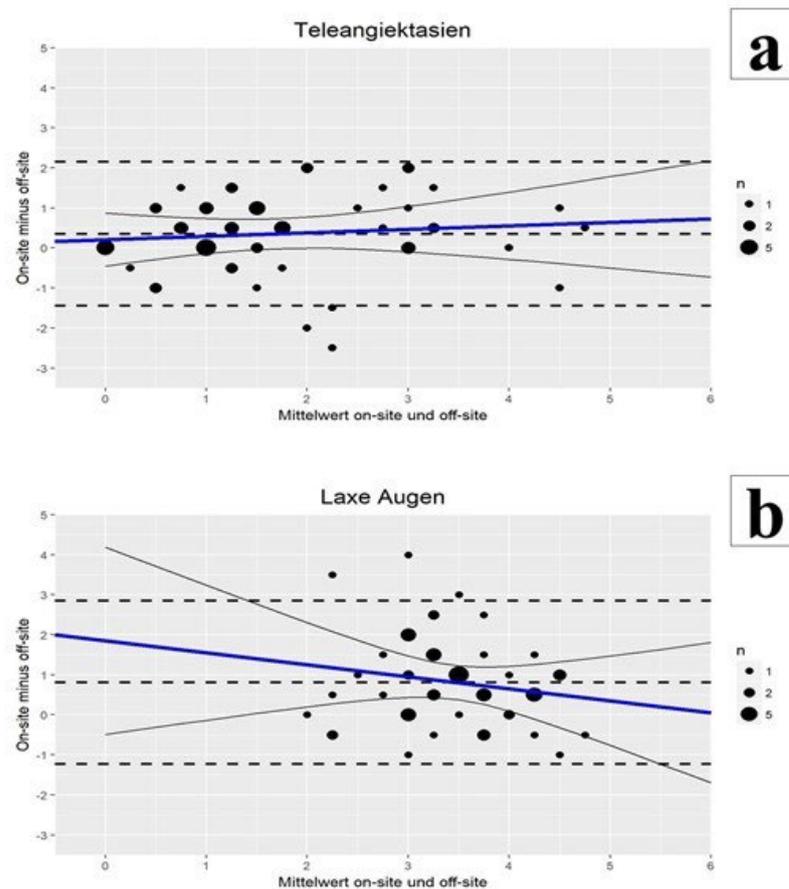


Abb. 10: Bland-Altman-Plots der Parameter Teleangiectasien (a) und laxe Augen (b)
 Abgebildet sind die Differenzen *on-site* minus *off-site* mit Regressionsgerade (blau), simultanem 95%-Konfidenzband (durchgängige Linien) und Mittelwert der Differenz mit jeweils $\pm 1,96$ Standardabweichungen (gestrichelte Linien)
 Quelle: Eigene Darstellung

3.3.4 Kennwerte der Übereinstimmung des On-site- und Off-site-Scorings

Bei der Betrachtung der Werte von Cohens Kappa für die ordinalskalierten Variablen (Tabelle 7) zeigten Brauenfalten, Lippenfalten und Teleangiectasien die beste Vergleichbarkeit mit Werten über 0,6, was einer substanziellen Übereinstimmung entspricht und das vordefinierte Kriterium für eine gute Vergleichbarkeit erreicht. Die Parameter Krähenfüße und Augenfalten (Kappa: 0,54 und 0,57) wiesen eine moderate Übereinstimmung mit Werten im Bereich von 0,4 bis 0,6 auf. Für Nasolabialfalte und Stirnfalten ergab sich eine mäßige Übereinstimmung (Kappa: 0,33 und 0,25). Pigmentflecken und laxe Augen stimmten leicht überein (Kappa < 0,2). Es fanden sich keine Werte für

Cohens Kappa unter 0 (schlechte Übereinstimmung) und ebenfalls keine Werte über 0,8 (fast perfekte Übereinstimmung).

Tabelle 7: Cohens Kappa der ordinalskalierten On-site- und Off-site-Scores

Parameter	Kappa	95%-KI
Pigmentflecken Stirn	0,14	(-0,02-0,30)
Pigmentflecken Wangen	0,11	(-0,01-0,24)
Stirnfalten	0,25	(0,15-0,36)
Brauenfalten	0,66	(0,53-0,79)
Krähenfüße	0,56	(0,39-0,73)
Augenfalten	0,57	(0,41-0,73)
Lippenfalten	0,70	(0,60-0,80)
Nasolabialfalte	0,32	(0,17-0,47)
Teleangiektasien	0,70	(0,57-0,83)
laxe Augen	0,13	(-0,04-0,30)

Kappa: Cohens Kappa mit quadratischer Gewichtung, KI: Konfidenzintervall
Quelle: Eigene Darstellung

Die zusätzliche Berechnung des ICC führte zu überwiegend ähnlichen Ergebnissen wie Cohens Kappa. Die Werte sind mit ihrem 95%-Konfidenzintervallen in Tabelle 8 dargestellt. Hier wurden die Variablen als stetig behandelt. Brauenfalten, Lippenfalten und Teleangiektasien zeigten so wie Cohens Kappa ebenfalls eine substantielle Vergleichbarkeit (Werte von 0,71 bis 0,81). Die ICCs für Krähenfüße und Augenfalten lagen hier ebenfalls zwischen 0,4 und 0,6, was einer moderaten Übereinstimmung entspricht. Pigmentflecken zeigten auch hier eine mäßige Übereinstimmung (ICC: 0,23 und 0,24). Der ICC für laxe Augen repräsentierte mit 0,19, ebenso wie der dazugehörige Cohens-Kappa-Wert, eine leichte Übereinstimmung.

Lediglich für die Parameter Stirnfalten und Nasolabialfalte ergab sich ein Unterschied in der Einteilung beim Vergleich des ICC mit Cohens Kappa. Der ICC lag für Stirnfalten mit 0,61 wesentlich höher als Cohens Kappa (0,25), wodurch sich eine substantielle statt einer mäßigen Übereinstimmung ergab. Für den Parameter Nasolabialfalte wurde

ein ICC von 0,46 und ein Cohens-Kappa-Wert von 0,32 errechnet, was einer moderaten statt mäßigen Übereinstimmung entspricht.

Tabelle 8: Intraclass Correlation Coefficients der On-site- und Off-site-Scores

Parameter	ICC	95%-KI
Pigmentflecken Stirn	0,24	(-0,01–0,46)
Pigmentflecken Wangen	0,23	(-0,01–0,45)
Stirnfalten	0,61	(0,43–0,74)
Brauenfalten	0,71	(0,56–0,81)
Krähenfüße	0,56	(0,37–0,71)
Augenfalten	0,59	(0,40–0,73)
Lippenfalten	0,81	(0,71–0,88)
Nasolabialfalte	0,46	(0,24–0,64)
Teleangiectasien	0,73	(0,59–0,83)
laxe Augen	0,19	(-0,05–0,42)

ICC: *Intraclass Correlation Coefficients*, KI: Konfidenzintervall

Quelle: Eigene Darstellung

3.3.5 Solare Elastose

Solare Elastose wurde *on-site* deutlich häufiger als *off-site* mit ‚ja‘ bewertet (*on-site*: 22-mal, *off-site*: 2-mal). Nur zwei Fälle (3,2 %) wurden jeweils on- und *off-site* als ‚ja‘ gescored (Tabelle 9). Die Sensitivität des Off-site-Scorings liegt hier demnach bei 8 %.

Alle *off-site* als ‚nein‘ gescoreten Probandinnen wurden *on-site* identisch gescored, was zu einer Spezifität von 100 % führt.

Tabelle 9: Kreuztabelle der Scores des Parameters solare Elastose mit Prävalenz, Sensitivität und Spezifität

	<i>on-site</i>			Summe
<i>off-site</i>		ja	nein	
	ja	2	0	2
	nein	22	39	61
Summe		24	39	63
Prävalenz <i>on-site</i> : 38,1 %				
Prävalenz <i>off-site</i> : 3,2 %				
$Sensitivität = \frac{2}{2+22} = 0,08 = 8 \%$				
$Spezifität = \frac{39}{0+39} = 1 = 100 \%$				

Quelle: Eigene Darstellung

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde die Vergleichbarkeit der direkten On-site- und der indirekten Off-site-Anwendung anhand von Fotografien für ausgewählte Parameter des SCINEXA™-Hautalterungsscores untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass die erhobenen Off-site-Scores im Mittel niedriger waren als die On-site-Scores. Dies galt für alle Parameter außer Krähenfüße und Brauenfalten.

Zu den extrinsischen Parametern der Hautalterung zählten Pigmentflecken, Falten, Teleangiektasien und solare Elastose. Für Pigmentflecken ergab sich eine leichte Übereinstimmung nach Landis und Koch. Von den Faltenparametern zeigten Brauenfalten und Lippenfalten mit einer substantiellen Übereinstimmung die beste Vergleichbarkeit. Die Vergleichbarkeit für Krähenfüße und Augenfalten fiel moderat aus, während für Stirnfalten und Nasolabialfalte eine mäßige Vergleichbarkeit beobachtet wurde. Teleangiektasien als weiterer Parameter der extrinsischen Hautalterung wies ebenfalls eine substantielle Übereinstimmung auf. Die Übereinstimmung für solare Elastose fiel gering aus. Insbesondere die Sensitivität war mit 8 % niedrig. Der einzige Parameter der intrinsischen Hautalterung war laxe Augen. Hier zeigte sich wie bei den Pigmentflecken eine leichte Übereinstimmung.

Brauenfalten, Lippenfalten und Teleangiektasien entsprachen dem vordefinierten Zielwert eines Cohens Kappa von über 0,6 als Kriterium für eine gute Vergleichbarkeit. Krähenfüße und Augenfalten lagen über 0,5. Die weiteren Parameter wiesen Werte darunter auf.

Darüber hinaus ergab sich für Pigmentflecken sowohl auf der Stirn als auch auf den Wangen ein Anstieg der Unterschiede zwischen On-site- und Off-site-Scores bei steigendem Grad der Hautalterung.

4.2 Die Vergleichbarkeit von On-site- und Off-site-Methoden

Diese Arbeit zeigt nach dem Stand der aktuellen Recherche die ersten Ergebnisse des Vergleichs von Off-site- und On-site-Anwendung eines Hautalterungsscores. In der Literatur finden sich verschiedene Studien, die ausschließlich Off-site-Scoring nutzen, ohne die Off-site-Ergebnisse des jeweils verwendeten Hautalterungsscores mit On-site-Scorings zu vergleichen [92,93,125–127].

Drei von elf im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Parametern wiesen eine gute Vergleichbarkeit auf. Für zwei Parameter ergaben sich Werte leicht unterhalb des Zielwertes. Für die weiteren Parameter zeigte sich eine geringere Vergleichbarkeit. Diese Ergebnisse implizieren die Wichtigkeit adäquater Validierungen für die Off-site-Anwendung von Hautalterungsscores in der Zukunft und begründen eine kritische Betrachtung des Off-site-Scorings der gering vergleichbaren Parameter.

Die moderne Teledermatologie kennt Verfahren, die ebenfalls auf Fotografien basieren, wobei ein Dermatologe die Haut eines Patienten anhand von übermittelten Fotografien beurteilt, ohne den Patienten persönlich zu sehen [128,129]. Die Herangehensweise hat daher Ähnlichkeiten mit dem Off-site-Scoring der Hautalterung.

In einer aktuellen Analyse von 21 Studien zur Vergleichbarkeit von Teledermatologie und Patientenuntersuchung vor Ort aus dem Jahr 2017 wurde klar herausgestellt, dass die Teledermatologie mit weniger akkuraten Diagnosen einherging als die Patientenuntersuchung, wobei akkurat definiert war als die Übereinstimmung mit dem histologischen Ergebnis [130]. Diese Schlüsse bekräftigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Allerdings ist zu beachten, dass die genannten Studien klinische Diagnosen *on-site* und *off-site* untersuchten und nicht Hautalterungsmerkmale.

Ein weiterer aktueller Übersichtsartikel von Lee *et al.* aus dem Jahr 2018 kam dagegen zu der Schlussfolgerung, dass Teledermatologie und die Diagnostik direkt am Patienten im überwiegenden Teil der betrachteten Studien eine hohe Vergleichbarkeit aufwiesen [131].

Dennoch finden sich Studien, die ebenfalls eine diagnostische Unterlegenheit der foto-basierten Teledermatologie zeigten, wie die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen von Oakley *et al.* und Warshaw *et al.*

Oakley *et al.* fanden eine Übereinstimmung von 53 % zwischen klinischen und telemedizinischen Diagnosen. Sie führten die geringe Vergleichbarkeit auf Dermatologen mit wenig Erfahrung und geringe Fotoqualität zurück. [132]

Auch Warshaw *et al.* kamen zu dem Schluss, dass die auf Fotos basierende Diagnostik von Neoplasien gegenüber der klinischen Diagnostik vor Ort weniger präzise war. Die Vergleichbarkeit zwischen klinisch-dermatologisch erhobener Diagnose und teledermatologisch erhobener Diagnose hing stark von der Fotoqualität ab. So stieg die Vergleichbarkeit mit der zusätzlichen Auswertung dermatoskopischer Fotos. Im Vergleich mit einer histologischen Diagnose war die klinische Diagnose der teledermatologischen trotz dermatoskopischer Bilder überlegen. [133,134]

In einer niederländischen Studie, in der die Fotoqualität variierte und miterfasst wurde, ergab sich bei höherer Fotoqualität eine bessere Übereinstimmung zwischen den zwei verschiedenen Arten der Diagnostik [135].

Die genannten Studien deuten darauf hin, dass eine Steigerung der Fotoqualität die Vergleichbarkeit verbessert, jedoch bleibt unklar, ob eine deutliche Steigerung der Qualität zu befriedigenden Ergebnissen geführt hätte.

Gleichzeitig existieren Studienergebnisse, die eine hohe Vergleichbarkeit von Telemedizin und On-site-Diagnostik aufweisen [136,137]. Krupinski *et al.* fanden 1999 eine 84%ige Übereinstimmung zwischen klinischen Diagnosen und anhand von nicht standardisierten Digitalfotografien erhobenen Diagnosen [136].

Moreno-Ramirez *et al.* kamen zu ähnlichen Ergebnissen bei unterschiedlichen Arten der Fotoaufnahmetechnik. Für die diagnostische Einordnung von pigmentierten Läsionen konnte eine hohe Übereinstimmung bei einem Wert für Cohens Kappa von 0,91 gezeigt werden. [137]

Die Ergebnisse zur Vergleichbarkeit zwischen der Untersuchung von Patienten vor Ort und der Teledermatologie mit Fotos sind demnach sehr heterogen. Ein Teil der aktuellen Studien deutet auf eine Überlegenheit der Untersuchung vor Ort hin. Es sind weitere Studien in diesem Gebiet nötig, um die On-site- und Off-site-Anwendung von Hautalterungsscores genauer zu untersuchen. Die Ergebnisse der Teledermatologie können Anhaltspunkte geben, sind aber nicht vollständig übertragbar.

4.3 Kosteneffizienz von Off-site-Methoden

Ein starker Motivationsgrund für die Entscheidung, eine Off-site-Scoringmethode anzuwenden, ist die Kosten- und Zeitersparnis. Um genaue Aussagen treffen zu können, wie hoch die Kostenersparnis eines Off-site-Scorings mit SCINEXA™ sein kann, sind weiterführende Studien nötig, die Kosten einbeziehen, auch unter Berücksichtigung der Verbesserungsvorschläge für die Aufnahme der standardisierten Fotos sowie die Anhebung der Fotoqualität.

Zur Kosteneffizienz der Off-site-Anwendung von Hautalterungsscores sind bisher keine Untersuchungen bekannt. Die moderne Telemedizin steht auch hier vor ähnlichen Herausforderungen.

Der bereits erwähnte Artikel von Lee *et al.* beinhaltet eine umfassende Analyse der Kosteneffizienz von Teledermatologie. Es wurde herausgestellt, dass eine Beurteilung von Fotos im Vergleich zur On-site-Beurteilung häufig, aber nicht immer mit einer Kostensenkung einhergeht. [131]

Eminović *et al.* berechneten höhere Kosten von 32,50 € bei einer teledermatologischen Untersuchung im Vergleich zu einer klinischen Untersuchung vor Ort. Dies war bedingt durch die Kosten der Zeit, die durch die Aufnahme der Fotos entsteht, und durch die häufige Notwendigkeit, den Patienten zur genaueren Beurteilung dennoch persönlich zu sehen. [138]

Andere Autoren fanden eine Kostenreduktion durch die Beurteilung von Fotografien. So kamen Pak *et al.* zu dem Schluss, dass die teledermatologische Methode eine durchschnittliche Ersparnis von 32 \$ bietet. [139]

Teledermatologie verfolgt den Ansatz der Diagnostik und Patientenversorgung. In die Studien zur Kosteneffizienz fließen mitunter die Kosten für einen Allgemeinmediziner ein, der die Fotografien erstellt, die Anamnese erhebt und ggf. eine Therapie durchführt. [138]

Es ist zu bedenken, dass für das Off-site-Scoring ebenfalls Zeit vor Ort eingeplant werden muss, um die Fotografien zu erstellen und die Standardbedingungen wie Lufttemperatur und Luftfeuchtigkeit zu gewährleisten. Die teledermatologischen Studien sind jedoch für die Bedingungen der epidemiologischen Forschung mit Vorbehalten zu

betrachten. Hautalterungszeichen waren nicht explizit Gegenstand der Untersuchungen. Teilweise wurden außerdem gesparte Kosten für den Anfahrtsweg des Patienten zur weiter entfernt liegenden dermatologischen Praxis eingerechnet [138], was in der Anwendung des SCINEXA™ keine Ersparnis bedeuten würde. Die Probanden müssen weiterhin persönlich das Studienzentrum aufsuchen, um den Standard der Fotografien zu gewährleisten und an Fragebogenerhebungen teilzunehmen.

4.4 Erklärungen für die Abweichungen zwischen den Methoden

Die Off-site-Scores lagen für Pigmentflecken im Durchschnitt um 0,8 Punkte niedriger als die On-site-Scores. Es zeigte sich eine geringe Übereinstimmung zwischen On-site- und Off-site-Scores. Dies legt die Annahme nahe, dass Pigmentflecken auf Fotografien weniger deutlich sichtbar sind als direkt auf der Haut. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die Ausleuchtung des Gesichts wie sie im Robo Skin Analyzer stattfand, die Pigmentflecke auf der Fotografie heller erscheinen lässt als bei der Beurteilung *on-site*. So sind die Pigmentflecken *off-site* schwerer erkennbar. Außerdem konnte bei der On-site-Beurteilung der Pigmentflecken ein Lineal benutzt werden, um die Mindestgröße von 3 mm zu bestimmen. Off-site war keine Größenreferenz vorhanden. So ist es möglich, dass Pigmentflecken kleiner eingestuft wurden als sie tatsächlich waren. Dies führte zu einer geringer eingeschätzten Anzahl an Pigmentflecken mit einem Durchmesser über 3 mm.

Für Pigmentflecken wurde ein positiver Trend beobachtet. Bei steigender Ausprägung des Parameters stieg auch die Abweichung zwischen der On-site- und der Off-site-Methode. Der beobachtete positive Trend unterstützt die Annahme, dass Pigmentflecken *off-site* schwerer erkennbar sind.

Stirnfalten wurde *off-site* 1,8 Punkte niedriger gescort als *on-site* und ist somit der Parameter mit dem größten Unterschied. Die Übereinstimmung zwischen On-site- und Off-site-Scores fiel nur mäßig aus. Auch hier kann angenommen werden, dass die Ausleuchtung zu einem schwierigeren Erkennen der Stirnfalten auf den Fotografien geführt hat. Die Ausleuchtung der Stirn kann die für gewöhnlich dunkler erscheinenden Falten auf den Fotos blasser erscheinen lassen. Hinzu kommt, dass Falten auf der Stirn in einem schrägen Winkel leichter erkennbar sein können. *On-site* bestand die Möglichkeit, die Stirn aus allen Winkeln zu betrachten. *Off-site* bestand ausschließlich die Möglich-

keit, die Fotos frontal und im Profil zu beurteilen. Andere Winkel waren nicht verfügbar. Bei Betrachtung des ICC für Stirnfalten fällt auf, dass diese mit 0,61 sehr gut übereinstimmen im Gegensatz zu einem Cohens-Kappa-Wert von 0,25. Das führt zu der Annahme, dass hier systematisch verschieden gescort wurde. Systematische Unterschiede der On-site- und Off-site-Scores werden durch den ICC als Übereinstimmung abgebildet, durch Cohens Kappa jedoch nicht. Ein systematisch unterschiedliches Scoring bedeutet in diesem Zusammenhang, dass *off-site* systematisch niedriger gescort wurde als *on-site*, was sehr gut zu der hohen mittleren Differenz von Stirnfalten *on-site* minus *off-site* passt.

Krähenfüße, Augenfalten und Lippenfalten zeigten eine moderate Vergleichbarkeit. Nasolabialfalte zeigte eine mäßige und laxe Augen eine leichte Vergleichbarkeit. Die durchschnittlichen Differenzen zwischen *on-site* und *off-site* fielen hier geringer aus als bei Pigmentflecken und Stirnfalten. Auch hier können die Gründe in der helleren Erscheinung bei starker Ausleuchtung angenommen werden, jedoch liegen die genannten Lokalisationen weniger stark im Fokus der Beleuchtung. Krähenfüße wurden möglicherweise aus diesem Grund *off-site* sogar leicht höher gescort als *on-site*. Die Augen liegen in der Orbita leicht zurückversetzt und die Oberlippe im leichten Schatten der Nase.

Off-site wurde solare Elastose deutlich seltener mit ‚ja‘ bewertet als *on-site*. Eine sehr wahrscheinliche Erklärung liegt darin, dass zu diesem Parameter keine klar umrissenen Kriterien zur Abgrenzung vorlagen. Solare Elastose ist eine klinische Diagnose, die verschiedene Aspekte beinhaltet. Somit ist die Feststellung anhand lediglich eines optischen Merkmals schwer möglich. Hinzu kommt, dass für die Beurteilung des Parameters solare Elastose nur ein einziges Referenzbild zur Verfügung stand. Dieses zeigte einen starken Ausprägungsgrad. Es bestand kein klarer Konsensus darüber, ab welchem Ausprägungsgrad der Hautveränderung von einer manifesten solaren Elastose ausgegangen wird. Da On-site- und Off-site-Scores von verschiedenen Beurteilern erhoben wurden, ist es sehr wahrscheinlich, dass die Grenze hier unterschiedlich gesetzt wurde. Eine klare Aussage über die Vergleichbarkeit des On-site- und Off-site-Scorings dieses Parameters lässt sich demnach ohne die Festlegung der genauen Abgrenzungskriterien und die Durchführung einer erneuten Untersuchung nicht treffen.

Brauenfalten, Lippenfalten und Teleangiektasien zeigten eine hohe Übereinstimmung im On-site- und Off-site-Scoring (Cohens Kappa und ICC > 0,6). Somit erfüllten diese

drei Parameter das vordefinierte Kriterium für eine gute Vergleichbarkeit. Betrachtet man, wie ebenfalls in der Literatur beschrieben, ein Cohens Kappa von mindestens 0,5 als Grenze für eine gute Vergleichbarkeit [123], so fallen zusätzlich zu Brauenfalten, Lippenfalten und Teleangiektasien auch Augenfalten und Krähenfüße in den Bereich einer guten Vergleichbarkeit. Es ist denkbar, dass Brauenfalten und Lippenfalten eine besonders gute Vergleichbarkeit zeigten, weil es sich hier häufig um tiefe, grobe Falten mit besserer Sichtbarkeit handelte. Brauenfalten wurden *off-site* sogar höher gescort, was für eine besonders hohe Sichtbarkeit auf den Fotos spricht. Teleangiektasien wurden *off-site* dagegen im Durchschnitt niedriger als *on-site* gescort. Teleangiektasien werden von kleinen dilatierten Blutgefäßen gekennzeichnet und sind auf der Hautoberfläche unter anderem durch feine rötliche Linien sichtbar [140]. Um eine ausreichende Vergrößerung zu erreichen, müssen Fotografien mit einer sehr hohen Auflösung zur Verfügung stehen. *On-site* war dagegen ohne weiteres eine nähere Betrachtung möglich. Dennoch waren auch Teleangiektasien gut vergleichbar. Dies wurde zusätzlich durch die Werte des ICC bestätigt. Möglicherweise sind Teleangiektasien durch ihre rote statt dunkle Farbe weniger durch die Beleuchtung in ihrer Sichtbarkeit beeinträchtigt.

4.5 Empfehlungen zur Verbesserung der Fotos

Beim Off-site-Scoring fielen unterschiedliche Aspekte auf, die sowohl bei zukünftigen Aufnahmen von standardisierten Fotografien als auch beim Off-site-Scoring Beachtung finden sollten.

Zur Beurteilung von Falten, insbesondere Stirnfalten, ist es wichtig, dass die Gesichtsmuskulatur entspannt ist, da sonst die Tiefe der Falten nicht beurteilt werden kann. Stirnfalten sind auf Frontal- und Profilaufnahmen nicht immer deutlich erkennbar. Aus diesem Grund ist ein zusätzliches Bild in einem Winkel zwischen 0° und 45° von Vorteil. Durch eine zu starke Beleuchtung lassen sich Falten teilweise schlechter erkennen.

Es kann die Vergleichbarkeit der Methoden in Bezug auf Pigmentflecken deutlich erhöhen, wenn bei der Aufnahme der Fotos ein Maßstab im Bild eingefügt wird. So ist es *off-site* besser möglich, die Pigmentflecke mit einem Durchmesser über 3 mm zu erfassen.

Zudem ist der Einsatz modernerer technischer Methoden zur Aufnahme der Fotos empfehlenswert. Es sind Fotografien mit höchstmöglicher Auflösung und Bildqualität anzustreben.

4.6 Bedeutung für die wissenschaftliche Praxis

In der Vergangenheit wurde SCINEXA™ vielfach *on-site* verwendet. Vierkötter *et al.* untersuchten 2010 den Zusammenhang zwischen Hautalterungsmerkmalen und Luftverschmutzung. SCINEXA™ wurde zur Erfassung der Hautalterungsmerkmale angewendet. Verschiedene Parameter des Scores wurden erfasst. Es ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Score für Pigmentflecken sowie dem Score für Nasolabialfalte und der Stärke der Luftverschmutzung. [10]

An diesem Beispiel wird besonders deutlich, dass eine Off-site-Anwendung des Scores eine relevante Veränderung der Ergebnisse zur Folge haben könnte. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen für Pigmentflecken eine nur leichte Vergleichbarkeit und für die Nasolabialfalte eine nur mäßige Vergleichbarkeit der On-site- und Off-site-Methode. Wäre SCINEXA™ in der genannten Studie von Vierkötter *et al.* *off-site* benutzt worden, wäre möglicherweise das Ausmaß der vorhandenen Pigmentflecken in der Studienpopulation nicht vollständig erfasst worden.

Ähnlich verhält es sich mit der von Hüls *et al.* 2016 durchgeführten Studie zum Zusammenhang von Nitrogenoxid und Pigmentflecken. Hier waren Pigmentflecken einer der untersuchten Parameter von zentraler Bedeutung. Die Erfassung von Pigmentflecken fand *on-site* mittels des SCINEXA™ statt. [11]

Eine Off-site-Erfassung hätte auch hier unter Umständen die Ergebnisse verändert. Diesen potenziellen Unterschied ist es wichtig zu bedenken bei zukünftigen Abwägungen eines Off-site-Einsatzes des SCINEXA™. Vor dem Hintergrund der in dieser Arbeit neu gewonnenen Ergebnisse ist insbesondere die ausschließliche Bewertung von Fotografien als problematisch zu betrachten.

Es sind mehr als 100 Hautalterungsscores entwickelt worden, die eine sehr hohe Heterogenität aufweisen. Hautalterungsmerkmale werden an verschiedenen anatomischen Lokalisationen erhoben und ausgewertet. Auch die Validität und Reliabilität der Scores unterscheiden sich maßgeblich. [21]

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit von Validierungen vor dem Einsatz von Hautalterungsscores für spezielle Anwendungsbereiche wie die Off-site-Anwendung.

Wie in den folgenden Abschnitten näher erläutert wird, existieren sowohl epidemiologische als auch klinische Studien, die ihre Auswertungen primär oder ausschließlich auf Fotografien der Probanden stützen, ohne eine On-site-Beurteilung einzubeziehen.

Eine genomweite Assoziationsstudie von Le Clerk *et al.* aus dem Jahr 2013 identifizierte das STXBP5L- und FBXO40-Gen als möglicherweise beteiligte Faktoren im Lichtalterungsprozess der Haut. In besagter Studie fanden eine Genotypisierung und Bewertung des Hautalterungsgrades von 502 Frauen statt. Zur Bestimmung der Hautalterung wurden Fotografien der Probandinnen verwendet, die nach dem Hautalterungsscore von Larnier (beschrieben in der Einleitung dieser Arbeit) und einem zusätzlichen genaueren Score zu einzelnen Merkmalen, wie unter anderem Falten und Flecken, beurteilt wurden. Die Fotografien entstanden unter standardisierten Bedingungen, die mit den Aufnahmen durch den Robo Skin Analyzer in dieser Arbeit vergleichbar sind: Eine Aufnahme frontal und zwei im Profil bei standardisierter Beleuchtung. Eine On-site-Beurteilung fand jedoch nicht statt. [92]

Es ist zu bevorzugen, Hautalterungserhebungen dieser Art *on-site* durchzuführen, da nicht sicher davon ausgegangen werden kann, dass die Ergebnisse ebenso zuverlässig sind. Insbesondere für Pigmentflecken, die in der genannten Studie ebenfalls erhoben wurden, ist *on-site* ein höher ausfallender Score vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Arbeit möglich. In einer Folgeauswertung der gleichen Fotografien wurde eine Assoziation des HLA-Gens speziell mit Pigmentflecken berichtet [125]. Gerade hier ist es wichtig sich die möglicherweise geringere erhobene Pigmentfleckenanzahl bewusst zu machen.

Eine weitere Studie untersuchte beeinflussende Faktoren der chronologischen Hautalterung afroamerikanischer Probanden mit einem neu entwickelten Acht-Punkte-Score. Hierzu wurden standardisierte Fotografien der Innenseite des linken Oberarms der Probanden angefertigt. Dieser Score bezog sich eigens auf die Off-site-Anwendung und wurde für diese Methode entwickelt. [126]

Auch hier fand ein Vergleich mit einer On-site-Anwendung des Scores nicht statt. Das einzige intrinsische Merkmal des SCINEXA™, das in der vorliegenden Arbeit im Hin-

blick auf die On-site- und Off-site-Anwendung untersucht wurde, ist laxe Augen. Fotografien des Oberarms lagen nicht vor und SCINEXA™ bezieht in seiner ursprünglichen Version ausschließlich die Unterarme mit ein. Für den einzigen intrinsischen Parameter ergab sich in dieser Arbeit jedoch ähnlich der zwei Pigmentflecken-Parameter nur eine leichte Übereinstimmung. Es ist wichtig zu beachten, dass die Übertragbarkeit des oben genannten Scores auf eine On-site-Anwendung ohne spezifische Überprüfung unklar bleibt.

Ebenfalls für die Off-site-Anwendung entwickelt ist der bereits erwähnte softwaregestützte Score, den Hamer *et al.* 2015 vorstellten und validierten. Es wurden so wie in der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie zunächst drei standardisierte Fotografien aufgenommen: eine frontal sowie zwei von rechts und links im 45°-Winkel. Die Informationen der Bilder wurden dann von einer speziellen Software zusammengefügt. Ein neu entwickelter Score basierend auf den Scores von Larnier *et al.* und Griffith *et al.* (in der Einleitung dieser Arbeit beschrieben) wurde zur Beurteilung der Fotografien genutzt. Er beinhaltet Falten, Pigmentflecken und Teleangiectasien. Verglichen wurden lediglich die *off-site* durch zwei Ärzte erhobenen Scores mit den *off-site* erhobenen digitalen Auswertungen. Ein On-site-Scoring oder ein Verfahren wie Histologie oder Konfokalmikroskopie wurde nicht eingesetzt. [93]

Es ist zu beachten, dass es sich um eine hohe Fotoqualität bei hoch standardisiertem Aufnahmeverfahren handelte, dennoch sind weitere Untersuchungen wichtig, um *off-site* geringer ausfallende Scores auszuschließen.

Ein weiteres hoch standardisiertes Vorgehen des Off-site-Scorings präsentierten Jdid *et al.* 2017. Sie validierten einen fotonumerischen Score an hochauflösenden Fotografien, die simultan mit digitalen Fotoreferenzskalen in einer dafür vorgesehenen Software dargestellt wurden. Der Score beinhaltet ähnliche Parameter wie der SCINEXA™: Falten, Pigmentflecken, Teleangiectasien, Laxität der Augen und des Gesichts. Es konnte eine hohe Inter-Rater-Reliabilität gezeigt werden, jedoch scorten auch hier alle Beurteiler *off-site*. [127]

Nach den vorliegenden Ergebnissen sind allerdings Pigmentflecken, Stirnfalten, Nasolabialfalte und laxe Augen *off-site* gering vergleichbar zu *on-site*. Aus diesem Grund ist hier ebenfalls eine Überprüfung der Vergleichbarkeit gegenüber der On-site-Anwendung ratsam.

Für die wissenschaftliche Praxis ist es wichtig zu beachten, dass die Vielzahl an Studien, die Hautalterung ausschließlich *off-site* bewertet, nicht vollständig mit On-site-Studien vergleichbar ist. Dieser Umstand sollte bei der Planung und Durchführung zukünftiger Studien berücksichtigt werden. Auch ist zu bedenken, dass bei Beschränkung auf Off-site-Scoring stets die Gefahr besteht, dass Informationen bezüglich des Hautalterungsstatus verloren gehen. On-site-Scoring sollte insbesondere in Bezug auf Pigmentflecken, Stirnfalten, Nasolabialfalte und laxe Augen bevorzugt werden, um systematische Fehler zu vermeiden. Die besonders gut vergleichbaren Parameter Brauenfalten, Lippenfalten und Teleangiectasien (evtl. auch Krähenfüße und Augenfalten) können für Off-site-Scoring in zukünftigen Studien in Betracht gezogen werden.

4.7 Diskussion der Methodik und des Studiendesigns

Der SCINEXA™ wurde über einen längeren Zeitraum entwickelt und stetig modifiziert und verbessert. Die Erstellung eines Standard-Scoringprotokolls (siehe Anhang 1: SOP SCINEXA™) erfolgte erst im Jahr 2012, sodass es möglich ist, dass das 2007–2010 verwendete Protokoll in Details der Erfassung abwich. Die solare Elastose wies eine auffallend geringe Vergleichbarkeit auf. Es ist anzunehmen, dass während der erfolgten Schulung durch Dr. Andrea Vierkötter eine andere Vorgehensweise zur Bestimmung des Parameters solare Elastose vermittelt wurde als diejenige, welche 2007–2010 angewandt wurde. Auch aktuell ist lediglich eine Referenzfotografie für diesen Parameter vorhanden, was eine objektive Beurteilung erschwert. Eine genaue Festlegung der Kriterien für die Erfassung und das Hinzunehmen mehrerer Fotografien mit unterschiedlichen Schweregraden, wie für die anderen Parameter bereits vorhanden, sollte erfolgen, um die Erfassung stärker zu objektivieren. Eine schriftliche Beschreibung der einzelnen Grade (siehe Anhang 2), wie sie vor dem Off-site-Scoring im Rahmen dieser Arbeit nach der Schulung angefertigt wurde, existierte während des *Follow-ups* 2007–2010 nicht.

Weiter ist zu beachten, dass der SCINEXA™ für die einzelnen Parameter unterschiedlich feine Abstufungen in der Beurteilung vorsieht. So können Faltenparameter genauer erfasst werden (Grad 0 bis max. 6) als Pigmentflecken (Grad 0 bis max. 3). Außerdem können Lippenfalten als einziger Faltenparameter nur von 0 bis max. 5 gescort werden. Dies führt dazu, dass nicht alle Parameter vollständig miteinander vergleichbar sind.

Dieser Umstand besteht allerdings *on-site* und *off-site*. Er kann sich daher nicht auf die Vergleichbarkeit der beiden Methoden auswirken.

Zu den Einschränkungen der Studie zählt außerdem die Homogenität der Studienpopulation. Es wurden ausschließlich Frauen in einem engen Altersbereich (71–72 Jahre) für den Vergleich beurteilt. Alle Probandinnen stammten aus Nordrhein-Westfalen, wenn auch sowohl aus ländlichen als auch urbanen Regionen. Über die Vergleichbarkeit bei Männern und Frauen in anderen Altersbereichen oder anderer Ethnien kann durch diese Studie keine Aussage getroffen werden.

Die verwendeten Fotos der Probandinnen sind mehr als zehn Jahre alt. Sie wurden mit dem Robo Skin Analyzer CS50 von der Firma Infoward Inc. aufgenommen. Die Fotos verfügen über eine Auflösung von 2550×1920 Pixeln und 96 dpi. Heute ist der Einsatz von Kameras mit höherer Auflösung und Bildqualität möglich [120,127]. Gleichzeitig ist davon auszugehen, dass die Anschaffung von hochauflösender, neuartiger Fotoausrüstung sehr wahrscheinlich mit erheblichen Zusatzkosten verbunden ist. Hierdurch ist wiederum die unter anderem angestrebte Kostenreduktion des neuen Verfahrens in Frage gestellt.

Eine wesentliche Stärke dieser Studie ist die vor Beginn des Off-site-Scorings durchgeführte Schulung durch Frau Dr. Andrea Vierkötter. Frau Dr. Vierkötter war selbst maßgeblich an der Entwicklung des SCINEXA™ und den Erhebungen im Rahmen des *Follow-ups* 2007–2010 beteiligt. Die Inhalte der Schulung wurden zudem verschriftlicht und lagen während des gesamten Off-site-Scorings zusätzlich zum Standard-Scoringprotokoll vor. So konnten gut vergleichbare Voraussetzungen für das Off-site-Scoring und On-site-Scoring erzielt und aussagekräftige Ergebnisse generiert werden.

Durch das hohe Alter der Probandinnen konnte sichergestellt werden, dass deutliche Hautalterungszeichen vorhanden waren. So fanden auch starke Ausprägungsgrade der Parameter Anwendung und konnten in die Ergebnisse einfließen.

Die Fotografien wurden mit hoch standardisierter Technik aufgenommen. Der Robo Skin Analyzer CS50 ist speziell für die Hautfotografie konzipiert. Der Abstand der Kamera, die Winkel und die Beleuchtung waren somit für jede Probandin gleich. So war eine homogene Fotoqualität gewährleistet. Hinzu kommt, dass der gesamte Prozess der Aufnahme und des On-site-Scorings unter klar bestimmten und dokumentierten Luft- und Temperaturbedingungen ablief. Die Haut wurde gereinigt und hatte 15 Minuten

Zeit, sich an das Raumklima zu adaptieren. Die Aufnahme der Fotografien und das On-site-Scoring fanden am gleichen Tag statt.

Beim SCINEXA™ handelt es sich um ein leicht zu erlernendes Scoringverfahren, das auch durch seine nichtinvasive Anwendung sehr praxistauglich ist. Wie eingangs beschrieben ist er in der Lage, zuverlässig zwischen extrinsischer und intrinsischer Hautalterung zu differenzieren. Er ist ein sehr differenzierter Score, der eine große Bandbreite an verschiedenen Parametern erfasst. [22]

Für diese Studie wurden bewusst unterschiedliche Merkmale der Hautalterung ausgewählt, sowohl aus dem Bereich der extrinsischen als auch intrinsischen Parameter. So konnte der Unterschied der On-site- und Off-site-Erfassbarkeit zwischen den einzelnen Parametern herausgestellt werden. Bei der Erfassung lediglich eines Gesamtscores wäre dies nicht möglich gewesen.

4.8 Anknüpfungspunkte für zukünftige Forschung

In dieser Arbeit konnte für den SCINEXA™ ein je nach Parameter sehr unterschiedliches Ergebnis der Off-site- im Vergleich zur On-site-Anwendung gezeigt werden. Drei von elf Parametern wiesen eine gute Vergleichbarkeit auf. Auch für andere Hautalterungsscores ist daher ein Vergleich zwischen den zwei Anwendungsmethoden sinnvoll. Nur auf diese Art kann eine Übertragbarkeit von Off-site- auf On-site-Scoringergebnisse und umgekehrt begründet werden.

Speziell für den SCINEXA™ sind zukünftige Studien mit den in dieser Arbeit gewonnenen Erfahrungen zur verbesserten Aufnahme der Fotografien und höherer Bildqualität von großem Interesse. Wie bereits oben beschrieben, sollte in diesem Zuge auch eine Kosten-Nutzen-Analyse stattfinden, da eine Off-site-Anwendung des Scores auch die Kosten- und Zeiteffizienz zum Ziel hat.

Zur weiterführenden Untersuchung der On-site- und Off-site-Anwendung des SCINEXA™ kann es von Vorteil sein, die SCINEXA™-Scores gegen eine objektive Hautalterungserfassungsmethode (vgl. Abschnitt 1.3.1) zu validieren. SCINEXA™ zeigte in einer Studie, die Hautalterung mit Hilfe von Konfokalmikroskopie nichtinvasiv erfasste, Korrelationen mit dem chronologischen Alter der Probanden und mit der konfokalmikroskopisch ermittelten Ausprägung von Hautalterungsmerkmalen [86]. Die Konfokal-

mikroskopie ist wie beschrieben eine nichtinvasive lichtmikroskopische Methode, mit der Hautareale *in vivo* abgebildet werden können und die gut mit der Histologie korreliert [89,90]. Dies bietet die Möglichkeit, On-site- und Off-site-Scores direkt mit dem konfokalmikroskopischen Ergebnis zu vergleichen und so genauer festzustellen, welche Methode für welche Parameter präziser ist.

Neuere Entwicklungen lassen auch eine Bestimmung des Hautalters durch Multiphotontomografie zu. Es wird ein Hautalterungsparameter, der sogenannte SAAID, aus erfassten Signalen der Proteine Kollagen und Elastin in der Haut gebildet. [141]

Auch hierin liegt Potential, Scores wie den SCINEXA™ gegen eine sicher objektive Methode zu validieren.

Zudem ist SCINEXA™ bisher nicht hinreichend auf seine Intra-Rater-Reliabilität untersucht worden. Für zukünftige Studien ist es wichtig zu wissen, wie der Score sich bei wiederholter Anwendung durch denselben Untersucher am selben Probanden verhält. Um Effekte auszuschließen, die sich durch zwei verschiedene Untersucher ergeben können, ist es möglich, eine ähnliche Studie wie die in dieser Arbeit beschriebene durchzuführen, in der sowohl *on-site* als auch *off-site* von derselben Person gescort wird. Es ist in diesem Fall wichtig, einen langen Abstand zwischen den Scorings einzuhalten, um mögliche Erinnerungen an Scoringwerte gering zu halten. Hierbei sollten ebenfalls die Verbesserungsvorschläge zur Aufnahme der standardisierten Fotografien berücksichtigt werden.

4.9 Schlussfolgerungen

Ziel dieser Dissertation war es erstmalig, einen Vergleich zwischen der On-site- und Off-site-Anwendung des SCINEXA™-Hautalterungsscores zu ziehen und potenzielle Unterschiede zwischen den einzelnen Parametern zu untersuchen. Zusätzlich sollten Empfehlungen zur Optimierung des Off-site-Scorings und der Fotos gegeben werden.

Zu diesem Ziel wurden On-site- und Off-site-Scores von 63 Probandinnen der laufenden SALIA-Kohortenstudie verglichen. Aus dem *Follow-up* 2007–2010 lagen On-site-Scores und standardisierte Fotografien der Probandinnen vor. Das Off-site-Scoring und die statistische Analyse waren Teil der vorliegenden Arbeit. Von elf ausgewählten SCINEXA™-Parametern wurden zehn als ordinale Variablen und einer als binäre Variable ausgewertet.

Ein Cohens Kappa von über 0,6 wurde als Kriterium für eine gute Vergleichbarkeit der ordinalen Parameter definiert. Dieses Kriterium erfüllten drei der zehn ordinalen SCINEXA™-Parameter. Diese *off-site* am besten reproduzierbaren Parameter waren Brauenfalten, Lippenfalten und Teleangiektasien. Es wurde ebenfalls die Möglichkeit diskutiert, die Grenze für eine gute Vergleichbarkeit bei 0,5 zu setzen. In diesem Fall wären auch Krähenfüße und Augenfalten gut vergleichbar. Für die Pigmentflecken sowohl auf den Wangen als auch auf der Stirn, Stirnfalten und laxe Augen ergaben sich die geringste Vergleichbarkeit des On-site- und Off-site-Scorings. Für Pigmentflecken nahm mit zunehmender Ausprägung des Merkmals die Abweichung zwischen den Methoden zu. Nasolabialfalte zeigte eine nur mäßige Vergleichbarkeit. Solare Elastose als der einzige binäre Parameter war *off-site* sehr schlecht reproduzierbar, jedoch muss beachtet werden, dass dies höchstwahrscheinlich auf Unstimmigkeiten bei den Abgrenzungskriterien zurückzuführen ist.

Für einen vollständigen Off-site-Einsatz des SCINEXA™ ist die gefundene Gesamtvergleichbarkeit gegenüber der On-site-Anwendung des Scores zu gering. Die gut vergleichbaren Parameter kommen für zukünftiges Off-site-Scoring in Frage. Faltenparameter waren insgesamt besser Vergleichbar als Pigmentflecken.

Es besteht die Möglichkeit, die Qualität der standardisierten Fotos anzuheben, indem die Auflösung und Bildqualität deutlich gesteigert werden, Fotos aus zusätzlichen Winkeln aufgenommen und Maßstäbe im Bild eingefügt werden. Auch die Belichtung sollte

optimiert werden. Die Durchführung aller der genannten Maßnahmen bedeutet einen hohen Aufwand und zusätzliche Kosten zur Erzeugung der verbesserten Fotos. Daher ist es fraglich, ob unter diesen Umständen noch von einer Effizienzsteigerung gegenüber der On-site-Methode ausgegangen werden kann.

Aus diesen Gründen sollten vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Arbeit, wann immer es möglich ist, Hautalterungsmerkmale *on-site* erfasst werden. Ausschließlich wenn On-site-Erhebungen nicht möglich sind, sollte ein Off-site-Scoring in Erwägung gezogen werden. In diesem Fall ist es jedoch wichtig, sich der Limitationen der Off-site-Anwendung bewusst zu sein. Insbesondere bei Pigmentflecken, Stirnfalten, Nasolabialfalte und laxen Augen ist ein zu geringeren Werten hin verfälschtes Ergebnis stets zu bedenken. Bei Betrachtung von *on-site* und *off-site* erhobenen Ergebnissen gilt es zu berücksichtigen, dass keine vollständige Vergleichbarkeit gegeben ist.

5 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. World report on ageing and health [Internet]. Genf: World Health Organization; 2015 [zitiert 12. Juli 2021]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Krämer U, Schikowski T. Recent Demographic Changes and Consequences for Dermatology. In: Gilchrest BA, Krutmann J, Herausgeber. *Skin Aging*. 1. Aufl. New York: Springer-Verlag; 2006. S. 1–8.
3. Kerscher M. Die Hautalterung: Intrinsische und extrinsische Faktoren. In: Kerscher M, Herausgeber. *Dermatokosmetik*. 2. Auflage. Darmstadt: Steinkopff-Verlag; 2009. S. 27–41.
4. Yaar M, Gilchrest BA. Aging versus photoaging: Postulated mechanisms and effectors. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1998;3(1):47–51.
5. Schäfer T, Merkl J, Klemm E, Wichmann HE, Ring J. The epidemiology of nevi and signs of skin aging in the adult general population: Results of the KORA-survey 2000. *J Invest Dermatol*. 2006;126(7):1490–1496.
6. Graham JA, Kligman AM. Physical attractiveness, cosmetic use and self-perception in the elderly. *Int J Cosmet Sci*. 1985;7(2):85–97.
7. Hirshbein LD. Popular views of old age in America, 1900-1950. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(11):1555–1560.
8. Gupta MA, Gilchrest BA. Psychosocial aspects of aging skin. *Dermatol Clin*. 2005;23(4):643–648.
9. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):308–319.
10. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Matsui M, Krämer U, Krutmann J. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol*.

- 2010;130(12):2719–2726.
11. Hüls A, Vierkötter A, Gao W, Krämer U, Yang Y, Ding A, Stolz S, Matsui M, Kan H, Wang S, Jin L, Krutmann J, Schikowski T. Traffic-Related Air Pollution Contributes to Development of Facial Lentigines: Further Epidemiological Evidence from Caucasians and Asians. *J Invest Dermatol.* 2016;136(5):1053–1056.
 12. Vierkötter A, Krämer U, Sugiri D, Morita A, Yamamoto A, Kaneko N, Matsui M, Krutmann J. Development of lentigines in German and Japanese women correlates with variants in the SLC45A2 gene. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Part 1):733–736.
 13. Li M, Vierkötter A, Schikowski T, Hüls A, Ding A, Matsui MS, Deng B, Ma C, Ren A, Zhang J, Tan J, Yang Y, Jin L, Krutmann J, Li Z, Wang S. Epidemiological evidence that indoor air pollution from cooking with solid fuels accelerates skin aging in Chinese women. *J Dermatol Sci.* 2015;79(2):148–154.
 14. Hüls A, Krämer U, Herder C, Fehsel K, Luckhaus C, Stolz S, Vierkötter A, Schikowski T. Genetic susceptibility for air pollution-induced airway inflammation in the SALIA study. *Environ Res.* 2017;152:43–50.
 15. Vierkötter A, Hüls A, Yamamoto A, Stolz S, Krämer U, Matsui MS, Morita A, Wang S, Li Z, Jin L, Krutmann J, Schikowski T. Extrinsic skin ageing in German, Chinese and Japanese women manifests differently in all three groups depending on ethnic background, age and anatomical site. *J Dermatol Sci.* 2016;83(3):219–225.
 16. Randag AC, Graaff R, Dreise MM, Vierkötter A, Werker PMN, Stenekes MW. Body mass index, chronological age and hormonal status are better predictors of biological skin age than arm skin autofluorescence in healthy women who have never smoked. *Br J Dermatol.* 2015;173(5):1199–1204.
 17. Liu F, Hamer MA, Deelen J, Nijsten T, Kayser M, Gunn Correspondence DA, NI MKK, Lall JS, Jacobs L, Van Heemst D, Murray PG, Wollstein A, De Craen AJM, Uh HW, Zeng C, Hofman A, Uitterlinden AG, Houwing-Duistermaat JJ,

- Pardo LM, Beekman M, Slagboom PE, Gunn DA. The MC1R Gene and Youthful Looks. *Curr Biol.* 2016;26(9):1213–1220.
18. Jacobs LC, Hamer MA, Gunn DA, Deelen J, Lall JS, Van Heemst D, Uh HW, Hofman A, Uitterlinden AG, Griffiths CEM, Beekman M, Slagboom PE, Kayser M, Liu F, Nijsten T. A genome-wide association study identifies the skin color genes IRF4, MC1R, ASIP, and BNC2 influencing facial pigmented spots. *J Invest Dermatol.* 2015;135(7):1735–1742.
19. Nouveau-Richard S, Yang Z, Mac-Mary S, Li L, Bastien P, Tardy I, Bouillon C, Humbert P, De Lacharrière O. Skin ageing: A comparison between Chinese and European populations: A pilot study. *J Dermatol Sci.* 2005;40(3):187–193.
20. Vierkötter A, Krutmann J. Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):227–231.
21. Dobos G, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Evaluation of skin ageing: A systematic review of clinical scales. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1249–1261.
22. Vierkötter A, Ranft U, Krämer U, Sugiri D, Reimann V, Krutmann J. The SCINEXA: A novel, validated score to simultaneously assess and differentiate between intrinsic and extrinsic skin ageing. *J Dermatol Sci.* 2009;53(3):207–211.
23. Welsch U, Kummer W, Deller T, Herausgeber. *Lehrbuch Histologie.* 4. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2014.
24. Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Herausgeber. *Duale Reihe Anatomie.* 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2020.
25. Fritsch P, Schwarz T. *Dermatologie Venerologie, Grundlagen. Klinik. Atlas.* 3. Auflage. Berlin: Springer-Verlag; 2018.
26. Zilles K, Tillmann B, Herausgeber. *Anatomie.* 1. Aufl. Berlin: Springer-Verlag; 2010.
27. Kerscher M, Williams S, Trüeb RM. Funktionen und Aufbau der Haut. In: Kerscher M, Herausgeber. *Dermatokosmetik.* 2. Auflage. Darmstadt: Steinkopff-

- Verlag; 2009. S. 1–26.
28. Lüllmann-Rauch R. Haut und Hautanhangsgebilde. In: Benninghoff A, Drenckhahn D, Herausgeber. Anatomie, Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie, Band 2. 16. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2004. S. 776–796.
 29. Gehring W. Physiologie und Anatomie der Haut und der Hautadnexe. In: Worret WI, Gehring W, Herausgeber. Kosmetische Dermatologie. 2. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2008. S. 3–21.
 30. Yaar M, Eller MS, Gilchrist BA. Fifty Years of Skin Aging. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2002;7(1):51–58.
 31. Kirkwood TBL. Understanding the odd science of aging. *Cell.* 2005;120(4):437–447.
 32. Landau M. Exogenous Factors in Skin Aging. In: Tur E, Herausgeber. *Current Problems in Dermatology, Vol 35, Environmental Factors in Skin Diseases.* 1. Aufl. Basel: Karger AG; 2007. S. 1–27.
 33. Taylor SC. Photoaging and Pigmentary Changes of the Skin. In: Burgess CM, Herausgeber. *Cosmetic Dermatology.* 1. Aufl. Heidelberg: Springer-Verlag; 2005. S. 29–51.
 34. Friedman DB, Johnson TE. A Mutation in the age-1 Gene in *Caenorhabditis elegans* Lengthens Life and Reduces Hermaphrodite Fertility. *Genetics.* 1988;118(1):75–86.
 35. Morris JZ, Tissenbaum HA, Ruvkun G. A phosphatidylinositol-3-OH kinase family member regulating longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Nature.* 1996;382:536–539.
 36. Blackburn EH, Szostak JW. The molecular structure of centromeres and telomeres. *Annu Rev Biochem.* 1984;53:163–194.
 37. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human

- fibroblasts. *Nature*. 1990;345:458–460.
38. Ahmed A, Tollefsbol T. Telomeres and Telomerase: Basic Science Implications for Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(8):1105–1109.
 39. Harman D. Ageing: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956;11(3):298–300.
 40. Knight JA. Free radicals: Their history and current status in aging and disease. *Ann Clin Lab Sci*. 1998;28(6):331–346.
 41. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993;49(3):481–493.
 42. Lesko SA, Lorentzen RJ, Ts'o POP. Role of Superoxide in Deoxyribonucleic Acid Strand Scission. *Biochemistry*. 1980;19(13):3023–3028.
 43. Hofer T, Badouard C, Bajak E, Ravanat JL, Mattsson Å, Cotgreave IA. Hydrogen peroxide causes greater oxidation in cellular RNA than in DNA. *Biol Chem*. 2005;386(4):333–337.
 44. Cadenas E, Davies KJ a. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med*. 2000;29(3–4):222–230.
 45. Tandon V, Gupta BM, Tandon R. Free Radicals/Reactive Oxygen Species: Commentary. *JK-Practitioner*. 2005;12(3):143–148.
 46. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 2006;160(1):1–40.
 47. Berneburg M. Intrinsische und extrinsische Hautalterung - klinische und morphologische Aspekte. In: Krutmann J, Diepgen T, Billmann-Krutmann C, Herausgeber. *Hautalterung*. 2. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008. S. 14–22.
 48. Yaar M. Clinical and Histological Features of Intrinsic vs. Extrinsic Skin Aging. In: Gilchrist BA, Krutmann J, Herausgeber. *Skin Aging*. 1. Aufl. Berlin,

- Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. S. 9–21.
49. Gilchrest BA, Stoff JS, Soter NA. Chronologic aging alters the response to ultraviolet-induced inflammation in human skin. *J Invest Dermatol.* 1982;79(1):11–15.
 50. Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM, Feingold KR, Elias PM. The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2281–2290.
 51. Shuster S, Black MM, McVittie E. The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. *Br J Dermatol.* 1975;93(6):639–643.
 52. Lavker RM, Zheng P, Dong G. Aged skin: A study by light, transmission electron, and scanning electron microscopy. *J Invest Dermatol.* 1987;88(3, Suppl.):44–51.
 53. Krutmann J, Schikowski T, Hüls A, Vierkötter A, Grether-Beck S. Umweltinduzierte (extrinsische) Hautalterung. *Hautarzt.* 2016;67(2):99–102.
 54. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci.* 2017;85(3):152–161.
 55. Biesalski HK, Berneburg M, Grune T, Kerscher M, Krutmann J, Raab W, Reimann J, Reuther T, Robert L, Schwarz T. Oxidative and premature skin ageing. *Exp Dermatol.* 2003;12(Suppl. 3):3–15.
 56. Fitzpatrick TB. The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I through VI. *Arch Dermatol.* 1. Juni 1988;124(6):869–871.
 57. Fitzpatrick TB. Soleil et peau. *J Med Esthet.* 1975;2:33–34.
 58. Fitzpatrick TB. Ultraviolet-induced pigmentary changes: benefits and hazards. *Curr Probl Dermatol.* 1986;15:25–38.
 59. Gilchrest BA, Krutmann J. Photoaging of skin. In: Gilchrest BA, Krutmann J, Herausgeber. *Skin Aging.* 1. Aufl. New York: Springer-Verlag; 2006. S. 33–44.

60. Schroeder P, Lademann J, Darvin ME, Stege H, Marks C, Bruhnke S, Krutmann J. Infrared radiation-induced matrix metalloproteinase in human skin: Implications for protection. *J Invest Dermatol.* 2008;128(10):2491–2497.
61. Schieke SM, Schroeder P, Krutmann J. Cutaneous effects of infrared radiation: from clinical observations to molecular response mechanisms. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003;19(5):228–234.
62. Kligman LH. Intensification of ultraviolet-induced dermal damage by infrared radiation. *Arch Dermatol Res.* 1982;272(3–4):229–238.
63. Schroeder P, Schieke SM, Morita A. Premature skin aging by infrared radiation, tobacco smoke and ozon. In: Gilchrist BA, Krutmann J, Herausgeber. *Skin Aging.* 1. Aufl. New York: Springer-Verlag; 2006. S. 45–54.
64. Krutmann J, Morita A, Chung JH. Sun exposure: What molecular photodermatology tells us about its good and bad sides. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Part 2):976–984.
65. Kulms D, Poppelmann B, Yarosh D, Luger TA, Krutmann J, Schwarz T. Nuclear and cell membrane effects contribute independently to the induction of apoptosis in human cells exposed to UVB radiation. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96(14):7974–7979.
66. Bender K, Göttlicher M, Whiteside S, Rahmsdorf HJ, Herrlich P. Sequential DNA damage-independent and -dependent activation of NF- κ B by UV. *EMBO J.* 1998;17(17):5170–5181.
67. Fritsche E, Schafer C, Calles C, Bernsmann T, Bernshausen T, Wurm M, Hubenthal U, Cline JE, Hajimiragha H, Schroeder P, Klotz LO, Rannug A, Furst P, Hanenberg H, Abel J, Krutmann J. Lightning up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B radiation. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104(21):8851–8856.
68. Berneburg M, Gattermann N, Stege H, Grewe M, Vogelsang K, Ruzicka T, Krutmann J. Chronically Ultraviolet-exposed Human Skin Shows a Higher Mutation Frequency of Mitochondrial DNA as Compared to Unexposed Skin and

- the Hematopoietic System. *Photochem Photobiol.* 1997;66(2):271–275.
69. Birch-Machin MA, Tindall M, Turner R, Haldane F, Rees JL. Mitochondrial DNA deletions in human skin reflect photo- rather than chronologic aging. *J Invest Dermatol.* 1998;110(2):149–152.
70. Berneburg M, Grether-Beck S, Kürten V, Ruzicka T, Briviba K, Sies H, Krutmann J. Singlet oxygen mediates the UVA-induced generation of the photoaging-associated mitochondrial common deletion. *J Biol Chem.* 1999;274(22):15345–15349.
71. Seo JY, Chung JH. Thermal aging: A new concept of skin aging. *J Dermatological Sci Suppl.* 2006;2(1):S13–S22.
72. Liebel F, Kaur S, Ruvolo E, Kollias N, Southall MD. Irradiation of skin with visible light induces reactive oxygen species and matrix-degrading enzymes. *J Invest Dermatol.* 2012;132(7):1901–1907.
73. Kim MS, Kim YK, Cho KH, Chung JH. Infrared exposure induces an angiogenic switch in human skin that is partially mediated by heat. *Br J Dermatol.* 2006;155(6):1131–1138.
74. Yoon HS, Kim YK, Matsui M, Chung JH. Possible role of infrared or heat in sun-induced changes of dermis of human skin in vivo. *J Dermatol Sci.* 2012;66(1):76–78.
75. Hüls A, Schikowski T, Krämer U, Sugiri D, Stolz S, Vierkoetter A, Krutmann J. Ozone exposure and extrinsic skin aging: Results from the SALIA cohort. Abstract. *J Invest Dermatol.* 2015;135:S49–S57.
76. Fuks KB, Hüls A, Sugiri D, Altug H, Vierkötter A, Abramson MJ, Goebel J, Wagner GG, Demuth I, Krutmann J, Schikowski T. Tropospheric ozone and skin aging : Results from two German cohort studies. *Environ Int.* 2019;124:139–144.
77. Koh JS, Kang H, Choi SW, Kim HO. Cigarette smoking associated with premature facial wrinkling: Image analysis of facial skin replicas. *Int J Dermatol.* 2002;41(1):21–27.

78. Ernster VL, Grady D, Miike R, Black D, Selby J, Kerlikowske K. Facial wrinkling in men and women, by smoking status. *Am J Public Health.* 1995;85(1):78–82.
79. Oyetakin-White P, Suggs A, Koo B, Matsui MS, Yarosh D, Cooper KD, Baron ED. Does poor sleep quality affect skin ageing? *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(1):17–22.
80. Dunn J, Koo J. Psychological Stress and skin aging: a review of possible mechanisms and potential therapies. *Dermatol Online J.* 2013;19(6):1–19.
81. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability.* 2017;26(1):37–46.
82. Yaar M, Gilchrest BA. Photoageing: Mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol.* 2007;157(5):874–887.
83. Yaar M, Gilchrest BA. Aging of Skin. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Herausgeber. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 6. Aufl. New York: The McGraw-Hill Companies; 2003. S. 1368–1398.
84. Gilchrest. A review of skin ageing and its medical therapy. *Br J Dermatol.* 1996;135(6):867–875.
85. Warren R, Gartstein V, Kligman AM, Montagna W, Allendorf RA, Ridder GM. Age, sunlight, and facial skin: A histologic and quantitative study. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(5):751–760.
86. Longo C, Casari A, De Pace B, Simonazzi S, Mazzaglia G, Pellacani G. Proposal for an in vivo histopathologic scoring system for skin aging by means of confocal microscopy. *Ski Res Technol.* 2013;19(1):167–173.
87. Longo C, Casari A, Beretti F, Cesinaro AM, Pellacani G. Skin aging: In vivo microscopic assessment of epidermal and dermal changes by means of confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):e73–e82.
88. Koehler MJ, König K, Elsner P, Bückle R, Kaatz M. In vivo assessment of

- human skin aging by multiphoton laser scanning tomography. *Opt Lett*. 2006;31(19):2879–2881.
89. González S, Swindells K, Rajadhyaksha M, Torres A. Changing paradigms in dermatology: Confocal microscopy in clinical and surgical dermatology. *Clin Dermatol*. 2003;21(5):359–369.
90. Rajadhyaksha M, González S, Zavislan JM, Anderson RR, Webb RH. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: Advances in instrumentation and comparison with histology. *J Invest Dermatol*. 1999;113(3):293–303.
91. Kappes UP, Elsner P. Clinical and photographic scoring of skin aging. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2003;16(2):100–107.
92. Le Clerc S, Taing L, Ezzedine K, Latreille J, Delaneau O, Labib T, Coulonges C, Bernard A, Melak S, Carpentier W, Malvy D, Jdid R, Galan P, Hercberg S, Morizot F, Guinot C, Tschachler E, Zagury JF. A Genome-Wide Association Study in Caucasian Women Points Out a Putative Role of the STXBP5L Gene in Facial Photoaging. *J Invest Dermatol*. 2013;133(4):929–935.
93. Hamer MA, Jacobs LC, Lall JS, Wollstein A, Hollestein LM, Rae AR, Gossage KW, Hofman A, Liu F, Kayser M, Nijsten T, Gunn DA. Validation of image analysis techniques to measure skin aging features from facial photographs. *Ski Res Technol*. 2015;21(4):392–402.
94. Daniell HW. Smoker's wrinkles. A study in the epidemiology of „crow's feet“. *Ann Intern Med*. Dezember 1971;75(6):873–880.
95. Holman CD, Armstrong BK, Evans PR, Lumsden GJ, Dallimore KJ, Meehan CJ, Beagley J, Gibson IM. Relationship of solar keratosis and history of skin cancer to objective measures of actinic skin damage. *Br J Dermatol*. 1984;110(2):129–138.
96. Lever L, Kumar P, Marks R. Topical retinoic acid for treatment of solar damage. *Br J Dermatol*. 1990;122(1):91–98.

97. Weinstein GD, Nigra TP, Pochi PE, Savin RC, Allan A, Benik K, Jeffes E, Lufrano L, Thorne EG. Topical Tretinoin for Treatment of Photodamaged Skin: A Multicenter Study. *Arch Dermatol.* 1991;127(5):659–665.
98. Griffiths C., Wang T, Hamilton; T, Voorhees J, Ellis C. A photonumeric scale for the assessment of cutaneous photodamage. *Arch Dermatol.* 1992;128(3):347–351.
99. Larnier C, Ortonne J, Venot A, Faivre B, BÉANI J, Thomas P, Brown TC, Sendagorta E. Evaluation of cutaneous photodamage using a photographic scale. *Br J Dermatol.* 1994;130(2):167–173.
100. Guinot C, Malvy DJM, Ambroisine L, Latreille J, Mauger E, Tenenhaus M, Morizot F, Lopez S, Le Fur I, Tschachler E. Relative contribution of intrinsic vs extrinsic factors to skin aging as determined by a validated skin age score. *Arch Dermatol.* 2002;138(11):1454–1460.
101. Liu Y, Gao W, Koellmann C, Le Clerc S, Hüls A, Li B, Peng Q, Wu S, Ding A, Yang Y, Jin L, Krutmann J, Schikowski T, Zagury JF, Wang S. Genome-wide scan identified genetic variants associated with skin aging in a Chinese female population. *J Dermatol Sci.* 2019;96(1):42–49.
102. Marini A, Farwick M, Grether-Beck S, Brenden H, Felsner I, Jaenicke T, Weber M, Schild J, Maczkiewitz U, Köhler T, Bonfigli A, Pagani V, Krutmann J. Modulation of skin pigmentation by the tetrapeptide PKEK: In vitro and in vivo evidence for skin whitening effects. *Exp Dermatol.* 2012;21(2):140–146.
103. Cinotti E, Perrot JL, Labeille B, Heusèle C, Nizard C, Schnebert S, Pichot V, Bernois A, Rabillon C, Barthélémy JC, Cambazard F. Is there a relation between autonomic nervous system activity and skin ageing? Evaluation of heart rate variability and skin ageing in 209 elderly subjects. *Exp Dermatol.* 2017;26(3):278–281.
104. Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, Gehring U, Heinrich J, Wichmann HE, Krämer U. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Res.* 2005;6(2):1–10.

105. Dolgner R, Krämer U. Wirkungskatasteruntersuchungen. In: Wichmann HE, Schlipkötter H, Fülgraff G, Herausgeber. Handbuch der Umweltmedizin. Landsberg am Lech: Ecomed-Verlag; 2015.
106. Vossoughi M, Schikowski T, Vierkötter A, Sugiri D, Hoffmann B, Teichert T, Herder C, Schulte T, Luckhaus C, Raulf-Heimsoth M, Casjens S, Brüning T, Krämer U. Air pollution and subclinical airway inflammation in the SALIA cohort study. *Immun Ageing*. 2014;11(1):1–10.
107. Krämer U, Herder C, Sugiri D, Strassburger K, Schikowski T, Ranft U, Rathmann W. Traffic-related air pollution and incident type 2 diabetes: Results from the SALIA cohort study. *Environ Health Perspect*. 2010;118(9):1273–1279.
108. Vierkötter A, Schikowski T, Sugiri D, Matsui MS, Krämer U, Krutmann J. MMP-1 and -3 Promoter Variants Are Indicative of a Common Susceptibility for Skin and Lung Aging: Results from a Cohort of Elderly Women (SALIA). *J Invest Dermatol*. 2015;135(10):1268–1274.
109. Vierkötter A. Molekular-epidemiologische Untersuchung ethnischer Unterschiede in umweltinduzierten Hautalterungsprozessen von deutschen und japanischen Frauen [Dissertation]. Düsseldorf: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; 2009.
110. Tschachler E, Morizot F. Ethnic differences in skin aging. In: Gilchrest B, Krutmann J, Herausgeber. *Skin Aging*. 1. Aufl. New York: Springer-Verlag; 2006. S. 23–33.
111. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2015. Verfügbar unter: <http://www.r-project.org/> [Zugriffsdatum: 15. November 2017]
112. RStudio Team. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc. [Internet]. Boston; 2015. Verfügbar unter: <http://www.rstudio.com/> [Zugriffsdatum: 15. November 2017]
113. Gerstman BB. *Basic Biostatistics. Statistics for Public Health Practice*. 1. Aufl. Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers, Inc.; 2008.

114. Bland JM, Altman DG. Statistical Methods for Assessing Agreement Between Two Methods of Clinical Measurement. *Lancet*. 1986;327(8476):307–310.
115. Cohen J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull*. 1968;70(4):213–220.
116. Peacock J, Peacock P. Oxford handbook of medical statistics. 1. Aufl. New York: Oxford University Press Inc.; 2011.
117. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations-uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979;86(2):420–428.
118. Fleiss JL, Cohen J. The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educ Psychol Meas*. 1973;33(3):613–619.
119. Rzany B, Carruthers A, Carruthers J, Flynn TC, Geister TL, Görtelmeyer R, Hardas B, Himmrich S, Jones D, De Maio M, Mohrmann C, Narins RS, Pooth R, Sattler G, Buchner L, Merito M, Fey C, Kerscher M. Validated composite assessment scales for the global face. *Dermatologic Surg*. 2012;38(2ptII):294–308.
120. Carruthers J, Flynn TC, Geister TL, Görtelmeyer R, Hardas B, Himmrich S, Jones D, Kerscher M, De Maio M, Mohrmann C, Narins RS, Pooth R, Rzany B, Sattler G, Buchner L, Benter U, Breitscheidel L, Carruthers A. Validated assessment scales for the mid face. *Dermatologic Surg*. 2012;38(2ptII):320–332.
121. Shoshani D, Markovitz E, Monstrey SJ, Narins DJ. The Modified Fitzpatrick Wrinkle Scale: A clinical validated measurement tool for nasolabial wrinkle severity assessment. *Dermatologic Surg*. 2008;34(s1):S85–S91.
122. Narins RS, Carruthers J, Flynn TC, Geister TL, Görtelmeyer R, Hardas B, Himmrich S, Jones D, Kerscher M, De Maio M, Mohrmann C, Pooth R, Rzany B, Sattler G, Buchner L, Benter U, Breitscheidel L, Carruthers A. Validated assessment scales for the lower face. *Dermatologic Surg*. 2012;38(2ptII):333–342.

123. Tsukahara K, Takema Y, Fujimura T, Moriwaki S, Kitahara T, Imokawa G. Determination of age-related changes in the morphological structure (sagging) of the human cheek using a photonumeric scale and three-dimensional surface parameters. *Int J Cosmet Sci.* 2000;22(4):247–258.
124. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics.* 1977;33(1):159–174.
125. Laville V, Clerc S Le, Ezzedine K, Jdid R, Taing L, Labib T, Coulonges C, Ulveling D, Carpentier W, Galan P, Herberg S, Morizot F, Latreille J, Malvy D, Tschachler E, Zagury JF. A genome-wide association study in Caucasian women suggests the involvement of HLA genes in the severity of facial solar lentigines. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2016;29(5):550–558.
126. Chien AL, Qi J, Grandhi R, Harris-Tryon T, Kim N, Jang MS, Olowoyeye O, Kuhn D, Leung S, Rainer BM, Poon F, César SSA, Suh J, Cheng N, Okoye GA, Kang S. Chronological Aging in African-American Skin: A Reliable Photonumeric Scale Demonstrates Age and Body Mass Index as Contributing Factors. *J Natl Med Assoc.* 2018;110(6):534–539.
127. Jdid R, Latreille J, Soppelsa F, Tschachler E, Morizot F. Validation of digital photographic reference scales for evaluating facial aging signs. *Ski Res Technol.* 2018;24(2):196–202.
128. Wurm EMT, Hofmann-wellenhof R, Wurm R, Soyer HP, Teledermatologie F, Dermatologie A. Telemedizin und Teledermatologie: Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2008;6(2):106–112.
129. Nelson CA, Takeshita J, Wanat KA, Bream KDW, Holmes JH, Koenig HC, Roth RR, Vuppalapati A, James WD, Kovarik CL. Impact of store-and-forward (SAF) teledermatology on outpatient dermatologic care: A prospective study in an underserved urban primary care setting. *J Am Dermatology.* 2015;74(3):484–490.e1.
130. Finnane A, Dallest K, Janda M, Soyer HP. Teledermatology for the diagnosis and

- management of skin cancer: A systematic review. *JAMA Dermatology*. 2017;153(3):319–327.
131. Lee JJ, English JC. Teledermatology: A Review and Update. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):253–260.
132. Oakley AMM, Reeves F, Bennett J, Holmes SH, Wickham H. Diagnostic value of written referral and/or images for skin lesions. *J Telemed Telecare*. 2006;12(3):151–158.
133. Warshaw EM, Lederle FA, Grill JP, Gravely AA, Bangerter AK, Fortier LA, Bohjanen KA, Chen K, Lee PK, Rabinovitz HS, Johr RH, Kaye VN, Bowers S, Wenner R, Askari SK, Kedrowski DA, Nelson DB. Accuracy of teledermatology for nonpigmented neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):579–588.
134. Warshaw EM, Lederle FA, Grill JP, Gravely AA, Bangerter AK, Fortier LA, Bohjanen KA, Chen K, Lee PK, Rabinovitz HS, Johr RH, Kaye VN, Bowers S, Wenner R, Askari SK, Kedrowski DA, Nelson DB. Accuracy of teledermatology for pigmented neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(5):753–765.
135. Van der Heijden JP, Thijssing L, Witkamp L, Spuls PI, de Keizer NF. Accuracy and reliability of teledermatoscopy with images taken by general practitioners during everyday practice. *J Telemed Telecare*. 2013;19(6):320–325.
136. Krupinski EA, LeSueur B, Ellsworth L, Levine N, Hansen R, Silvis N, Sarantopoulos P, Hite P, Wurzel J, Weinstein RS, Lopez AM. Diagnostic Accuracy and Image Quality Using a Digital Camera for Teledermatology. *Telemed J*. 1999;5(3):257–263.
137. Moreno-Ramirez D, Ferrandiz L, Perez Bernal A, Carrasco Duran R, Rios Martín JJ, Camacho F. Teledermatology as a filtering system in pigmented lesion clinics. *J Telemed Telecare*. 2005;11(6):298–303.
138. Eminović N, Dijkgraaf MG, Berghout RM, Prins AH, Bindels PJE, De Keizer NF. A cost minimisation analysis in teledermatology: Model-based approach. *BMC Health Serv Res*. 2010;10(Artikelnr.: 251).

139. Pak HS, Datta SK, Triplett CA, Lindquist JH, Grambow SC, Whited JD. Cost Minimization Analysis of a Store-and-Forward Teledermatology Consult System. *Telemed e-Health*. 2009;15(2):160–165.
140. Steward MI, Bernard JD, Cropley TG, Fitzpatrick TB. The Structure of Skin Lesions and Fundamentals of Diagnosis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Herausgeber. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6. Aufl. New York: The McGraw-Hill Companies; 2003. S. 11–30.
141. Schindele A, Breunig HG, König K. Multiphoton Tomography for in Vivo Skin Age Determination imaging of biological tissue. *Opt Photonik*. 2018;13(2):56–59.

6 Anhang

Anhang 1: SOP SCINEXA™

SALIA Studie 2012 SOP Hautalterung



Standard Operation Procedure (SOP) zur Bestimmung der Hautalterung mittels visuellem Hautalterungsscore (SCINEXA) im Rahmen der SALIA Follow-up Untersuchung 2012

Erstellungsdatum: 10.05.2012

Ersteller: Dr. Andrea Vierkötter, IUF – Leibniz Institut für umweltmedizinische Forschung

Durchführung

Allgemein

Die Probanden werden gebeten, am Tag der Durchführung kein Make-up oder andere Schminke zu benutzen. Auch die Verwendung von Körper- und Gesichtscremes sollte auf ein Minimum reduziert werden. Der Untersuchungsraum sollte möglichst klimatisiert sein oder zumindest keinen großen Temperatur und Luftfeuchtigkeitsschwankungen ausgesetzt sein. Die Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit wird zum Beginn der Erhebung des Hautalterungsscores auf dem Erhebungsbogen vermerkt. Der Proband nimmt während der gesamten Untersuchung eine sitzende Position ein. Wichtig ist, dass der Stuhl, auf dem der Proband sitzt, in der Höhe verstellbar ist und das Gesicht gut ausgeleuchtet ist.

Zu Beginn der Untersuchung sollte der Proband sein Gesicht mit sensitiven Reinigungstüchern abwaschen und es anschließend mit faserfreien Tüchern abtupfen. Die Haut muss sich anschließend mindestens 15 Minuten an das Raumklima adaptieren. Während dieser Adaptionszeit wird der Sonnenexpositionsfragebogen im Rahmen eines Interviews erfasst.

Bestimmung des Hautalterungsscores

In Abbildung 1 sind alle Parameter des Hautalterungsscores dargestellt. Zunächst werden die Kriterien der extrinsischen Hautalterung erfasst. Altersflecken (*Lentigines senilis* und *solaris*) auf der Stirn und den Wangen sowie auf der Oberseite des Unterarms und dem Handrücken werden wie angegeben quantitativ bestimmt (0 (0), 1-10 (1), 11-50 (2), > 50 (3)). Altersflecken auf Stirn und Wangen werden zusätzlich anhand der Photoreferenzskalen von Tschachler bewertet. Die Bewertung von Tschachler erfolgt eher nach der Größe der Altersflecken als nach der Anzahl. Nach Tschachler erfolgt die Bewertung folgendermaßen (Photoreferenzskala I):

- 0: keine Altersflecken (bzw. nur Pigmentflecken < 3mm)**
- 1: ein bis mehrere kleinere (mindestens 3mm im \varnothing) Altersflecken**
- 2: ein bis mehrere größere (\varnothing 4-8mm) Altersflecken**
- 3: ein sehr großer Altersfleck (\varnothing > 9mm), eher schwach pigmentiert**
- 4: ein sehr großer Altersfleck (\varnothing > 9mm), eher dunkel pigmentiert**
- 5: mehrere sehr große Altersflecken (\varnothing > 9mm)**

Wenn es Unsicherheiten in der Bestimmung des Durchmessers gibt, kann ein Lineal benutzt werden.

Die Falten auf den verschiedenen Gesichtsregionen werden nach den jeweiligen Photoreferenzskalen bewertet (Photoreferenzskala II-VII). Das Auftreten von solarer

SALIA Studie 2012 SOP Hautalterung



Elastose (Verdickung der Haut) auf den Wangen wird unter Verwendung eines Vergleichsfotos (Vergleichsfoto: Elastose) in 4 Kategorien eingeteilt:

- 0: nicht vorhanden**
- 1: schwach**
- 2: mäßig**
- 3: stark**

Das Vergleichsfoto zeigt ein starkes Auftreten der solaren Elastose.

Das Auftreten von Teleangiectasien (Rötung der Haut, Hervortreten von Äderchen) auf den Wangen wird ebenfalls nach Photoreferenzskalen bewertet (Photoreferenzskala VIII). Das Auftreten von Cutis rhomboidalis nuchae (Landmannsnacken) und Morbus Favre Racouchot (Verdickung der Haut + Comedonen) wird anhand von Bildern (Vergleichsfotos: Landmannsnacken und Morbus Favre Racouchot) genauso wie die solare Elastose klassifiziert (s. oben).

Nun werden die Kriterien der intrinsischen Hautalterung bewertet. Die gleichmäßige Pigmentierung wird auf der Armunterseite bestimmt und mit Ja oder Nein klassifiziert. Das laxe Erscheinungsbild der Augenlider und der unteren Gesichtshälfte wird nach den vorhandenen Photoreferenzskalen bewertet (Photoreferenzskala VIII-X). Die zigarettenpapierartige Faltenbildung wird auf den Handrücken bestimmt (Vergleichsfoto: zigarettenpapierartige Faltenbildung). Ihr Vorhandensein wird mit Ja oder Nein klassifiziert.

Da viele der Hautalterungskriterien jeweils auf beiden Gesichtshälften bewertet werden können, z.B. Falten in der Krähenfußzone, wird immer die Bewertung der Gesichtshälfte herangezogen, auf der die maximale Ausprägung zu sehen ist.

Wenn der Zustand der Hautalterung stärker ausgeprägt ist, als der stärkste Grad der Photoreferenzskalen (stärkster Grad ist meistens 5), dann wird auf dem Erhebungsbogen ein Grad angegeben, der um 1 Grad höher ist als der stärkste angegebene Grad (meistens 6).

Die erhobenen Daten der Hautalterung können anschließend in eine Datenbank eingegeben werden und stehen dann zur Auswertung zur Verfügung.

SALIA Studie 2012 SOP Hautalterung



Hautalterungsscore

Probanden ID: _____

Kriterien	Lokalisation	Score
extrinsisch gealterter Haut		
Lentiginos (Altersflecken)	Stirn	nach Tschachler: 0-5 Anzahl: 0 (0), 1-10 (1), 11-50 (2), > 50 (3)
	Wangen	nach Tschachler: 0-5 Anzahl: 0 (0), 1-10 (1), 11-50 (2), > 50 (3)
	Oberseite des Unterarms	Anzahl: 0 (0), 1-10 (1), 11-50 (2), > 50 (3)
	Handrücken	Anzahl: 0 (0), 1-10 (1), 11-50 (2), > 50 (3)
Faltenbildung in Form tiefer Furchen ^{1,2}	Stirn	nach Tschachler: 0-5
	zwischen den Augenbrauen	nach Tschachler: 0-5
	Krähenfußregion	nach Tschachler: 0-5
	unter den Augen	nach Tschachler: 0-5
	Oberlippe	nach Tschachler: 0-4
Nasolabialfalten	nach Tschachler: 0-5	
solare Elastosen ¹	Wangen	nicht vorhanden (0), schwach (1), mäßig (2), stark (3)
Teleangiectasien ¹	Wangen	nach Tschachler: 0-5
Cutis rhomboidalis nuchae ¹	Nacken	nicht vorhanden (0), schwach (1), mäßig (2), stark (3)
Morbus Favre Racouchot ¹	Wangen / Nase	nicht vorhanden (0), schwach (1), mäßig (2), stark (3)
intrinsisch gealterter Haut		
gleichmäßige Pigmentierung ¹	auf Armunterseite	Ja / Nein
laxes Erscheinungsbild ^{1,2}	Augenlider	nach Tschachler: 0-5
	untere Gesichtshälfte	nach Tschachler: 0-5
zigarettenpapierartige Faltenbildung ¹	Handrücken	Ja / Nein

¹ Krutmann J, Diepgen T, 2003. Hautalterung - Grundlagen, Prävention, Therapie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.

² Krutmann J, Gilchrist BA, 2006. Skin Aging. Springer Verlag GmbH, Berlin, Heidelberg.

Abbildung 1: Parameter des Hautalterungsscores

**SALIA Studie 2012
SOP Hautalterung**



HAUTALTERUNGSSCORE			
Z.1	Zimmertemperatur zu Beginn der Untersuchung: Int: Nur ganze Zahlen!		__ __ °C
Z.2	relative Luftfeuchtigkeit zu Beginn der Untersuchung: Int: Nur ganze Zahlen!		__ __ %
1	Lentiginos (Altersflecken) • Stirn • Wangen		nach Tschachler (0-5): __ Photoreferenzskala I
			Anzahl aller Pigmentflecken > 3mm <input type="checkbox"/> ₀ 0 <input type="checkbox"/> ₁ 1 - 10 <input type="checkbox"/> ₂ 11 - 50 <input type="checkbox"/> ₃ > 50
			nach Tschachler (0-5): __ Photoreferenzskala I
			Anzahl aller Pigmentflecken > 3mm (Summe beider Wangen zusammen) <input type="checkbox"/> ₀ 0 <input type="checkbox"/> ₁ 1 - 10 <input type="checkbox"/> ₂ 11 - 50 <input type="checkbox"/> ₃ > 50

SALIA Studie 2012 SOP Hautalterung



2	Faltenbildung in Form tiefer Furchen Int.: Sollte der Hautalterungszustand stärker als max. Grad der Photoreferenzskala sein, dann den max. Score-Wert +1 eintragen Wenn der Faltengrad zwischen z.B. Grad 2 und 3 der Referenzskalen liegt, dann 2,5 eintragen <ul style="list-style-type: none"> • Stirn • Zwischen den Augenbrauen • Krähenfußregion • unter den Augen • Oberlippe • Nasolabialfalten 		nach Tschachler (0-5): Photoreferenzskala II		
			nach Tschachler (0-5): Photoreferenzskala III		
			nach Tschachler (0-5): Photoreferenzskala IV		
			nach Tschachler (0-5): Photoreferenzskala V		
			nach Tschachler (0-4): Photoreferenzskala VI		
			nach Tschachler (0-5): Photoreferenzskala VII		
3	Teleangiectasien Int.: Sollte der Hautalterungszustand stärker als max. Grad der Photoreferenzskala sein, dann den max. Score-Wert +1 eintragen <ul style="list-style-type: none"> • Wangen 		nach Tschachler (0-5): Photoreferenzskala VIII		

**SALIA Studie 2012
SOP Hautalterung**



<p>4</p>	<p>laxes Erscheinungsbild</p> <p>Int.: Sollte der Hautalterungszustand stärker als max. Grad der Photoreferenzskala sein, dann den max. Score-Wert +1 eintragen</p> <p>Wenn der Erschlaffungsgrad zwischen z.B. Grad 2 und 3 der Referenzskalen liegt, dann 2,5 eintragen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augenlider • unter Gesichtshälfte 		<p>nach Tschachler (0-5): _ , _ </p> <p>Photoreferenzskala VIII</p> <p>nach Tschachler (0-5): _ , _ </p> <p>Photoreferenzskala X</p>	
<p>5</p>	<p>solare Elastose auf den Wangen vorhanden?</p> <p>Int.: Vergleichsfoto benutzen!</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> 1</p> <p><input type="checkbox"/> 2</p> <p><input type="checkbox"/> 3</p>	<p>nicht vorhanden</p> <p>schwach</p> <p>mäßig</p> <p>stark</p>	
<p>6</p>	<p>Morbus Favre Racouchot</p> <p>Int.: Vergleichsfoto benutzen!</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> 1</p> <p><input type="checkbox"/> 2</p> <p><input type="checkbox"/> 3</p>	<p>nicht vorhanden</p> <p>schwach</p> <p>mäßig</p> <p>stark</p>	

SALIA Studie 2012 SOP Hautalterung



7	Lentiginos (Altersflecken) <ul style="list-style-type: none"> • Oberseite des Unterarms • Handrücken 	<input type="checkbox"/> ₀ <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃	Anzahl aller Pigmentflecken > 3mm (Unterarm mit den meisten Pigmentflecken) 0 1 - 10 11 - 50 > 50	
		<input type="checkbox"/> ₀ <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃	Anzahl aller Pigmentflecken > 3mm (Handrücken mit den meisten Pigmentflecken) 0 1 - 10 11 - 50 > 50	
8	gleichmäßige Pigmentierung <ul style="list-style-type: none"> • auf Armunterseite 	<input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂	Ja Nein	
9	zigarettenpapierartige Faltenbildung <ul style="list-style-type: none"> • Handrücken Int.: Vergleichsfotos benutzen!	<input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂	Ja Nein	
10	Cutis rhomboidalis nuchae (Landmannsnacken) Int.: Vergleichsfoto benutzen!	<input type="checkbox"/> ₀ <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃	nicht vorhanden schwach mäßig stark	

Anhang 2: Protokoll der Schulung durch Dr. Andrea Vierkötter und Ergänzungen zum SOP SCINEXA™

Bei der Bestimmung des Hautalterungsscores sind folgende Punkte zusätzlich zu beachten:

1. *Lentigines/Pigment Spots (Stirn und Wangen)*

- Spots erst ab einem Durchmesser von 3 mm berücksichtigen
- Sommersprossen erkennen und nicht mitbewerten

2. *Faltenbildung in Form tiefer Furchen*

a. *Stirn*

- Tiefe und Länge der Falten beachten
- Sind die Falten durchgängig über die ganze Stirn?
- ab Grad 3: Falten sind durchgängig über die ganze Stirn

b. *Zwischen den Augenbrauen*

- Tiefe, Länge und Anzahl beachten

c. *Oberlippe*

- Anzahl und Tiefe sind wichtig

d. *Nasolabialfalten*

- Grad 1: weicher Übergang, keine Falte
- ab Grad 3: Falte sichtbar
- ab Grad 4: Übergang der Nasolabialfalte in Lippen-Kinn-Falte

e. *Krähenfußregion*

- Länge und Tiefe sind zu beachten

f. *Unter den Augen*

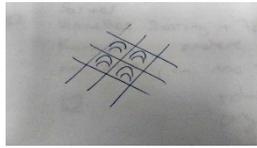
- Länge, Tiefe und Anzahl sind zu beachten

3. *Laxe Augen*

- beachten, wie weit die Hautfalte am Lid herunterhängt und Ausprägung der Falten auf dem Lid
- Grad 2,5: Hautfalte hängt bis zur Mitte des Lids herunter
- ab Grad 3 besonders die Falten auf dem Lid beachten

4. *Solare Elastose*

- schachbrettartige Fältelung
- in einzelnen Feldern kleine Erhebungen



5. *Teleangiektasien*

- wichtig ist die Größe der betroffenen Fläche, die Ausprägung der roten Punkte und die Ausprägung des Adernetzwerks
- bei Grad 1 bis 3 kommt der Größe der betroffenen Fläche besondere Bedeutung zu
- ab Grad 2: rote Punkte
- ab Grad 3: Andeutung eines Adernetzwerks
- ab Grad 4: deutliches Adernetzwerk

6. *Gleichmäßige Pigmentierung der Armunterseite*

- ungleichmäßige Pigmentierung muss deutlich erkennbar sein, ein einzelner Spot reicht nicht
- es werden nur hyperpigmentierte Spots in die Bewertung mit aufgenommen
- hypopigmentierte Spots werden nicht berücksichtigt, da sie zu selten auftreten

7. *Zigarettenpapierartige Faltenbildung auf dem Handrücken*

- Blutgefäße schimmern durch die Haut durch
- feine Fältelung erkennbar

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen großen Dank aussprechen, ohne die die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke meinem verantwortlichen Betreuer Herrn Prof. Dr. Krutmann für die Möglichkeit zur Durchführung meiner Promotion am Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung. Ich danke zudem Prof. Dr. Kuß für die Übernahme der Co-Betreuung. Beiden danke ich herzlich für ihre kontinuierliche stets hilfsbereite Betreuung sowie den konstruktiven Diskurs während meiner Promotionszeit.

Mein großer Dank gilt des Weiteren Frau Dr. Kateryna Fuks und Frau Dr. Tamara Schikowski, die mir jederzeit als kompetente und unterstützende Ansprechpartnerinnen zur Seite standen und mich während des gesamten Prozesses begleiteten. Ich möchte allen Mitgliedern der AG Schikowski danken, die immer ein offenes Ohr für aufkommende Schwierigkeiten hatten und von denen ich viel lernen durfte.

Auch möchte ich Dr. Andrea Vierkötter danken für die Durchführung der Scoring-Schulung sowie allen Probandinnen der SALIA-Studie, ohne die diese Forschung nicht möglich gewesen wäre.

Mein tiefer und herzlicher Dank gebührt meiner Familie und meinen Freundinnen und Freunden, die sich an dieser Stelle in besonderer Weise angesprochen fühlen sollen, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation auf verschiedenste Weise stets mit großem Vertrauen und unermüdlicher Ermutigung und Zuversicht unterstützt haben.