

Aus dem
IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung GmbH
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Wissenschaftlicher Geschäftsführer: Prof. Dr. Jean Krutmann

Der Einfluss von Luftverschmutzung auf die Hautbarrierefunktion
basierend auf der SALIA-Kohortenstudie

Dissertation

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

vorgelegt von
Monika Osinski
2024

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

Zweitgutachterin: Prof. Dr. Barbara Hoffmann

Für meine Familie

ZUSAMMENFASSUNG

Die Haut, als das größte Organ des Menschen und als eine Barriere zur Umwelt, ist von der Schädigung durch Luftverschmutzung betroffen. Sie ist ein Leben lang den schädlichen Einflüssen der Umwelt ausgesetzt. Bei einer stetig alternden Bevölkerung und einer immer höheren Lebenserwartung steigt dabei die Lebenszeitexposition gegenüber toxischen Schadstoffen aus der Luft.

Im Prozess der Hautschädigung durch Luftverschmutzung ist die Störung der Hautbarriere ein wichtiger Mechanismus. Eine Hautbarrierestörung ist Teil der Pathogenese verschiedener inflammatorischer Hauterkrankungen, wie des atopischen Ekzems, der Akne, der Psoriasis oder allergischer Reaktionen. Es existieren bereits viele Untersuchungen, die den Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und einer Hautbarrierestörung zeigen konnten. Allerdings wurden bisher vornehmlich experimentelle Studiendesigns gewählt, um diesen Zusammenhang zu erforschen. Weiterhin ist bislang wenig zu den Auswirkungen von chronischer Exposition gegenüber Luftverschmutzung auf die Hautbarriere von älteren Menschen bekannt, wobei nach bestem Wissen keine epidemiologischen Studien existieren, die die Langzeitexposition von Luftverschmutzung auf die Hautbarriere der älteren Bevölkerung untersuchen.

Die Folgeuntersuchung 2018/2019 der *Study of the influence of Air Pollution on Lung function, Inflammation and Aging* (SALIA-Studie) untersucht erstmals die Hautbarrierefunktion von Frauen über dem 55. Lebensjahr mittels Messungen des Transepidermalen Wasserverlusts (TEWL). Um die Hautbarrierefunktion der Frauen im Zusammenhang mit Luftverschmutzung zu untersuchen, wurden wohnortbezogene Luftverschmutzungsdaten analysiert. Dabei wurden Angaben zum Lebensstil und zur Hautpflegeroutine der Studienteilnehmerinnen berücksichtigt. Untersucht wurden die als besonders schädlich geltenden Feinstäube (PM₁₀, PM_{2,5} und PM_{coarse}) und Stickstoffoxide (NO₂, NO_x).

Als Ergebnis dieser Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und der Hautbarrierefunktion der Studienteilnehmerinnen gefunden werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass das Probandenalter und die Duschfrequenz einen signifikanten Zusammenhang mit der Hautbarrierefunktion aufweisen. Um den Zusammenhang von Luftverschmutzung und der Hautbarrierefunktion weiter zu erforschen, sind weitere epidemiologische Studien notwendig. Diese sollten die praktischen Empfehlungen zur TEWL-Messung einhalten, um ein standardisiertes Vorgehen zu etablieren und eine optimale Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Durch weitere Forschung, die den schädlichen Einfluss von Luftverschmutzung auf die Hautgesundheit untersucht, wird in Zukunft ein Beitrag zur Durchsetzung politischer Maßnahmen zur Eingrenzung von Luftverschmutzung geleistet.

SUMMARY

As the largest organ of the human body, one of the skin's major functions is as a barrier to the external environment. Our skin is tasked with this duty for the duration of our lives, and as such, is prone to the harmful effects caused by long-term exposure to air pollution. In the context of a progressively aging population with ever-increasing life expectancy, the total lifetime exposure to toxic contaminants increases as well.

Disturbance or dysfunction of the skin's barrier function is an important mechanism in the process of air pollution-induced skin damage. An improperly functioning skin barrier is also implicated in the pathogenesis of various inflammatory skin conditions, such as atopic dermatitis, acne, psoriasis, or allergic reactions. Currently, there are many studies demonstrating the relationship between air pollution and skin barrier pathology. However, the existing studies are primarily experimental in design, therefore limiting their transferability to the circumstances of everyday life. Furthermore, there is a paucity of research regarding the effects of chronic air pollution exposure on the skin barrier of the elderly population.

The 2018/2019 follow-up of the *Study of the influence of Air Pollution on Lung function, Inflammation and Aging* (SALIA) sought to measure the skin barrier function of women over the age of 55 using Transepidermal Water Loss (TEWL). In order to characterize the degree of exposure to airborne toxins, local air quality data was collected based on the address provided by participants. Data regarding lifestyle factors and skincare routines were also collected. The study focused on the effects of some known harmful pollutants: particulate matter (PM₁₀, PM_{2.5}, and PM_{coarse}) and nitrogen oxides (NO and NO₂).

The results of this study showed no relationship between air pollution and TEWL, a surrogate of skin barrier function, in the female subjects who participated. There was, however, a significant relationship between subject age and frequency of showering with a skin barrier function. In order to further explore the effects of air pollution on skin barrier function, subsequent epidemiological studies are warranted. These studies should continue to make use of established TEWL measurement techniques in order to standardize protocols and enable the comparison of multiple trials. Research that convincingly demonstrates the deleterious effect of airborne toxic contaminants on skin health can be a major driver of future government policies aimed at curbing air pollution.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AhR	Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor
AM	Arithmetisches Mittel
CO	Kohlenmonoxid
CO₂	Kohlenstoffdioxid
DNS	Desoxynukleinsäure
ESCAPE	European Study of Cohorts for Air Pollution Effects
FLG	Filaggrin
GIS	Geografisches Informationssystem
IL	Interleukin
IQR	Interquartilabstand
KI	Konfidenzintervall
LUR	Land-Use-Regression
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
N	Stickstoff
NH₃	Ammoniak
NMF	Natural Moisturizing Factor
NO	Stickstoffmonoxid
NO₂	Stickstoffdioxid
NO_x	Stickstoffoxide
O	Sauerstoff
O₃	Ozon
PAK	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PM	Particulate Matter (Feinstaubpartikel)
PM_{0,1}	Particulate Matter (Feinstaubpartikel) mit max. Durchmesser von 0,1µm
PM₁₀	Particulate Matter (Feinstaubpartikel) mit max. Durchmesser von 10µm
PM_{2,5}	Particulate Matter (Feinstaubpartikel) mit max. Durchmesser von 2,5µm
PM_{coarse}	Particulate Matter (Feinstaubpartikel) mit Durchmesser von 2,5-10µm
ppm	parts per million
ROS	Reactive oxygen species
SALIA	Study on the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging
SC	Stratum Corneum
SCH	Stratum Corneum Hydratation
SD	Standardabweichung
SO₂	Schwefeldioxid
TEWL	Transepidermal Waterloss
UBA	Umweltbundesamt
WHO	World Health Organization

TABELLENVERZEICHNIS

- TABELLE 1: STUDIEN ZUM ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LUFTVERSCHMUTZUNG UND HAUTBARRIERESTÖRUNG**
- TABELLE 2: CHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION AUS DER SALIA-FOLGEUNTERSUCHUNG 2018/19**
- TABELLE 3: DESKRIPTION DER POTENTIELLEN KONFOUNDER**
- TABELLE 4: DESKRIPTION DER LUFTVERSCHMUTZUNGSDATEN DER SALIA-KOHORTE**
- TABELLE 5: TEWL-MESSERGEBNISSE FÜR STIRN, ELLENBEUGE UND UNTEREN RÜCKEN MIT ANGABE DER LUFTTEMPERATUR UND -FEUCHTIGKEIT.**
- TABELLE 6: VERGLEICH DER TEWL-MESSERGEBNISSE DER HAUTAREALE STIRN, ELLENBEUGE UND UNTERER RÜCKEN**
- TABELLE 7: ASSOZIATION ZWISCHEN LUFTSCHADSTOFFEN UND TEWL-WERTEN, NICHT ADJUSTIERT**
- TABELLE 8: ASSOZIATION ZWISCHEN LUFTSCHADSTOFFEN UND TEWL-WERTEN ADJUSTIERT NACH PROBANDENALTER, BILDUNGSSTATUS, AKTIVRAUCHEN UND PASSIVRAUCHEN**
- TABELLE 9: FORTSETZUNG VON TABELLE 8, EINFLUSS DER KOVARIABLEN AUF DIE TEWL-WERTE**
- TABELLE 10: ASSOZIATION ZWISCHEN LUFTSCHADSTOFFEN UND TEWL-WERTEN VOLLADJUSTIERT**

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: LUFTSCHADSTOFFE KÖNNEN DIE HAUTBARRIERE BEEINTRÄCHTIGEN UND INFLAMMATORISCHE HAUTERKANKUNGEN FÖRDERN

ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER HAUTBARRIERE (EIGENE DARSTELLUNG)

ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER ZIELSETZUNG DER ARBEIT

ABBILDUNG 4: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES „OPEN-CHAMBER DEVICE“ (EIGENE DARSTELLUNG)

ABBILDUNG 5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES „UNVENTILATED-CLOSED-CHAMBER DEVICE“ (EIGENE DARSTELLUNG)

ABBILDUNG 6: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES „CONDENSER-CHAMBER DEVICE“ (EIGENE DARSTELLUNG)

ABBILDUNG 7: GPSKIN BARRIER PRO®

ABBILDUNG 8: DARSTELLUNG DER LUFTVERSCHMUTZUNGSDATEN FÜR DIE SALIA-KOHORTE

ABBILDUNG 9: TEWL DER DREI MESSBEREICHE STIRN, ELLENBEUGE UND UNTERER RÜCKEN

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	HINTERGRUND DER ARBEIT	1
1.2	AUFBAU DER HAUT	2
1.2.1	ALLGEMEINER AUFBAU	2
1.2.2	DIE EPIDERMIS	3
1.2.3	DIE DERMIS	4
1.2.4	DIE SUBCUTIS	5
1.3	FUNKTIONEN DER HAUT	5
1.4	AUFBAU DER HAUTBARRIERE	6
1.5	HAUTBARRIERESTÖRUNG	10
1.5.1	DER TRANSEPIDERMALE WASSERVERLUST (TEWL)	11
1.5.2	EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE TEWL-MESSUNG	12
1.6	HAUTBARRIERE UND IHRE EINFLUSSFAKTOREN	13
1.6.1	HAUTBARRIERE UND ZIGARETTENRAUCHEN	13
1.6.2	HAUTBARRIERE UND HAUTREINIGUNG	13
1.6.3	HAUTBARRIERE UND HAUTPFLEGE	14
1.6.4	HAUTBARRIERE UND KAFFEEKONSUM	14
1.6.5	HAUTBARRIERE UND TRINKMENGE	15
1.7	LUFT UND LUFTVERSCHMUTZUNG	15
1.7.1	DEFINITION LUFT	15
1.7.2	DEFINITION LUFTVERSCHMUTZUNG	15
1.8	UNTERSUCHTE LUFTSCHADSTOFFE	16
1.8.1	STICKSTOFFOXIDE	16
1.8.2	STÄUBE: STAUBNIEDERSCHLAG UND FEINSTAUB	17
1.9	GRENZWERTE UND LUFTREINHALTUNG	19
1.10	HAUT UND LUFTSCHADSTOFFE	19
1.10.1	MECHANISMEN DER HAUTSCHÄDIGUNG DURCH LUFTSCHADSTOFFE	19
1.10.2	PENETRATION DER LUFTSCHADSTOFFE IN DIE HAUT	21
1.10.3	AUSWIRKUNGEN VON LUFTVERSCHMUTZUNG AUF DIE HAUT	22
1.11	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	27
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	29
2.1	DIE SALIA-STUDIE	29
2.1.1	STUDIENKOLLEKTIV UND STUDIENVERLAUF	29
2.1.2	ETHIKVOTUM	30
2.1.3	DATENGRUNDLAGE DER FOLGEUNTERSUCHUNG	30
2.2	MESSUNG DER HAUTBARRIEREFUNKTION	31
2.2.1	TEWL-MESSMETHODEN	31
2.2.2	TEWL-MESSGERÄT GPSKIN BARRIER PRO®	33
2.2.3	TEWL -DATENERHEBUNG UNTER BERÜCKSICHTIGUNG PRAKTISCHER EMPFEHLUNGEN	34
2.3	MESSUNG DER EXPOSITION GEGENÜBER LUFTSCHADSTOFFEN	38
2.4	VARIABLENAUSWAHL UND KONFOUNDER	39
2.5	INTERVIEW	40

2.6	STATISTISCHE ANALYSE	41
3	ERGEBNISSE	43
3.1	DESKRIPTION DER STUDIENPOPULATION DER SALIA-STUDIE	43
3.2	DESKRIPTION VON POTENTIELLEN KONFOUNDERN	44
3.3	DESKRIPTION DER LUFTVERSCHMUTZUNG	45
3.4	DESKRIPTION DER TEWL-UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	46
3.5	VERGLEICH DER TEWL-ERGEBNISSE FÜR DIE MESSAREALE STIRN, ELLENBEUGE UND UNTERER RÜCKEN	48
3.6	ASSOZIATION ZWISCHEN TEWL UND LUFTVERSCHMUTZUNG	49
4	DISKUSSION	54
4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER HAUPTERGEBNISSE	54
4.2	DISKUSSION DER METHODIK	55
4.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	60
4.3.1	HAUTAREALE STIRN, ELLENBEUGE, UNTERER RÜCKEN UND HAUTBARRIERE	60
4.3.2	LUFTVERSCHMUTZUNG UND HAUTBARRIERE	64
4.3.3	EINFLUSS DER KOVARIABLEN AUF DIE TEWL-WERTE (HAUTBARRIERE)	67
4.4	SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK	77
5	LITERATURVERZEICHNIS	79
6	ANHANG	95
6.1	SALIA-FRAGEBOGEN 2018/19	95

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Arbeit

Die Bevölkerung in Deutschland und anderen westlichen Ländern altert stetig [1]. Angesichts rückläufiger Geburtenraten bei steigender Lebenserwartung durch u.a. eine bessere medizinische Versorgung, wächst der Anteil der älteren Bevölkerung gegenüber der jüngeren [2, 3]. Dieser demografische Übergang hat soziale und ökonomische Folgen. Mit dem Erreichen eines höheren Lebensalters steigt die Prävalenz chronischer und maligner Erkrankungen, die die Lebensqualität der Betroffenen und den nationalen Gesundheitssektor belasten [4, 5]. Um in Zukunft die Gesundheit der älteren Bevölkerung gezielter schützen und fördern zu können, ist es wichtig, weitere Gesundheitsrisiken zu identifizieren und zu bewerten.

Eine längere Lebensdauer geht mit einer längeren Lebenszeitexposition gegenüber toxischen Schadstoffen aus der Umwelt einher. Mittlerweile ist sehr gut bekannt, dass die Exposition gegenüber einer hohen Luftverschmutzung sowohl akute als auch chronische negative Effekte auf die menschliche Gesundheit hat [6-8]. Die *World Health Organization* (WHO) nennt Luftverschmutzung als den weltweit größten umweltbezogenen Risikofaktor für die Gesundheit [9]. Die gesundheitlichen Auswirkungen von Luftverschmutzung betreffen verschiedene Organsysteme, wie den respiratorischen Trakt, das Herz-Kreislauf-System, das zentrale Nervensystem, aber auch das größte Organ des Menschen, die Haut [6, 10-20].

Die Haut stellt eine Barriere zur Umwelt dar und schützt den menschlichen Organismus vor zahlreichen chemischen und physikalischen Einflüssen. Sie unterliegt ständig den Einflüssen von Schadstoffen aus der Umgebungsluft, die zur Hautschädigung führen können. Ein Mechanismus der Hautschädigung durch Luftverschmutzung ist die Störung der Hautbarriere [10]. Es konnte gezeigt werden, dass Luftverschmutzung, vor allem Feinstaub, die Barrierefunktion der Haut beeinträchtigen kann [21-24] und inflammatorische Hauterkrankungen, wie das atopische Ekzem, Akne, Psoriasis und allergische Reaktionen [19, 23, 25-29] hervorruft (Abbildung 1). Zudem konnte gezeigt werden, dass Feinstaub an der extrinsischen Hautalterung beteiligt ist [27, 30].

Die genannten Zusammenhänge zwischen einer hohen Luftverschmutzung und einer Hautbarrierestörung lassen die Frage aufkommen, ob Menschen, die dauerhaft einer hohen Luftverschmutzung ausgesetzt sind, eine messbar reduzierte Hautbarriere aufweisen.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen einer Belastung mit Luftverschmutzung und einer Hautbarrierestörung mithilfe linearer Regressionsmodelle. Es sollen die für eine Hautbarrierestörung relevanten Luftschadstoffe unter Berücksichtigung des Lebensstils und der Hautpflege identifiziert werden (Abbildung 1).

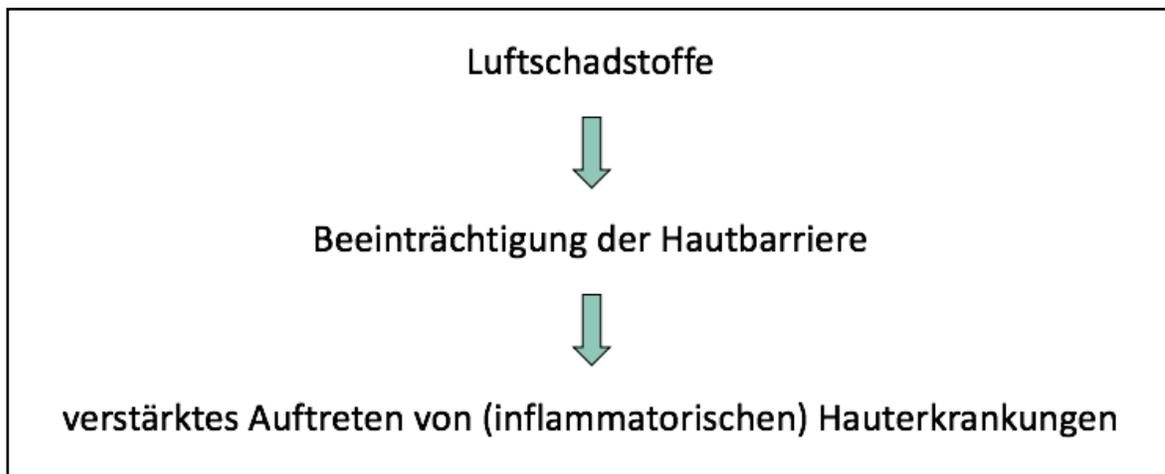


Abbildung 1: Luftschadstoffe können die Hautbarriere beeinträchtigen und inflammatorische Hauterkrankungen fördern

1.2 Aufbau der Haut

1.2.1 Allgemeiner Aufbau

Die Haut, als das größte Organ des Menschen, kann beim Erwachsenen eine Fläche von bis zu 2,0 m² und eine maximale Dicke von 2,0 mm erreichen. Unterschieden wird die Leistenhaut von der Felderhaut. Während die Leistenhaut an den haarlosen Hand- und Fußflächen zu finden ist und ein genetisch festgelegtes individuelles Schleifenmuster trägt, macht die haartragende Felderhaut den überwiegenden Teil unserer Haut aus. Generell variiert die Hautbeschaffenheit eines Menschen je nach Körperbereich, Funktion und Alter. Allgemein kann die Haut in zwei große Schichten eingeteilt werden, die Cutis und die Subcutis (Tela subcutanea, Unterhaut) (Abbildung 2). Die Cutis kann erneut in die Epidermis (Oberhaut) und Dermis (Corium,

Lederhaut) untergliedert werden, wobei diese Schichten durch die Basalmembran voneinander getrennt werden [31].

1.2.2 Die Epidermis

Der mit über 90 Prozent dominierende Zelltyp in der Epidermis ist der Keratinozyt. Weitere Zelltypen innerhalb der Epidermis stellen die melaninbildenden Melanozyten, makrophagenähnlichen dendritischen Langerhans-Zellen und mechanorezeptiven Merkel-Zellen dar [31]. In der Epidermis befinden sich keine Blutgefäße. Die Versorgung der Epidermis findet aus der darunter liegenden gefäßreichen Dermis mithilfe von Diffusion statt [32].

Die weitere Schichtung der Epidermis, die als mehrschichtig verhornendes Plattenepithel klassifiziert wird, unterliegt einem dynamischen Prozess der Zelldifferenzierung [31]. Dieser Prozess wird Keratinisierung genannt und beschreibt den physiologischen Vorgang der Verhornung (orthokeratotische Verhornung) [32]. Während dieses Vorgangs werden lebende Keratinozyten in totes Hornmaterial (Keratin) umgewandelt. Ursprung dieses Vorganges sind Stammzellen der untersten Zellschicht der Epidermis, aus denen neu gebildete Keratinozyten hervorgehen und im Reifeprozess nach oben geschoben werden [33].

Die unterste Zellschicht der Epidermis ist das Stratum basale (Basalschicht), das direkt der Basalmembran aufliegt [31].

Darüber liegt das Stratum spinosum (Stachelzellschicht), das zusammen mit dem Stratum basale das Stratum germinativum (Keimschicht) bildet [34]. Im vielschichtigen Stratum spinosum werden die Keratinozyten zunehmend flach. Außerdem sind sie hier größer als in der Basalschicht und polygonal (vieleckig). Der Name Stachelzellschicht rührt daher, dass die Keratinozyten „stachelartig“ miteinander über Desmosomen (Interzellularbrücken) verbunden sind [32].

Oberhalb des Stratum spinosum schließt sich das Stratum granulosum (Körnerzellschicht) an, das durch eine bereits beginnende Keratinisierung gekennzeichnet ist [31]. Das Stratum granulosum bildet dabei eine bis mehrere Schichten aus deutlich abgeflachten Körnerzellen. Namensgebend für die Körnerzellen ist die Tatsache, dass sie körnerartig aussehende basophile Keratohyalin granula enthalten.

Die äußerste Zellschicht ist das Stratum corneum (SC), das zusammengesetzt ist aus kernlosen, flachen und dichtgepackten Hornzellen (Korneozyten) [32, 34]. Die Differenzierung von der Basalzelle des Stratum basale bis zur Hornzelle des SC, der obersten Schicht der Epidermis, dauert etwa vier Wochen.

1.2.3 Die Dermis

Die Dermis (Corium, Lederhaut) grenzt unterhalb der Basalmembran an die Epidermis und erstreckt sich bis zum subkutanen Fett. Sie ist für die mechanische Stabilität und Elastizität der Haut verantwortlich und trägt die die Haut versorgenden Blutgefäße und Nerven. Hauptbestandteile der Dermis sind Zellen, Bindegewebsfasern und eine gelartige Grundsubstanz [32, 35].

Zu den dermalen Zellen gehören hauptsächlich Fibroblasten, deren inaktive Form als Fibrozyt bezeichnet wird, Histiozyten, Mastzellen und Melanozyten. Während Fibroblasten Kollagenfasern und die extrazelluläre Matrix synthetisieren, ist die aktive Form der Histiozyten, die Makrophagen, für die Phagozytose und immunologische Reaktionen in der Haut verantwortlich. Mastzellen steuern unter anderem über Histamin allergische Reaktionen und Entzündungsprozesse. Melanozyten synthetisieren das Pigment Melanin, mit dem sie die Keratinozyten versorgen. Melanin dient der Hautpigmentierung und schützt die Desoxynukleinsäure (DNS) vor UV-Schäden. Nicht die Anzahl, sondern die Aktivität der Melanozyten bestimmt den konstitutionellen Hautpigmentierungstyp eines Menschen, was heißt, dass sich die Zahl der Melanozyten je nach Hautpigmentierungstyp nicht unterscheidet [32].

Zu den dermalen Fasern gehören die Kollagenfasern und die elastischen Fasern. Vorherrschend in der Dermis ist das Typ-I-Kollagen, das für die Dehnbarkeit der Haut verantwortlich ist. Die elastischen Fasern verleihen der Haut eine reversible Verformbarkeit und Festigkeit, die ab dem 30. Lebensjahr durch eine Reduktion der elastischen Fasern abnehmen [32, 33]. Eingebettet sind diese Fasern und Zellen in die dermale Matrix, einer amorphen Grundsubstanz vorwiegend aus Glykosaminoglykanen und Proteoglykanen [35].

Aufgrund der Faseranordnung kann die Dermis in das schmale Stratum papillare (Papillarschicht) und das darunter liegende bis an die Subcutis reichende Stratum reticulare (Geflechschicht) unterteilt werden. Während das Stratum papillare durch Bindegewebspapillen

gekennzeichnet ist, die die Epidermis fest mit der Dermis verzahnen, und ein eher lockeres Kollagenfasernetz aufweist, beinhaltet das Stratum reticulare kräftige kollagene Faserbündel. Somit lässt sich sagen, dass die hohe Reißfestigkeit und Dehnbarkeit der Haut fast ausschließlich durch das Stratum reticulare gewährleistet wird [31-33, 35].

1.2.4 Die Subcutis

Die Subcutis (Tela subcutanea, Unterhaut) liegt unter dem Stratum reticulare der Dermis und bildet das Fettgewebe der Haut. Dieses ist in Lappen und Läppchen organisiert, die durch bindegewebige Septen (Retinacula cutis) umschlossen sind, und dient der Verschieblichkeit der Haut gegenüber der Unterlage (Körperfaszie) und als mechanisches Schutzpolster sowie als Wärmeisolierung. So fungiert es als Baufett an den Fußsohlen als anatomische Grundvoraussetzung für das Gehen. Als Depotfett dient es an typischen Körperstellen wie Bauch, Hüften und Gesäß, wobei die Dicke und Verteilung je nach Geschlecht (hormonale Einflüsse) und Körpergewicht variiert [35].

1.3 Funktionen der Haut

Die Haut fungiert als ein Kontaktorgan zur Umwelt und erfüllt somit die Funktion einer Barriere. Mithilfe ihres besonderen Aufbaus schützt sie den Organismus vor dem Eindringen und Verlust von Substanzen. So wäre ohne eine intakte Epidermis mit einem Wasserverlust über die Haut von etwa 20 Litern pro Tag zu rechnen (Näheres zur Hautbarriere und zum transepidermalen Wasserverlust ist in den Kapiteln 1.4 und 1.5.1 beschrieben) [32].

Gleichzeitig kann die Haut über Schweißsekretion und Verdunstung Wärme abgeben und regelt so die Körpertemperatur. Über die Epidermis, Haarfollikel und Schweißdrüsen ist sie zur Aufnahme von fettlöslichen Stoffen fähig (Resorption). Weiterhin ist die Haut ein Organ der Körperabwehr und als physiko-chemische Barriere als Teil des angeborenen Immunsystems anzusehen [32].

Durch bestimmte Schutzmechanismen kann die Haut Schäden durch Sonnenlicht verringern. Zu diesen natürlichen Schutzmechanismen zählt die Bräunung der Haut (Melanogenese) und die Verdickung der Epidermis („Lichtschwiele“). Ebenso werden durch UV-Strahlung antioxidativ wirksame Enzyme und DNS-Reparaturmechanismen in der Haut induziert. Im Rahmen des Calcitriol- (Vitamin D-) Metabolismus wird durch UV-B-Strahlung die Synthese von Cholecalciferol (Vitamin D3) aus 7-Dehydrocholesterol in der Haut ermöglicht [32].

Als chemische Barriere dient der pH der Haut, der mit etwa 5,7 ein saures Milieu schafft und so vor nicht-residenter mikrobieller Besiedelung schützt [32, 35].

Durch die Eigenschaften der Haut, wie starker Verformbarkeit und Elastizität bei gleichzeitig enormer Zugfestigkeit, dient sie als Schutz vor mechanischen Einwirkungen [32, 35].

Die Wahrnehmung mechanischer Reize über die Haut wird Mechanorezeption genannt und beinhaltet Qualitäten wie Druck-, Berührungs- und Vibrationsempfinden [36]. Über Nervenfasern leiten spezialisierte Endkörperchen (Meissner-, Merkel-, Pacini- und Ruffini-Körperchen) diese Informationen an das zentrale Nervensystem weiter. Über freie Nervenendigungen werden Temperatur- (Thermorezeption) und Schmerzsinne (Nozizeption) vermittelt, um den Körper vor Schädigung zu schützen [32, 35].

1.4 Aufbau der Hautbarriere

Die Barrierefunktion der Haut beruht vor allem auf den Eigenschaften des SC, bestehend aus Korneozyten und einer lipidangereicherten extrazellulären Matrix (Abbildung 2) [35].

Ein Schlüsselenzym des SC ist das Profilaggrin. Während der Differenzierung der Keratinozyten wird es in Filaggrin (FLG)-Monomere gespalten [37]. FLG ist verantwortlich für eine normale SC-Funktion, sodass ein FLG-Mangel assoziiert ist mit einer gestörten Hautbarriere und der Entwicklung von Hauterkrankungen, wie dem atopischen Ekzem, dessen Hauptmerkmal eine gestörte Hautbarrierefunktion ist [38, 39].

„Filaggrin“ steht für „*filament aggregating protein*“ und sorgt durch Bündelung von Keratinfilamenten für die Verdichtung der Keratinozyten zu Korneozyten [37, 38]. FLG wird im

späteren Differenzierungsprozess zu Aminosäuren abgebaut [37, 38]. Diese bilden zusammen mit Milchsäure und Harnstoff den „*natural moisturizing factor*“ (NMF) [39]. Dieser wirkt hygroskopisch (wasserbindend) und ist somit für die Hydratation und Geschmeidigkeit der Hornschicht maßgeblich. Zudem ist er verantwortlich für den sauren pH-Wert der Haut, wirkt photoprotektiv, immunmodulierend und antimikrobiell. Diese Eigenschaften machen die Komponenten des NMF essentiell für die Integrität der Hautbarriere [38].

Maßgeblich für die Barrierefunktion der Haut ist der molekulare Aufbau des SC. Dieser wird mit einer Ziegelmauer verglichen (Abbildung 2): die Ziegelsteine werden durch die regelmäßig angeordneten, sich überlappenden und starren Korneozyten dargestellt, während interzelluläre Lipide den Zement versinnbildlichen. Verantwortlich für die Rigidität der Korneozyten ist eine für das SC charakteristische Struktur, das *Cornified Envelope*, das in Korneozyten an der Innenseite der Zellmembran zu finden ist. Es ist eine dünne Schicht aus zahlreichen miteinander vernetzten Proteinen (FLG, Involucrin, Loricrin) und erfüllt den Zweck einer widerstandsfähigen protektiven Barriere [33, 35, 40].

Die interzellulären Lipide formen das Barrierelipid, das den Interzellularraum wasserdicht abschließt. Dieses auch als Kittsubstanz bezeichnete Barrierelipid ist ein Gemisch aus Ceramiden, Cholesterin und freien Fettsäuren. Produziert werden diese hydrophoben Metabolite durch Odland-Körperchen (Keratinosomen, *lamellar bodies*), die im Stratum spinosum und Stratum granulosum als Organellen in Keratinozyten vorkommen. Das Barrierelipid ist in breiten, parallel ausgerichteten Lipidlamellen in Lipiddoppelschichten (*bilayern*) arrangiert [35, 40].

Die Impermeabilität des SC basiert außer auf dem Barrierelipid zudem auf Zell-Zell-Kontakten. Zu diesen zählen Korneodesmosomen, die bis in den obersten Teil des SC (Stratum disjunctivum) vorhanden sind, und Tight junctions im Stratum granulosum. Werden die Korneodesmosomen im Rahmen der physiologischen Abschilferung (Desquamation) proteolytisch im Stratum disjunctivum abgebaut, lösen sich einzelne Korneozyten unsichtbar aus dem Zellverband (Desquamatio insensibilis) [33, 35, 40]. Wichtig für diesen Vorgang ist die regelrechte Funktion der Odland-Körperchen, da sie neben der Produktion des Barrierelipids, die für die Desquamation nötigen Proteasen in den Interzellularraum ausstoßen. Ebenso ausgestoßen werden antimikrobielle Peptide, die eine mikrobielle Barriere darstellen und auf diese Weise das residente und pathologische Bakterienwachstum kontrollieren [35, 41].

Regionale Unterschiede in der Zusammensetzung des SC (Dicke der Hornschicht, Hauttemperatur, Lipidgehalt und -zusammensetzung) und Öffnungen von Haarfollikeln und Schweißdrüsen stellen physiologische Lücken der Hautbarriere dar [35].

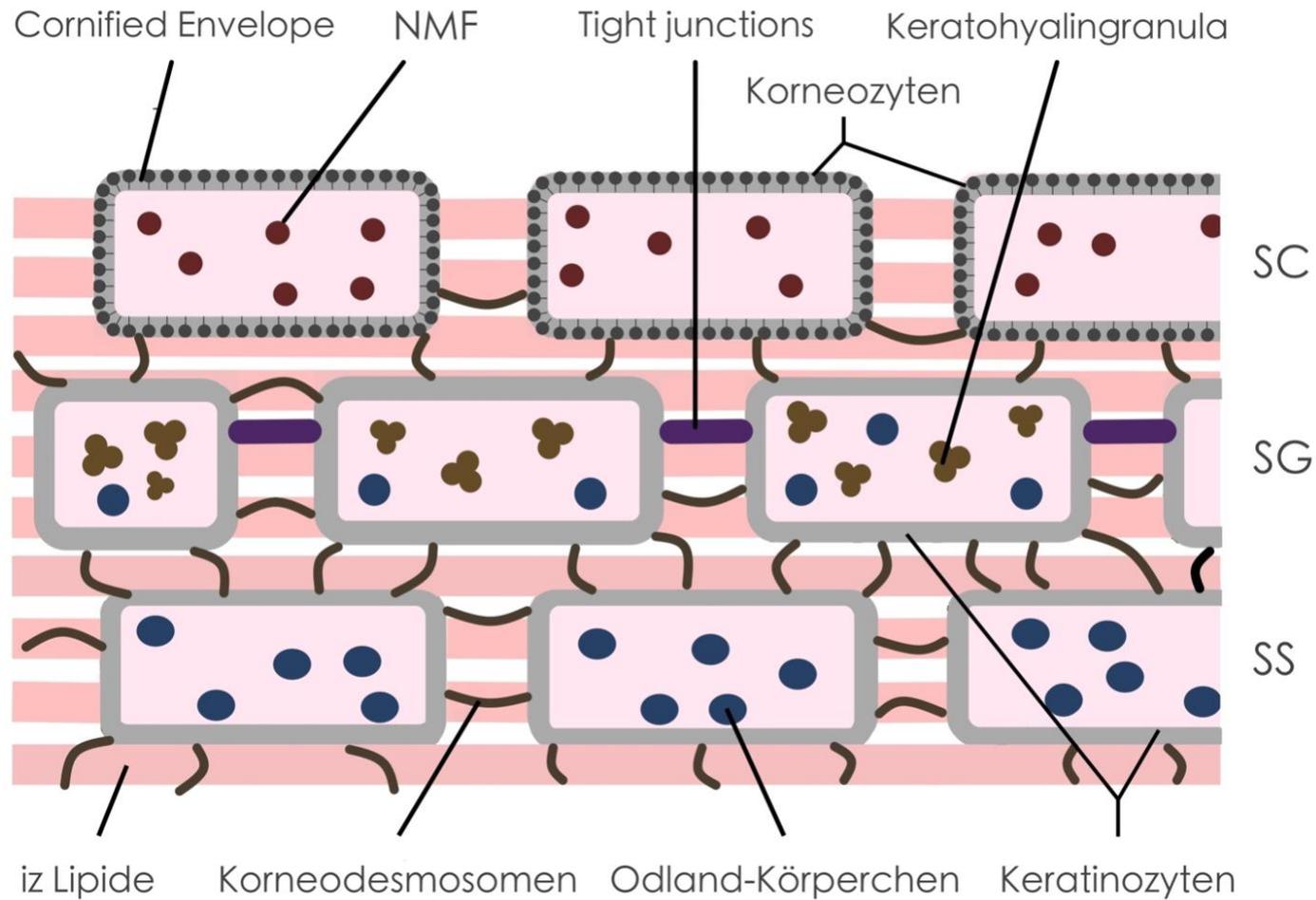


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Hautbarriere (Eigene Darstellung)

SC – Stratum corneum, SG – Stratum granulosum

SS – Stratum spinosum

iz Lipide – interzelluläre Lipide (Barrirelipid/Kittsubstanz)

NMF – *natural moisturizing factor*

1.5 Hautbarrierestörung

Eine Hautbarrierestörung liegt vor, wenn Stoffe über das physiologische Maß hinaus die Haut penetrieren bzw. verlassen können. Die Funktion der Hautbarriere ist beeinträchtigt und der Schutz gegen physikalische (UV-Strahlung, mechanischen Stress), chemische (z.B. Detergenzien) und biologische Noxen (Allergene und Mikroorganismen) herabgesetzt. Eine Hautbarrierestörung führt zu Störungen der Wärmeregulation und Flüssigkeitshomöostase, die physiologisch durch kontrollierte Abdunstung (*Perspiratio insensibilis*) gewährleistet wird. Es kommt somit zu einem gesteigerten transepidermalen Wasserverlust (TEWL - *transepidermal water loss*), der in der Diagnostik ein Maß für die Barrierefunktion darstellt (siehe 1.5.1) [35].

Eine Störung der Hautbarriere kann verschiedene Ursachen haben. So können chemisch-physikalische Einflüsse, wie häufiger Kontakt mit entfettenden Substanzen (Detergenzien), chronische Hautnässe oder mechanische Beanspruchung (chronisches Kratzen oder Reiben) die Hautbarriere schädigen.

Genetische Prädispositionen, wie Mutationen im Filaggrin-Gen (Filaggrin-Mangel bei Ichthyosis vulgaris), können ebenfalls eine Hautbarrierestörung bedingen. Hierbei existiert ein kausaler Zusammenhang mit einem NMF-Mangel. Ein physiologischer Mangel an NMF findet sich im Alter. Es kommt durch Austrocknung zu einem Hautbarrieredefekt [35]. Klinisch zeigen sich Hauttrockenheit, feine Schuppung und Rissbildung (*Xerosis cutis*) [32].

Konstitutionell schwach ausgeprägt kann die Hautbarriere somit bei älteren Menschen, aber auch Kleinkindern, Atopikern oder an bestimmten Körperstellen, wie dem Gesicht oder den Intertrigostellen, sein [35].

Durch eine Hautbarrierestörung verursachte Störungen der Flüssigkeitshomöostase können ein Exsikkationsekzem (asteatotisches Ekzem) zur Folge haben. Dieses tritt vor allem im Rahmen des verminderten Wasserbindungsvermögens im Alter auf. Diese Alterserscheinung kann weiterhin zu einer erhöhten Anfälligkeit für mikrobielle Besiedelung und allergische Reaktionen führen [32].

Eine Barrierestörung wird als entzündungsfördernd angesehen, indem sie Irritanzen und Allergenen das Eindringen in die Haut erleichtert und dies zu einer T-Zell-vermittelten Entzündungsreaktion führt. Diese Tatsache spielt zusammen mit einer immunologischen Dysregulation im Falle des atopischen Ekzems eine bedeutende Rolle [35].

Weiterhin führt eine Hautbarrierestörung zu einer erhöhten Permeabilität der Haut. Durch diese werden Inhaltsstoffe aus Lokalthapeutika verstärkt resorbiert, mit der Gefahr einer übermäßig verstärkten Absorption und Überdosierung [21, 35]. Ebenso können Chemikalien, Metalle, Nanopartikel und größere Verbindungen, wie Proteine, die Haut penetrieren, was ein erhöhtes Risiko für eine systemische Aufnahme und Toxizität dieser Materialien darstellt [42-44].

Auf zellulärer Ebene führt eine Hautbarrierestörung zur Aktivierung adaptiver Entzündungsprozesse. Keratinozyten sezernieren proinflammatorische Zytokine und Chemokine, die Immunzellen anlocken [40, 45]. Zu diesen Immunzellen gehören unter anderem Langerhans-Zellen, die Antigen-präsentierende dendritische Zellen der Haut darstellen. Eingedrungene Irritantien, Allergene und Pathogene werden von ihnen aufgenommen und den T-Zellen präsentiert, wodurch diese aktiviert werden. Es folgt eine T-Zell-vermittelte Entzündungsreaktion [35]. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass es zu einer beträchtlichen Zunahme der Langerhans-Zellen in der Haut kommt [33]. Folge der Entzündung und gestörten epidermalen Differenzierung ist ein erhöhter TEWL. Dieser führt wiederum zur Wiederherstellung der Barrierefunktion, unter anderem durch Proliferation der Keratinozyten und Lipidsynthese. Bei persistierendem Barrieredefekt und frustranen Reparaturanstrengungen der Haut kommt es zur epidermalen Hyperplasie, Hyperkeratose, Desquamation und Erythem als Zeichen einer unterhaltenen Entzündungsreaktion [35, 40]. In anders gearteten Fällen kann ein epidermaler Barrieredefekt aber auch subklinisch verlaufen und nur apparativ detektierbar sein (siehe 2.2.1) [35].

1.5.1 Der transepidermale Wasserverlust (TEWL)

Das SC wird passiv durch Diffusion von den weiter innen gelegenen dermalen Schichten mit Wasser versorgt. Die Diffusion durch die Hornschicht erfolgt nach dem Fick'schen Diffusionsgesetz und ist von vielen Variablen abhängig, wie der Dicke der Hornschicht, dem Konzentrationsgefälle oder der Temperatur der Haut [35, 46]. Ein Teil des diffundierten Wassers verbleibt im SC, während der Großteil dieses Wassers über die Hautoberfläche verdunstet [35, 47]. Dieser unsichtbare Wasserverlust über die Hautoberfläche (in der Abwesenheit von Schweiß) entspricht dem TEWL [47]. Der Wert ist definiert als die Flussdichte von kondensiertem Wasser, das durch das SC diffundiert [46, 48]. Die Flussdichte J beschreibt dabei eine Wassermenge pro Flächeneinheit pro Zeiteinheit. Für den gegebenen Zusammenhang gilt:

$$J = \frac{\text{Wassermenge}}{\text{Fläche} \times \text{Zeit}}$$

Die Einheit des TEWL-Werts ist Gramm Wasser pro Quadratmeter pro Stunde ($g \times m^{-2} \times h^{-1}$) [46, 49]. Ein erhöhter TEWL-Wert ist mit einer Hautbarrierestörung assoziiert, während ein erniedrigter oder normaler TEWL-Wert in Verbindung mit einer intakten oder bereits wiederhergestellten Hautbarriere steht [46, 50].

Es existieren derzeit keine offiziellen TEWL-Richtwerte. Studien, die mit TEWL-Werten arbeiten, verwenden diese nicht als absolute Werte, sondern als relative Veränderungen über die Zeit sowie zwischen Anwendungen oder Vergleichsgruppen [51, 52].

Da der TEWL den Wasserverlust über die Haut widerspiegelt und dieser direkt von der Hautbarrierefunktion abhängt, gilt die TEWL-Messung als wissenschaftliche Methode zur Objektivierung und Beurteilung der Hautbarrierefunktion [49]. Der TEWL hat sich als ein wichtiges nicht-invasives Instrument in der Dermatologie und Kosmetologie etabliert [50].

1.5.2 Einflussfaktoren auf die TEWL-Messung

Um aussagekräftige TEWL-Messungen durchführen und untereinander vergleichbare TEWL-Werte schaffen zu können, sollten Faktoren, die eine TEWL-Messung beeinflussen können, bekannt sein und bei der Messung beachtet werden.

Wissenswert ist unter anderem, dass der TEWL-Wert je nach Körperstelle und Individuum variiert [48]. Ein hoher TEWL-Wert kann an den Handflächen, Fußsohlen, Axillen und an der Stirn gemessen werden. Niedrig ist der TEWL-Wert an der Wade und am Unterarm [49]. Die regionalen Unterschiede im TEWL ergeben sich unter anderem durch folgende Faktoren: Unterschiede in der Schweißdrüsenaktivität, Okklusion, Hauttemperatur und Mikrozirkulation [49]. Einfache Vasokonstriktion und -dilatation scheinen den TEWL-Wert hingegen nicht zu beeinflussen [53]. Mit steigender Hauttemperatur steigt auch der TEWL-Wert. Auch thermisches und emotionales Schwitzen sowie Schwitzen durch physische Aktivität lassen den TEWL ansteigen [53]. Somit erscheint es naheliegend, dass direkte Sonneneinstrahlung, die die Hautoberfläche und folglich die sie umgebende Luft erwärmt, die TEWL-Messung beeinflussen kann. Feuchtigkeit in der Luft ist ebenfalls ein Faktor, der den TEWL-Wert beeinflussen kann [53]. Auch saisonale und tageszeitliche Unterschiede in TEWL-Werten konnten beobachtet werden [54, 55].

Ferner kann das Alter der zu testenden Person eine Rolle spielen, wenn es um die Einflussfaktoren des TEWL-Werts geht. Der TEWL scheint bei 65-jährigen und Älteren generell niedriger zu sein, verglichen mit Individuen mittleren Alters. Die Evidenz bezüglich des TEWL im Alter ist jedoch

spärlich und der Zusammenhang allgemein zu wenig erforscht [51]. Geschlechtsabhängige Unterschiede angesichts des TEWL-Werts konnten nicht bestätigt werden [56]. Kontroverse herrscht bezüglich ethnischer Unterschiede in der Barrierefunktion. In einigen Studien konnte festgestellt werden, dass die Hautbarrierefunktion von der Ethnie abhängt [57, 58]. So wurden höhere TEWL-Werte bei schwarzer und asiatischer Haut gemessen, verglichen mit kaukasischer Haut [59]. Andere Studien kamen zu dem Schluss, dass es keine ethnischen Unterschiede im TEWL gibt [60, 61].

Zu beachten gilt außerdem, dass Erkrankungen oder Verhaltensweisen, die die Hautbarriere beeinflussen, zwangsläufig auch den TEWL-Wert beeinflussen (Näheres dazu siehe 1.6) [43, 50, 54, 62-73].

1.6 Hautbarriere und ihre Einflussfaktoren

1.6.1 Hautbarriere und Zigarettenrauchen

Als ein relevanter chemischer Einfluss, der die Funktion der Hautbarriere beeinträchtigen kann, sei das Zigarettenrauchen zu nennen. Muizzuddin et al. konnten zeigen, dass Nichtraucher verglichen mit Aktiv- und Passivrauchern eine bessere Hautbarrierefunktion aufweisen, was mit einem signifikant niedrigeren TEWL gezeigt werden konnte. Zwischen Aktiv- und Passivrauchern konnte kein Unterschied in Bezug auf den TEWL und somit die Hautbarrierefunktion gefunden werden [73]. Auch in Tierversuchen von Pavlou et al. und Zoumpliou et al. konnte Zigarettenrauch erhöhte TEWL-Werte induzieren [74, 75]. Sørensen et al. konnten im Rahmen ihrer Studie zur Wundheilung zeigen, dass Raucher eine Woche nach Entstehung einer Wunde einen signifikant höheren TEWL aufwiesen als Probanden, die noch nie geraucht haben [76].

1.6.2 Hautbarriere und Hautreinigung

Ein weiterer physikalischer Einfluss auf die Hautbarriere aus dem Alltag ist das Wasch- bzw. Duschverhalten. Häufiger Wasserkontakt führt zu einem Mangel an NMF, da dieser durch Wasser extrahierbar ist. Als Folge verliert das SC sein Wasserbindungsvermögen, wird trocken

und rissig und verliert seine Funktionsfähigkeit [35]. Marrs et al. haben mittels einer TEWL-Bestimmung untersucht, wie die DusCHFrequenz einer Person ihre Hautbarrierefunktion beeinflusst. Sie haben herausgefunden, dass tägliches Duschen das Risiko für einen erhöhten TEWL ($\geq 15 \text{ g/m}^2 \times \text{h}$) um das 4,6-fache im Vergleich zum wöchentlichen Duschen steigert [77]. Voegeli et al. untersuchten ebenfalls den Einfluss des Waschverhaltens auf den TEWL. Sie gehen davon aus, dass beim Waschen ein kumulativer Effekt existiert. Ihren Ergebnissen zufolge, steigt der Hautbarriereschaden mit steigender WasCHFrequenz [72].

1.6.3 Hautbarriere und Hautpflege

Einen positiven Einfluss auf die Hautbarriere kann das Auftragen bestimmter Hautpflegeprodukte haben. Dabei spielen die Inhaltsstoffe eine bedeutende Rolle. Spada et al. konnten zeigen, dass Cremes mit Ceramiden die Hautbarriere stärken und den TEWL signifikant senken können [78]. Serup et al. konnten nachweisen, dass Cremes, die einen Urea-Anteil von 10% aufweisen, den TEWL bei hautgesunden Probanden reduzieren können [79]. Lodén et al. untersuchten den Einfluss einer Creme mit 5% Urea auf die Haut von Probanden mit atopischem Ekzem. Diese konnte den TEWL im Bereich der behandelten Haut signifikant senken [80]. Ebenfalls konnten Danby et al. einen positiven Einfluss von Urea und Ceramiden auf den TEWL von Probanden mit trockener Haut jenseits des 60. Lebensjahres feststellen [81].

1.6.4 Hautbarriere und Kaffeekonsum

Kaffeetrinken könnte einen positiven Einfluss auf die Hautbarriere haben. So konnte gezeigt werden, dass in Kaffeebohnen enthaltene Phenole den TEWL signifikant senken können [82]. In einer Studie von Kagawa et al. konnten Kaffee-Phenole den Hautbarriereschaden, verursacht durch eine waschaktive Substanz, supprimieren. Probanden, die Kaffee-Phenole einnahmen, zeigten nach dem Auftragen der waschaktiven Substanz eine geringere TEWL-Erhöhung als Probanden, die keine Kaffee-Phenole zu sich nahmen. Somit scheint der Hautbarriereschaden durch Kaffee-Phenole verringert worden zu sein [83].

1.6.5 Hautbarriere und Trinkmenge

Studien zum Zusammenhang zwischen der Trinkmenge und Hauteigenschaften existieren kaum. Es fehlt an qualitativ hochwertigen Studien, die diesen Zusammenhang untersuchen. Bisher konnten Studien lediglich einen positiven Einfluss einer größeren Trinkmenge auf die Hauthydratation und die klinische Symptomatik trockener Haut, wie Rauigkeit, zeigen. Ob ein Zusammenhang zwischen einer größeren Trinkmenge und der Hautbarrierefunktion/dem TEWL-Wert besteht, ist bisher unklar. [84].

1.7 Luft und Luftverschmutzung

1.7.1 Definition Luft

Die Luft ist physiko-chemisch ein Gasmisch in der Erdatmosphäre, dessen Hauptbestandteile Stickstoff (77%) und Sauerstoff (21%) sind. Weitere Gase sind das Edelgas Argon (1%) und Spurengase, wie Kohlenstoffdioxid (0,03%). Luft enthält auch feste und flüssige Substanzen. Die feste Substanz stellen Partikel dar, wobei die Mischung aus Luft und Partikeln „Aerosol“ genannt wird. Als „Bioaerosol“ wird die Mischung aus Luft und biologischen Partikeln, z.B. Pollen, bezeichnet, die ebenfalls in der Luft zu finden sind. Tropfen bilden die flüssige Substanz in Form von Wolken, Nebel oder Regen.

Die chemische Luftzusammensetzung ist außerdem von physikalischen Gegebenheiten abhängig, wie Strahlung oder Temperatur, da diese eine chemische Umwandlung von Stoffen bedingen. Allgemein betrachtet können Luftbestandteile natürlichen oder anthropogenen Ursprunges sein [85].

1.7.2 Definition Luftverschmutzung

Luftverschmutzung wird definiert als die Freisetzung umwelt- und gesundheitsschädlicher Schadstoffe in die Luft [86]. Strömen Schadstoffe aus einer beliebigen Quelle aus, so wird dies als Emission bezeichnet [87]. Wirken Schadstoffe auf Lebewesen und Umwelt ein, wird dies als

Immission bezeichnet [88]. Schadstoffe, die aus einer direkten Quelle stammen, werden Primärschadstoffe genannt (z.B. Schwefeldioxid (SO_2)). Schadstoffe, die aus Vorläufersubstanzen erst im Rahmen chemischer Reaktionen in der Atmosphäre entstehen, werden Sekundärschadstoffe genannt (z.B. Ozon (O_3)) [89, 90].

Schadstoffe können Gase oder Stäube sein. Zu den Gasen gehören Kohlenstoffdioxid (CO_2), Schwefeldioxid (SO_2), Kohlenstoffmonoxid (CO) und Stickstoffoxide (NO_x). Stäube werden nach ihrer Partikelgröße klassifiziert. [85, 89].

Luftschadstoffe können einer natürlichen (biogenen) oder anthropogenen (menschlich verursachten) Quelle entspringen. Nennenswerte natürliche Quellen stellen vulkanische Aktivitäten und Sümpfe dar. Anthropogene Luftschadstoffe sind vor allem auf Verbrennungsprozesse aus Industrie, Energiewirtschaft, Haushalt und Straßenverkehr, sowie die Landwirtschaft zurückzuführen [85, 86, 91].

1.8 Untersuchte Luftschadstoffe

1.8.1 Stickstoffoxide

Stickstoffoxide (Stickoxide, NO_x) sind gasförmige Verbindungen aus Stickstoff (N) und Sauerstoff (O). Als Luftschadstoffe bedeutsam sind vor allem Stickstoffmonoxid (NO) und Stickstoffdioxid (NO_2). Beide entstehen durch Verbrennungsprozesse insbesondere bei der Energieerzeugung und im Straßenverkehr. Stickstoffoxid spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung von troposphärischem Ozon [8, 92]. Als Reizgas führt NO_2 nach Inhalation zu Reizungen und Entzündungen des Atemtraktes [8]. Durch seine geringe Wasserlöslichkeit kann es tief in die Atemwege eindringen (Bronchiolen, Alveolen) [7]. Weitere gesundheitsschädliche Wirkungen von NO_2 betreffen unter anderem das Herz-Kreislaufsystem [8].

1.8.2 Stäube: Staubniederschlag und Feinstaub

Staub stellt alle festen in der Luft verteilten Bestandteile dar. Staubpartikel unterscheiden sich unter anderem in ihrer Größe und ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften. Größere Staubpartikel entstehen bei biologischen oder mechanischen Prozessen, während kleine Staubpartikel aus Verbrennungsprozessen stammen. Stäube werden je nach Partikelgröße in Staubniederschlag und Feinstaub eingeteilt [8].

Staubniederschlag stellt Partikel dar, die größer als 30 μm sind und aufgrund ihrer Größe und ihres Gewichtes schnell zu Boden sinken. Er stellt in der Regel keine Gefahr für die Atemwege dar, da er größtenteils nicht inhaliert wird [8]. Wird er jedoch inhaliert, verbleibt und wirkt er in den oberen Atemwegen oder wird durch die Selbstreinigungsfunktion des oberen Respirationstraktes entfernt [7]. Indirekt können die im Staubniederschlag enthaltenen Schadstoffe durch Ingestion von Nahrungsmitteln, auf denen sich dieser aufgelagert hat, gesundheitsschädlich wirken [8].

Feinstaub ist ein Gemisch aus festen und flüssigen Partikeln und wird anhand seiner Partikelgröße klassifiziert. Feinstaub mit einem maximalen aerodynamischen Durchmesser von 10 μm wird als PM_{10} (*Particulate Matter* – partikelförmige Luftverunreinigung) bezeichnet [92, 93]. $\text{PM}_{2,5}$ werden besonders feine Partikel mit einer Größe von maximal 2,5 μm genannt. Die kleinste Fraktion bilden die Ultrafeinstaube mit einer maximalen Größe von 0,1 μm ($\text{PM}_{0,1}$) [92, 93]. Weiterhin kann Feinstaub in primären und sekundären Feinstaub eingeteilt werden [93]. Primärer Feinstaub wird direkt aus einer Quelle emittiert, wie es während Verbrennungsprozessen der Fall ist. Sekundärer Feinstaub entsteht durch gasförmige Vorläufersubstanzen, die in der Luft miteinander reagieren. Vorläufersubstanzen des sekundären Feinstaubes sind Schwefeldioxid, Ammoniak (NH_3), NO_x oder Kohlenwasserstoffe [94].

Feinstäube werden hauptsächlich anthropogen erzeugt. Eine wichtige Quelle, vor allem in Ballungsgebieten, stellen dabei Kraftfahrzeuge dar. Motoren, vor allem Dieselmotoren, Bremsen- und Reifenabrieb, aber auch Staubaufwirbelung von der Straßenoberfläche, sind Ausgangspunkte der Luftverschmutzung durch Kraftfahrzeuge. Weitere anthropogene Quellen für primären Feinstaub sind Kraft- und Fernheizwerke, Öfen und Heizungen in Haushalten oder die Metall- und Stahlindustrie [94]. Die Landwirtschaft als weitere wichtige anthropogene Quelle trägt durch die Emission von gasförmigen Vorläufersubstanzen, vor allem NH_3 aus der Tierhaltung, zur Entstehung des sekundären Feinstaubes bei [94]. Als natürliche Quellen für Feinstaub sind Vulkane, Wald- und Buschfeuer oder Bodenerosion zu nennen [93].

Feinstaub als Gemisch fester und flüssiger Partikel beinhaltet Metalle und Ruß [8, 92]. Ruß ist entweder in Form von freien Partikeln oder gebunden an andere Feinstaubpartikel enthalten. Er besteht aus elementarem Kohlenstoff und kann andere Elemente wie Stickstoff, Sauerstoff und ebenfalls Metalle beinhalten. Er entsteht bei unvollständiger Verbrennung von Holz oder Kohle, aber auch im Straßenverkehr, vor allem durch Abgase von Dieselmotoren [95]. Anders als Feinstaub wird Ruß nicht anhand seiner Partikelgröße, sondern anhand des optischen Schwärzungsgrades (*black smoke*, *absorbance*) gemessen [92]. Zu denen im Feinstaub enthaltenen Metallen zählen Blei, Cadmium, Nickel und Arsen. Dabei kann das Metall an Feinstaubpartikeln haften (Blei) oder das Metall selbst (Cadmium, Nickel, Arsen) gelangt als Feinstaub in die Luft [8].

An den Feinstaubpartikeln, besonders an den kleineren, können ebenfalls organische Verbindungen, wie Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), haften [30, 96]. PAK sind schwerflüchtige Verbindungen aus mehrgliedrigen Ringen aus Kohlenstoff- und Wasserstoffatomen, die bei der unvollständigen Verbrennung von organischem Material und fossilen Brennstoffen entstehen und u.a. nach dermalen Aufnahme als kanzerogen gelten [8, 97].

Die gesundheitlichen Auswirkungen von Feinstaub hängen von der Eindringtiefe und somit der Größe der Partikelfraktionen ab. PM_{10} gelangt über die oberen Atemwege bis in die Bronchiolen, $PM_{2,5}$ bis in die Alveolen und $PM_{0,1}$ bis in das Lungenparenchym und über die Blutbahn in andere Organsysteme [7]. PM können nachweislich die Haut penetrieren [30]. Dort wirken sie entweder direkt, indem sie nach Penetration der Haut tiefere Schichten der Epidermis erreichen oder indirekt, indem sie selbst oder die zuvor genannten Stoffe (Metalle oder PAK), mit denen sie beladen sind, Signalkaskaden triggern [96]. Je nach Wirkort entfalten die Partikel verschiedene Auswirkungen, unter anderem auf die Haut, das Herz-Kreislauf-System und das zentrale Nervensystem [8, 98].

1.9 Grenzwerte und Luftreinhaltung

Um die menschliche Gesundheit zu schützen, hat das Europäische Parlament Richtlinien zu Luftschadstoff-Grenzwerten für die Staaten der Europäischen Union (EU) im Rahmen der Luftreinhaltung geschaffen [99].

Globale Luftqualitätsleitlinien für die Außenluft werden von der WHO veröffentlicht. Diese gelten als Leitfaden und sind für die Länder nicht rechtsverbindlich [100]. Die im September 2021 veröffentlichten globalen Luftqualitätsleitlinien der WHO (*WHO Air Quality Guidelines*) empfehlen eine mittlere jährliche PM_{2,5}-Konzentration von maximal 5 µg/m³, eine mittlere jährliche PM₁₀-Konzentration von maximal 15 µg/m³ sowie eine mittlere jährliche NO₂-Konzentration von maximal 10 µg/m³ [101].

Die Überwachung der Luftqualität in Deutschland ist Aufgabe der Bundesländer, die eigene Messnetze dafür verfügen. Ziel ist die lokale und regionale gesetzliche Überwachung der Luftqualität zum Schutz der menschlichen Gesundheit und Ökosysteme. Messstationen sind überwiegend in Ballungsgebieten und an Emissionsquellen zu finden. Beim Luftmessnetz des Umweltbundesamtes (UBA) werden Messaufträge aus internationalen Abkommen erfüllt. Von Interesse sind grenzüberschreitende und global transportierte Luftverunreinigungen, weswegen Messstationen vor allem außerhalb von Ballungsgebieten und Emissionsquellen in Reinluftgebieten zu finden sind. Ziel ist die Erfolgskontrolle internationaler Abkommen zur Luftreinhaltung [99].

1.10 Haut und Luftschadstoffe

1.10.1 Mechanismen der Hautschädigung durch Luftschadstoffe

Luftschadstoffe führen zur Beeinträchtigung der Hautgesundheit und -erscheinung, indem sie zu dermatologischen Erkrankungen und vorzeitiger Hautalterung führen. Die Mechanismen, durch die es zu Hautschäden durch Luftschadstoffe kommt, sind jedoch nicht vollständig erforscht. Dem

aktuellen wissenschaftlichen Stand zufolge existieren vier potentielle Mechanismen, die das Entstehen von Hautschäden durch Luftschadstoffe erklären:

- a) die Generierung von freien Radikalen
- b) die Induktion von inflammatorischen Kaskaden, die zu Störungen der Hautbarriere führen
- c) die Aktivierung des Aryl-Hydrocarbon-Rezeptors (AhR) und
- d) die Veränderung der kutanen Mikroflora [10].

Die Generierung von freien Radikalen erfolgt durch O_3 . O_3 ist eine hoch reaktive Verbindung, die die Haut oxidativem Stress aussetzt. Aus Studien geht hervor, dass eine chronische Exposition gegenüber O_3 zu oxidativen Schäden des SC mit Bildung von freien Radikalen führt [102]. Nach Exposition konnten erniedrigte Level an Antioxidantien, vor allem der Vitamine C und E, in der Haut festgestellt werden [10, 102, 103]. Als protektiv gegen oxidative zelluläre Schäden durch O_3 zeigte sich das topische Auftragen von Vitamin C [104]. Luftverschmutzung induziert einen pro-inflammatorischen Zustand in der Epidermis. Dieser pro-inflammatorische Zustand kann zu Veränderungen in der epidermalen Differenzierung führen und so die Hautbarriere beeinträchtigen [10]. Zytokine sind Proteine, die unter anderem in der Signalübertragung zwischen Zellen und Induktion der inflammatorischen Kaskade beteiligt sind. Interleukin 8 (IL-8) ist ein solches Zytokin und wirkt als pro-inflammatorischer Mediator des angeborenen Immunsystems [10]. Es konnte gezeigt werden, dass Partikel aus Dieselabgasen eine starke inflammatorische Reaktion in menschlichen Hautzellen induzieren. Dazu gehörte ebenso eine signifikante Erhöhung der IL-8-Produktion [105]. Weiterhin konnte anhand epidermaler Zellen von Mäusen nachgewiesen werden, dass Partikel aus Dieselabgasen eine Erhöhung des Transkriptionsfaktors NFkB, der die Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen reguliert, hervorrufen [106]. In einer anderen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Staubpartikel eines Sandsturms, die eine komplexe Mischung aus PM und Schwermetallen enthielten, eine vermehrte Genexpression von pro-inflammatorischen Zytokinen in humanen epidermalen Zellen induzieren [107].

AhR ist ein zytosolischer ligandenaktivierter Transkriptionsfaktor, der die Proliferation und Differenzierung der Keratinozyten, die Barrierefunktion, die Melanogenese und die Immunität reguliert [108]. AhR kann durch verschiedene endogene und exogene Moleküle und umweltbedingte Stressoren aktiviert werden, wie Dioxine, PAK-beladene PM, UV-Strahlung oder O_3 [103, 108]. Die chronische Aktivierung des AhR führt zur Entstehung ungünstiger Hautreaktionen, wie Ausschlägen, Pruritus und Inflammationen [109]. Somit kann ein bestimmtes Ausmaß der AhR-Aktivierung als schädlich für die Funktion der Haut und Hautbarriere betrachtet werden [108].

Die residente Mikroflora der Haut schützt die Haut vor pathologischem Wachstum nicht-residenter Keime und Mikroorganismen und hält die Homöostase der Haut aufrecht [35]. He et al. konnten O₃ als Luftschadstoff identifizieren, der die residente Mikroflora der Haut um bis zu 50% reduziert. Diese Studie deutet an, dass O₃ eine bakterizide Wirkung auf die Mikroflora der Haut hat [110]. In einer anderen Studie von Sowada et al. konnte gezeigt werden, dass einige Bakterienstämme, die von menschlicher Haut isoliert wurden, in der Lage sind PAK, genauer Benzo[a]pyren, abzubauen. Sie nutzen Benzo[a]pyren als ihre einzige Kohlenstoff- und Energiequelle. Nicht alle Stämme waren in der Lage, Benzo[a]pyren vollständig abzubauen [111]. Geschlussfolgert wurde, dass ein vollständiger Abbau die PAK-Aufnahme über die Haut verhindern könnte. Ein unvollständiger Abbau könnte toxische Metabolite freisetzen, die der Haut schaden. Es stellte sich die Frage, ob die Mikroflora der Haut protektive oder schädigende Effekte in Bezug auf den PAK-Metabolismus hat [112].

1.10.2 Penetration der Luftschadstoffe in die Haut

Luftschadstoffe, wie PM, führen zur Schädigung der Haut [19]. Es ist wenig darüber bekannt, wie Luftschadstoffe in die Haut gelangen und welche Reaktionen in der Haut als Folge ausgelöst werden [96, 113]. Es hat eine Reihe an Untersuchungen zur Penetration von Partikeln gegeben, wobei unterschiedliche Nanopartikel und experimentelle Modelle verwendet worden sind [96, 113-117]. Demnach ist es nicht verwunderlich, dass kontroverse Daten in Bezug auf Partikelgrößen und ihre Penetrationsfähigkeit existieren.

Zu den Penetrationswegen ist bekannt, dass Partikel entweder intrazellulär oder follikulär in die Haut gelangen können [118, 119]. Intrazellulär bedeutet, dass sich die Partikel innerhalb der Lipidschichten um die Korneozyten herum bewegen [118]. Der follikuläre Penetrationsweg geschieht mithilfe von Haarfollikeln, die natürliche Lücken in der Hautbarriere darstellen [35, 118]. Mikropartikel, die in das Lumen eines Haarfollikels penetriert sind, verbleiben dort bis sie mit dem Sebum wieder herausgedrückt werden und können den Bereich der lebenden Zellen nicht erreichen [120].

Bei der Penetration scheint der Zustand der Hautbarriere eine Rolle zu spielen: In einer in-vivo Studie von Jin et al. wurde die Haut von Mäusen mit PM behandelt. Innerhalb der Haarfollikel

konnte PM in gesunder und in Barriere-gestörter Haut beobachtet werden. Interzelluläre PM-Penetration konnte jedoch nur in der Barriere-gestörten Haut beobachtet werden [113]. Auch Oberdörster et al. konnten verletzte Haut als eine Eintrittspforte für Partikel identifizieren [121]. Für PM gilt somit, dass es einerseits die Hautbarriere stören kann [21, 22] und andererseits eine gestörte Hautbarriere benötigt, um die Haut interzellulär penetrieren zu können.

1.10.3 Auswirkungen von Luftverschmutzung auf die Haut

Die Haut, als ein Grenzorgan zur Umwelt, ist konstant diversen chemischen und physikalischen Einflüssen ausgesetzt. Luftverschmutzung als einer dieser Einflüsse bewirkt Veränderungen in der Haut, die zu dermatologischen Erkrankungen [10] und vorzeitiger Hautalterung [27, 30, 122, 123] führen. Luftschadstoffe aus dem Straßenverkehr, wie PM, Ruß und NO₂ konnten mit Zeichen der Hautalterung, wie Lentigines und Gesichtsfalten, in Zusammenhang gebracht werden [18, 20, 30]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Partikel aus dem Straßenverkehr die Expression von Genen triggern, die für Hautalterung (Bildung von Falten und Lentigines) verantwortlich sind [18].

Weiterhin können entzündliche Hauterkrankungen Folge von Luftverschmutzung sein. Schadstoffe, wie Feinstaub, fördern nachweislich inflammatorische Hauterkrankungen, wie das atopische Ekzem, Akne, Psoriasis und allergische Reaktionen [19, 23, 25-29]. Aus umweltepidemiologischen Studien geht hervor, dass Straßenverkehrsemissionen (PM, NO_x und allgemeine Straßenverkehrsemissionen) die Prävalenz vom atopischen Ekzem erhöhen. Ebenso besteht ein positiver Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des Ekzems und der Außenluftbelastung [26, 124].

Pathophysiologisch ist anzunehmen, dass Verkehrsemissionen Einfluss auf die Hautbarriere und die Aktivierung von Immunreaktionen haben [26]. Zudem spielt oxidativer Stress eine wichtige Rolle in der Entstehung von Hautschäden durch Luftverschmutzung [27]. Es hat bereits verschiedene Studien zu diesen Zusammenhängen gegeben (siehe **Error! Reference source not found.**).

Im Folgenden wird ein Überblick über bisherige Studienergebnisse zu den Auswirkungen einzelner Luftschadstoffe auf die Haut gegeben:

NO₂

Eberlein-König et al. kamen in ihrer Studie über den Einfluss von NO₂ auf die Hautfunktion zu dem Schluss, dass eine kurzzeitige Exposition gegenüber niedrigen NO₂-Konzentrationen die Hautbarriere beeinträchtigen kann. Dazu exponierten sie Patienten mit atopischem Ekzem und eine gesunde Kontrollgruppe gegenüber NO₂. In beiden Probandengruppen kam es zu einer Erhöhung des TEWL-Wertes nach vier Stunden NO₂-Exposition. Somit ist NO₂ in der Lage die Hautbarriere bei Patienten mit atopischem Ekzem sowie bei gesunder Haut zu beeinträchtigen [125].

PM

Pan et al. haben den Einfluss von PM auf die Hautbarriere untersucht. Nach PM-Exposition konnten sie erhöhte TEWL-Messwerte feststellen. Sie konnten zeigen, dass PM in der Lage sind Tight junctions zu unterbrechen [21]. Tight junctions sind komplexe Zell-Zell-Kontakte, die zusammen mit dem SC eine mechanische Barriere formen. Sie spielen eine zentrale Rolle für die Funktion der Hautbarriere [126]. Lee et al. nehmen an, dass PM die Hautbarriere reduzieren kann, indem es Filaggrin über Signalkaskaden herunterreguliert [22]. Filaggrin hat eine zentrale Bedeutung für die Funktion der Hautbarriere. Mutationen im Filaggrin-Gen oder die Herunterregulierung des Filaggrins führen zu Hauterkrankungen, die mit einer gestörten Hautbarriere und somit erhöhten TEWL-Werten einhergehen, wie dem atopischen Ekzem, Psoriasis oder Ichthyosen [22, 49, 127].

Jin et al. waren in der Lage zu demonstrieren, dass PM-Applikation zur Inflammation der Haut führt. Zur Inflammation der Haut durch PM-Applikation kam es dabei bei intakter als auch bei barrieregestörter Haut. Dazu wurde PM für eine Dauer von insgesamt zehn Tagen auf die Haut von BALB / c- Mäusen (Labor-gezüchteten Mäusen) aufgetragen. Die Mäuse wurden in zwei Gruppen unterteilt. In der ersten Gruppe wurde die Haut der Mäuse intakt belassen und in der zweiten Gruppe mithilfe von *Tape-Stripping* die Hautbarriere gestört. In beiden Gruppen hat die PM-Applikation eine Inflammation der Haut bewirkt, wobei die Inflammation der barrieregestörten Haut schwerer ausgefallen ist. Es wurden eine Verdickung der Epidermis [113], wie sie bei inflammatorischen Hauterkrankungen, wie Psoriasis und Atopischer Dermatitis vorkommt [128], sowie eine signifikante Infiltration der Dermis mit neutrophilen Granulozyten beobachtet [113].

Neutrophile Granulozyten sind Immunzellen, die vom Organismus an den Ort der Entzündung rekrutiert werden und in der Lage sind dort Pathogene zu erkennen und sie zu abzutöten [129].

Piao et al. konnten zeigen, dass $PM_{2,5}$ die Funktion der Hautbarriere schädigen kann, indem es durch Generierung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (*ROS - reactive oxygen species*) zur Apoptose von Keratinozyten und zur Zerstörung von Zellorganellen in Keratinozyten führt [130].

Kim et al. konnten in ihrer klinisch-experimentellen Studie nachweisen, dass $PM_{2,5}$ zu einer Erniedrigung von FLG und zu einem Anstieg des TEWL führt. Es wurden fünf Probanden untersucht, die in einem Bereich mit niedrigen $PM_{2,5}$ -Werten in der Luft (Denver, USA) lebten. Ein bis zwei Monate nach ihrem Wohnortwechsel in einen Bereich mit hohen $PM_{2,5}$ -Werten in der Luft (Seoul, Koera) kam es zu erniedrigten FLG-Leveln in der Haut. Mäusehaut, die topisch zweimal täglich über zehn Tage mit $PM_{2,5}$ behandelt worden ist, zeigte einen Anstieg des TEWL [131].

Tabelle 1: Studien zum Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und Hautbarrierestörung

<u>Modell</u>	<u>Studiendesign</u>	<u>Luftschadstoff</u>	<u>Dosis & Applikation</u>	<u>Expositionszeit</u>	<u>Ergebnis</u>	<u>Referenz</u>
A) Probanden mit AE B) Kontrollgruppe	experimentell	NO ₂	0.1 ± 0.02 ppm NO ₂ in Raumluft	4 h	Erhöhung der TEWL-Werte bei A) und B)	[125]
Schwein	experimentell	SRM® 1648a and 1649b (PM)	100 µg/m ² topisch	5 d	Schädigung der Tight junctions Herunterregulierung von E- Cadherin, Zytokeratin und FLG	[21]
Maus (HR-1) / Humane Keratinocyten	experimentell	SRM® 1650b (PM _{2,5})	100 µg/mL topisch / 50 µg/mL systemisch	7d/1, 2, 4, 8, 12, 24 h	Generierung von ROS mit Apoptose von Keratinocyten und Zerstörung von Zellorganellen	[130]
Maus (BALB / c) mit A) intakter, B) barrieregestörter Haut	experimentell	PM ≤ 1 µm aus Seoul, Korea	8 µg/cm ² topisch	5 d / Woche 2 Wochen lang, 10 d insgesamt	A) Inflammation der Haut, schwere Inflammation	[113]
Maus (BALB / c)	experimentell	SRM® 1649b (PM)	100 µg/m ² , topisch	24 h repetitive Expositionen, 5 d insgesamt	Herrunterregulierung von FLG	[22]
Gesunde Probanden (männlich/weiblich), mittleres Alter: 35 ± 7,4 Jahre / Maus	Klinisch/ experimentell	PM _{2,5}	Denver, USA: 20~35 µg/cm ² Seoul, Korea: 100~180 µg/cm ² / topisch	jeweils 1-2 Monate in Denver und Seoul 10 d, zweimal täglich	Erniedrigung von FLG nach Umzug nach Seoul Erhöhung der TEWL-Werte (Maushaut)	[131]

NO₂ - Stickstoffdioxid

TEWL - Transepidermaler Wasserverlust

FLG – Filaggrin

ROS – Reaktive Sauerstoffspezies

BALB/c – Laborgezüchteter Albino-Maus-Stamm

HR-1 – Laborgezüchtete haarlose Mäuse

PM – Particulate matter (Feinstaubpartikel)

PM_{2,5} – Particulate matter (Feinstaubpartikel) mit einem max. Durchmesser von 2,5µm

1.11 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von Luftschadstoffen auf die Hautbarriere zu untersuchen.

Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass

- eine durch Luftverschmutzung induzierte Hautbarrierestörung ein Mechanismus zur Entstehung verschiedener inflammatorischer und allergischer Hauterkrankungen ist.
- bei steigender Lebenserwartung und somit längerer Expositionszeit gegenüber Luftverschmutzung in Zukunft mit höheren Inzidenzen von chronischen (Haut-)Erkrankungen durch Luftverschmutzung zu rechnen ist.
- es bisher keine umweltepidemiologischen Studien dazu gibt, die chronische Effekte von Luftverschmutzung auf die Hautbarriere untersuchen.
- Studienergebnisse zu gesundheitlichen Auswirkungen von Luftverschmutzung notwendig sind, um politische Maßnahmen zur Eingrenzung von Luftverschmutzung durchzusetzen.

Langfristig sollen die Ergebnisse dieser Arbeit einen Beitrag zur Prävention von Hauterkrankungen infolge von Luftverschmutzung leisten.

Zum ersten Mal werden hierfür Frauen im Alter zwischen 70 und 90 Jahren aus dem Ruhrgebiet und dem Referenzgebiet Borken, im Hinblick auf diese Fragestellung untersucht.

Folgende Fragen und Hypothesen werden in der vorliegenden Arbeit untersucht (Abbildung 3):

- 1) Unterscheiden sich die Hautareale Stirn, Ellenbeuge und der untere Rücken bezüglich ihrer Hautbarriere?
Hypothese: Es bestehen physiologische Unterschiede in der Hautbarriere der Hautareale Stirn, Ellenbeuge und unterer Rücken.
- 2) Besteht ein Zusammenhang zwischen einer hohen Luftverschmutzung und einer gestörten Hautbarriere?
Hypothese: Je höher die Exposition gegenüber Luftverschmutzung, desto eher weist die Haut eine gestörte Hautbarriere auf.
- 2a) Welcher Luftschadstoff/welche Luftschadstoffe ist/sind für eine Störung der Hautbarriere ausschlaggebend?
Hypothese: Vor allem PM sind gegenüber Stickstoffoxiden für eine durch Luftschadstoffe hervorgerufene Hautbarrierestörung ausschlaggebend.

2 b) Welche Unterschiede sind in der Schwere der Hautbarrierestörung je nach Expositionsgrad des Hautareals gegenüber Luftschadstoffen festzustellen?

Hypothese: Hautareale, wie die Stirn, die gegenüber Luftschadstoffen besonders stark exponiert sind [132], weisen eine schwerere Hautbarrierestörung auf als Hautareale, wie der untere Rücken, die gegenüber Luftschadstoffen weniger ausgesetzt sind.

3) Welche weiteren Einflussfaktoren aus dem Bereich Hautpflege und Lebensstil beeinflussen die Hautbarriere?

Hypothese 1: Häufigeres Duschen und Zigarettenrauchen beeinflussen die Hautbarriere negativ.

Hypothese 2: Regelmäßige Verwendung von Creme/Lotion, eine ausreichende Trinkmenge, Kaffeekonsum sowie selteneres Duschen beeinflussen die Hautbarriere positiv

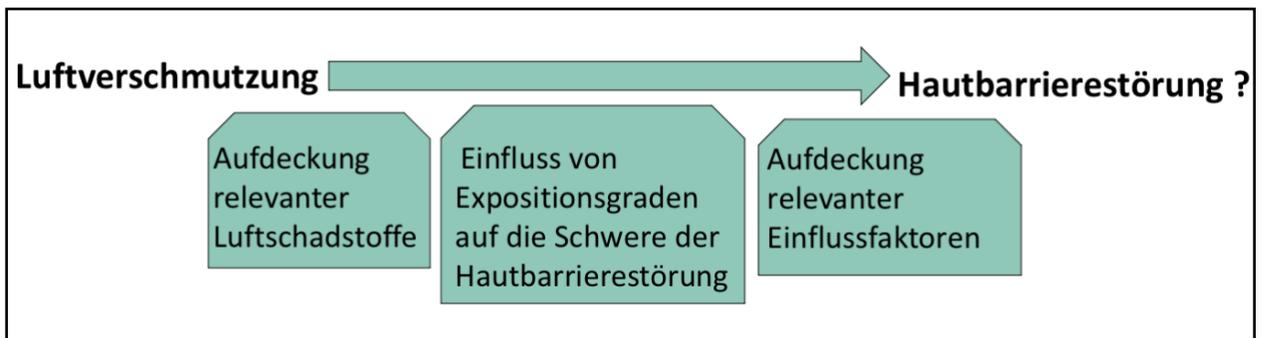


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Zielsetzung der Arbeit

2 Material und Methoden

2.1 Die SALIA-Studie

2.1.1 Studienkollektiv und Studienverlauf

Die SALIA-Studie (engl.: Study of the influence of Air pollution on Lung function, Inflammation and Aging) wurde als Kohortenstudie im Jahr 1985 vom Land Nordrhein-Westfalen (NRW) als Teil des Luftreinhalteplans initiiert. Ziel ist es die gesundheitlichen Auswirkungen von Luftverschmutzung bei Frauen zu untersuchen.

Zu Beginn konzentrierte sich die Studie auf 55-jährige postmenopausale Frauen hauptsächlich aus dem Ruhrgebiet (Dortmund, Duisburg, Essen, Gelsenkirchen, und Herne), das durch die ansässige Kohle- und Stahlindustrie sowie ein hohes Verkehrsaufkommen historisch ein Gebiet mit einer hohen Belastung an Luftschadstoffen war. Als ländliche Referenzbereiche galten dabei zwei Areale aus dem südlichen Münsterland (Borken und Dülmen). Die Studie fokussiert sich auf Frauen. Männer sind nicht Teil der Studienpopulation, da viele von ihnen in der Kohle- und Stahlindustrie beschäftigt waren und aus diesem Grund möglicherweise beruflich stark exponiert gewesen sind.

Die Basisuntersuchungen fanden in den Jahren 1985-1994 statt. Dabei füllten 4757 Frauen einen Fragebogen bezüglich Atemwegserkrankungen aus. Jede zweite Frau wurde zu einer Lungenfunktionsprüfung eingeladen ($n = 2593$) [133].

Im Jahr 2006 fand eine Folgeuntersuchung statt, in der 2116 Frauen subjektive Änderungen in den respiratorischen Symptomen angaben. Die Änderungen beziehen sich auf die stark gesunkenen Konzentrationen an Luftschadstoffen im Ruhrgebiet seit der Basisuntersuchung [134].

In der Folgeuntersuchung des Jahres 2007/08 wurden 402 Frauen hinsichtlich des Einflusses von Luftverschmutzung auf die Hautalterung untersucht [135].

2008/09 haben 834 Frauen an folgenden Untersuchungen teilgenommen: Interview, Lungenfunktionsprüfung, Kognitionstests und Tests zum kardiovaskulären System [134].

Die Folgeuntersuchung fand im Jahr 2018/19 statt. An diesem nahmen 224 Frauen aus Dortmund, Duisburg, Essen, Gelsenkirchen, Herne, Borken und Dülmen teil. Alle Untersuchungen fanden in der häuslichen Umgebung statt. Ein Fokus lag auf der Untersuchung der Hautgesundheit. Zu den Untersuchungen der Haut zählten die TEWL-Messung, die Messung der Hautfarbe mittels

Photochromameter und die Untersuchung des Hautmikrobioms mithilfe von Abstrichen. Mögliche Ekzemstellen wurden schriftlich und fotografisch dokumentiert. Zusätzlich wurden Aspekte zu Hauteigenschaften, -gesundheit und -pflege als Teil eines Interviews erfasst.

Weitere Elemente des Interviews waren Fragen zur allgemeinen körperlichen Verfassung, Koordination, Kognition, Inanspruchnahme medizinischer Hilfe, Medikamenteneinnahme, Atemwegserkrankungen, Schlaf, Allergien und Ernährung. Zu den durchgeführten Tests zählten zum einen der MoCA-Test (Montreal Cognitive Assessment), der zur Basistestung der Kognition verwendet wird, und zum anderen der Nine-Hole-Peg-Test, der die Koordination der Probandinnen beurteilt.

2.1.2 Ethikvotum

Ein gültiges Ethikvotum der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf liegt vor (Registrierungsnummer: 2017064332; Studiennummer: 6016R). Ein schriftliches Einverständnis aller Probandinnen zur Teilnahme an der Untersuchung und Verwendung ihrer Daten liegt ebenfalls vor. Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert.

2.1.3 Datengrundlage der Folgeuntersuchung

Diese Arbeit basiert auf der Folgeuntersuchung 2018/2019 der SALIA-Kohortenstudie. Verwendet wurden Ergebnisse der TEWL-Messung sowie Aspekte des Interviews zum Thema Hautgesundheit, -pflege und Teile des Ernährungsinterviews.

Eingeschlossen wurden Teilnehmerinnen, deren Adressen und Telefonnummern bekannt waren und die sich zur Teilnahme bereit erklärt haben. Ausgeschlossen wurden Teilnehmerinnen, deren Adressen und Telefonnummern nicht bekannt waren, die auf die Anfrage zur Teilnahme nicht oder mit einer Absage geantwortet haben und die bereits verstorben sind.

Für die Auswertung der TEWL-Messungen wurden alle Teilnehmerinnen eingeschlossen.

2.2 Messung der Hautbarrierefunktion

2.2.1 TEWL-Messmethoden

Der TEWL wird indirekt bestimmt. Gemessen wird die Änderung der Wasserdampfdichte an der Hautoberfläche im Bezug zur Raumluftfeuchtigkeit [136]. Bei einem TEWL-Wert gleich null, wäre die Feuchtigkeit in der Luft über dem SC dieselbe wie die in dem Raum, in dem gemessen wurde. Steigt die Feuchtigkeit in der Luft über dem SC, übersteigt sie die Raumluftfeuchtigkeit. Der dabei entstehende Feuchtigkeitsgradient entspricht dem Wasserverlust des SC [46].

Die für die TEWL-Messung zur Verfügung stehenden Geräte haben entweder eine offene oder eine geschlossene Kammer. Im Folgenden werden beide Systeme erklärt sowie die Vor- und Nachteile der dazugehörigen Geräte erläutert.

- *Open-chamber devices* („Offene-Kammer Geräte“) bestehen aus einem offenen Hohlzylinder, der auf die Haut aufgesetzt wird, sodass der von der Hautoberfläche aufsteigende Wasserdampf durch den Hohlzylinder in die Raumluft entweichen kann [49, 136]. Im Hohlzylinder sind zwei Sensoren zur Messung der relativen Luftfeuchtigkeit in unterschiedlichen Entfernungen zur Hautoberfläche verbaut (Abbildung 4). Mithilfe dieser Messungen und der Temperatur wird der Feuchtigkeitsgradient ermittelt. Der Vorteil eines solchen offenen Systems besteht darin, dass die Haut keiner Okklusion unterliegt und das kutane Mikroklima somit relativ unverändert bleibt. Nachteilig ist jedoch, dass die Messungen leicht durch Einflüsse von außen, wie Luftbewegungen, verzerrt werden können [49].

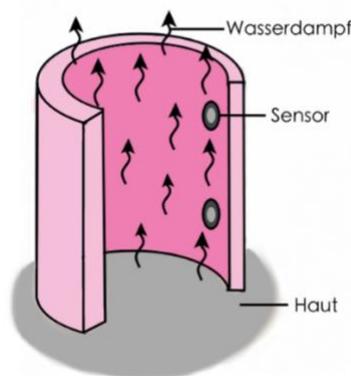


Abbildung 4: Schematische Darstellung des „Open-chamber device“ (Eigene Darstellung)

- *Closed-chamber devices* („Geschlossene-Kammer Geräte“) sind in zwei Ausfertigungen erhältlich: als *unventilated-closed-chamber devices* („nicht-ventilierte geschlossene-Kammer Geräte“) und als *condenser-chamber devices* („Kondensator-Kammer Geräte“).
 - a. *Unventilated-closed-chamber devices* bestehen aus einem oben verschlossenen Hohlzylinder, der vor Einflüssen von außen schützt. Aufsteigender Wasserdampf sammelt sich im Hohlzylinder, sodass die Luftfeuchtigkeit mit der Zeit ansteigt. Sensoren in der Wand des Hohlzylinders messen die Temperatur und den relativen Anstieg der Luftfeuchtigkeit (Abbildung 5). Der Vorteil dieses geschlossenen Systems besteht darin, dass Luftbewegungen oder andere Einflüsse von außen die Messung nicht stören können. Der Nachteil jedoch ist, dass das Gerät nach jeder Messung von der Haut abgehoben werden muss, sodass der gesammelte Wasserdampf entweichen kann, wodurch eine kontinuierliche TEWL-Messung nicht möglich ist [49].

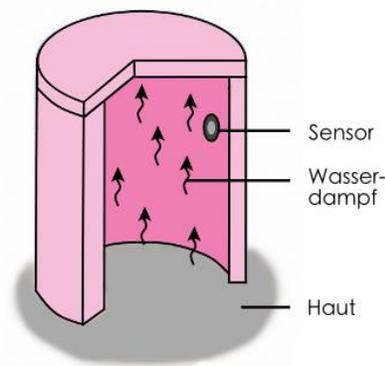


Abbildung 5: Schematische Darstellung des „Unventilated-closed-chamber device“ (Eigene Darstellung)

- b. *Condenser-chamber devices* sind zusammengesetzt aus einem Hohlzylinder, der oben durch einen Kondensator verschlossen wird. Der Kondensator wird unter den Gefrierpunkt von Wasser heruntergekühlt. Dadurch kann der gesammelte Wasserdampf entfernt werden. Dies ermöglicht eine kontinuierliche Messung ohne, dass das Gerät von der Haut abgehoben werden muss. Die geschlossene Vorrichtung schützt dabei vor Luftbewegungen. Die Messung erfolgt ähnlich den Messungen der offenen-Kammer Geräte durch räumlich versetzte Sensoren (Abbildung 6) [49].

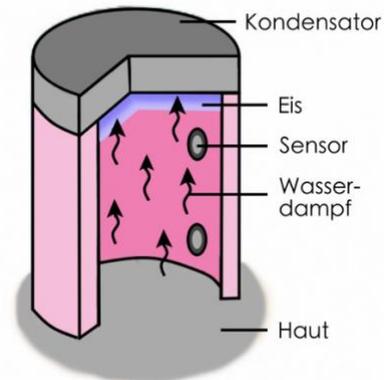


Abbildung 6: Schematische Darstellung des “Condenser-chamber device“ (Eigene Darstellung)

2.2.2 TEWL-Messgerät GPSkin Barrier Pro®

Der GPSkin Barrier Pro® ist ein standardisiertes, batteriebetriebenes Instrument, mit dem die Hautbarrierefunktion beurteilt werden kann (Abbildung 7, A). Es handelt sich um ein *unventilated-closed-chamber device* (Gerät mit geschlossener Kammer) mit einem TEWL-Sensor mittig der Kammer und zwei SCH-Sensoren am Rand der Kammer (Abbildung 7, B) [137]. Es misst 32 Millimeter (Weite) × 32 Millimeter (Tiefe) × 160 Millimeter (Höhe), wiegt 40 Gramm und wurde von GPower Inc. (Seoul, Südkorea) hergestellt [137, 138].

Der GPSkin Barrier Pro® misst zwei Schlüsselbiomarker der Hautgesundheit: den TEWL und die Stratum Corneum Hydratation (SCH). Zusätzlich bestimmt es die Umgebungstemperatur und -luftfeuchtigkeit [137]. Im nicht-klinischen Setting können die Daten per Bluetooth auf ein Smartphone übertragen werden und sind in der GPSkin Research App nach der Messung sofort einsehbar und zu einem späteren Zeitpunkt wiederaufrufbar. Vor der Messung werden die anatomischen Regionen mittels App ausgewählt und ergänzende Daten zum Studienteilnehmer (Geschlecht, Geburtsdatum, Teilnehmer-ID) können hinzugefügt werden. Während der Durchführung zeigt die GPSkin Research App den Messfortschritt an und stellt visuell und auditiv dar, wenn die Messung abgeschlossen ist und zum nächsten anatomischen Areal übergegangen werden kann. Eine Messung dauert etwa zehn Sekunden [138].

GPSkin Barrier Pro® wurde für die Evaluation der Hautbarrierefunktion im klinischen als auch im nicht-klinischen Setting validiert [137].

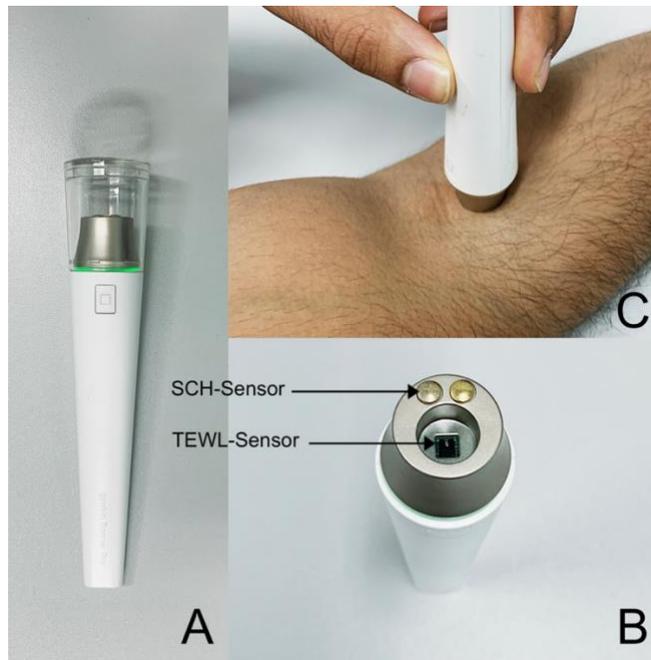


Abbildung 7: GPSkin Barrier Pro®

(A) Aufnahme des GPSkin Barrier Pro®. (B) zeigt die SCH-Sensoren (Stratum Corneum Hydratation) und den TEWL-Sensor des Messgerätes. (C) zeigt eine beispielhafte Messung des TEWL in der Ellenbeuge (eigene Abbildung).

2.2.3 TEWL -Datenerhebung unter Berücksichtigung praktischer Empfehlungen

Die Folgeuntersuchung 2018/2019 im Rahmen der SALIA-Studie bestand aus mehreren Untersuchungsabschnitten. In dieser Reihenfolge haben die Untersuchungen stattgefunden: i) Aufklärung und Einwilligungserklärung, ii) Interviewerhebung, iii) ggf. fotografische und schriftliche Dokumentation von Ekzemstellen, iv) Abnahme von Hautabstrichen zur Untersuchung des Mikrobioms, v) *TEWL-Messung*, vi) Messung der Hautfarben mittels Photochromameter, vii) MoCA-Test und viii) Nine-Hole-Peg-Test.

Die TEWL-Messung kann durch verschiedene bereits genannte Faktoren (siehe 1.5.2) beeinflusst werden, weswegen diese beim Messvorgang berücksichtigt werden sollten. Im Folgenden werden

allgemeine Empfehlungen zur Vorgehensweise der in-vivo TEWL-Messung genannt und dazu das Vorgehen in der Folgeuntersuchung 2018/2019 gegenübergestellt.

Zunächst ist die zu testende anatomische Region sorgfältig und der Fragestellung entsprechend auszuwählen. Die am häufigsten genutzte Region für dermatologische Studien ist der volare Unterarm [49]. Dabei sollte die Messstelle etwas weiter entfernt vom Handgelenk liegen [50]. Der mittlere Unterarm gilt bei der TEWL-Messung als Standard-Referenz [51].

→ In der Folgeuntersuchung 2018/2019 wurde der TEWL an folgenden anatomischen Regionen gemessen: Stirn, Wange, unterhalb des Kieferknochens (submandibulär), unterer Rücken, Dekolleté, Handgelenk (innen/volar), Ellenbeuge, Hand (außen/dorsal) und, falls vorhanden, neben der Ekzemstelle. Für diese Arbeit relevant sind die Stirn, die Ellenbeuge und der untere Rücken. Da der Zusammenhang zwischen der Exposition Luftverschmutzung und einer Hautbarrierestörung untersucht werden soll, wurden anatomische Regionen ausgewählt, die verschieden stark der Luftverschmutzung ausgesetzt sind. Demzufolge repräsentieren diese Regionen die Kategorien „stark exponiert“ (Stirn), „mäßig exponiert“ (Ellenbeuge) und „nicht exponiert“ (unterer Rücken) [132].

Weiterhin ist es empfehlenswert, eine homogene Gruppe an Studienteilnehmern auszuwählen. Diese sollten in Geschlecht, Alter und Ethnie übereinstimmen [50].

→ Bei der untersuchten Studienpopulation handelt es sich um eine homogene Gruppe, da alle Studienteilnehmer weiblich, zwischen 70-90 Jahre alt und kaukasischer Herkunft sind.

Die Studienteilnehmer sollten rechtzeitig vor der Messung über folgende Einflussfaktoren informiert und zum Vermeiden dieser angehalten werden: Das Waschen der Messstelle am Untersuchungstag sollte spätestens zwei Stunden vor der Messung [49], am besten jedoch erst nach der Messung erfolgen [51]. Für die Applikation von topischen Produkten, wie medizinischen Anwendungen und Kosmetika (Cremes und Lotionen) gilt ein Mindestabstand von zwölf Stunden [49], wobei auch hier die Empfehlung gilt, topische Produkte bestenfalls erst nach der Messung aufzutragen [51]. Die Studienteilnehmer sollten vor und während der Untersuchung keine koffeinhaltigen Getränke zu sich nehmen [50] und nicht rauchen [51].

→ Vor Beginn der Untersuchungen wurde festgehalten, wann die Teilnehmerin sich das letzte Mal gewaschen hat und wie oft sie dies in der Woche tut. Zudem wurde erfragt, ob die Teilnehmerin sich an Instruktionen bezüglich der Applikation von topischen Produkten gehalten hat. Ist sie von diesen abgewichen, wurde notiert, welche Produkte (Art und Hersteller) sie in welcher Region verwendet hat. Zudem wurden Datum und Uhrzeit der Hautuntersuchung vermerkt.

Um Störungen durch Luftverwirbelungen zu vermeiden, sollten Messungen in einem Raum mit limitierter Luftzirkulation erfolgen [50]. Die Raumtemperatur sollte zwischen 20-22 °C und die Luftfeuchtigkeit zwischen 40-60 % liegen [50, 53], wobei direktes Sonnenlicht vermieden werden sollte [49]. Allgemein sollten die Messungen zur selben Tages- und Jahreszeit erfolgen, wobei die Sommermonate vermieden werden sollten [49, 50].

→ Die Untersuchungen fanden im Zeitraum Oktober 2018 bis März 2019 statt, sodass die Sommermonate umgangen worden sind. TEWL-Messungen fanden von morgens (8.00 Uhr) bis nachmittags (17 Uhr) statt. Die Raumtemperatur während den Untersuchungen betrug im Mittel 25,4 °C (SD ± 1,5 °C), die Luftfeuchtigkeit lag zwischen 40-60 %. Direkte Sonneneinstrahlung konnte in den meisten Fällen vermieden werden. Da die Studie nicht im klinischen, sondern im häuslichen Setting stattfand, waren keine standardisierten Bedingungen gegeben. Das häusliche Setting wurde gewählt, da davon ausgegangen werden kann, dass die Teilnahmebereitschaft höher ausfällt, wenn den Studienteilnehmerinnen die Anfahrt zum Untersuchungsort erspart wird. Besonders den alleinstehenden oder betagten Frauen, die nicht mobil sind, erleichtert das häusliche Setting die Teilnahme.

Den Studienteilnehmern sollten 15-30 Minuten Ruhepause vor der Messung gegeben werden. In dieser Zeit sollen sie sich an die Untersuchungsumgebung akklimatisieren und von körperlicher Anstrengung erholen können, um Messwerte nicht durch Schwitzen und erhöhte Hauttemperatur zu verfälschen [49, 50, 53]. Nichtsdestotrotz sollte die Hauttemperatur gemessen und festgehalten werden [50]. Die Haut in der zu messenden Region sollte nicht bedeckt sein [50], um Okklusion und Schwitzen zu vermeiden. Empfohlen wird, die Messstelle vor der Messung für mindestens zehn Minuten der Umgebung zu exponieren [139]. Um eine Okklusion durch die Messung selbst zu vermeiden, gilt es die Messung so kurz wie möglich zu halten [50]. Aufgrund der kurzen Messzeit (< zehn Sekunden), werden geschlossene Messsysteme empfohlen. Zusätzlich schützen diese durch ihren geschlossenen Aufbau vor Luftverwirbelungen [51].

→ Die Studienteilnehmerinnen hatten vor der TEWL-Messung in etwa 45 Minuten Zeit sich zu akklimatisieren und von möglicher körperlicher Anstrengung zu erholen, da der TEWL-Messung ein Interview und Hautabstriche vorgeschaltet waren, was in etwa 45 Minuten in Anspruch nahm. Während der TEWL-Messung wurden keine Fragen gestellt, um emotionales Schwitzen weitestgehend auszuschließen. Die Hauttemperatur wurde nicht ermittelt, ebenso konnte eine Okklusion durch Kleidung nicht gänzlich vermieden werden. Nicht okkludiert war die Stirn. Ellenbeuge und der untere Rücken wurden erst kurz vor der Untersuchung von Kleidung und somit möglicher Okklusion befreit. Durch eine kurze

Messdauer (im Durchschnitt zehn Sekunden), konnte jedoch einer Okklusion durch die Messung selbst begegnet werden. Luftverwirbelungen bei der Messung konnten durch den Gebrauch eines geschlossenen Messsystems umgangen werden.

Die Haut an der Messstelle sollte weder verletzt noch entzündet sein, es sei denn, dies entspricht dem Studiendesign [51]. Auch sollten stark behaarte Areale als Messstelle umgangen werden [51].

→ Im Interview waren Fragen zu Hautsymptomen enthalten, um Hautempfindlichkeit und -gesundheit zu dokumentieren. Es wurde darauf geachtet, augenscheinlich gesunde Hautareale zur Messung zu verwenden. Eventuelle Ekzemstellen wurden getrennt gemessen und registriert. Starke Behaarung konnte durch die Auswahl der anatomischen Regionen (Stirn, Ellenbeuge und unterer Rücken) und der Studienpopulation (weiblicher Behaarungstyp) umgangen werden.

Es gilt, ein Berühren der Messoberfläche vor und während der Messung zu vermeiden [50]. Die Messoberfläche sollte, wenn möglich, horizontal angeordnet sein, dies gilt insbesondere für offene Messsysteme [46, 50]. Die Messsonde ist senkrecht auf die Messoberfläche aufzulegen. Unterdessen sollte ein konstanter aber leichter Druck aufgebracht werden [50]. Vorgeschlagen werden drei aufeinander folgende Messungen an derselben anatomischen Stelle, von denen die Ergebnisse zu einem Ergebnis gemittelt werden [51].

→ Die Messoberfläche wurde vor und während der Messung nicht berührt. Die vorgeschalteten Abstriche wurden im selben Areal, aber nicht exakt an derselben Stelle wie die TEWL-Messungen genommen. Es wurde darauf geachtet, die Messungen neben dem nach dem Abstrich geröteten Hautareal durchzuführen. Die Messung fand am sitzenden Probanden statt, sodass die Ellenbeuge als einzige Messoberfläche horizontal ausgerichtet werden konnte. Der TEWL der Stirn und des unteren Rückens wurden in der Vertikalen gemessen. Das TEWL-Messgerät wurde senkrecht mit einem konstanten, aber leichten Druck auf die Messoberfläche aufgelegt. Es fand jeweils eine Messung pro anatomische Region statt.

Messungen innerhalb einer Studie sollten vorzugsweise durch dieselbe Person durchgeführt werden [50], um Diskrepanzen in der Technik und Durchführung entgegenzuwirken.

→ Die Messungen wurden von verschiedenen Personen nach Unterweisung und Absprache zur Messmethodik durchgeführt, was jeweils dokumentiert wurde.

Aus hygienischen Gründen ist der Kopf des TEWL-Messgerätes nach Beendigung der Messungen nach jedem Studienteilnehmer mit einem in Alkohol getränkten Tuch abzuwischen, um den möglichen Transfer von Infektionen zu vermeiden. Zwischen dem Gebrauch des TEWL-Messgerätes sollte dieses gereinigt und nach Herstellerangaben verstaut und gelagert werden [51].

→ Nach jedem Probanden wurde das TEWL-Messgerät mit dem vorgesehenen Tuch gereinigt, die Schutzkappe aufgesetzt und bei Raumtemperatur nach Herstellerangaben verstaut.

2.3 Messung der Exposition gegenüber Luftschadstoffen

Die Exposition gegenüber Luftverschmutzung wurde in dieser Arbeit als die Exposition der Studienteilnehmerinnen gegenüber Stickstoffdioxid (NO₂), Stickstoffoxid (NO_x), Particulate Matter (Feinstaub) mit einem Durchmesser von 2,5µm (PM_{2,5}), 10µm (PM₁₀) und 2,5 - 10µm (PM_{coarse}) definiert.

Die Exposition der Studienpopulation gegenüber Luftschadstoffen wurde anhand von „*Land Use Regression*“ (LUR) -Modellen geschätzt. LUR-Modelle sind ein empirischer Ansatz, um Unterschiede in der räumlichen Verteilung von Luftschadstoffen innerhalb eines Gebietes zu beschreiben [140]. Entwickelt werden sie anhand von Luftverschmutzungsdaten, die mithilfe von Messstationen gesammelt werden. Die umweltbezogenen Variablen der Modelle beruhen dabei auf den Daten des Geographischen Informationssystems (GIS), das Informationen über Verkehrs- und Populationsdichte sowie Nähe zu verkehrsreichen Straßen liefert. So kann anhand von LUR-Modellen jeder Wohnadresse eine individuelle jährliche mittlere Konzentration eines bestimmten Luftschadstoffes zugeordnet werden [141, 142]. Diese jährlichen mittleren Konzentrationen können als Annäherung für eine mittlere Langzeit-Exposition verwendet werden [134]. Des Weiteren können Luftschadstoffbelastungen in Regionen ohne Messstationen anhand von LUR-Modellen geschätzt werden [141, 142].

Die in dieser Arbeit verwendeten Expositionsdaten wurden im Rahmen der European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE-Studie) entwickelt. Dazu wurden europaweit im Zeitraum zwischen Oktober 2008 und Mai 2011 die Luftschadstoffkonzentrationen in 22 Studiengebieten, unter anderem im Ruhrgebiet und dem angrenzenden Münsterland der SALIA-Kohorte, erhoben. Gemessen wurden dabei unter anderem PM_{2,5}, PM₁₀, NO_x und NO₂. PM_{coarse}

wurde als die Konzentration an PM_{10} minus der Konzentration an $PM_{2,5}$ berechnet. [141, 142]. LUR-Modelle für die einzelnen Luftschadstoffe und Studiengebiete wurden entwickelt, um die räumliche Varianz der gemessenen durchschnittlichen jährlichen Konzentrationen an Luftschadstoffen innerhalb eines jeden Studiengebietes erklären zu können. Die LUR-Modelle für das Studiengebiet der SALIA-Kohorte erklären 88% der Varianz der durchschnittlichen Konzentration von $PM_{2,5}$ in einem Jahr,

69% der Varianz von PM_{10} , 66% dieser von PM_{coarse} , 89% von NO_2 sowie 88% der Varianz von NO_x . Anhand dieser Modelle konnten nun Schadstoffkonzentrationen für jede individuelle Adresse der SALIA-Teilnehmerinnen modelliert werden. Schließlich wurden die Verkehrsdichte (Fahrzeuge pro Tag) der nächstgelegenen Straße sowie die totale Verkehrslast (Verkehrsdichte mal Länge) an allen Hauptstraßen innerhalb eines Umkreises von 100 Metern der Wohnadressen als Indikatoren für eine Exposition gegenüber Luftverschmutzung genutzt [143]. Eine höhere Konzentration an Luftverschmutzung entspricht dabei einer höheren Exposition.

2.4 Variablenauswahl und Konfounder

Bei der Zielvariable handelt es sich um die Hautbarrierestörung, die mithilfe des TEWL erfasst wird. Einflussvariablen sind „Wohnen an einer verkehrsreichen Straße“, „ NO_2 “, „ NO_x “, „ $PM_{2,5}$ “, „ PM_{10} “ sowie „ PM_{coarse} “.

Potentielle Konfounder wurden im Rahmen von Literurrecherchen und Befragungen erfasst und mit ihrer Kategorisierung aufgelistet.

Die Konfounder „Alter“, „Duschverhalten“, „regelmäßige Hautpflege von Gesicht“, „regelmäßige Hautpflege des gesamten Körpers“, „Kaffeekonsum“ sowie „Trinkmenge“ basieren auf den Daten der Interviewerhebung der Folgeuntersuchung 2018/19. Die weiteren Konfounder „Alter“, „Bildungsstatus“, „Wohnort“ sowie „Rauchverhalten“ werden vorherigen SALIA-Interviews entnommen.

2.5 Interview

Das in der Folgeuntersuchung 2018/2019 verwendete Interview enthält unter anderem Fragen zum Thema Gesundheit und Ernährung. Das vollständige Interview ist dem Anhang zu entnehmen. Für diese Arbeit relevant sind Aspekte der Hautgesundheit- und -pflege sowie einige Fragen zur Ernährung.

Einige Fragen aus dem Interview beziehen sich auf das Duschverhalten. Fragen wie: „Wie oft duschen Sie in der Woche?“ und „Wann haben Sie das letzte Mal geduscht?“ helfen bei der Ermittlung der Duschfrequenz. Die Fragen „Benutzen Sie regelmäßig Hautpflegemittel für das Gesicht?“ und „Benutzen Sie regelmäßig Hautpflegemittel für den gesamten Körper?“ zielen auf den Zusammenhang zwischen dem TEWL-Wert und der regelmäßigen Körperpflege ab. Weiterhin werden die Sonnenexposition und das Verhalten bezüglich des Sonnenschutzes erfasst. Explizit wird gefragt: „Halten Sie sich in der Mittagszeit (12-15 Uhr) vorwiegend im Schatten auf?“, „Besuchen Sie oder haben Sie jemals Sonnenstudios besucht?“ und „Verwenden Sie Sonnenschutzcremes oder Kosmetika mit Lichtschutzfaktor?“. Wird die Frage, ob Sonnenstudios besucht werden oder jemals besucht worden sind mit „ja“ beantwortet, wird zusätzlich gefragt, in welchem Alter damit begonnen wurde, für wie viele Monate der Besuch stattgefunden hat und wie oft dies insgesamt durchschnittlich geschehen ist. Wird die Frage, ob Sonnencremes oder Kosmetika mit Lichtschutzfaktor verwendet werden mit einem „ja“ beantwortet, folgen weitere Fragen zum Anwendungsregime: „Seit wie vielen Jahren verwenden Sie Sonnenschutzcremes oder Kosmetika mit Lichtschutzfaktor (LSF)?“, „Wie hoch ist der Lichtschutzfaktor, den Sie überwiegend verwenden?“ und „Bei welchen Gelegenheiten verwenden Sie diese Präparate?“ mit den Antwortmöglichkeiten: „Im Urlaub“, „Beim Sonnen oder Baden“, „Beim Sport (nicht Baden im Freien)“, „Bei der Gartenarbeit“ und „Fast täglich“.

In der Rubrik „Ernährung“ wird unter anderem zusätzlich nach Kaffeekonsum gefragt. Die Frage „Wie häufig konsumieren Sie folgende Getränke: Kaffee?“ kann mit den Antworten „Fast täglich“, „Mehrere Male die Woche“, „Etwa einmal die Woche“, „Mehrere Male im Monat“, „Einmal im Monat oder seltener“ und „Nie“ beantwortet werden. Zusätzlich werden die Frauen aufgefordert, ihre tägliche Trinkmenge anzugeben.

2.6 Statistische Analyse

Nach Abschluss der Datenerhebung erfolgten die Eingabe, Kodierung, Gruppierung und Bereinigung der Daten zusammen mit einer Datenmanagerin. Alle 224 Probandinnen der Folgeuntersuchung 2018/19 wurden in die statistische Analyse miteinbezogen. Die statistische Analyse wurde mithilfe des Programms R x64 Version durchgeführt.

Zur Deskription der Studienpopulation wurden dichotome Variablen mit dem Anteil „n (%) Ja“ angegeben. Kategoriale Variablen mittels relativer und absoluter Häufigkeiten dargestellt. Für stetige Variablen wurden das Arithmetische Mittel (AM) und die Standardabweichung (SD) bestimmt. Zur besseren Vergleichbarkeit der Luftverschmutzungsdaten wurden standardisiert die Interquartilabstände (IQR) bestimmt. Vor der deskriptiven Analyse der Daten erhielten einige kategoriale Variablen eine Gruppierung:

Folgende Variablen wurden eingeteilt:

- Raucher

a) aktuell b) früher c) nie

- Bildungsstatus

a) <10 Jahre (niedrig) b) = 10 Jahre (mittel) c) >10 Jahre (hoch)

- Duschfrequenz

a) 0-2,5 Tage/Woche b) 3 – 5,5 Tage/Woche c) >6 Tage/Woche

- Kaffeekonsum

a) Täglich b) Gelegentlich c) Selten/Nie

Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss von Luftverschmutzung auf die Hautbarrierefunktion zu untersuchen. Hierzu wurden drei Hautareale (Stirn, Ellenbeuge und unterer Rücken) herangezogen. Zusätzlich sollten weitere Faktoren bestimmt werden, die einen Einfluss auf die Hautbarriere aufweisen.

Die primäre Prämisse für die Untersuchung bestand in der Hypothese, dass sich die drei gemessenen Hautbereiche bezüglich ihrer Hautbarriere (TEWL) unterscheiden.

Um einen möglichen Unterschied in den erfassten Hautarealen zu bestimmen, wurden die gemessenen TEWL-Werte zunächst mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests sowie graphischer Darstellung auf eine Normalverteilung geprüft. Da die drei Messbereiche eine Normalverteilung aufwiesen, wurde ein unabhängiger t-Test angewendet. Dabei wurde ein Unterschied mit einem p-Wert von <0.05 als statistisch signifikant betrachtet. Zur Visualisierung der Ergebnisse wurden Boxplots erstellt.

Um den Einfluss von Luftverschmutzung auf die Hautbarrierefunktion zu untersuchen wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Die Luftverschmutzung stellt dabei die Exposition (Einflussvariable/unabhängige Variable, UV) bzw. den Risikofaktor und die Hautbarrierefunktion den Outcome (Zielvariable, abhängige Variable, AV) dar.

Weiteres Ziel der vorliegenden Untersuchung war es den Einfluss weiterer Faktoren auf die Hautbarriere zu bestimmen. Hierzu wurden multivariable, lineare Regressionsmodelle verwendet, um die aufgelisteten Einflussvariablen und Konfounder integrieren zu können. Die Formel für die multivariable lineare Regression lautet:

$$Y = \beta_1\chi_1 + \beta_2\chi_2 + \dots + \beta_n\chi_n + \beta_0 + e_i$$

Y = Zielvariable (abhängige Variable, AV)

$\beta_1, \beta_2; \beta_n$ = Regressionskoeffizient (Steigung); n-ter Regressionskoeffizient ($n = 1, 2, \dots, n$)

$\chi_1; \chi_n$ = Einflussvariable; n-te Einflussvariable ($n = 1, 2, \dots, n$)

β_0 = Intercept (y-Achsenabschnitt)

Zu Beginn wurde ein unadjustiertes Model (Model 1) für alle drei Hautareale (Stirn, Ellenbeuge, Rücken) bestimmt. Im nächsten Schritt erfolgte eine Adjustierung des Models (Model 2) nach den Variablen Alter, Rauchen, Passivrauchen und Bildungsstatus. Das volladjustierte Model (Model 3) integrierte zusätzlich die Variablen DusCHFrequenz, Körper-/Gesichtspflege, Kaffeekonsum und Trinkmenge.

Angegeben wurden die ermittelten Schätzer (Regressionskoeffizienten) der einzelnen Variablen, das 95% Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant interpretiert.

3 Ergebnisse

3.1 Deskription der Studienpopulation der SALIA-Studie

Tabelle 2 stellt die Charakteristika der Studienpopulation der SALIA-Studie dar.

Das mittlere Alter der Frauen betrug 72,6 (\pm 2,8) Jahre. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) betrug 26,3 (\pm 4,1) kg/m², was einem Übergewicht entspricht.

Die Mehrheit der Frauen (58,5%) lebte auf dem Land. Seit 1985 bis 2008 sind 180 (80,4%) Frauen nicht umgezogen. 41,5% der Probandinnen gingen zehn Jahre zur Schule. Somit hat die Mehrheit einen mittleren Bildungsstatus erreicht. 12,1% der Probandinnen gingen weniger als zehn Jahre zur Schule und haben somit einen geringen Bildungsstatus erlangt.

Die Mehrheit (78,1%) der Probandinnen haben angegeben nie in ihrem Leben geraucht zu haben. Aktuell rauchen 1,8% der befragten Frauen.

Tabelle 2: Charakteristika der Studienpopulation aus der SALIA-Folgeuntersuchung 2018/19

Charakteristika		
N		224
Alter [Jahre]	AM \pm SD	72.64 \pm 2.75
Größe [cm]	AM \pm SD	161.35 \pm 5.48
Gewicht [kg]	AM \pm SD	68.44 \pm 11.27
BMI [kg/m ²]	AM \pm SD	26.28 \pm 4.09
Wohnort		
- Stadt	n (%)	93 (41.5)
- Land	n (%)	112 (58.4)
nicht umgezogen seit Studienbeginn bis 2008	n (%)	80.36
Bildungsstatus		
- >10 Jahre (hoch)	n (%)	85 (37.94)
- =10 Jahre (mittel)	n (%)	93 (41.52)
- <10 Jahre (niedrig)	n (%)	27 (12.05)

Rauchverhalten		
- Aktuell	n (%)	4 (1.79)
- Früher	n (%)	37 (16.52)
- Nie	n (%)	175 (78.12)
Passivrauchen, ja	n (%)	126 (56.25)

AM – Arithmetisches Mittel

SD – Standard Deviation (Standardabweichung)

3.2 Deskription von potentiellen Konfoundern

Tabelle 3 zeigt die Deskription der potentiellen Konfounder. Unter anderem finden sich Angaben zur Hautpflege der Studienpopulation, die für die Interpretation der TEWL-Messwerte relevant sind. Der Großteil der Frauen (44,6%) wies eine niedrige Duschfrequenz (0-2,5-mal in der Woche) auf, wobei 13,8% der 203 Probandinnen von einer hohen Duschfrequenz (≥ 6 -mal in der Woche) berichteten. Über 90% der Probandinnen benutzten täglich ein Hautpflegemittel für das Gesicht und 84,8% täglich ein Hautpflegemittel für den gesamten Körper.

Angaben zum Konsumverhalten beziehen sich auf den Kaffeekonsum und die tägliche Trinkmenge der Probandinnen. 90,2% der befragten Frauen haben angegeben täglich Kaffee zu konsumieren, während 5,8% nur selten oder nie Kaffee konsumierten. Im Mittel betrug die Gesamttrinkmenge der Frauen 1,7 ($\pm 0,5$) Liter.

Tabelle 3: Deskription der potentiellen Konfounder

Hautpflege		
Duschfrequenz (Anzahl/Woche)	n/N (%)	100/203 (44.64)
- 0 – 2.5 (niedrig)		72/203 (32.14)
- 3 – 5.5 (mittel)		31/203 (13.84)
- ≥ 6 (hoch)		
Regelmäßige Anwendung von Hautpflegemittel für das Gesicht (z.B. Gesichtscreme)	n/N (%)	208/222 (92.86)

Regelmäßige Anwendung von Hautpflegemittel für den gesamten Körper (z.B. Bodylotion)	n/N (%)	190/222 (84.82)
--	---------	-----------------

Konsumverhalten

Kaffeekonsum	n/N (%)	
- Täglich		90.18
- Gelegentlich		3.12
- Nie/selten		5.80
Trinkmenge [Liter/Tag]	AM \pm SD	1.71 \pm 0.51

AM – Arithmetisches Mittel

LSF - Lichtschutzfaktor

SD – Standard Deviation (Standardabweichung)

3.3 Deskription der Luftverschmutzung

Tabelle 4 zeigt die Luftverschmutzungsdaten für die Wohnareale der Studienpopulation. Angegeben werden die IQR von NO₂, NO_x, PM_{2,5}, PM₁₀ und PM_{coarse} in $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Den höchsten Median weist NO_x mit 29,0 (IQR 14,21) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ und den niedrigsten PM_{coarse} mit 7,8 (IQR 1,4) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ auf. Unter den PM weist PM₁₀ mit 22,8 (IQR 1,8) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) den höchsten Median auf, gefolgt von PM_{2,5} mit 13,9 (IQR 1,8) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (siehe Abbildung 8).

Tabelle 4: Deskription der Luftverschmutzungsdaten der SALIA-Kohorte

Luftverschmutzung	Median (IQR)	Quantile (25%, 75%)
NO ₂ [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	20.18 (6.35)	(18.62, 24.97)
NO _x [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	28.95 (14.21)	(25.23, 39.44)
PM _{2,5} [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	13.85 (1.76)	(13.04, 14.80)

PM ₁₀ [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	22.84 (1.79)	(22.01, 23.80)
PM _{coarse} [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	7.80 (1.38)	(7.40, 8.78)

NO₂: Stickstoffdioxid; NO_x: Stickstoffoxide; PM_{2.5}: particulate matter (PM) mit einem aerodynamischen Durchmesser von maximal 2.5 μm ; PM₁₀: PM mit einem aerodynamischen Durchmesser von maximal 10 μm ; PM_{coarse}: PM mit einem aerodynamischen Durchmesser von 2.5 bis 10 μm ; IQR: *interquartile range*, Interquartilabstand

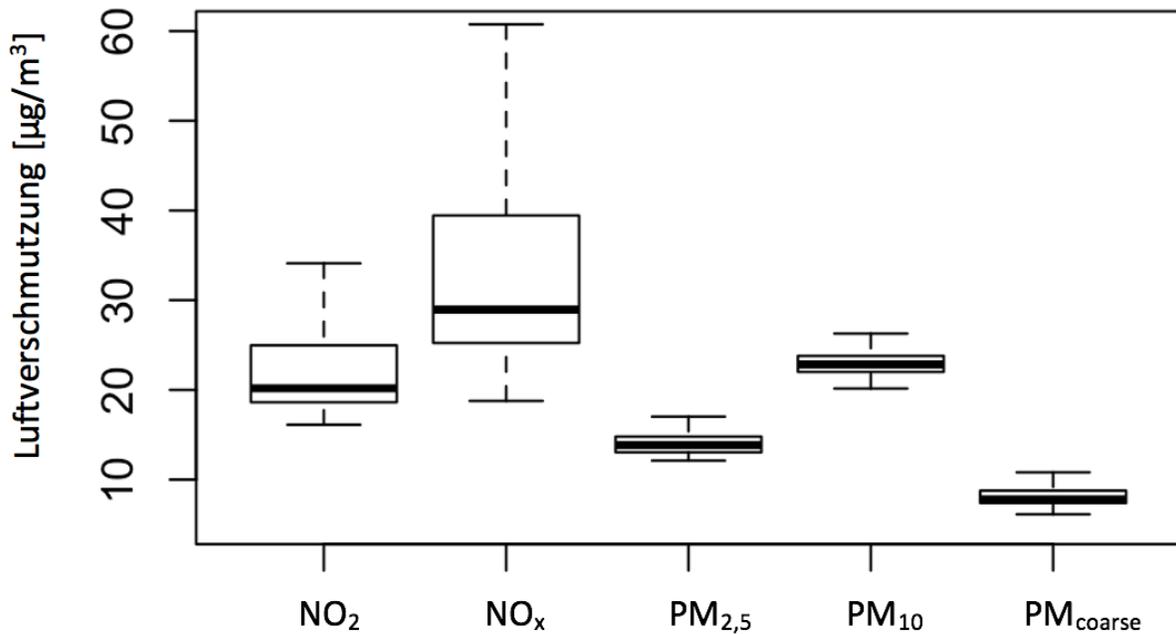


Abbildung 8: Darstellung der Luftverschmutzungsdaten für die SALIA-Kohorte

NO₂: Stickstoffdioxid; NO_x: Stickstoffoxide; PM_{2.5}: particulate matter (PM) mit einem maximalen aerodynamischen Durchmesser von 2.5 μm ; PM₁₀: PM mit einem aerodynamischen Durchmesser von maximal 10 μm ; PM_{coarse}: PM mit einem aerodynamischen Durchmesser von 2.5 bis 10 μm ;

3.4 Deskription der TEWL-Untersuchungsergebnisse

Um die Forschungsfrage, ob sich die Hautareale Stirn, Ellenbeuge und unterer Rücken hinsichtlich ihrer Hautbarriere unterscheiden beantworten zu können, wurde in diesen Arealen der TEWL-Wert bestimmt. Tabelle 5 zeigt die Deskription der TEWL-Messergebnisse. Angegeben wird der TEWL-

Messwert in $g \times m^{-2} \times h^{-1}$, die gemessene Lufttemperatur in °C sowie die gemessene Luftfeuchtigkeit in % in unmittelbarer Messumgebung.

Der durchschnittlich höchste TEWL-Wert mit $17,9 (\pm 8,2) g \times m^{-2} \times h^{-1}$ wurde an der Stirn gemessen. Es folgt die Ellenbeuge mit durchschnittlich $13,0 (\pm 8,6) g \times m^{-2} \times h^{-1}$. Der untere Rücken wies den niedrigsten TEWL-Wert auf. Dieser betrug im Mittel $11,4 (\pm 7,7) g \times m^{-2} \times h^{-1}$ (siehe Abbildung 8). Bei den Messungen ergaben sich durchschnittliche Lufttemperaturen zwischen $23,7 (\pm 1,6) ^\circ\text{C}$ und $26,4 (\pm 1,6) ^\circ\text{C}$ für die Areale Stirn, Ellenbeuge und den unteren Rücken. Die Luftfeuchtigkeit an diesen Hautarealen betrug im Mittel zwischen $42,1 (\pm 4,6) \%$ bis $50,7 (\pm 5,8) \%$ (siehe Tabelle 5, Abbildung 9).

Tabelle 5: TEWL-Messergebnisse für Stirn, Ellenbeuge und unteren Rücken mit Angabe der Lufttemperatur und -feuchtigkeit.

TEWL-Messergebnisse		N=224		
		Stirn	Ellenbeuge	Unterer Rücken
TEWL [$g \times m^{-2} \times h^{-1}$]	AM \pm SD	17.88 ± 8.16	12.96 ± 8.51	11.38 ± 7.72
Lufttemperatur [°C]	AM \pm SD	25.44 ± 1.49	23.68 ± 1.61	26.40 ± 1.55
Luftfeuchtigkeit [%]	AM \pm SD	46.08 ± 4.71	50.65 ± 5.81	42.10 ± 4.58

AM – Arithmetisches Mittel

SD – Standard Deviation (Standardabweichung)

TEWL – *transepidermal waterloss*, transepidermaler Wasserverlust

($g \times m^{-2} \times h^{-1}$) – Gramm Wasser pro Quadratmeter pro Stunde

3.5 Vergleich der TEWL-Ergebnisse für die Messareale Stirn, Ellenbeuge und unterer Rücken

Tabelle 6 zeigt den Vergleich der TEWL-Messergebnisse für die Hautareale Stirn, Ellenbeuge und den unteren Rücken. Ein Vergleich der TEWL-Messergebnisse aller Hautareale miteinander, zeigt signifikante Unterschiede. (siehe Abbildung 9).

Tabelle 6: Vergleich der TEWL-Messergebnisse der Hautareale Stirn, Ellenbeuge und unterer Rücken

		Stirn	Ellenbeuge
TEWL [$g \times m^{-2} \times h^{-1}$]	AM \pm SD	17.88 \pm 8.16	12.96 \pm 8.51
p-Wert†			0.010*
		Stirn	Unterer Rücken
TEWL [$g \times m^{-2} \times h^{-1}$]	AM \pm SD	17.88 \pm 8.16	11.38 \pm 7.72
p-Wert†			0.010*
		Unterer Rücken	Ellenbeuge
TEWL [$g \times m^{-2} \times h^{-1}$]	AM \pm SD	11.38 \pm 7.72	12.96 \pm 8.51
p-Wert†			0.017*

AM – Arithmetisches Mittel

SD – Standard Deviation (Standardabweichung)

TEWL – transepidermal waterloss, transepidermaler Wasserverlust

†unabhängiger t-Test

($g \times m^{-2} \times h^{-1}$) – Gramm Wasser pro Quadratmeter pro Stunde

* p < 0,05

** p < 0.01

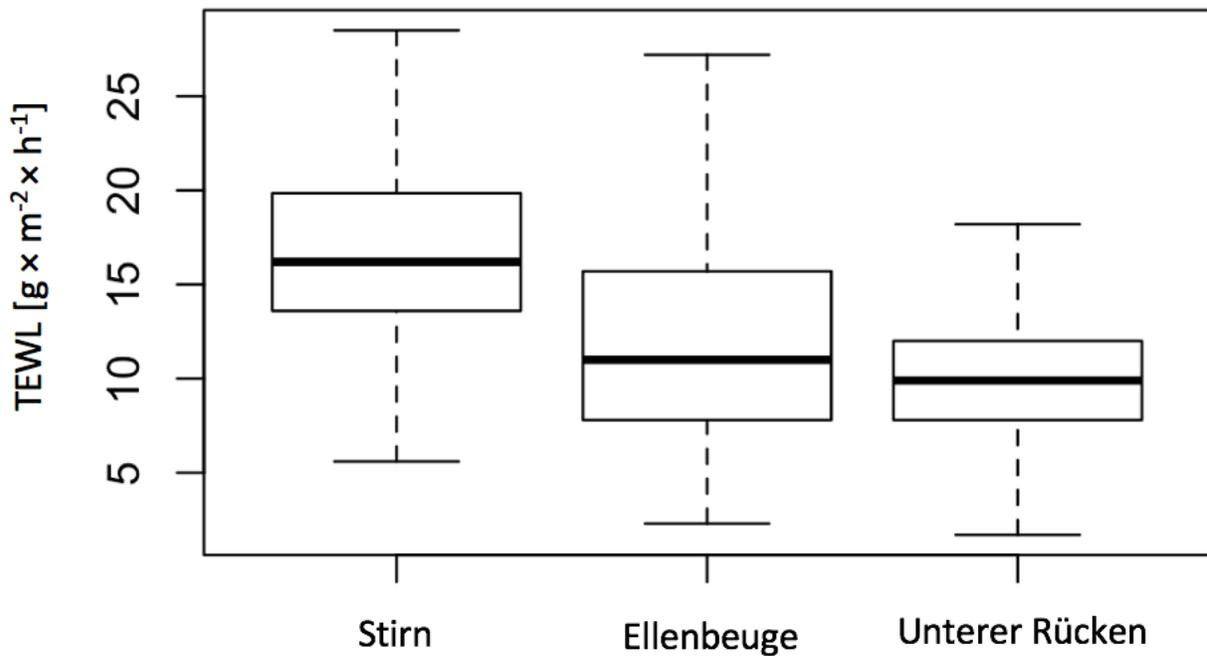


Abbildung 9: TEWL der drei Messbereiche Stirn, Ellenbeuge und unterer Rücken

($g \times m^{-2} \times h^{-1}$) – Gramm Wasser pro Quadratmeter pro Stunde

3.6 Assoziation zwischen TEWL und Luftverschmutzung

Tabellen 7-12 zeigen die Assoziation zwischen den TEWL-Werten für die Stirn, Ellenbeuge und den unteren Rücken und den Luftschadstoffwerten für NO_2 , NO_x , $PM_{2,5}$, PM_{10} und PM_{coarse} sowie den Einfluss der Kovariablen.

Tabelle 7 stellt die unadjustierte Assoziation zwischen dem Anstieg der Luftverschmutzungsparameter NO_2 , NO_x , $PM_{2,5}$, PM_{10} und PM_{coarse} um einen Interquartilabstand (IQR) und den TEWL-Werten für die Stirn, Ellenbeuge und den unteren Rücken dar. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Luftschadstoffen und der Hautbarrierefunktion gemessen anhand des TEWL-Wertes. Für $PM_{2,5}$ zeigt sich ein durchweg negativer Trend zu den drei gemessenen Arealen Stirn, Ellenbeuge und unterer Rücken. Steigt die Exposition gegenüber $PM_{2,5}$ um einen IQR, sinkt der TEWL-Wert. Für die anderen Luftschadstoffe zeigt sich kein eindeutiger Trend bezogen auf alle Areale.

Tabelle 7: Assoziation zwischen Luftschadstoffen und TEWL-Werten, nicht adjustiert

	NO ₂	NO _x	PM _{2,5}	PM ₁₀	PM _{coarse}
	β (95% KI)				
TEWL Stirn	-1.72 (-6.00, 2.56) p = 0.429	0.46 (-3.27, 4.18) p = 0.810	-1.20 (-5.07, 2.67) p = 0.542	-0.30 (-3.22, 2.62) p = 0.839	1.12 (-1.44, 3.69) p = 0.390
TEWL Ellenbeuge	1.20 (-3.25, 5.65) p = 0.596	-0.58 (-4.45, 3.30) p = 0.770	-1.73 (-5.76, 2.30) p = 0.398	0.06 (-2.98, 3.10) p = 0.971	-0.48 (-3.15, 2.19) p = 0.724
TEWL Unterer Rücken	0.14 (-3.87, 4.15) p = 0.945	-0.32 (-3.80, 3.17) p = 0.858	-0.21 (-3.84, 3.42) p = 0.909	-0.56 (-3.30, 2.18) p = 0.688	-0.63 (-3.04, 1.77) p = 0.605

NO₂: Stickstoffdioxid; NO_x: Stickstoffoxide; PM_{2,5}: particulate matter (PM) mit einem maximalen aerodynamischen Durchmesser von 2.5 μm ; PM₁₀: PM mit einem aerodynamischen Durchmesser von maximal 10 μm ; PM_{coarse}: PM mit einem aerodynamischen Durchmesser von 2.5 bis 10 μm ;

Die angegebenen β -Werte sind das Ergebnis der linearen Regression für die unadjustierte Assoziation zwischen dem Anstieg der Luftverschmutzung (NO₂ = 6.35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, NO_x = 14.21 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, PM_{2,5} = 1.76 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, PM₁₀ = 1.79 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, PM_{coarse} = 1.38 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) um einen Interquartilabstand (IQR) und TEWL der Stirn, Ellenbeuge und des unteren Rückens.

Tabelle 8 veranschaulicht die adjustierte Assoziation zwischen dem Anstieg der Luftverschmutzungsparameter NO₂, NO_x, PM_{2,5}, PM₁₀ und PM_{coarse} um einen Interquartilabstand und den TEWL-Werten für die Stirn, Ellenbeuge und den unteren Rücken. Adjustiert wurde bei diesem Modell nach Probandenalter, Bildungsstatus, Aktivrauchen, Passivrauchen und Leben in der Stadt/auf dem Land. Keiner der Ergebnisse für die Assoziation ist signifikant ausgefallen. Somit besteht keine Assoziation zwischen Luftschadstoffwerten und TEWL-Werten. Für PM_{2,5} zeigt sich ein stets negativer Zusammenhang zu den TEWL-Werten der Areale Stirn, Ellenbeuge und unterer Rücken. Das heißt steigt der TEWL um einen IQR, sinkt der TEWL-Wert. Für die anderen Luftschadstoffe zeigt sich kein eindeutiger Trend.

Tabelle 9 zeigt den Einfluss der Kovariablen Probandenalter, Bildungsstatus, Aktiv- und Passivrauchen sowie Leben in der Stadt oder auf dem Land auf die Hautbarrierefunktion (TEWL). Es zeigt sich eine signifikante Assoziation zwischen dem TEWL-Wert der Ellenbeuge sowie des unteren Rückens und dem Probandenalter. Das heißt, mit steigendem Probandenalter sinkt der TEWL-Wert der Ellenbeuge und des unteren Rückens. Der Bildungsstatus zeigt eine signifikante Assoziation mit dem TEWL-Wert der Ellenbeuge. Das heißt, mit steigendem Bildungsstatus sinkt der TEWL-Wert der Ellenbeuge.

Tabelle 8: Assoziation zwischen Luftschadstoffen und TEWL-Werten adjustiert nach Probandenalter, Bildungsstatus, Aktivrauchen und Passivrauchen

	NO ₂	NO _x	PM _{2,5}	PM ₁₀	PM _{coarse}
	β (95% KI)				
TEWL Stirn	-2.36 (-6.21, 1.48) p = 0.235	0.81 (-2.54, 4.17) p = 0.616	-0.45 (-4.12, 3.21) p = 0.818	-0.26 (-3.07, 2.54) p = 0.829	1.11 (-1.40, 3.63) p = 0.328
TEWL Ellenbeuge	0.39 (-3.98, 4.75) p = 0.998	-0.21 (-4.01, 3.59) p = 0.842	-1.63 (-5.92, 2.53) p = 0.400	1.68 (-1.50, 4.87) p = 0.239	-0.35 (-3.20, 2.50) p = 0.557
TEWL Unterer Rücken	-0.77 (-4.80, 3.26) p = 0.786	-0.15 (-3.66, 3.36) p = 0.978	-0.63 (-4.47, 3.21) p = 0.779	1.21 (-1.73, 4.15) p = 0.462	-1.32 (-3.95, 1.32) p = 0.416

NO₂: Stickstoffdioxid; NO_x: Stickstoffoxide; PM_{2.5}: particulate matter (PM) mit einem maximalen aerodynamischen Durchmesser von 2.5 µm; PM₁₀: PM mit einem aerodynamischen Durchmesser von maximal 10 µm; PM_{coarse}: PM mit einem aerodynamischen Durchmesser von 2.5 bis 10 µm;

Die angegebenen β -Werte sind das Ergebnis der linearen Regression für die Assoziation zwischen dem Anstieg der Luftverschmutzung (NO₂ = 6.35 µg/m³, NO_x = 14.21 µg/m³, PM_{2.5} = 1.76 µg/m³, PM₁₀ = 1.79 µg/m³, PM_{coarse} = 1.38 µg/m³) um einen Interquartilabstand (IQR) und TEWL der Stirn, Ellenbeuge und des unteren Rückens **adjustiert nach Probandenalter, Bildungsstatus, Aktivrauchen und Passivrauchen**

Tabelle 9: Fortsetzung von Tabelle 8, Einfluss der Kovariablen auf die TEWL-Werte

	Probandenalter	Bildungsstatus	Aktivrauchen	Passivrauchen
	β (95% KI)	β (95% KI)	β (95% KI)	β (95% KI)
TEWL Stirn	0.07 (-0.39, 0.53) p = 0.765	-0.59 (-1.85, 0.63) p = 0.339	-0.57 (-0.82, 1.97) p = 0.417	-0.63 (-1.90, 0.63) p = 0.324
TEWL Ellenbeuge	-0.53 (-1.06, -0.01) p = 0.046*	-1.50 (-2.88, -0.12) p = 0.032*	-0.75 (-2.33, 0.84) p = 0.353	0.13 (-1.30, 1.56) p = 0.858
TEWL Unterer Rücken	-0.74 (-1.22, -0.25) p = 0.003**	-1.23 (-2.50, 0.04) p = 0.059	0.05 (-1.41, 1.51) p = 0.951	-1.21 (-2.54, 0.11) p = 0.073

Die angegebenen β -Werte sind das Ergebnis der linearen Regression für die Assoziation zwischen dem Anstieg der Luftverschmutzung (NO₂ = 6.35 µg/m³, NO_x = 14.21 µg/m³, PM_{2.5} = 1.76 µg/m³, PM₁₀ = 1.79 µg/m³, PM_{coarse} = 1.38 µg/m³) um einen Interquartilabstand (IQR) und TEWL der Stirn, Ellenbeuge und des unteren Rückens **adjustiert nach Probandenalter, Bildungsstatus, Aktivrauchen und Passivrauchen**

*p < 0,05

** p < 0.01

Tabelle 10 veranschaulicht das volladjustierte Modell zur Assoziation zwischen dem Anstieg der Luftverschmutzungsparameter NO₂, NO_x, PM_{2,5}, PM₁₀ und PM_{coarse} um einen Interquartilabstand und den TEWL-Werten für die Stirn, Ellenbeuge und den unteren Rücken. Adjustiert wurde bei diesem Modell nach Probandenalter, Bildungsstatus, Aktivrauchen und Passivrauchen, Duschhäufigkeit, regelmäßiger Verwendung von Hautpflegemitteln für das Gesicht und den gesamten Körper, Kaffeeconsum und Trinkmenge. Für jedes Körperareal (Stirn, Ellenbeuge und unterer Rücken) zeigen sich positive und negative Assoziationen zu den Luftschadstoffanstiegen um einen Interquartilabstand ohne dabei signifikant zu sein.

Tabelle 11 und 12 zeigen den Einfluss der Co-Variablen Probandenalter, Bildungsstatus, Aktiv- und Passivrauchen, Duschhäufigkeit, Verwendung von Hautpflegemitteln für das Gesicht und Verwendung von Hautpflegemitteln im Bereich des ganzen Körpers auf die Hautbarrierefunktion (TEWL). Es zeigen sich Assoziationen zwischen dem TEWL des unteren Rückens mit dem Probandenalter, dem Bildungsstatus und der Duschhäufigkeit.

Tabelle 10: Assoziation zwischen Luftschadstoffen und TEWL-Werten volladjustiert

	NO ₂	NO _x	PM _{2,5}	PM ₁₀	PM _{coarse}
	β (95% KI)				
TEWL Stirn	-1.69 (-6.27, 2.88) p = 0.467	0.19 (-3.95, 4.33) p = 0.928	0.13 (-3.80, 4.05) p = 0.949	-0.07 (-3.10, 2.97) p = 0.965	0.29 (-2.65, 3.24) p = 0.845
TEWL Ellenbeuge	0.53 (-4.87, 5.93) p = 0.847	-0.82 (-5.71, 4.08) p = 0.742	-0.68 (-5.32, 3.95) p = 0.771	1.54 (-2.04, 5.12) p = 0.396	-0.60 (-4.08, 2.88) p = 0.733
TEWL Unterer Rücken	-0.43 (-5.11, 4.26) p = 0.858	-0.64 (-4.88, 3.60) p = 0.765	-0.85 (-4.87, 3.17) p = 0.667	0.47 (-2.63, 3.58) p = 0.763	0.62 (-2.39, 3.64) p = 0.684

NO₂: Stickstoffdioxid; NO_x: Stickstoffoxide; PM_{2,5}: particulate matter (PM) mit einem maximalen aerodynamischen Durchmesser von 2.5 µm; PM₁₀: PM mit einem aerodynamischen Durchmesser von maximal 10 µm; PM_{coarse}: PM mit einem aerodynamischen Durchmesser von 2.5 bis 10 µm;

Die angegebenen β -Werte sind das Ergebnis der linearen Regression für die Assoziation zwischen dem Anstieg der Luftverschmutzung (NO₂ = 6.35 µg/m³, NO_x = 14.21 µg/m³, PM_{2,5} = 1.76 µg/m³, PM₁₀ = 1.79 µg/m³, PM_{coarse} = 1.38 µg/m³) um einen Interquartilabstand (IQR) und TEWL der Stirn, Ellenbeuge und des unteren Rückens **adjustiert nach Probandenalter, Bildungsstatus, Aktivrauchen, Passivrauchen, Duschhäufigkeit, regelmäßiger Verwendung von Hautpflegemitteln für das Gesicht und für den gesamten Körper, Kaffeeconsum und Trinkmenge.**

Tabelle 11: Fortsetzung Tabelle 10, Einfluss der Kovariablen auf die TEWL-Werte

	Probandenalter	Bildungsstatus	Aktivrauchen	Passivrauchen
	β (95% KI)	β (95% KI)	β (95% KI)	β (95% KI)
TEWL	0.07	-0.69	0.62	-0.40
Stirn	(-0.41, 0.55) p = 0.772	(-2.02, 0.63) p = 0.301	(-0.82, 2.07) p = 0.395	(-1.71, 0.92) p = 0.554
TEWL	-0.44	-1.76	0.75	0.30
Ellenbeuge	(-0.01, 0.13) p = 0.129	(-3.32, -0.20) p = 0.027*	(-0.95, 2.46) p = 0.385	(-1.26, 1.85) p = 0.705
TEWL	-0.64	-1.65	-0.08	-1.04
Unterer Rücken	(-1.17, -0.18) p = 0.008**	(-3.00, -0.30) p = 0.017*	(-1.56, 1.40) p = 0.912	(-2.39, 0.31) p = 0.130

Die angegebenen β -Werte sind das Ergebnis der linearen Regression für die Assoziation zwischen dem Anstieg der Luftverschmutzung ($\text{NO}_2 = 6.35 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $\text{NO}_x = 14.21 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $\text{PM}_{2.5} = 1.76 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $\text{PM}_{10} = 1.79 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $\text{PM}_{\text{coarse}} = 1.38 \mu\text{g}/\text{m}^3$) um einen Interquartilabstand (IQR) und TEWL der Stirn, Ellenbeuge und des unteren Rückens **adjustiert nach Probandenalter, Bildungsstatus, Aktivrauchen, Passivrauchen, Duschhäufigkeit, regelmäßiger Verwendung von Hautpflegemitteln für das Gesicht und für den gesamten Körper, Kaffeekonsum und Trinkmenge.**

*p < 0,05

**p < 0.01

Tabelle 12: Fortsetzung Tabelle 11, Einfluss der Kovariablen auf die TEWL-Werte

	Duschverhalten	Hautpflege Gesicht	Hautpflege Körper	Kaffeekonsum	Trinkmenge
	β (95% KI)				
TEWL	-0.16	-1.82	1.33	-0.73	0.42
Stirn	(-1.82, 1.51) p = 0.854	(-6.91, 3.27) p = 0.481	(-2.63, 5.29) p = 0.507	(-3.00, 1.54) p = 0.527	(-2.03, 2.88) p = 0.735
TEWL	1.04 (-0.93,	0.37	-2.90	-0.52	-0.21
Ellenbeuge	3.01) p = 0.299	(-5.62, 6.38) p = 0.903	(-7.58, 1.77) p = 0.222	(-3.21, 2.16) p = 0.701	(-3.11, 2.69) p = 0.885
TEWL	1.71 (0.01,	-3.86	1.29	-0.96	-0.61
Unterer Rücken	3.42) p = 0.049*	(-9.07, 1.36) p = 0.146	(-2.76, 5.34) p = 0.531	(-3.28, 1.37) p = 0.418	(-3.13, 1.90) p = 0.631

Die angegebenen β -Werte sind das Ergebnis der linearen Regression für die Assoziation zwischen dem Anstieg der Luftverschmutzung ($\text{NO}_2 = 6.35 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $\text{NO}_x = 14.21 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $\text{PM}_{2.5} = 1.76 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $\text{PM}_{10} = 1.79 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $\text{PM}_{\text{coarse}} = 1.38 \mu\text{g}/\text{m}^3$) um einen Interquartilabstand (IQR) und TEWL der Stirn, Ellenbeuge und des unteren Rückens **adjustiert nach Probandenalter, Bildungsstatus, Aktivrauchen, Passivrauchen, Duschhäufigkeit, regelmäßiger Verwendung von Hautpflegemitteln für das Gesicht und für den gesamten Körper, Kaffeekonsum und Trinkmenge.**

* p < 0,05

**p < 0.01

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Das Ziel dieser Arbeit war es anhand der Daten der Folgeuntersuchung 2018/2019 der SALIA-Studie zu untersuchen, 1) ob physiologische Unterschiede in der Hautbarriere (im TEWL) der Stirn, der Ellenbeuge sowie des unteren Rückens bestehen, 2) ein Zusammenhang zwischen einer hohen Luftverschmutzung und einer gestörten Hautbarriere existiert und 2a) welcher Luftschadstoff/welche Luftschadstoffe für eine Störung der Hautbarriere ausschlaggebend ist/sind. Zudem sollte die Frage beantwortet werden, 2b) ob Unterschiede in der Schwere der Hautbarrierestörung je nach Expositionsgrad des Hautareals gegenüber Luftschadstoffen festzustellen sind. Weiterhin ging es darum zu klären, 3) welche weiteren möglichen Faktoren die Hautbarriere beeinflussen können (konkret: Duschhäufigkeit, Verwendung von Cremes/Lotionen im Bereich des Gesichtes und des ganzen Körpers, Rauchverhalten (aktiv und passiv), Kaffeekonsum und Trinkmenge). Dazu wurden Daten von 224 Probandinnen analysiert.

1) Für die Hautareale Stirn, Ellenbeuge und den unteren Rücken konnten signifikante Unterschiede in der Hautbarrierefunktion (den TEWL-Werten) festgestellt werden. Für die Stirn ergab sich dabei der höchste TEWL-Wert ($17,9 \pm 8,2$), gefolgt von der Ellenbeuge ($13,0 \pm 8,5$) und vom unteren Rücken ($11,4 \pm 7,7$).

2) Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen Luftverschmutzung und einer Störung der Hautbarriere gezeigt werden.

2a) Unter den untersuchten Luftschadstoffen konnte somit keiner als ursächlich für eine Hautbarrierestörung identifiziert werden.

2b) Aufgrund des fehlenden Zusammenhanges zwischen Luftverschmutzung und einer gestörten Hautbarriere konnte auch kein Zusammenhang zwischen Expositionsgrad und dem TEWL gefunden werden.

3) Als weitere Einflüsse auf die Hautbarriere konnten das Probandenalter, der Bildungsstatus und die Duschfrequenz identifiziert werden, während das Zigarettenrauchen (aktiv und passiv), Hautpflege, Kaffeekonsum und die tägliche Trinkmenge keinen Einfluss auf die Hautbarriere der Areale Stirn, Ellenbeuge und unterer Rücken besitzen.

4.2 Diskussion der Methodik

Grundlage dieser Arbeit ist die Folgeuntersuchung 2018/2019 der SALIA-Kohortenstudie, die im Jahr 1985 initiiert wurde und postmenopausale Frauen aus dem Ruhrgebiet und dem Referenzgebieten Borken und Dülmen untersucht. Der lange Beobachtungszeitraum und die Homogenität der Kohorte sind Stärken dieser Studie.

Die Haut unterscheidet sich bei Männern und Frauen unter anderem hinsichtlich des TEWL. Weitere Unterschiede existieren bezüglich der Hydratation, des Sebums, der Mikrozirkulation, Pigmentation, Dicke und des pH [134, 144-147]. Da die SALIA-Kohorte ausschließlich aus Frauen besteht, gelingt es in dieser Arbeit geschlechtsspezifische Unterschiede in den Charakteristika der Haut aufzuheben.

Bei der Studienkohorte handelt es sich um Frauen im Alter zwischen 70 und 90 Jahren, wodurch von einem vergleichbar langen Expositionszeitraum der Frauen gegenüber Umwelteinflüssen ausgegangen werden kann. Auch die Hauteigenschaften der Studienteilnehmerinnen sind durch das ähnlich weit fortgeschrittene Alter besser miteinander vergleichbar als die Hauteigenschaften von Frauen, deren Alter stark voneinander abweicht. Eine verminderte Funktion der Hautbarriere gehört zu den Hauptmerkmalen gealterter Haut [148]. Somit können starke Altersunterschiede in dieser Studie als Ursache von Unterschieden in der Funktion der Hautbarriere ausgeschlossen werden.

Einen weiteren Aspekt der Homogenität der Studienpopulation stellt die kaukasische Herkunft der Studienkohorte dar [149]. Studien in der Vergangenheit haben Hinweise dafür geliefert, dass es strukturelle als auch biophysische Unterschiede in der Haut verschiedener Ethnien geben könnte. So zeigte sich, dass die Haut verschiedener Ethnien Unterschiede im Aufbau des SC aber auch in Bezug auf den TEWL aufweist [150, 151]. Bezüglich der Hautbarriere konnte gezeigt werden, dass dunkel pigmentierte Haut eine resistenterere Hautbarriere aufweist sowie eine schnellere Regeneration nach *Tape-Stripping* als hellere Haut [60]. Weiterhin existieren Hinweise, dass die ethnische Herkunft eine Rolle bei der Hautalterung spielt. Aufgrund dessen sollten Ethnien-spezifische Charakteristiken hinsichtlich der Hautalterung beachtet werden [152, 153]. Folglich können in dieser Arbeit ethnische Unterschiede bezüglich Hautstruktur, Barrierefunktion und Hautalterung unbeachtet gelassen werden.

Während eines langen Beobachtungszeitraums ist das Ausscheiden von Studienteilnehmer/-innen oft unvermeidbar. Das Ausscheiden von Studienteilnehmer/-innen innerhalb eines Studienverlaufs wird als *Attrition Bias* bezeichnet [154]. Es ist anzunehmen, dass sich Studienteilnehmer/-innen, die eine Studie abbrechen, von Studienteilnehmern/-innen, die eine Teilnahme aufrechterhalten, unterscheiden [154]. Gründe, die zum Abbruch einer Studienteilnahme führen, können heterogen

sein. Bezogen auf die SALIA-Kohorte kann es in Anbetracht des höheren Alters der Studienteilnehmerinnen beispielsweise zum Studienabbruch kommen, weil der gesundheitliche Zustand der Studienteilnehmerinnen die weitere Mitwirkung nicht mehr erlaubt. Somit kann es zur Verzerrung der Ergebnisse durch die Teilnahme des „gesünderen“ Probandinnenanteils kommen, wodurch es ungewollt zu einer Selektion des Studienkollektivs kommt. Aufgrund dessen wird der *Attrition Bias* zu den *Selection Bias* gezählt [154].

Erstmals erfolgte im Rahmen der SALIA-Studie eine Messung der Hautbarrierefunktion mithilfe einer TEWL-Bestimmung. Messungen erfolgten mittels des GPSkin Barrier Pro®, eines standardisierten Instrumentes zur Beurteilung der Hautbarrierefunktion [137]. Das verwendete Messinstrument wurde für die Evaluation der Hautbarrierefunktion im klinischen als auch nicht-klinischen Setting validiert [137]. Im Vergleich zu den industriell häufig verwendeten Geräten „Biox AquaFlux AF 200®“ und „Courage-Khazaka Corneometer CM 825®“ zeigte GPSkin Barrier Pro® präzise sowie zuverlässige Messergebnisse [155]. Zu beachten ist, dass es je nach Gerät zu Abweichungen in den Werten für den TEWL kommen kann [51, 155]. Selbst bei der Verwendung mehrerer Messgeräte eines Gerätetyps kann es durch eine unterschiedliche Kalibrierung zur Verfälschung der Messergebnisse kommen [51]. In der vorliegenden Arbeit wurde bei allen Studienteilnehmerinnen ein Messinstrument des Gerätetyps GPSkin Barrier Pro® verwendet, sodass geräteabhängige Unterschiede sowie Unterschiede in der Kalibrierung nicht anzunehmen sind. Geltenden Empfehlungen nach, sollen geschlossene Messsysteme verwendet werden. Diese weisen eine kurze Messdauer (< zehn Sekunden) auf und verhindern zusätzlich durch ihren geschlossenen Aufbau Luftverwirbelungen [50, 51]. Beim dem verwendeten GPSkin Barrier Pro® handelt es sich um ein solches geschlossenes Kammersystem (siehe Kapitel 2.2.1 und 2.2.2).

Geltende praktische Empfehlungen konnten weitgehend eingehalten werden (siehe 2.2.3). Aus ökonomischen und organisatorischen Gründen war es nicht sinnvoll die TEWL-Messungen zu einer einheitlichen Tageszeit durchzuführen, wie es in der Literatur im Hinblick auf zirkadiane Einflussfaktoren empfohlen wird [49, 50]. Messungen fanden etwa zwischen 8.00 Uhr morgens und 17.00 Uhr nachmittags statt. Weiterhin war ein standardisiertes Setting im Rahmen der Folgeuntersuchung 2018/2019 nicht geboten, da ein nicht-klinisches häusliches Setting für die Untersuchungen gewählt worden ist. Das häusliche Setting wurde gewählt, um die Teilnahmebereitschaft der Studienteilnehmerinnen zu erhöhen. Faktoren, die die Studienteilnehmerinnen an einer Teilnahme am Untersuchungsprogramm hindern könnten, wie Immobilität und Betagtheit, konnten damit zum Teil entkräftet werden. Die für die TEWL-

Messungen empfohlene Luftfeuchtigkeit von 40-60% konnte trotz der häuslichen Umgebung eingehalten werden [50, 53]. Der Empfehlung alle Messungen innerhalb einer Jahreszeit durchzuführen, konnte aus organisatorischen Gründen nicht gefolgt werden [49, 50]. Gelungen ist es alle Messungen zwischen Oktober und März zu vollenden, sodass die Sommermonate, wie empfohlen [49], umgangen werden konnten. In den Innenräumen herrschte eine Temperatur von durchschnittlich 25,4 °C (SD \pm 1,5 °C), was etwa 3 °C über der empfohlenen Temperatur (22 °C) für TEWL-Messungen liegt [50, 53].

Studien zufolge können Duschen bzw. das Reinigen der Haut zu signifikanten Veränderungen der TEWL-Messergebnisse führen [72]. Es konnte gezeigt werden, dass bereits einmaliges Duschen vor der TEWL-Messung zu erhöhten TEWL-Werten führt [50, 72]. Aufgrund dessen gilt es die Messstelle am Untersuchungstag spätestens zwei Stunden vor der Messung zu waschen oder bestenfalls die Reinigung der Haut nach der Messung vorzunehmen [49, 51]. Im Rahmen der Folgeuntersuchung gab es bezüglich des Duschens/Waschens keine Vorgaben, die vorab an die Studienteilnehmerinnen übermittelt worden sind. Vor Beginn der Untersuchung wurde jedoch erfragt, wann die Studienteilnehmerinnen sich das letzte Mal gewaschen haben und wie oft dies in der Woche geschieht. Alle Angaben wurden schriftlich festgehalten. Ebenfalls kann das Auftragen von topischen Produkten, wie Cremes oder Lotionen, Ergebnisse der TEWL-Messung beeinflussen [51]. Topische Produkte führten in Studien zu niedrigeren TEWL-Werten [51, 156], also einer scheinbaren Verbesserung der Hautbarrierefunktion. Geraten wird deshalb einen Mindestabstand von mindestens zwölf Stunden zwischen dem Auftragen von topischen Produkten und einer TEWL-Messung einzuhalten [49]. Studienteilnehmerinnen wurden informiert, vor der Untersuchung keine topischen Produkte auf der Haut zu verwenden. Am Untersuchungstag wurde erfragt, ob sich die Studienteilnehmerinnen an diese Instruktion gehalten haben. Für den Fall, dass die Studienteilnehmerinnen von der Instruktion abgewichen sind, wurde dokumentiert welches Produkt an welcher Hautstelle verwendet worden ist.

Weitere Punkte in der Durchführung der Messungen, die nicht vollständig nach geltenden Empfehlungen umgesetzt werden konnten, war das Messen der Hauttemperatur und das Verhindern der Okklusion durch Kleidung [50]. Es gilt, Hautareale, die zur Messung dienen sollen, für etwa 10 Minuten vor der Messung der Umgebung zu exponieren, um okklusives Schwitzen zu vermeiden und Messergebnisse dadurch nicht zu verzerren [139]. In dieser Arbeit konnte diese Empfehlung bei den Hautarealen Stirn und Ellenbeuge eingehalten werden. Der untere Rücken wurde aus Rücksicht auf die Privat- und Intimsphäre der Studienteilnehmerinnen erst kurz vor der Messung von Kleidung befreit, sodass Okklusionsschwitzen in diesem Hautareal nicht ausgeschlossen werden kann. Um Messungen so kurz wie möglich zu halten und damit eine Okklusion durch die Messung selbst zu verhindern, sollen aufgrund der kurzen Messzeit (< zehn

Sekunden) geschlossene Messsysteme verwendet werden [50]. Durch die Verwendung des Messgerätes GPSkin Barrier Pro® mit einem geschlossenen Aufbau konnte eine kurze Messzeit von maximal zehn Sekunden erreicht werden. Weitere Empfehlungen existieren bezüglich der Ausrichtung des Messgerätes im Raum. So sollen Messungen in der Horizontalen erfolgen, insbesondere bei offenen Messsystemen [46, 50]. Messungen in der Ellenbeuge wurden in der Horizontalen und Messungen an der Stirn und am unteren Rücken in der Vertikalen vorgenommen. Eine Messung in der Horizontalen an der Stirn und am unteren Rücken setzen eine Liegemöglichkeit voraus. Die Organisation einer Liegemöglichkeit in jedem Haushalt der Studienteilnehmerin war in der Praxis nicht umsetzbar. Da es sich beim GPSkin Barrier Pro® um ein geschlossenes System handelt und diese Empfehlung vornehmlich für offene Messsysteme gilt, kann dennoch von einer korrekten Umsetzung der TEWL-Messung ausgegangen werden. Weiterhin sollen pro anatomische Region drei Messung durchgeführt werden, deren Ergebnisse zu einem gemittelt werden sollen [51]. Gemessen wurde an acht bzw. neun anatomischen Regionen [Stirn, Wangenknochen, unterhalb des Kieferknochens (submandibulär), unterer Rücken, Dekolleté, Handgelenk (innen/volar), Ellenbeuge, Hand (außen/dorsal) und, falls vorhanden, neben einer Ekzemstelle], von denen drei für diese Arbeit von Relevanz sind (Stirn, Ellenbeuge und unterer Rücken). Drei Messungen pro anatomische Region würden 24 bzw. 27 TEWL-Messungen ergeben. Um die Dauer einer Untersuchung so kurz und somit so wenig belastend für die Studienteilnehmerinnen wie möglich zu machen, wurde auf mehrmalige Messungen pro anatomische Region verzichtet. Daneben wird angeraten Messungen von derselben Person durchführen zu lassen, um Diskrepanzen in der praktischen Umsetzung der Messungen zu verhindern [50]. Aufgrund der Kohortengröße (N=224) gestaltete es sich ungünstig, alle Messung von nur einer Person durchführen zu lassen. Die Messungen wurden nach Unterweisung zur praktischen Umsetzung von verschiedenen Personen durchgeführt, was nach jeder Messung dokumentiert worden ist.

Alle Studienteilnehmerinnen waren mit der Durchführung der TEWL-Messung einverstanden. In vier Fällen konnten Messdaten aufgrund einer fehlenden Internetverbindung nicht vom Messgerät auf das Smartphone übertragen werden, sodass sich in diesen Fällen fehlende Werte ergeben. In die Analyse dieser Arbeit einbezogen wurden alle Studienteilnehmerinnen, für die TEWL-Messwerte aufgezeichnet werden konnten. Um die Größe der Kohorte nicht zu reduzieren, wurden dabei auch die Studienteilnehmerinnen eingeschlossen, die sich nicht an die zuvor mitgeteilten Instruktionen bezüglich der TEWL-Messung gehalten haben. In diesen Fällen muss von einer Verzerrung der TEWL-Messergebnisse ausgegangen werden.

Eine Stärke dieser Untersuchung war die Möglichkeit die Luftschadstoffparameter für jede Studienteilnehmerin anhand von GPS-Koordinaten ihrer Wohnadresse zu bestimmen. Ebenfalls ist die Größe der Stichprobe im Vergleich zu anderen Studien, die sich bisher mit dem TEWL auseinandersetzten, sehr groß und besitzt somit eine hohe statistische Power [157]. Eine weitere Stärke dieser Untersuchung ist die Tatsache, dass es sich um eine epidemiologische Studie handelt. In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Folgeuntersuchung wurden Luftschadstoffe in der Umgebungsluft gemessen und TEWL-Messungen an menschlicher Haut in vivo vorgenommen. Andere Studien, die den Einfluss von Luftschadstoffparametern auf die Hautbarriere untersuchten, waren oft experimenteller Art und basierten unter anderem auf dem topischen Auftragen von Ruß und PM auf die Haut von Mäusen oftmals gefolgt von TEWL-Messungen [21, 131]. Wieder andere Studien setzten ihre Probanden einem einzigen Luftschadstoff (NO₂) in geschlossenen Räumen aus und nahmen nach wenigen Stunden TEWL-Messungen vor [125]. Eine andere Studie führte in vitro Untersuchungen an humanen Keratinozyten mit PM durch und schloss indirekt auf einen Zusammenhang zwischen PM und einer Hautbarrierestörung [22]. Somit wurden keine Gemische an Luftschadstoffen untersucht, sondern oft nur einzelne Luftschadstoffe. Die in dieser Arbeit betrachtete Luftzusammensetzung beinhaltete Gemische von Luftschadstoffen, wie sie in der Realität vorkommen.

Limitierend ist die Tatsache, dass die Luftverschmutzungsdaten aus dem Jahr 2011-2012 stammen und die TEWL-Messungen während der Folgeuntersuchung der Jahre 2018/2019 stattfanden. Es ist somit nicht auszuschließen, es zu einer Änderung in der Exposition gegenüber Luftschadstoffen in dieser Periode gekommen ist.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Hautareale Stirn, Ellenbeuge, unterer Rücken und Hautbarriere

Eine Fragestellung dieser Arbeit lautet, ob sich die Hautareale Stirn, Ellenbeuge und der untere Rücken hinsichtlich ihrer Hautbarriere voneinander unterscheiden. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass physiologische Unterschiede in der Hautbarriere der genannten Hautareale bestehen.

Ergebnis der vorliegenden Arbeit war, dass signifikante Unterschiede in den TEWL-Werten zwischen den drei Hautarealen existieren. Dabei zeigte sich der höchste TEWL-Wert im Bereich der Stirn, etwas geringer fiel er im Bereich der Ellenbeuge aus und den niedrigsten TEWL-Wert wies der untere Rücken auf. Es ist bereits bekannt, dass der TEWL sich an verschiedenen Bereichen des Körpers eines Individuums signifikant unterscheiden kann [48]. Hoch ist der TEWL im Bereich der Handinnenflächen, Fußsohlen, in der Axilla und der Stirn. Niedrig fällt er an der Wade und am Unterarm aus. Der hohe TEWL im Bereich der Handinnenflächen und Fußsohlen hängt mit dem niedrigen Gehalt an Talgdrüsen in diesen Bereichen zusammen [158]. Weitere Gründe für Unterschiede im TEWL innerhalb verschiedener Körperbereiche beruhen unter anderem auf Unterschieden in der Schweißdrüsenaktivität, Mikrovaskularisation sowie Korneozytengröße [48, 159]. Eine andere Ursache für die unterschiedlichen TEWL-Werte innerhalb der drei gemessenen Hautareale kann in der Hautpflegeroutine der Studienteilnehmerinnen liegen. So schädigen Detergenzien während der Hautreinigung die Hautbarriere während Emollentien die Haut okkludieren und den TEWL somit reduzieren können [67]. Zwar wurden vor der Untersuchung Instruktionen nach geltenden internationalen Empfehlungen zur TEWL-Messung (2.2.3) bezüglich der Hautreinigung und der Anwendung von Cremes gegeben, dennoch kann nicht mit absoluter Sicherheit davon ausgegangen werden, dass sich die Studienteilnehmerinnen wirklich an diese gehalten haben.

Aus einer Metaanalyse verschiedener Studien, die den TEWL an mehreren Hautarealen gesunder Probanden gemessen haben, finden sich ähnliche Tendenzen wie in der vorliegenden Arbeit [157]. Für den Vergleich der TEWL-Ergebnisse wichtig, die für die Messung ausgewählten Hautareale genau zu beschreiben, da schon geringe Abweichungen in der anatomischen Lokalisation zu Unterschieden im TEWL führen können [50, 51]. Bisherige Studien unterteilen die Stirn in bis zu zehn Zonen. Beispielsweise lauten die Lokalisationen „Stirn links“, „Stirn rechts“, „Stirn Mitte“, wobei jeder dieser Bereiche erneut in „Stirn links unten“ und „Stirn links oben“ usw. unterteilt werden kann. Der untere Rücken erhält in den Metaanalysen die Bezeichnungen „unterer Rücken

rechts“, „unterer Rücken links“ sowie „Sakrum“ [157]. Um zwischen den TEWL-Messwerten der anatomischen Regionen dieser Arbeit und den anatomischen Regionen bisheriger Studien vergleichen zu können, ist es essentiell die Lokalisationen in etwa deckungsgleich zu halten [50, 51]. Zum Vergleich der TEWL-Ergebnisse dieser Arbeit für die Stirn werden die TEWL-Ergebnisse anderer Studien mit der Bezeichnung „Stirn mittig“ herangezogen, da in der Folgeuntersuchung 2018/19 die TEWL-Messposition in der Mitte der Stirn zu finden war. Die in dieser Arbeit zugrunde liegende anatomische Region der Ellenbeuge wird verglichen mit der anatomischen Region anderer Studien, die die Bezeichnung „Ellenbeuge ventral“ erhalten hat. Für die Lokalisation unterer Rücken findet sich in anderen Studien keine vergleichbare Lokalisation. Zur Auswahl stehen „unterer Rücken links“, „unterer Rücken rechts“ sowie „Sakrum“ [157]. Messungen, die dieser Arbeit zugrunde liegen, fanden im Bereich des mittleren unteren Rückens, im Bereich der Lendenwirbelsäule, statt. Die Region des Sakrums liegt demnach weiter kaudal (unten), im Bereich der Sakralwirbelsäule. Vergleiche der TEWL-Werte des unteren Rückens sind somit nur bedingt aussagekräftig.

Ein Vergleich der gepoolten Daten aus verschiedenen Studien für die anatomischen Regionen „Stirn mittig“ und „Ellenbeuge ventral“ zeigen eine ähnliche Tendenz zu den in dieser Arbeit gefundenen Ergebnissen für die Stirn und die Ellenbeuge [157]. Wie auch in dieser Arbeit liegen die TEWL-Werte der anatomischen Region „Stirn mittig“ im Mittel in einem höheren Bereich als die TEWL-Werte der Region „Ellenbeuge ventral“ [157]. Eine Begründung hierfür kann die in einer Untersuchung gefundene Erkenntnis sein, dass die Korneozyten im Bereich des Gesichts kleiner sind als im Bereich des Unterarms. Des Weiteren befinden sich in der Haut des Gesichts weniger Zellreihen als in der Haut des Unterarms [160]. Kleinere Korneozyten und eine verminderte Anzahl an Zellschichten sind mit einem erhöhtem TEWL verbunden [161].

Andere Studien haben zudem weitere Zonen der Stirn bezüglich des TEWL-Wertes untersucht. Unter anderem wurden dabei die weiter seitlich gelegenen Areale „Stirn links“ und „Stirn rechts“ beschrieben. Es zeigte sich, dass die TEWL-Werte der Stirn von der Mitte nach lateral (zu den Seiten) abnehmen. Gründe hierfür sind weitestgehend unbekannt [157]. Vergleicht man die in dieser Arbeit zugrunde liegenden TEWL-Messwerte für den unteren Rücken mit den TEWL-Ergebnissen anderer Studien der anatomischen Lokalisation „Sakrum“, zeigen sich ähnliche Werte. Der mittlere TEWL-Messwert für den unteren Rücken dieser Arbeit lag bei $11,4 [g \times m^{-2} \times h^{-1}]$ und bei $12,7 [g \times m^{-2} \times h^{-1}]$ für die Lokalisation „Sakrum“ [157].

Im Vergleich der Regionen „unterer Rücken rechts“ und „unterer Rücken links“ anderer Studien mit der Region des unteren (mittleren) Rückens dieser Arbeit zeigen sich Unterschiede. Beide weiter lateral liegenden Areale „unterer Rücken rechts“ und „unterer Rücken links“ weisen einen niedrigeren mittleren TEWL-Wert auf als der in dieser Arbeit vorliegende TEWL-Wert für den

unteren (mittleren) Rücken. Für die Region „unterer Rücken rechts“ konnte ein mittlerer TEWL-Wert von $5.6 [g \times m^{-2} \times h^{-1}]$ bestimmt werden, während die Region „unterer Rücken links“ einen etwas höheren mittleren TEWL-Wert von $8.2 [g \times m^{-2} \times h^{-1}]$ aufweist. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der TEWL nicht nur an der Stirn, sondern auch im Bereich des Rückens nach lateral abzunehmen scheint.

Durch die vielen Einflussfaktoren auf den TEWL, Unterschiede in TEWL-Messgeräten und Studiendesigns fehlt es an einem Konsens bezüglich TEWL-Referenzwerten für gesunde oder erkrankte Haut [50, 51]. Selbst gesunde Haut weist durch bekannte und unbekannte Einflussfaktoren und intraindividuelle Unterschiede eine große Heterogenität in TEWL-Messwerten auf.

Unzureichende Berichterstattung über Vorgehensweisen erschweren den Vergleich zwischen verschiedenen Studien und führen oft dazu, dass ganze Studien in Vergleichen ausgeschlossen werden müssen [157]. Alles in einem macht dies die Interpretation der Messwerte schwierig und das Verständnis der klinischen Relevanz herausfordernd [157].

Bisher konnte in keiner wissenschaftlichen Studie vollständig geklärt werden, weshalb sich TEWL-Werte in verschiedenen Arealen eines Individuums unterscheiden. Es existieren Hinweise, dass physiologische Unterschiede im Aufbau der Haut dafür verantwortlich sein können. Es konnte gezeigt werden, dass sich der Aufbau der Gesichtshaut vom Aufbau der Haut an anderen Regionen, wie den Akren, unterscheidet [157, 160]. Weiterhin können erhöhte TEWL-Werte auf eine Hautbarrierestörung hindeuten [52]

Zukünftige Studien sollten deshalb ein standardisiertes Vorgehen bei der TEWL-Messung und Dokumentation der Daten beinhalten. Zu einer Verbesserung der Vergleichbarkeit von Studien, die TEWL-Messungen beinhalten, tragen internationale Empfehlungen, wie die von Rogiers et al. oder du Plessis et al., bei [50, 51]. Gegenwärtig ist der Vergleich von TEWL-Messwerten an anatomischen Regionen schwierig. Ohne eine exakte Beschreibung der Messstelle ist zudem eine Reproduzierbarkeit der Studienbedingungen nicht gegeben. Hierfür könnte die Oberflächenanatomie mit zentimetergenauen Angaben zur Messstelle hilfreich sein. Um den Zusammenhang zum mikroskopischen Aufbau der Haut und TEWL-Werten weiter aufzuklären, könnten zukünftige Studien neben TEWL-Messungen auch Hautbiopsien beinhalten. Dazu sollte zunächst der TEWL einer bestimmten Hautstelle bestimmt und dann eine Hautbiopsie dieser vorgenommen werden.

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Folgeuntersuchung wurden die TEWL-Messungen an augenscheinlich gesunder Haut durchgeführt. Auch andere Studien geben an hautgesunde

Probanden/innen in ihren Untersuchungen eingeschlossen zu haben [157]. Es ist jedoch weder in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Folgeuntersuchung noch in anderen Studien zuvor definiert worden, welche Zustände der Haut damit eingeschlossen und welche davon ausgeschlossen werden. Auch ist es unbekannt, ob die teilnehmenden Probanden/innen an einer dermatologischen Erkrankung in der Vergangenheit litten, die möglicherweise einen langfristigen Einfluss auf die Hautbarrierefunktion haben könnte [157]. Aus diesem Grund wäre es sinnvoll, Hautzustände zum Zeitpunkt der Messung genau zu beschreiben („Sieht die Haut dehydriert aus?“) und zu dokumentieren, um gegebenenfalls erkrankte Haut zu erkennen und durch die Dokumentation sicher zu stellen, dass ähnliche Hautzustände bei allen Studienteilnehmer/innen bestanden. Ebenfalls sollte die dermatologische Vorgeschichte der teilnehmenden Probanden/innen erfragt und dokumentiert werden.

Die Hypothese, dass physiologische Unterschiede in der Hautbarrierefunktion der Hautareale Stirn, Ellenbeuge und des unteren Rückens bestehen, kann mit den bisherigen Erkenntnissen weder eindeutig verifiziert noch widerlegt werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit untermauern die bisherige Beobachtung, dass sich der TEWL an verschiedenen anatomischen Lokalisationen signifikant unterscheidet [157]. Gründe hierfür können physiologisch sein und beziehen sich dann auf Unterschiede im Aufbau der Haut [160, 161]. Ebenso können erhöhte TEWL-Werte mit einer Funktionsstörung der Hautbarriere assoziiert sein und somit für pathologische Zustände der Haut sprechen [52]. Die Problematik besteht also darin, höhere TEWL-Werte richtig zu deuten. Ebenso können beide Ursachen für erhöhte TEWL-Werte parallel vorliegen. Zum Beispiel kann ein erhöhter TEWL-Wert in einem Hautareal, das typischerweise höhere TEWL-Werte aufweist, eine Hautbarrierestörung kaschieren.

Akdeniz et al. haben mittels ihrer Metaanalyse versucht TEWL-Referenzwerte für 86 anatomische Areale zu bestimmen [157]. Diese TEWL-Referenzwerte können als Richtwerte hilfreich sein, insbesondere um erstmalig bestimmte TEWL-Werte beurteilen zu können. Es gilt TEWL-Werte für jede Person individuell zu betrachten und sie nicht als absolute Werte, sondern als relative Veränderungen über die Zeit oder zwischen Anwendungen anzusehen [51, 52]. Um in Zukunft Aussagen über die Gründe für unterschiedliche TEWL-Werte in verschiedenen Hautarealen treffen zu können, sind weitere Untersuchungen, die beispielsweise auch Hautbiopsien beinhalten, nötig.

4.3.2 Luftverschmutzung und Hautbarriere

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen einer hohen Luftverschmutzung und einer gestörten Hautbarriere besteht. Angenommen wurde, dass eine hohe Exposition gegenüber Luftverschmutzung eher zu einer messbar gestörten Hautbarriere führt. Dazu wurden Luftverschmutzungsdaten der Wohnadressen der Studienteilnehmerinnen analysiert und mit den TEWL-Messergebnissen, die die Hautbarrierefunktion widerspiegeln, gegenübergestellt. Zur Analyse herangezogen wurden die Luftschadstoffparameter NO_x , NO_2 , $\text{PM}_{2,5}$, PM_{10} und $\text{PM}_{\text{coarse}}$.

In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und einer Störung der Hautbarriere festgestellt werden. Im Gegensatz dazu konnten bisherige experimentelle Studien einen Einfluss von Luftschadstoffen auf die Hautbarriere zeigen [21, 22, 125, 130, 131]. Ein Grund, weshalb diese Arbeit im Gegensatz zu anderen Studien keinen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Luftverschmutzung und einer gestörten Hautbarriere gefunden hat, kann die Tatsache sein, dass sich epidemiologische Studien gegebenenfalls nicht zum Manifestieren dieses Zusammenhanges eignen. Auffallend ist, dass bisher vor allem experimentelle Studien diesen Zusammenhang zeigen konnten [21, 22, 125, 130]. Einer der Vorteile experimenteller Studiendesigns gegenüber epidemiologischen ist, dass experimentelle Studien den Zeitpunkt der Exposition gegenüber dem Luftschadstoff/den Luftschadstoffen kennen und die Zeit zwischen Exposition und Untersuchung der Haut (TEWL-Messung) festlegen können. Wann genau jede einzelne Studienteilnehmerin der SALIA-Kohorte einer Exposition gegenüber Luftverschmutzung ausgesetzt war, konnte in dieser Arbeit nicht bestimmt werden. Demnach kann es sein, dass die TEWL-Messungen der Folgeuntersuchung 2018/2019 für die einen Studienteilnehmerinnen zu früh und für die anderen Studienteilnehmerinnen zu spät erfolgten. Auch ist in der Literatur nicht beschrieben, zu welchem Zeitpunkt nach einer Exposition gegenüber Luftverschmutzung TEWL-Messungen bestenfalls erfolgen sollen.

Ein weiterer Vorteil experimenteller Studien, die den Einfluss von Luftverschmutzung auf die Hautbarriere untersuchen, ist die genaue Kenntnis über die Expositionsdauer. Piao et al. exponierten die Haut 24 Stunden lang gegenüber $\text{PM}_{2,5}$, Eberlein-König et al. exponierten ihre Probanden gezielt über vier Stunden gegenüber NO_2 [125, 130]. In epidemiologischen Studien kann nicht davon ausgegangen werden, dass Studienteilnehmer/innen kurz vor der TEWL-Messung (Bestimmung der Hautbarrierefunktion) stundenlang Luftschadstoffen ausgesetzt waren. Zudem ist neben der Dauer auch die Dosis der Exposition in experimentellen Studien genau wählbar und oft höher als in Realität (also als in epidemiologischen Studien). Eberlein-König et al.

setzten ihre Probanden gegenüber 0,023 bis 0,030 ppm (*parts per million*) NO₂ aus [125]. Dies entspricht 126,7 µg/m³ NO₂. Das arithmetische Mittel der NO₂-Werte, das für die SALIA-Kohorte bestimmt worden ist, liegt bei 22,8 µg/m³. Somit liegt die Dosis der Exposition im Falle von NO₂ dieser Untersuchung weit unter der Dosis der experimentellen Studie von Eberlein-König.

Bezüglich der Dauer der Exposition muss bedacht werden, dass Menschen die meiste Zeit (>80%) in geschlossenen Räumen verbringen [162]. Gerade bei älteren, betagten Menschen muss davon ausgegangen werden, dass sie (noch) mehr Zeit innerhalb des Hauses verbringen. Demzufolge könnte es sein, dass Luftverschmutzungsdaten von Innenräumen geeignetere Daten für die SALIA-Population darstellen als die Verschmutzungsdaten der Außenluft. Tatsächlich ist das Interesse zur Luftverschmutzung von Innenräumen in den letzten Jahrzehnten gestiegen [162]. Es gibt Hinweise, dass die Luftqualität in Innenräumen stark von der Qualität der Außenluft abhängt. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Luftqualität in Innenräumen unter gewissen Bedingungen schlechter sein kann als die Qualität der Außenluft [162, 163].

Ein weiterer Aspekt, der dazu geführt haben könnte, dass diese Arbeit im Gegensatz zu bisherigen Studien [22, 125, 130, 131] keinen Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und einer gestörten Hautbarriere gezeigt hat, kann der Unterschied in der Altersgruppe der Probanden sein. In der experimentellen Studie von Eberlein-König et al. waren die Probanden, die kurzzeitig Luftverschmutzung ausgesetzt worden sind, im Mittel (Median) unter 40 Jahre alt [125]. Das mittlere (arithmetisches Mittel) Alter der SALIA-Kohorte beträgt über 70 Jahre. Studien konnten zeigen, dass gealterte Haut einen niedrigeren TEWL-Wert aufweisen kann [157]. Dies kann mit einer Verlangsamung der Zellproliferation, die zu vergrößerten Korneozyten führt, begründet werden. Zudem sind Veränderungen interzellulärer Lipide beschrieben worden [157]. Es ist bekannt, dass der TEWL unter anderem von der Korneozytengröße abhängig ist [161]. Somit könnte das Alter der Studienteilnehmerinnen dieser Untersuchung dazu beigetragen haben, dass insgesamt niedrigere TEWL-Werte gemessen wurden als in anderen vergleichbaren experimentellen Studien mit deutlich jüngeren Probanden [125, 131, 164].

Die Frage, welcher Luftschadstoff/welche Luftschadstoffe für eine Störung der Hautbarriere ausschlaggebend ist/sind, lässt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit somit nicht beantworten. Für keinen der Luftschadstoffe konnte eine signifikante Assoziation mit dem TEWL gezeigt werden.

Die Hypothese, dass vor allem PM gegenüber Stickstoffoxiden für eine durch Luftschadstoffe hervorgerufene Hautbarrierestörung ausschlaggebend sind, kann verworfen werden.

Weiterhin sollte mithilfe der TEWL-Messungen während der Folgeuntersuchung 2018/2019 im Rahmen der SALIA-Studie geklärt werden, ob und welche Unterschiede in der Schwere der

Hautbarrierestörung je nach Expositionsgrad des Hautareals gegenüber Luftverschmutzung existieren. Um verschiedene Expositionsgrade darzustellen wurden die Hautareale Stirn, Ellenbeuge und der untere Rücken ausgewählt.

Diese Hautareale repräsentieren die Kategorien „stark exponiert“ (Stirn), „mäßig exponiert“ (Ellenbeuge) und „nicht exponiert“ (unterer Rücken) [132]. Es wurde die Hypothese aufgestellt, Hautareale, wie die Stirn, die gegenüber Luftschadstoffen besonders stark exponiert sind, eine schwerere Hautbarrierestörung aufweisen als Hautareale, wie der untere Rücken, die gegenüber Luftschadstoffen weniger ausgesetzt sind. Demzufolge würden die TEWL-Werte mit steigendem Expositionsgrad ebenfalls steigen. Die Untersuchungen, die dieser Arbeit zugrunde liegen, konnten (jedoch) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und einer Hautbarrierestörung zeigen. Auch diese Hypothese muss somit verworfen werden. Nichtsdestotrotz konnten signifikante Unterschiede in den TEWL-Werten für die drei Hautareale festgestellt werden. Dabei zeigte sich für die stark exponierte Stirn der höchste TEWL-Wert, gefolgt von dem TEWL-Wert für die mäßig exponierte Ellenbeuge und dem nicht exponierten Rücken. Diese Beobachtung ist jedoch wahrscheinlich auf physiologische Unterschiede im Aufbau der Haut zurückzuführen (siehe 4.3.1).

Zusammenfassend konnte diese Arbeit keinen Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und einer Hautbarrierestörung zeigen. Folglich konnten die dazugehörigen Hypothesen verworfen werden (siehe 1.11). Im Vergleich dazu kamen bisherige, vor allem experimentelle, Studien zum Schluss, dass Luftverschmutzung einen Einfluss auf die Hautbarriere und ihre Funktion haben kann [21, 22, 125, 131]. Es sind weitere epidemiologische Studien notwendig, um die Ergebnisse bisheriger experimenteller Studien zu validieren. Wichtig wäre dies, um den Einfluss einer realistischen Expositions dosis und -dauer auf die Hautbarriere, wie sie im Alltag vorkommen, zu erforschen. Bei der Auswahl der Studiengebiete sollte darauf geachtet werden, Regionen mit ausreichend starker Luftschadstoffbelastung als Referenzgebiete miteinzubeziehen.

Des Weiteren sollten zukünftige Studien den Aspekt der Innen- und Außenluftverschmutzung berücksichtigen. Wenn Effekte der Außenluft auf die menschliche Gesundheit untersucht werden sollen, sollten Probanden ausgewählt werden, die sich mehrheitlich außerhalb geschlossener Räume aufhalten. Halten sich Probanden mehrheitlich in Innenräumen auf, so sollten Luftverschmutzungsdaten an den Aufenthalt in Innenräumen angepasst werden. Dazu können Modelle, mithilfe derer die Luftverschmutzung von Innenräumen geschätzt werden kann, verwendet werden [163, 165].

4.3.3 Einfluss der Kovariablen auf die TEWL-Werte (Hautbarriere)

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, welche weiteren Einflussfaktoren die Hautbarriere beeinflussen können. Folgende zwei Hypothesen wurden aufgestellt: „Häufiges Duschen sowie Rauchen (aktiv) beeinflussen die Hautbarriere negativ“ und „Regelmäßige Verwendung von Creme/Lotion, eine hohe Trinkmenge, regelmäßiger Kaffeekonsum und selteneres Duschen beeinflussen die Hautbarriere positiv“.

Probandenalter

Für die Kovariable „Probandenalter“ zeigten sich im Rahmen dieser Arbeit signifikante Assoziationen mit den TEWL-Werten für die Ellenbeuge und den unteren Rücken. Im Bereich der Stirn konnte keine signifikante Assoziation zwischen dem Alter der Probanden und den TEWL-Werten gezeigt werden. Im volladjustierten Modell blieb die Signifikanz für den unteren Rücken bestehen, während die Ellenbeuge beim volladjustierten Modell keine signifikante Assoziation mehr zeigte. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass TEWL-Werte mit zunehmendem Alter im Bereich der Ellenbeuge als auch im Bereich des unteren Rückens sinken. Demzufolge verbessert sich die Hautbarrierefunktion mit zunehmendem Alter in diesen beiden Bereichen.

Diese Ergebnisse untermauern die Resultate anderer Studien, die ebenfalls belegen konnten, dass das Alter einen Einfluss auf den TEWL haben kann [132, 166, 167]. Es existieren jedoch Arbeiten, die keine Assoziation zwischen TEWL und Alter zeigen konnten [145, 168, 169].

Eine Metaanalyse aus 45 Studien zum Thema TEWL brachte hervor, dass sich der TEWL mit steigendem Alter entweder reduziert oder gleich bleibt [157]. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass es von der anatomischen Region abhängt, wie sich der TEWL mit steigendem Alter verhält [132, 166, 167].

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, die keine Assoziation zwischen dem TEWL der Stirn und dem Alter zeigen konnte, konnten Luebberding et al. darlegen, dass TEWL-Werte der Stirn im Alter abnehmen [166]. Im Widerspruch dazu haben Pan et al. hervorgebracht, dass TEWL-Werte im Bereich der Stirn mit voranschreitendem Alter steigen [132]. Weiterhin konnten Pan et al. zeigen, dass TEWL-Werte im Bereich des Unterarms (und des Kinns) altersunabhängig konstant bleiben [132]. Wilhelm et al. und Cua et al. konnten beide zeigen, dass der TEWL am unteren als auch am oberen Rücken im Alter abnimmt [56, 170]. Dies entspricht den Ergebnissen für den unteren Rücken dieser Arbeit.

Warum der TEWL im Alter abzunehmen scheint und sich die Hautbarrierefunktion folglich verbessert, wird aktuell noch diskutiert [48, 52]. Mehrere altersabhängige Veränderungen der

Hauteigenschaften stehen zur Diskussion. Es wird angenommen, dass es im Alter zu einer Vergrößerung der Korneozyten kommt. Diese resultiert aus der Verlangsamung der epidermalen Zellproliferation. Weiterhin kommt es zu einer Reduktion des NMF und Veränderungen in den interzellulären Lipiden [171, 172]. Außerdem gehen Forscher davon aus, dass es im Alter zu einer verbesserten Funktion der Tight junctions kommt. Diese sind dann in der Lage eine reduzierte Hautbarriere im Alter zu kompensieren [173].

Pan et al. konnten darlegen, dass die intrinsische Hautalterung alle anatomischen Regionen gleichermaßen betrifft. Sie verweisen jedoch darauf, dass manche anatomischen Regionen öfter extrinsischen Faktoren, wie UV-Strahlung, Umweltverschmutzung oder schlechten Wetterverhältnissen ausgesetzt sind als andere. Zum Beispiel sei das Gesicht stärker von schädlichen Umweltfaktoren betroffen als der innere Unterarm, der die meiste Zeit von Kleidung geschützt wird. Auf diese Weise erklären sie die von ihnen festgestellte schwächere Hautbarrierefunktion des Gesichtes im Vergleich zum Unterarm [132]. Ob die Haut aber vor allem extrinsisch oder intrinsisch gealtert ist, spielt im Kontext der Hautbarriere laut Trojahn et al. und Reed et al. keine Rolle. Sie konnten darlegen, dass keine Unterschiede bezüglich der Hautbarrierecharakteristika zwischen extrinsisch und intrinsisch gealterter Haut existieren [174, 175].

In dieser Arbeit konnte keine signifikante Assoziation zwischen Alter und TEWL im Bereich der Stirn gezeigt werden. Bisherige Studien, die diesen Zusammenhang untersucht haben, konnten steigende [132] als auch fallende [166] TEWL-Werte im Bereich der Stirn mit zunehmendem Alter zeigen. Die Stirn gilt als ein anatomischer Bereich, der besonders extrinsischen Faktoren, wie Umweltverschmutzung, ausgesetzt ist [132]. Der Einfluss von Luftverschmutzung auf den TEWL der Stirn konnte in dieser Arbeit jedoch nicht belegt werden. Limitierend ist die Tatsache, dass über 90% der Studienteilnehmerinnen in der vorliegenden Folgeuntersuchung angegeben haben, regelmäßig pflegende Kosmetika, wie Feuchtigkeitscremes, im Bereich des Gesichtes zu verwenden. In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass solche Pflegeroutinen die biophysischen Eigenschaften der Haut dauerhaft beeinflussen können [78, 80, 132]. Somit kann die Verwendung pflegender Kosmetika dazu geführt haben, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und dem TEWL gefunden werden konnte. Es ist nicht auszuschließen, dass weitere äußere und zum Teil unbekannte Einflussfaktoren den TEWL der Stirn beeinflussen.

Für den anatomischen Bereich der Ellenbeuge konnte im Rahmen dieser Arbeit eine signifikante Assoziation zwischen dem Alter der Studienteilnehmerinnen und den TEWL-Werten bestimmt werden. Mit steigendem Alter sinkt demnach der TEWL der Ellenbeuge. Dieses Ergebnis stimmt

einerseits mit anderen Studien überein [157]. Andererseits konnten Pan et al. in ihrer Untersuchung demonstrieren, dass die TEWL-Werte im Bereich des Unterarms über die Zeit konstant bleiben [132]. Die anatomische Lokalisation im Bereich des Unterarms wurde in genannter Studie jedoch nicht genau beschrieben, weshalb nicht auszuschließen ist, dass die Werte nicht mit den Werten dieser Arbeit im Hinblick auf die Lokalisation verglichen werden können. Bereits eine Diskrepanz von wenigen Zentimetern in der anatomischen Lokalisation kann zu stark unterschiedlichen TEWL-Werten führen [50, 51].

Mithilfe der TEWL-Messungen der vorliegenden Folgeuntersuchung konnte gezeigt werden, dass der TEWL des unteren Rückens mit dem Probandenalter assoziiert ist. Mit steigendem Alter sinkt dabei der TEWL des unteren Rückens. Dieses Ergebnis entspricht den Ergebnissen anderer Studien [56, 157, 170]. Es ist anzunehmen, dass der Alterungsprozess der Haut im Bereich des unteren Rückens eine übergeordnete Rolle spielt und extrinsische Faktoren durch den permanenten Schutz der Kleidung zu vernachlässigen sind [132].

Die Hautalterung ist ein hoch komplexer Prozess, der unter anderem durch intrinsische und extrinsische Faktoren bedingt ist und noch nicht vollkommen verstanden worden ist. Aus diesem Grund ist die klinische Relevanz des Alters in Bezug auf die Hautbarriere unklar und weitere Forschung nötig, um diesen komplexen Zusammenhang zu verstehen.

Bildungsstatus

Als weitere Kovariable wurde der Bildungsstatus der Studienteilnehmerinnen untersucht. Es ergab sich eine signifikante Assoziation zwischen dem Bildungsstatus und dem TEWL der Ellenbeuge. Im volladjustierten Modell zeigte sich neben einer Signifikanz zwischen dem Bildungsstatus und dem TEWL der Ellenbeuge ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen dem Bildungsstatus und dem TEWL des unteren Rückens. Mit steigendem Bildungsstatus verbessert sich somit die Hautbarrierefunktion im Bereich der Ellenbeuge und des unteren Rückens.

Ein möglicher Grund für diesen Zusammenhang kann die Tatsache sein, dass Menschen mit einem höheren Bildungsstatus gesündere Lebensgewohnheiten aufweisen und insgesamt gesünder sind als Menschen mit einem niedrigeren Bildungsstatus [176-178]. Dies kann sich positiv auf die Hautgesundheit und somit auch auf die Hautbarriere auswirken.

Um den Einfluss des Bildungsstatus auf die Hautbarriere zu untersuchen, sind weitere Studien notwendig, die sich mit diesem Zusammenhang auseinandersetzen.

Rauchen (aktiv/passiv)

Aufgrund des möglichen Einflusses des Zigarettenrauchens auf die Hautbarrierefunktion wurden das Aktiv- und Passivrauchen als mögliche Kovariablen in den Modellen dieser Arbeit eingeschlossen [73]. Es konnte keine signifikante Assoziation zwischen dem TEWL der Hautbereiche Stirn, Ellenbeuge und des unteren Rückens und dem Aktiv- und Passivrauchen beobachtet werden.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu bisherigen Untersuchungen. Zigarettenrauchen gilt als ein wichtiger chemischer Einfluss auf die Hautbarrierefunktion [73-76]. Forscher konnten einen signifikant niedrigeren TEWL bei Nichtrauchern im Vergleich zu Aktiv- und Passivrauchern nachweisen. Dabei konnte kein Unterschied im Hinblick auf die Hautbarrierefunktion zwischen dem Aktiv- und dem Passivrauchen festgestellt werden [73].

Ein Grund für den fehlenden statistischen Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Hautbarrierefunktion in dieser Arbeit könnte die niedrige Anzahl der Raucherinnen in der SALIA-Kohorte sein. Nur vier Probandinnen haben angegeben aktuell aktiv zu rauchen. Ein Grund für die niedrige Anzahl von Raucherinnen innerhalb der SALIA-Kohorte kann ein Ausfallen aus der Studie durch Tod oder Krankheit sein. Somit ist es wahrscheinlich, dass ein *Selection Bias* vorliegt, der zur Verzerrung der Ergebnisse geführt hat.

Zwar existieren umfassende Angaben zum Rauchverhalten der SALIA-Kohorte, jedoch wurden nicht alle Angaben in der Analyse dieser Arbeit berücksichtigt. Die Angaben zum Rauchverhalten der Probandinnen sind somit vermutlich nicht detailliert genug, um aussagekräftige Schlüsse aus diesem zu ziehen. Aktivraucherinnen wurden unterteilt in die Gruppen „aktuell“, „früher“ und „nie“. Dabei wurden weder Angaben zur Dauer des Rauchens noch zur Anzahl der gerauchten Zigaretten berücksichtigt, um starke Raucherinnen von gelegentlichen Raucherinnen zu unterscheiden. Passivraucherinnen wurden nicht genau definiert. So könnte eine Studienteilnehmerin als „Passivraucherin“ eingestuft worden sein, die nur wenige Jahre gelegentlichem Rauch ausgesetzt wurde, genauso wie eine Studienteilnehmerin, die über 20 Jahre mit starkem Passivrauch gelebt hat. Muizzuddin et al., die eine Assoziation zwischen Aktiv- und Passivrauchen und der Hautbarrierefunktion zeigen konnten, definierten Aktiv-, Passiv- sowie Nichtraucher umfassender, unter anderem mit Angabe der Packungsjahre (pro Tag gerauchte Zigarettenpackungen multipliziert mit der Anzahl der Raucherjahre) und eines Mindestzeitraumes, in dem die Studienteilnehmer/innen Aktiv- bzw. Passivrauch ausgesetzt waren [73, 179].

Zukünftige Untersuchungen zur Assoziation zwischen der Hautbarrierefunktion und dem Rauchverhalten sollten genaue Definitionen der Begriffe „Aktivraucher/in“, „Passivraucher/in“

und „Nichtraucher/in“ enthalten. Zudem sollten Angaben zur Dauer und Intensität der Exposition gemacht werden. Die Intensität des Rauchens könnte mithilfe von Packungsjahren bemessen werden.

Duschverhalten

Ein weiterer wichtiger physikalischer Einfluss auf die Hautbarriere ist das Reinigen der Haut. Dazu wurde das Duschverhalten, genauer die Duschfrequenz, der Studienteilnehmerinnen erfasst. Die vorliegende Untersuchung hat gezeigt, dass eine signifikante Assoziation zwischen der Duschfrequenz und dem TEWL des unteren Rückens besteht. Demzufolge steigt mit steigender Duschfrequenz auch der TEWL des unteren Rückens und die Hautbarrierefunktion nimmt ab. Die vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit stimmen mit denen anderer Studien überein. Voegeli et al. konnten demonstrieren, dass der Hautbarriereschaden mit steigender Waschfrequenz zunimmt. Sie vermuten einen kumulativen Effekt durch das Waschen. [72]. Marrs et al. haben festgestellt, dass tägliches Waschen das Risiko für einen erhöhten TEWL im Vergleich zum wöchentlichen Waschen steigert [77]. Als Ursache für den Hautbarriereschaden durch häufiges Duschen/Waschen wird der Mangel an NMF als Folge von Wasserkontakt genannt. NMF ist durch Wasser extrahierbar. Es resultiert ein vermindertes Wasserbindungsvermögen des SC, wodurch es trocken und rissig wird und seine Funktionsfähigkeit als Barriere verliert [35]. Erschwerend zum Wasserkontakt kommt die Verwendung von Duschgels und Seifen beim Duschvorgang hinzu. Diese wirken als Detergenzien und schädigen die Hautbarriere zusätzlich [35, 81]. Auch für das nachfolgende Abtrocknen mit einem Handtuch konnte ein schädigender Effekt auf die Hautbarrierefunktion gezeigt werden. Dabei fanden die Forscher heraus, dass es unerheblich ist, ob sanft mit dem Handtuch getupft oder konventionell gerieben wird [72].

In dieser Arbeit resultierte nur im Bereich des unteren Rückens eine signifikante Assoziation mit der Duschfrequenz. Für die Areale Stirn und Ellenbeuge konnte keine Assoziation gezeigt werden. Der untere Rücken ist eine besondere anatomische Region, die kaum extrinsischen Faktoren ausgesetzt ist, da sie permanent von Kleidung geschützt wird. Dafür spricht auch die Tatsache, dass für den unteren Rücken der niedrigste TEWL der drei gemessenen Hautbereiche bestimmt werden konnte. Der untere Rücken wird nur beim Duschen mit Wasser in Kontakt gebracht, im Gegensatz zum Gesicht oder zu den Händen, die häufiger gewaschen werden. Ebenfalls ist die physikalische Beanspruchung im Alltag eine andere als zum Beispiel die Beanspruchung der Hände. Die Stirn als Teil des Gesichts wird von über 90% der Studienteilnehmerinnen mit Hautpflegecremes behandelt. Über 80% der Studienteilnehmerinnen gaben an regelmäßig pflegende

Cremes/Bodylotion im Bereich des ganzen Körpers zu verwenden. Anzunehmen ist, dass die Arme inklusive der Ellenbeugen beim Eincremen eingeschlossen werden und der untere Rücken, ähnlich wie beim Duschen, aufgrund der schweren Erreichbarkeit auf der Rückseite des Körpers dabei weniger Beachtung erhält. Demzufolge ist das Duschen einer der wenigen extrinsischen Faktoren, welcher den unteren Rücken beeinflusst. Die Stirn und die Ellenbeuge unterliegen vielen extrinsischen Faktoren, die zum Teil unbekannt sind. Dies könnte der Grund sein, weswegen in dieser Arbeit keine Assoziation zwischen Duschhäufigkeit und dem TEWL dieser beiden Areale gezeigt werden konnte.

Zukünftige Untersuchungen sollten spezifizierte Fragen zum Duschverhalten beinhalten. So wäre außer der Duschfrequenz interessant, ob Duschgels/Seifen verwendet und in welchen Bereichen sie verwendet werden. Zusätzlich sollte nach mechanischen Reinigungsversuchen gefragt werden, in etwa, ob ein Waschlappen benutzt wird. Weiterhin ist der Aspekt des Abtrocknens mit dem Handtuch nicht zu vernachlässigen. So könnte es sein, dass das Abtrocknen der Haut mit dem Handtuch eine größere Rolle in der Schädigung der Hautbarriere spielt als angenommen. Fragen zur Verwendung von Bodylotion sollten ebenfalls spezifiziert werden und genaue Angaben zu den Hautbereichen, die eingecremt werden, beinhalten.

Hautpflege (Gesicht/Körper)

Die Hautpflege des Gesichtes und des restlichen Körpers sind weitere wichtige Kovariablen, deren Einflüsse auf den TEWL bzw. die Hautbarrierefunktion untersucht wurden. Dazu wurden die Studienteilnehmerinnen im Rahmen des Interviews gefragt, ob sie „regelmäßig sonstige Hautpflegemittel für das Gesicht“ oder „für den gesamten Körper“ benutzen. Über 90% der Studienteilnehmerinnen gaben an, regelmäßige Hautpflege im Bereich des Gesichtes zu verwenden. Etwa 85% der Studienteilnehmerinnen verwenden nach eigenen Angaben Hautpflegemittel für den gesamten Körper. Das Ergebnis dieser Arbeit zeigt keine signifikante Assoziation zwischen der regelmäßigen Hautpflege im Bereich des Gesichtes und des gesamten Körpers und dem TEWL der Bereiche Stirn, Ellenbeuge und unterer Rücken.

Im Gegensatz dazu konnten andere Forscher einen positiven Einfluss auf die Hautbarriere durch das Auftragen bestimmter Hautpflegeprodukte zeigen [78-81]. Entscheidend für den positiven Einfluss auf die Hautbarrierefunktion scheinen dabei die Inhaltsstoffe der Hautpflegeprodukte zu sein. Vor allem urea- und ceramidhaltige Präparate waren in der Lage den TEWL der Haut signifikant zu senken [78, 79, 81]. Für Präparate mit Urea konnte ab einer Konzentration von 5%

eine Wirkung auf die Hautbarrierefunktion festgestellt werden [79, 81]. Die Testpräparate wurden dabei in der Regel zweimal täglich über einen längeren Zeitraum von über zwei Wochen verwendet [79-81]. Getestet wurden Männer und Frauen aller Altersstufen. Spada et al. untersuchte ebenfalls Kinder [78]. In die genannten Studien wurden Patienten mit atopischer Dermatitis eingeschlossen [80, 81]. Danby et al. teilten ihre Kohorte in Gruppen auf. Dazu befragten sie die Studienteilnehmer zum derzeitigen Hautzustand (z.B. „trocken“). Demzufolge gestalten sich die Studien bezüglich ihrer Teilnehmer eher heterogen. Das Prinzip der zum Vergleich herbeigezogenen Studien bestand in der TEWL-Messung vor dem Beginn der Anwendung der zu testenden Inhaltsstoffe und in TEWL-Messungen nach Beendigung der Intervention, sodass Ausgangs-TEWL-Werte mit TEWL-Werten nach der Intervention verglichen werden konnten. Im Fragebogen der Folgeuntersuchung 2018/19 wurde nicht nach den Inhaltsstoffen der Hautpflegeprodukte, die die Studienteilnehmerinnen regelmäßig für das Gesicht und den gesamten Körper verwenden, gefragt. Demnach sind die Inhaltsstoffe unbekannt und es könnte sein, dass ein Großteil der verwendeten Präparate entweder keine Inhaltsstoffe oder eine zu geringe Konzentration an Inhaltsstoffen beinhaltet, die sich positiv auf die Hautbarrierefunktion auswirken.

Ebenfalls wurde das Wort „regelmäßig“ nicht genau definiert. So kann es sein, dass ein Teil der Studienteilnehmerinnen täglich Hautpflege mit diesen Präparaten betreibt und ein anderer Teil deutlich seltener. Es ist anzunehmen, dass die Applikation von Hautpflegemitteln im Alltag (also außerhalb von klinischen Studien) maximal einmal täglich erfolgt und nicht zweimal, wie in den genannten Studien. Anzunehmen ist weiterhin, dass das Gesicht öfter eingecremt wird als der Rest des Körpers.

Untersucht wurden im Rahmen der SALIA-Studie nur Frauen, sodass die Vergleichbarkeit mit den genannten Studien, die sowohl Männer als auch Frauen untersucht haben, aufgrund geschlechterspezifischer Hautcharakteristika nicht gegeben ist. Daneben ist die Altersstruktur der Studien nicht mit der Altersstruktur der SALIA-Kohorte vergleichbar, da in den anderen Studien Teilnehmer aller Altersstufen beteiligt waren. Fragen zum derzeitigen Zustand der Haut wurden in der Folgeuntersuchung 2018/19 nicht berücksichtigt. Untersuchungen wurden nur an hautgesunden Studienteilnehmerinnen durchgeführt. Andere Studien haben gezielt Teilnehmer mit unterschiedlichen Hautzuständen einbezogen, teilweise mit dermatologischen Vorerkrankungen. TEWL-Werte wurden in der SALIA-Folgeuntersuchung nur zu einem Zeitpunkt bestimmt, sodass ein möglicher Effekt einer Hautpflegeroutine nicht gemessen werden konnte.

Die Studien, die einen positiven Einfluss von Hautpflegeprodukten nachweisen konnten, testeten nur den volaren Unterarm [78-81]. In der Folgeuntersuchung 2018/19 wurden die Bereiche Stirn, Ellenbeuge und der untere Rücken untersucht. Somit ist die Vergleichbarkeit der anatomischen Untersuchungsregionen eingeschränkt. Zudem konnte in den zum Vergleich herbeigezogenen

Studien durch das genau spezifizierte Testareal (volarer Unterarm) mit hoher Sicherheit davon ausgegangen werden, dass das Auftragen von den zu testenden Präparaten an der definierten Stelle erfolgt. In der vorliegenden Untersuchung wurde unspezifisch nach der Verwendung von Hautpflegemitteln für „den gesamten Körper“ gefragt. Somit kann nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass damit die zu untersuchenden Hautbereiche Ellenbeuge und unterer Rücken von der Hautpflegeroutine der Studienteilnehmerinnen eingeschlossen sind, solange nicht explizit nach ihnen gefragt wurde. Bezüglich der Stirn, die ein Teil des Gesichtes ist, ist dagegen mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass sie bei der Hautpflege des Gesichtes von den Studienteilnehmerinnen eingeschlossen worden ist.

Zusammenfassend konnte keine Assoziation zwischen der Verwendung von Hautpflegemitteln im Bereich des Gesichtes und des gesamten Körpers und dem TEWL der Bereiche Stirn, Ellenbeuge und unterer Rücken gezeigt werden. Dies könnte daran liegen, dass „falsche“ Hautpflegepräparate (Hautpflegepräparate ohne Inhaltsstoffe, die sich positiv auf die Hautbarrierefunktion auswirken) verwendet wurden, die Hautpflege zu selten stattfand oder nicht an den untersuchten Hautbereichen (Ellenbeuge und unterer Rücken wurden ausgelassen) erfolgte.

Um den Einfluss von Hautpflegemitteln auf den TEWL bzw. die Hautbarrierefunktion zu untersuchen, sollten Inhaltsstoffe der Präparate genau erfragt bzw. eine spezifische Hautpflegeroutine mit den zu untersuchenden Inhaltsstoffen vorgegeben werden. Ebenfalls sollte die Frequenz der Verwendung der Hautpflegepräparate genau erfragt bzw. vorgegeben werden. Inhaltsstoffe sollten an verschiedenen Hautbereichen getestet werden, um mögliche anatomische Unterschiede im Einfluss auf die Hautbarrierefunktion aufzudecken und Studien miteinander vergleichbarer zu machen. Anatomische Bereiche sollten immer genau definiert werden. TEWL-Werte sollten zu mehreren Zeitpunkten bestimmt werden, zumindest aber vor Beginn der Intervention und nach Beendigung dieser, um relative Veränderungen im TEWL beschreiben zu können. Studienkohorten sollten bezüglich der Altersstruktur, des Geschlechts und des Hautzustandes vereinheitlicht werden, um Confounding zu reduzieren.

Offen bleibt die Frage, wie lange Hautpflegeprodukte den TEWL/die Hautbarrierefunktion positiv beeinflussen können und ob positive Langzeiteffekte von Hautpflegeprodukten auf die Hautbarrierefunktion beobachtet werden können.

Kaffeekonsum

Eine weitere Kovariable, deren Einfluss auf die Hautbarrierefunktion im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht werden sollte, war der Kaffeekonsum. Es wird vermutet, dass das Kaffeetrinken aufgrund der darin enthaltenen Polyphenole einen positiven Einfluss auf die Hautbarriere haben könnte [82]. Um den Einfluss des Kaffeekonsums auf die Hautbarrierefunktion zu untersuchen,

wurden die Studienteilnehmerinnen im Rahmen des durchgeführten Interviews gefragt, wie oft sie Kaffee trinken. Die Studienteilnehmerinnen konnten aus drei Antwortmöglichkeiten wählen: „täglich“, „gelegentlich“ oder „selten/nie“. Den Antworten zufolge trinken über 90% der Frauen täglich Kaffee. Eine signifikante Assoziation zwischen den TEWL-Werten der Stirn, Ellenbeuge sowie des unteren Rückens und dem Kaffeekonsum konnte in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden.

Untersuchungen anderer Forscher konnten allerdings belegen, dass die Ingestion der im Kaffee enthaltenen Polyphenole den TEWL signifikant senken kann [82]. Kagawa et al. ließen Probanden Kaffee-Phenole einnehmen und verglichen den durch eine waschaktive Substanz verursachten Hautbarriereschaden mit dem Hautbarriereschaden von Probanden, die keine Kaffee-Phenole zu sich genommen hatten. Die Probanden, die die Kaffee-Phenole zu sich genommen hatten, zeigten eine geringere TEWL-Erhöhung als die Probanden, die keine Kaffee-Phenole eingenommen hatten [83]. Somit konnten Kaffee-Phenole den zugeführten Hautbarriereschaden reduzieren [83].

Eine Limitation der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Kaffeekonsum und Hautbarrierefunktion im Rahmen dieser Arbeit ist die Tatsache, dass der Gehalt an Polyphenolen sich je nach Bohnensorte und der Zubereitungsart unterscheidet [180]. Das Interview enthielt keine Fragen bezüglich der verwendeten Kaffeebohne oder Zubereitungsart. Ebenfalls kann aus den Antwortmöglichkeiten „täglich“, „gelegentlich“ oder „nie/selten“ nicht die individuelle Menge des Kaffeekonsums entnommen werden. Diese Informationen sind unabdingbar, um den täglich eingenommenen Phenolgehalt der Studienteilnehmerinnen bestimmen zu können. Fukagawa et al. und Kagawa et al. ließen ihre Probanden 270 mg Kaffee-Polyphenole, die sie zuvor aus Robusta-Kaffeebohnen extrahierten, in Form eines 100ml-Gemisches einnehmen [82, 83]. Sie kannten einerseits die genaue Dosis der Kaffee-Phenole, andererseits ließen sie ihre Probanden keinen echten Kaffee trinken, sondern bereiteten ein eigenes Gemisch zu. Aus diesen Gründen lassen sich die Studien nicht unmittelbar miteinander vergleichen, da in der SALIA-Folgeuntersuchung echter Kaffeekonsum untersucht worden ist und nicht die reine Kaffee-Phenol-Einnahme. Weiterhin ist innerhalb der SALIA-Folgeuntersuchung die Dosis der eingenommenen Kaffee-Phenole durch den Kaffeekonsum unklar.

Die fehlende Assoziation zwischen dem Kaffeekonsum und der Hautbarrierefunktion in dieser Arbeit kann damit erklärt werden, dass der Phenol-Gehalt der verwendeten Kaffeessorten zu gering ausgefallen ist, um einen Einfluss auf die Hautbarrierefunktion auszuüben. Auch könnte es an der Zubereitungsart liegen, dass keine Assoziation gefunden werden konnte. Weiterhin kann es sein,

dass die Studienteilnehmerinnen zu wenig Kaffee zu sich nehmen, um positive Effekte auf die Hautbarrierefunktion beobachten zu können, selbst wenn sie angegeben haben täglich Kaffee zu trinken

Um den Einfluss von Kaffeekonsum auf die Hautbarrierefunktion zu überprüfen, sind genauere Informationen über die Kaffeesorte und -zubereitung nötig. Ebenfalls sollten genauere Angaben über die Menge des Kaffeekonsums eingeholt werden, um mithilfe von Datenbanken wie „*phenol-explorer.eu*“ den eingenommenen Phenol-Gehalt abschätzen zu können [181].

Trinkmenge

Um den Einfluss der Trinkmenge auf die Hautbarrierefunktion zu untersuchen, wurden die Studienteilnehmerinnen gebeten, ihre Gesamttrinkmenge in Litern anzugeben. Durchschnittlich tranken die Frauen 1.71 ± 0.51 Liter Flüssigkeit täglich. In der vorliegenden Arbeit konnte keine signifikante Assoziation zwischen der täglichen Trinkmenge und dem TEWL der Bereiche Stirn, Ellenbeuge und unterer Rücken dargelegt werden.

Akdeniz et al. fassten in einem Review die Ergebnisse aus 216 Aufzeichnungen und 23 Artikeln, die den Zusammenhang zwischen der täglichen Flüssigkeitseinnahme und den Hauteigenschaften bei durchschnittlich 24- bis 56-Jährigen untersucht haben, zusammen. Bisherige vergleichbare Studien konnten ebenfalls keine Assoziation zwischen der Flüssigkeitseinnahme und dem TEWL der Haut zeigen [84].

Das Ergebnis der dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchung wird dadurch limitiert, dass die Studienteilnehmerinnen ihre tägliche Flüssigkeitseinnahme selbst einschätzen sollten. Dies ist problematisch, da es in diesem Zusammenhang zu Erinnerungsverzerrungen kommen kann. Ebenfalls kann es sein, dass die Frauen, um einer gewissen Erwartung zu entsprechen, ihre Trinkmenge höher angegeben haben als es der Wahrheit entspricht, da es allgemein bekannt ist, dass vermehrtes Trinken gesünder sei.

Weiterhin wurde nicht nach der Art der Flüssigkeit gefragt. Vornehmlich untersuchten andere Forscher die Auswirkung durch vermehrtes Trinken von Mineralwasser. So kann es sein, dass einige Studienteilnehmerinnen vermehrt zucker- oder alkoholhaltige Getränke zu sich nahmen. Diese könnten einen anderen Einfluss auf die Hautbarrierefunktion ausüben als das vermehrte Trinken von Mineralwasser. Aus diesem Grund ist die Vergleichbarkeit mit bisherigen Studien nur begrenzt gegeben.

Es bleibt weiterhin offen, ob eine vermehrte Trinkmenge einen Einfluss auf die Hautbarrierefunktion haben könnte. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um diesen Zusammenhang zu evaluieren, insbesondere in der älteren Population. Zukünftige Studien sollten die Art der Flüssigkeitszufuhr definieren, um Confounding durch Inhaltsstoffe in verschiedenen Getränken zu umgehen. Weiterhin sollte die Trinkmenge genau ermittelt werden, da Selbsteinschätzungen oft als Fehlerquellen gelten.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Luftverschmutzung gilt als globales Problem und als der weltweit größte umweltbezogene Risikofaktor für die menschliche Gesundheit. Im Jahr 2019 konnten in der Europäischen Union etwa 300.000 vorzeitige Todesfälle durch Luftschadstoffe vermerkt werden [182]. Des Weiteren gewinnt Luftverschmutzung aufgrund der Klimakrise weiter an Relevanz. Durch eine in diesem Zusammenhang vermehrte Berichterstattung konnte in den letzten Jahren ein zunehmend breites Publikum für die Problematik der Luftverschmutzung sensibilisiert werden.

National als auch international werden politische Anstrengungen unternommen, Luftverschmutzung zum Beispiel anhand von Luftschadstoffgrenzwerten zu reduzieren. Dennoch ist sich die Wissenschaft einig, dass diese Bemühungen bei Weitem nicht ausreichen, um Mensch und Umwelt vor langfristigen Schäden zu schützen.

Der Einfluss von Luftverschmutzung auf verschiedene Organsysteme ist Gegenstand der aktuellen Forschung, wobei die Haut, als das größte Organ des Menschen, bislang eine untergeordnete Rolle gespielt hat. Bisherige Studien, die den Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und Hautgesundheit untersucht haben, konnten zeigen, dass Luftverschmutzung, vor allem Feinstaub, die Barrierefunktion der Haut beeinträchtigt [21-24] und inflammatorische Hauterkrankungen, wie das atopische Ekzem, Akne, Psoriasis und allergische Reaktionen [19, 23, 25-29] hervorrufen kann. Weiterhin konnten Belege dafür gefunden werden, dass Feinstaub an der extrinsischen Hautalterung beteiligt ist [27, 30].

Bereits existierenden Studien, die den Zusammenhang zwischen der Hautbarrierefunktion und Luftverschmutzung untersucht haben, lag in den meisten Fällen ein experimentelles Studiendesign zugrunde. Die vorliegende Querschnittsstudie stellt eine der wenigen epidemiologischen Studien dar, die diesen Zusammenhang untersucht hat.

Die Untersuchungen konnten keinen Zusammenhang zwischen der wohnortbezogenen Luftverschmutzung und einer Hautbarrierestörung zeigen. Als mögliche Gründe für den fehlenden Zusammenhang konnten unter anderem

- die fehlende Exposition gegenüber Schadstoffen in der Außenluft durch einen möglicherweise zu langem Aufenthalt in Innenräumen (falsche Studienpopulation) und
- fehlende einheitliche Messbedingungen durch das häusliche Setting (falsche Studienbedingungen) identifiziert werden.

Aus diesem Grund sollten weitere epidemiologische Untersuchungen angestrebt werden, die unter anderem sicherstellen, dass

- der Aspekt der Innen- und Außenluftverschmutzung mitberücksichtigt wird. Sollen Effekte der Außenluft auf die menschliche Gesundheit untersucht werden, dann sollten Probanden ausgewählt werden, die sich mehrheitlich außerhalb geschlossener Räume aufhalten.
- mithilfe einer gezielt für die TEWL-Messung präparierten Räumlichkeit einheitliche und nach geltenden Empfehlungen angepasste Messbedingungen zum Zeitpunkt der TEWL-Messung herrschen.

Weiterführende Forschung kann dazu führen, dass geeignete Präventionsmaßnahmen zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung ermittelt werden können und mithilfe der Ergebnisse der zwingend erforderliche Druck auf die Politik ausgeübt werden kann, um Luftverschmutzung weiter und nachhaltig einzugrenzen. Zudem ermöglicht weiterführende Forschung das Vorantreiben der öffentlichen Aufklärung der Bevölkerung bezüglich der Risiken und Gefahren, die von Luftverschmutzung auf die Haut ausgehen. Ziel sollte es sein, die Bevölkerung für den Schutz der Haut vor Luftverschmutzung zu sensibilisieren und diesen ähnlich - wie den UV-Schutz - in den Alltag der Menschen zu implementieren. In diesem Zusammenhang können Forschung und Entwicklung hinsichtlich „Anti-Pollution-Kosmetik“, welche die Haut vor den Effekten der Luftverschmutzung schützt, besonders förderlich sein.

Bislang existieren keine leitlinienkonformen Empfehlungen für Dermatologen zum Umgang mit Luftverschmutzung als Risikofaktor für die Hautgesundheit sowie spezielle Hauterkrankungen. Insgesamt sind weitere Studien notwendig, um Empfehlungen, Präventionsmaßnahmen und ggf. Therapien gegen Luftverschmutzung-induzierte Erkrankungen auf den Weg zu bringen.

5 Literaturverzeichnis

1. Gilchrest, B.A. and J. Krutmann, *Skin Aging*. 2006: Springer Berlin Heidelberg.
2. Bongaarts, J. and S.C. Watkins, *Social Interactions and Contemporary Fertility Transitions*. Population and Development Review, 1996. **22**(4): p. 639-682.
3. Caldwell, J.C., et al., *Demographic Transition Theory*. 2007: Springer Netherlands.
4. Bao, X.-Y., et al., *The association between multimorbidity and health-related quality of life: a cross-sectional survey among community middle-aged and elderly residents in southern China*. Health and quality of life outcomes, 2019. **17**(1): p. 107-107.
5. Organization, W.H., *Innovative care for chronic conditions: building blocks for action: global report*. 2002. p. 12-16.
6. Kampa, M. and E. Castanas, *Human health effects of air pollution*. Environmental pollution (Barking, Essex : 1987), 2008. **151**(2): p. 362-367.
7. Landesamt für Natur, U.u.V.N.-W. *Gesundheitliche Wirkungen von Feinstaub und Stickstoffdioxid im Zusammenhang mit der Luftreinhalteplanung*. 2010 [22.01.2020]; Available from: https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/gesundheit/schadstoffe/gesundheitliche_wirkungen.pdf.
8. Ministerium für Umwelt, Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen, *Luftschadstoffe und ihre gesundheitliche Wirkung*. o.J. [17.01.2020]; Available from: <https://www.umwelt.nrw.de/umwelt/umwelt-und-gesundheit/luft/luftschaedstoffe-und-ihre-gesundheitliche-wirkung/>.
9. Organization, W.H. *7 million premature deaths annually linked to air pollution*. 2014 [20.02.2020]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/en/>.
10. Mancebo, S.E. and S.Q. Wang, *Recognizing the impact of ambient air pollution on skin health*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV, 2015. **29**(12): p. 2326-2332.
11. Altug, H., et al., *Air pollution is associated with depressive symptoms in elderly women with cognitive impairment*. Environ Int, 2020. **136**: p. 105448.

12. Bourdrel, T., et al., *Cardiovascular effects of air pollution*. Archives of cardiovascular diseases, 2017. **110**(11): p. 634-642.
13. Bowatte, G., et al., *Traffic related air pollution and development and persistence of asthma and low lung function*. Environment International, 2018. **113**: p. 170-176.
14. Calderón-Garcidueñas, L., et al., *Alzheimer disease starts in childhood in polluted Metropolitan Mexico City. A major health crisis in progress*. Environmental Research, 2020. **183**: p. 109-137.
15. Choi, Y.J., et al., *Short-term effects of air pollution on blood pressure*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 20298.
16. Gehring, U., et al., *Long-term exposure to ambient air pollution and cardiopulmonary mortality in women*. Epidemiology, 2006. **17**(5): p. 545-51.
17. Hamra, G.B., et al., *Lung Cancer and Exposure to Nitrogen Dioxide and Traffic: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Environmental health perspectives, 2015. **123**(11): p. 1107-1112.
18. Krutmann, J., et al., *Pollution and skin: From epidemiological and mechanistic studies to clinical implications*. Journal of Dermatological Science, 2014. **76**(3): p. 163-168.
19. Krutmann, J., *Air pollution and the skin*. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete, 2019. **70**(3): p. 156-157.
20. Hüls, A., et al., *Traffic-Related Air Pollution Contributes to Development of Facial Lentigines: Further Epidemiological Evidence from Caucasians and Asians*. Journal of Investigative Dermatology, 2016. **136**(5): p. 1053-1056.
21. Pan, T.-L., et al., *The impact of urban particulate pollution on skin barrier function and the subsequent drug absorption*. Journal of Dermatological Science, 2015. **78**(1): p. 51-60.
22. Lee, C.-W., et al., *Urban particulate matter down-regulates filaggrin via COX2 expression/PGE2 production leading to skin barrier dysfunction*. Scientific reports, 2016. **6**: p. 27995-27995.
23. Kim, H.-J., et al., *Transcriptome analysis of airborne PM2.5-induced detrimental effects on human keratinocytes*. Toxicology Letters, 2017. **273**: p. 26-35.
24. Valacchi, G., et al., *Cutaneous responses to environmental stressors*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2012. **1271**(1): p. 75-81.

25. Ngoc, L.T.N., et al., *Systematic Review and Meta-Analysis of Human Skin Diseases Due to Particulate Matter*. International journal of environmental research and public health, 2017. **14**(12): p. 1458.
26. Krämer, U. and H. Behrendt, *Luftverschmutzung und atopisches Ekzem*. Der Hautarzt, 2019. **70**(3): p. 169-184.
27. Puri, P., et al., *Effects of air pollution on the skin: A review*. Indian journal of dermatology, venereology and leprology, 2017. **83**(4): p. 415-423.
28. Yang, S.-I., *Particulate matter and childhood allergic diseases*. Korean journal of pediatrics, 2019. **62**(1): p. 22-29.
29. Liu, W., et al., *A Time-Series Study of the Effect of Air Pollution on Outpatient Visits for Acne Vulgaris in Beijing*. Skin pharmacology and physiology, 2018. **31**(2): p. 107-113.
30. Vierkötter, A., et al., *Airborne Particle Exposure and Extrinsic Skin Aging*. Journal of Investigative Dermatology, 2010. **130**(12): p. 2719-2726.
31. Aumüller, G., et al., *Duale Reihe Anatomie*. 2017: Thieme.
32. Moll, I., *Duale Reihe Dermatologie*. 2016: Thieme.
33. Cerroni, L., et al., *Histopathologie der Haut*. 2016: Springer Berlin Heidelberg.
34. Kühnel, W., *Taschenatlas Histologie*. 2014: Thieme.
35. Fritsch, P. and T. Schwarz, *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas*. 2018: Springer Berlin Heidelberg.
36. Birbaumer, N. and R.F. Schmidt, *Biologische Psychologie*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
37. Weidinger, S., E. Rodriguez, and J. Ring, *Filaggrin und Hautbarriere*. Allergo Journal, 2009. **18**(8): p. 600-609.
38. Čepelak, I., S. Dodig, and I. Pavić, *Filaggrin and atopic march*. Biochemia medica, 2019. **29**(2): p. 020501-020501.
39. McAleer, M.A., et al., *Early-life regional and temporal variation in filaggrin-derived natural moisturizing factor, filaggrin-processing enzyme activity, corneocyte phenotypes and plasmin activity: implications for atopic dermatitis*. The British journal of dermatology, 2018. **179**(2): p. 431-441.

40. Plewig, G., et al., *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 2018: Springer Berlin Heidelberg.
41. Bouwstra, J.A. and M. Ponc, *The skin barrier in healthy and diseased state*. *Biochim Biophys Acta*, 2006. **1758**(12): p. 2080-95.
42. Anderson, S.E. and B.J. Meade, *Potential health effects associated with dermal exposure to occupational chemicals*. *Environmental health insights*, 2014. **8**(Suppl 1): p. 51-62.
43. Kezic, S. and J.B. Nielsen, *Absorption of chemicals through compromised skin*. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 2009. **82**(6): p. 677-688.
44. Filon, F.L., et al., *Skin Absorption of Inorganic Lead (PbO) and the Effect of Skin Cleansers*. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2006. **48**(7): p. 692-699.
45. Rassow, J., et al., *Duale Reihe Biochemie*. 2016: Thieme.
46. Imhof, R.E., et al., *Closed-chamber transepidermal water loss measurement: microclimate, calibration and performance*. *International Journal of Cosmetic Science*, 2009. **31**(2): p. 97-118.
47. Jansen van Rensburg, S., A. Franken, and J.L. Du Plessis, *Measurement of transepidermal water loss, stratum corneum hydration and skin surface pH in occupational settings: A review*. *Skin Research and Technology*, 2019. **25**(5): p. 595-605.
48. Kottner, J., A. Lichterfeld, and U. Blume-Peytavi, *Transepidermal water loss in young and aged healthy humans: a systematic review and meta-analysis*. *Archives of Dermatological Research*, 2013. **305**(4): p. 315-323.
49. Alexander, H., et al., *Research Techniques Made Simple: Transepidermal Water Loss Measurement as a Research Tool*. *Journal of Investigative Dermatology*, 2018. **138**(11): p. 2295-2300.e1.
50. Rogiers, V., *EEMCO Guidance for the Assessment of Transepidermal Water Loss in Cosmetic Sciences*. *Skin Pharmacology and Physiology*, 2001. **14**(2): p. 117-128.
51. du Plessis, J., et al., *International guidelines for the in vivo assessment of skin properties in non-clinical settings: Part 2. transepidermal water loss and skin hydration*. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*, 2013. **19**(3): p. 265-278.

52. Kottner, J. and A. Vogt, *Transepidermal water loss*. 5th ed. Textbook of Cosmetic Dermatology. 2017: CRC Press.
53. Pinnagoda, J., et al., *Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement*. Contact Dermatitis, 1990. **22**(3): p. 164-178.
54. Liu, Z., et al., *Sun-Induced Changes in Stratum Corneum Function Are Gender and Dose Dependent in a Chinese Population*. Skin Pharmacology and Physiology, 2010. **23**(6): p. 313-319.
55. Le Fur, I., et al., *Analysis of Circadian and Ultradian Rhythms of Skin Surface Properties of Face and Forearm of Healthy Women*. Journal of Investigative Dermatology, 2001. **117**(3): p. 718-724.
56. Wilhelm, K.P., A.B. Cua, and H.I. Maibach, *Skin aging. Effect on transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and casual sebum content*. Archives of dermatology, 1991. **127**(12): p. 1806-1809.
57. Wilson, D., E. Berardesca, and H.I. Maibach, *In vitro transepidermal water loss: differences between black and white human skin*. The British journal of dermatology, 1988. **119**(5): p. 647-652.
58. Warriar, A., A. Kligman, and R. Harper, *A comparison of black and white skin using*. J Soc Cosmet Chem, 1996. **47**: p. 229-240.
59. Kompaore, F., J.P. Marty, and C. Dupont, *In vivo Evaluation of the Stratum corneum Barrier Function in Blacks, Caucasians and Asians with Two Noninvasive Methods*. Skin Pharmacology and Physiology, 1993. **6**(3): p. 200-207.
60. Reed, J.T., R. Ghadially, and P.M. Elias, *Skin type, but neither race nor gender, influence epidermal permeability barrier function*. Archives of dermatology, 1995. **131**(10): p. 1134-1138.
61. Berardesca, E., et al., *In vivo biophysical characterization of skin physiological differences in races*. Dermatologica, 1991. **182**(2): p. 89-93.
62. Chao, K.N., J.G. Easley, and W.J. Yang, *Heat and water losses from burnt skin*. Medical & biological engineering & computing, 1977. **15**(6): p. 598-603.
63. Nikam, V.N., et al., *Transepidermal Water Loss in Psoriasis: A Case-control Study*. Indian dermatology online journal, 2019. **10**(3): p. 267-271.

-
64. Perusquia-Ortiz, A.M., et al., *Complete filaggrin deficiency in ichthyosis vulgaris is associated with only moderate changes in epidermal permeability barrier function profile*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV, 2013. **27**(12): p. 1552-1558.
65. Di Nardo, A., et al., *Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis*. Acta dermato-venereologica, 1998. **78**(1): p. 27-30.
66. Murahata, R.I., D.M. Crowe, and J.R. Roheim, *The use of transepidermal water loss to measure and predict the irritation response to surfactants*. International journal of cosmetic science, 1986. **8**(5): p. 225-231.
67. Danby, S.G., et al., *A functional mechanistic study of the effect of emollients on the structure and function of the skin barrier*. British Journal of Dermatology, 2016. **175**(5): p. 1011-1019.
68. Mueller, R.S., *Chapter 24 - Topical dermatological therapy*, in *Small Animal Clinical Pharmacology (Second Edition)*, J.E. Maddison, S.W. Page, and D.B. Church, Editors. 2008, W.B. Saunders: Edinburgh. p. 546-556.
69. Brandner, J.M., et al., *Caffeine improves barrier function in male skin*. International journal of cosmetic science, 2006. **28**(5): p. 343-347.
70. Comission, E. *Cosmetics - CosIng*. 2020 [cited 2020 03.02.2020]; Available from: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/?fuseaction=search.details_v2&id=37946.
71. Lodén, M., *The increase in skin hydration after application of emollients with different amounts of lipids*. Acta dermato-venereologica, 1992. **72**(5): p. 327-330.
72. Voegeli, D., *The effect of washing and drying practices on skin barrier function*. Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society, 2008. **35**(1): p. 84-90.
73. Muizzuddin, N., et al., *Effect of cigarette smoke on skin*. Journal of the Society of Cosmetic Chemists, 1997. **48**(5): p. 235-242.
74. Pavlou, P., et al., *In-vivo data on the influence of tobacco smoke and UV light on murine skin*. Toxicol Ind Health, 2009. **25**(4-5): p. 231-9.

75. Zoumpliou, V., et al., *Effect of Cigarette Smoke on Diabetic Skin and Protection with Topical Administration of Pinus halepensis Extract*. American Journal of Plant Sciences, 2014. **Vol.05No.26**: p. 10.
76. Sørensen, L.T., et al., *Effect of smoking, abstention, and nicotine patch on epidermal healing and collagenase in skin transudate*. Wound Repair Regen, 2009. **17(3)**: p. 347-53.
77. Marrs, T., et al., *Bathing frequency is associated with skin barrier dysfunction and atopic dermatitis at three months of age*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2020. **8(8)**: p. 2820-2822.
78. Spada, F., T.M. Barnes, and K.A. Greive, *Skin hydration is significantly increased by a cream formulated to mimic the skin's own natural moisturizing systems*. Clinical, cosmetic and investigational dermatology, 2018. **11**: p. 491-497.
79. Serup, J., *A double-blind comparison of two creams containing urea as the active ingredient. Assessment of efficacy and side-effects by non-invasive techniques and a clinical scoring scheme*. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 1992. **177**: p. 34-43.
80. LODÉN, ANDERSSON, and LINDBERG, *Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm®)*. British Journal of Dermatology, 1999. **140(2)**: p. 264-267.
81. Danby, S.G., et al., *The Effect of an Emollient Containing Urea, Ceramide NP, and Lactate on Skin Barrier Structure and Function in Older People with Dry Skin*. Skin Pharmacology and Physiology, 2016. **29(3)**: p. 135-147.
82. Fukagawa, S., et al., *Coffee polyphenols extracted from green coffee beans improve skin properties and microcirculatory function*. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 2017. **81(9)**: p. 1814-1822.
83. Kagawa, D., et al., *Ingestion of coffee polyphenols suppresses deterioration of skin barrier function after barrier disruption, concomitant with the modulation of autonomic nervous system activity in healthy subjects*. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 2018. **82(5)**: p. 879-884.
84. Akdeniz, M., et al., *Does dietary fluid intake affect skin hydration in healthy humans? A systematic literature review*. Skin Research and Technology, 2018. **24(3)**: p. 459-465.
85. Möller, D., *Luft: Chemie, Physik, Biologie, Reinhaltung, Recht*. 2011: De Gruyter.

86. Wellburn, A.R., U. Gramm, and D. Mennecke-Bühler, *Luftverschmutzung und Klimaänderung: Auswirkungen auf Flora, Fauna und Mensch*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
87. GmbH, B.I. *Emission, die*. 2020 22.03.2020]; Available from: <https://www.duden.de/rechtschreibung/Emission>.
88. GmbH, B.I. *Immission, die*. 2020 22.03.2020]; Available from: <https://www.duden.de/rechtschreibung/Immission>.
89. Krutmann, J. and H.F. Merk, *Environment and Skin*. 2017: Springer International Publishing.
90. Wang, et al., *Source contributions to primary and secondary inorganic particulate matter during a severe wintertime PM_{2.5} pollution episode in Xi'an, China*. Atmospheric environment (1994), 2014. **97C**: p. 182-194.
91. Egger, M., O. Razum, and A. Rieder, *Public Health Kompakt*. 2017: De Gruyter.
92. Schmitz-Spanke, S., et al., *Umweltmedizin*. 2017: ecomed.
93. Umweltbundesamt. *Feinstaub*. 2018 18.01.2020]; Available from: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/luft/luftschadstoffe/feinstaub>.
94. Umweltbundesamt. *Feinstaub-Belastung*. o.J. 18.01.2020]; Available from: <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/feinstaub-belastung#textpart-1>.
95. Landesamt für Natur, U.u.V.N.-W. *Eigenschaften und Entstehung von Ruß*. o.J. 19.01.2020]; Available from: https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/luft/immissionen/ber_trend/Russ_Erlaeuterungen.pdf.
96. Magnani, N.D., et al., *Skin Damage Mechanisms Related to Airborne Particulate Matter Exposure*. Toxicological Sciences, 2015. **149**(1): p. 227-236.
97. Landesamt für Natur, U.u.V.N.-W. *Wirkungen von Polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK)*. 19.01.2020]; Available from: <https://www.lanuv.nrw.de/umwelt/umweltmedizin/wirkungen-von-luftschadstoffen/schadstoffe/polyzyklische-aromatische-kohlenwasserstoffe-p-a-k-benzo-a-pyren-b-a-p/>.
98. Shehab, M.A. and F.D. Pope, *Effects of short-term exposure to particulate matter air pollution on cognitive performance*. Scientific reports, 2019. **9**(1): p. 8237-8237.

-
99. Umweltbundesamt. *Das Luftmessnetz des Umweltbundesamtes Langzeitmessungen, Prozessverständnis und Wirkungen ferntransportierter Luftverunreinigungen*. 2013 [cited 2020 26.07.2020]; Available from: <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/das-luftmessnetz-des-umweltbundesamtes>.
100. Barbara Hoffmann, H.B., Audrey de Nazelle, Zorana Andersen, Michael Abramson, Michael Brauer, Bert Brunekreef, Francesco Forastiere, Wei Huang, Haidong Kann, Joel Kaufman, Klea Katsouyanni, Michal Krzyzanowski, Nino Künzli, Meltem Kutlar Joss, Francine Laden, Mark Nieuwenhuijsen, Adetoun Mustapha, Pippa Powell, Mary Rice, Agnes Soares, Kurt Straif, George Thurston, Gudrun Weinmayr. *Die WHO-Luftqualitätsleitlinien 2021 - Gesundere Luft für alle*. 2021 [cited 2021 09.12.2022]; Available from: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/stellungnahme-who-luftqualitaetsleitlinien-2021>.
101. World Health, O., *WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide*. 2021, Geneva: World Health Organization.
102. Thiele, J.J., et al., *Ozone-exposure depletes vitamin E and induces lipid peroxidation in murine stratum corneum*. *The Journal of investigative dermatology*, 1997. **108**(5): p. 753-757.
103. Krutmann, J., et al., *The skin aging exposome*. *Journal of Dermatological Science*, 2017. **85**(3): p. 152-161.
104. Cotovio, J., et al., *Generation of oxidative stress in human cutaneous models following in vitro ozone exposure*. *Toxicology in Vitro*, 2001. **15**(4): p. 357-362.
105. Ushio, H., K. Nohara, and H. Fujimaki, *Effect of environmental pollutants on the production of pro-inflammatory cytokines by normal human dermal keratinocytes*. *Toxicology letters*, 1999. **105**(1): p. 17-24.
106. Ma, C., J. Wang, and J. Luo, *Activation of nuclear factor kappa B by diesel exhaust particles in mouse epidermal cells through phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway*. *Biochemical pharmacology*, 2004. **67**(10): p. 1975-1983.
107. Choi, H., et al., *Asian dust storm particles induce a broad toxicological transcriptional program in human epidermal keratinocytes*. *Toxicology letters*, 2011. **200**(1-2): p. 92-99.

108. Vogeley, C., et al., *Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor in Environmentally Induced Skin Aging and Skin Carcinogenesis*. International journal of molecular sciences, 2019. **20**(23): p. 6005.
109. Tauchi, M., et al., *Constitutive expression of aryl hydrocarbon receptor in keratinocytes causes inflammatory skin lesions*. Molecular and cellular biology, 2005. **25**(21): p. 9360-9368.
110. He, Q.C., et al., *Effects of environmentally realistic levels of ozone on stratum corneum function*. International journal of cosmetic science, 2006. **28**(5): p. 349-357.
111. Sowada, J., et al., *Degradation of benzo[a]pyrene by bacterial isolates from human skin*. FEMS microbiology ecology, 2014. **88**(1): p. 129-139.
112. Araviiskaia, E., et al., *The impact of airborne pollution on skin*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV, 2019. **33**(8): p. 1496-1505.
113. Jin, S.-P., et al., *Urban particulate matter in air pollution penetrates into the barrier-disrupted skin and produces ROS-dependent cutaneous inflammatory response in vivo*. Journal of Dermatological Science, 2018. **91**(2): p. 175-183.
114. Tinkle, S.S., et al., *Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease*. Environmental health perspectives, 2003. **111**(9): p. 1202-1208.
115. Toll, R., et al., *Penetration Profile of Microspheres in Follicular Targeting of Terminal Hair Follicles*. Journal of Investigative Dermatology, 2004. **123**(1): p. 168-176.
116. Baroli, B., et al., *Penetration of Metallic Nanoparticles in Human Full-Thickness Skin*. Journal of Investigative Dermatology, 2007. **127**(7): p. 1701-1712.
117. Juergen Lademann, H.-J.W., Christiane Rickmeyer, Hans Barthelmes, Hans Schaefer, Gerhard Mueller, Wolfram Sterry, *Penetration of Titanium Dioxide Microparticles in a Sunscreen Formulation into the Horny Layer and the Follicular Orifice*. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 1999. **12**: p. 247-256.
118. Lademann, J., et al., *Bedeutung des follikulären Penetrationswegs für den Wirkstofftransport mittels Nanocarriern*. Der Hautarzt, 2019. **70**(3): p. 185-192.
119. Lademann, J., et al., *Follicular Penetration and Targeting*. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings, 2005. **10**(3): p. 301-303.
120. Lademann, J., et al., *Penetration von Mikropartikeln in die menschliche Haut*. Der Hautarzt, 2004. **55**(12): p. 1117-1119.

121. Oberdörster, G., E. Oberdörster, and J. Oberdörster, *Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles*. Environmental health perspectives, 2005. **113**(7): p. 823-839.
122. Vierkötter, A., *Environmental pollution and skin aging*. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete, 2011. **62**(8): p. 577-581.
123. Schikowski, T. and A. Huls, *Air Pollution and Skin Aging*. Curr Environ Health Rep, 2020.
124. Kim, J., et al., *Symptoms of atopic dermatitis are influenced by outdoor air pollution*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2013. **132**(2): p. 495-498.e1.
125. Eberlein-König, B., et al., *Influence of airborne nitrogen dioxide or formaldehyde on parameters of skin function and cellular activation in patients with atopic eczema and control subjects*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1998. **101**(1): p. 141-143.
126. Brandner, J.M., *Importance of Tight Junctions in Relation to Skin Barrier Function*. Curr Probl Dermatol, 2016. **49**: p. 27-37.
127. Sandilands, A., et al., *Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease*. Journal of cell science, 2009. **122**(Pt 9): p. 1285-1294.
128. Arima, K., et al., *Periostin contributes to epidermal hyperplasia in psoriasis common to atopic dermatitis*. Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology, 2015. **64**(1): p. 41-48.
129. Mayadas, T.N., X. Cullere, and C.A. Lowell, *The multifaceted functions of neutrophils*. Annual review of pathology, 2014. **9**: p. 181-218.
130. Piao, M.J., et al., *Particulate matter 2.5 damages skin cells by inducing oxidative stress, subcellular organelle dysfunction, and apoptosis*. Archives of Toxicology, 2018. **92**(6): p. 2077-2091.
131. Kim, B.E., et al., *Particulate matter causes skin barrier dysfunction*. JCI Insight, 2021. **6**(5).
132. Pan, Y., et al., *The Interaction of Age and Anatomical Region Influenced Skin Biophysical Characteristics of Chinese Women*. Clinical, cosmetic and investigational dermatology, 2020. **13**: p. 911-926.
133. Schikowski, T., et al., *Decline in air pollution and change in prevalence in respiratory symptoms and chronic obstructive pulmonary disease in elderly women*. Respiratory research, 2010. **11**(1): p. 113-113.

134. Vossoughi, M., et al., *Air pollution and subclinical airway inflammation in the SALIA cohort study*. *Immunity & Ageing*, 2014. **11**(1): p. 5.
135. Vierkötter, A., *Molekular-epidemiologische Untersuchung ethnischer Unterschiede in umweltinduzierten Hautalterungsprozessen von deutschen und japanischen Frauen*. 2009, Heinrich-Heine-Universität.
136. Nilsson, G.E., *Measurement of water exchange through skin*. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 1977. **15**(3): p. 209-218.
137. L, Y., et al., *Validation of GPSkin Barrier® for assessing epidermal permeability barrier function and stratum corneum hydration in humans*. *Skin Research and Technology*, 2019. **25**(1): p. 25-29.
138. gpower. *GPSKIN REAEARCH Solutions*. 10.03.2020]; Available from: <https://gpskin.imweb.me/research>.
139. E, B., *EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods*. *Skin Research and Technology*, 1997. **3**(2): p. 126-132.
140. Hankey, S. and J.D. Marshall, *Land Use Regression Models of On-Road Particulate Air Pollution (Particle Number, Black Carbon, PM2.5, Particle Size) Using Mobile Monitoring*. *Environmental Science & Technology*, 2015. **49**(15): p. 9194-9202.
141. Beelen, R., et al., *Development of NO2 and NOx land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe – The ESCAPE project*. *Atmospheric Environment*, 2013. **72**: p. 10-23.
142. Eeftens, M., et al., *Development of Land Use Regression Models for PM2.5, PM2.5 Absorbance, PM10 and PMcoarse in 20 European Study Areas; Results of the ESCAPE Project*. *Environmental Science & Technology*, 2012. **46**(20): p. 11195-11205.
143. Beelen, R., et al., *Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project*. *The Lancet*, 2014. **383**(9919): p. 785-795.
144. Rahrovan, S., et al., *Male versus female skin: What dermatologists and cosmeticians should know*. *International journal of women's dermatology*, 2018. **4**(3): p. 122-130.
145. Firooz, A., et al., *Variation of biophysical parameters of the skin with age, gender, and body region*. *TheScientificWorldJournal*, 2012. **2012**: p. 386936-386936.

146. Luebberding, S., N. Krueger, and M. Kerscher, *Skin physiology in men and women: in vivo evaluation of 300 people including TEWL, SC hydration, sebum content and skin surface pH*. *Int J Cosmet Sci*, 2013. **35**(5): p. 477-83.
147. Bailey, S.H., et al., *The use of non-invasive instruments in characterizing human facial and abdominal skin*. *Lasers Surg Med*, 2012. **44**(2): p. 131-42.
148. Ma, J., et al., *Quantitative proteomics analysis of young and elderly skin with DIA mass spectrometry reveals new skin aging-related proteins*. *Aging*, 2020. **12**(13): p. 13529-13554.
149. Hüls, A., et al., *Lentigine Formation in Caucasian Women—Interaction between Particulate Matter and Solar UVR*. *Journal of Investigative Dermatology*, 2019. **139**(4): p. 974-976.
150. Rawlings, A.V., *Ethnic skin types: are there differences in skin structure and function? I*. *International Journal of Cosmetic Science*, 2006. **28**(2): p. 79-93.
151. Weigand, D.A., C. Haygood, and J.R. Gaylor, *Cell layers and density of Negro and Caucasian stratum corneum*. *J Invest Dermatol*, 1974. **62**(6): p. 563-8.
152. Perner, D., et al., *Association between sun-exposure, smoking behaviour and plasma antioxidant levels with the different manifestation of skin ageing signs between Japanese and German women--a pilot study*. *J Dermatol Sci*, 2011. **62**(2): p. 138-40.
153. Vierkötter, A. and J. Krutmann, *Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations*. *Dermato-endocrinology*, 2012. **4**(3): p. 227-231.
154. Nunan, D., J. Aronson, and C. Bankhead, *Catalogue of bias: attrition bias*. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 2018. **23**(1): p. 21-22.
155. Grinich, E.E., A.V. Shah, and E.L. Simpson, *Validation of a novel smartphone application-enabled, patient-operated skin barrier device*. *Skin Research and Technology*, 2019. **25**(5): p. 612-617.
156. De Paepe, K., et al., *Validation of the VapoMeter, a closed unventilated chamber system to assess transepidermal water loss vs. the open chamber Tewameter*. *Skin Res Technol*, 2005. **11**(1): p. 61-9.
157. Akdeniz, M., et al., *Transepidermal water loss in healthy adults: a systematic review and meta-analysis update*. *British Journal of Dermatology*, 2018. **179**(5): p. 1049-1055.

158. Brancaleon, L., et al., *Attenuated Total Reflection–Fourier Transform Infrared Spectroscopy as a Possible Method to Investigate Biophysical Parameters of Stratum Corneum In Vivo*. *Journal of Investigative Dermatology*, 2001. **116**(3): p. 380-386.
159. Zouboulis, C.C., et al., *Age influences the skin reaction pattern to mechanical stress and its repair level through skin care products*. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2018. **170**: p. 98-105.
160. Plewig, G. and R.R. Marples, *Regional Differences of Cell Sizes in the Human Stratum Corneum. Part I*. *Journal of Investigative Dermatology*, 1970. **54**(1): p. 13-18.
161. Damien, F. and M. Boncheva, *The Extent of Orthorhombic Lipid Phases in the Stratum Corneum Determines the Barrier Efficiency of Human Skin In Vivo*. *Journal of Investigative Dermatology*, 2010. **130**(2): p. 611-614.
162. Jenkins, P.L., et al., *Activity patterns of Californians: Use of and proximity to indoor pollutant sources*. *Atmospheric Environment. Part A. General Topics*, 1992. **26**(12): p. 2141-2148.
163. Chen, C. and B. Zhao, *Review of relationship between indoor and outdoor particles: I/O ratio, infiltration factor and penetration factor*. *Atmospheric Environment*, 2011. **45**(2): p. 275-288.
164. Huss-Marp, J., et al., *Influence of short-term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and healthy individuals*. *Clinical & Experimental Allergy*, 2006. **36**(3): p. 338-345.
165. Liu, D.-L. and W.W. Nazaroff, *Modeling pollutant penetration across building envelopes*. *Atmospheric Environment*, 2001. **35**(26): p. 4451-4462.
166. Luebberding, S., N. Krueger, and M. Kerscher, *Age-related changes in skin barrier function – Quantitative evaluation of 150 female subjects*. *International Journal of Cosmetic Science*, 2013. **35**(2): p. 183-190.
167. Kobayashi, H. and H. Tagami, *Functional properties of the surface of the vermilion border of the lips are distinct from those of the facial skin*. *British Journal of Dermatology*, 2004. **150**(3): p. 563-567.
168. Marrakchi, S. and H.I. Maibach, *Biophysical parameters of skin: map of human face, regional, and age-related differences*. *Contact Dermatitis*, 2007. **57**(1): p. 28-34.

-
169. Lee, J.S., et al., *Different Cosmetic Habits Can Affect the Biophysical Profile of Facial Skin: A Study of Korean and Chinese Women*. *Ann Dermatol*, 2019. **31**(2): p. 175-185.
170. CUA, A.B., K.-P. WILHELM, and H.I. MAIBACH, *Frictional properties of human skin: relation to age, sex and anatomical region, stratum corneum hydration and transepidermal water loss*. *British Journal of Dermatology*, 1990. **123**(4): p. 473-479.
171. Boireau-Adamezyk, E., A. Baillet-Guffroy, and G.N. Stamatas, *Age-dependent changes in stratum corneum barrier function*. *Skin Research and Technology*, 2014. **20**(4): p. 409-415.
172. Rawlings, A.V., *The Stratum Corneum and Aging*, in *Textbook of Aging Skin*, M.A. Farage, K.W. Miller, and H.I. Maibach, Editors. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 55-75.
173. Svoboda, M., Z. Bílková, and T. Muthný, *Could tight junctions regulate the barrier function of the aged skin?* *J Dermatol Sci*, 2016. **81**(3): p. 147-52.
174. Trojahn, C., et al., *The skin barrier function: differences between intrinsic and extrinsic aging*. *G Ital Dermatol Venereol*, 2015. **150**(6): p. 687-92.
175. Reed, J.T., P.M. Elias, and R. Ghadially, *Integrity and permeability barrier function of photoaged human epidermis*. *Arch Dermatol*, 1997. **133**(3): p. 395-6.
176. Abdala, G.A., et al., *Religion, Age, Education, Lifestyle, and Health: Structural Equation Modeling*. *Journal of Religion and Health*, 2021. **60**(1): p. 517-528.
177. Hahn, R.A. and B.I. Truman, *Education Improves Public Health and Promotes Health Equity*. *Int J Health Serv*, 2015. **45**(4): p. 657-78.
178. Shea, S., et al., *Socioeconomic Status and Poor Health Outcome at 10 Years of Follow-Up in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. *PLoS One*, 2016. **11**(11): p. e0165651.
179. Ogawa, K., et al., *Can smoking duration alone replace pack-years to predict the risk of smoking-related oncogenic mutations in non-small cell lung cancer? A cross-sectional study in Japan*. *BMJ open*, 2020. **10**(9): p. e035615-e035615.
180. Olechno, E., et al., *Impact of Brewing Methods on Total Phenolic Content (TPC) in Various Types of Coffee*. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2020. **25**(22): p. 5274.
181. *Phenol-Explorer*. [cited 2021 13.09.2021]; Available from: <http://phenol-explorer.eu>.

-
182. aerteblatt. *300.000 vorzeitige Todesfälle durch Feinstaubbelastung*. 2021 [cited 2022 12.07.2022]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/129202/300-000-vorzeitige-Todesfaelle-durch-Feinstaubbelastung>.

6 Anhang

6.1 SALIA-Fragebogen 2018/19



SALIA 2018/2019

Studie über den Einfluss von Luftverschmutzung auf
Lunge und entzündliche Erkrankungen im Alter

Datum: _____ **ID:** _____

Untersucher: _____

Allgemeine Fragen	
1. Körpergröße..... <i>INT: Wird vor Ort gemessen</i>	_____ cm
2. Körpergewicht..... <i>INT: Wird vor Ort gemessen</i>	_____ kg
Fragen zur körperlichen Verfassung	
3. Wie würden Sie Ihre gegenwärtige körperliche Verfassung einschätzen?.....	<input type="checkbox"/> ausgezeichnet <input type="checkbox"/> sehr gut <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> weniger gut <input type="checkbox"/> schlecht

4.	Wie schätzen Sie Ihre Gesundheit im Vergleich zu anderen Frauen Ihres Alters ein?.....	<input type="checkbox"/> besser <input type="checkbox"/> schlechter <input type="checkbox"/> genauso
5.	Wie würden Sie Ihre tägliche Arbeit z.B. im Haushalt einstufen?.....	<input type="checkbox"/> Als schwere körperliche Arbeit <input type="checkbox"/> Als mittelschwere körperliche Arbeit <input type="checkbox"/> Als leichte körperliche Arbeit <input type="checkbox"/> Keine nennenswerte körperliche Arbeit
6.	Wie lange sind Sie normalerweise zu Fuß oder mit dem Fahrrad unterwegs?..... (z.B. Spaziergehen, Einkaufen) <i>INT: täglich</i>	<input type="checkbox"/> Gar nicht <input type="checkbox"/> Weniger als eine Viertelstunde <input type="checkbox"/> Eine Viertel- bis zu einer halben Stunde <input type="checkbox"/> Eine halbe bis zu einer Stunde <input type="checkbox"/> Mehr als eine Stunde
7.	Wie häufig in der Woche treiben Sie Sport?..... Wenn JA: 7.1. Wie viele Stunden Sport treiben Sie pro Woche?..... <i>INT: Sitzgymnastik, Stuhltanz, Schwimmen</i>	<input type="checkbox"/> Gar nicht <input type="checkbox"/> Seltener als 1x pro Woche <input type="checkbox"/> 1x pro Woche <input type="checkbox"/> Mehrmals die Woche <input type="checkbox"/> Täglich Anzahl an Stunden <input type="text"/> <input type="text"/> bzw. Anzahl an Minuten <input type="text"/> <input type="text"/>
8.	Haben Sie in Ihrem Leben regelmäßig Sport betrieben?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

2

9.	Kommt es Ihnen manchmal vor, dass Ihre Hand zittert, obwohl sie entspannt aufliegt?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
10.	Zu Ihrem Gangbild: 10.1. Ist ein Arm angewinkelt und schlenkert beim Gehen nicht mit?..... 10.2. Haben Sie eine vornüber gebeugte Körperhaltung beim Gehen?..... 10.3. Haben Sie einen leicht schlurfenden Gang oder ziehen Sie ein Bein nach?..... 10.4. Haben Sie einen kleinschrittigen Gang oder kommt es häufiger vor, dass Sie stolpern oder stürzen?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
11.	Leiden Sie an Antriebs- und Initiativmangel?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
12.	Haben Sie häufig Schmerzen im Nacken- Schultergürtel- Bereich?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
13.	Haben Sie eine Verkleinerung Ihrer Schrift bemerkt?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
14.	Hat Ihr Geruchssinn abgenommen?.....	<input type="checkbox"/> ja, verloren <input type="checkbox"/> ja, verschlechtert <input type="checkbox"/> nein
15.	Hat Ihr Geschmackssinn abgenommen?.....	<input type="checkbox"/> ja, verloren <input type="checkbox"/> ja, verschlechtert <input type="checkbox"/> nein
16.	Hat Ihr Hörvermögen abgenommen?..... Wenn JA: 16.1. Tragen Sie ein Hörgerät und wenn, ja seit wie vielen Jahren?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <i>INT: Nein, weiter Frage 17</i> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein seit <input type="text"/> <input type="text"/> Jahren

3

Fragen zur Konzentration und Gedächtnis					
	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Sehr häufig
17. Wie schätzen Sie nachfolgend Ihre Gedächtnisleistung ein?					
17.1. Wenn Sie eine Tätigkeit ausführen, lassen Sie sich schnell von anderen Dingen ablenken?	<input type="checkbox"/>				
17.2. Fällt es Ihnen schwerer als sonst, zwei Dinge gleichzeitig zu erledigen (z.B. Kochen und Nachrichten hören)?	<input type="checkbox"/>				
17.3. Ermüden Sie schneller beim Lesen oder beim Fernsehen?	<input type="checkbox"/>				
17.4. Müssen Sie länger nach Gegenständen suchen (z.B. Schlüssel)?	<input type="checkbox"/>				
17.5. Bemerkten Sie, dass Sie alltägliche Verrichtungen langsamer ausführen?	<input type="checkbox"/>				
17.6. Können Sie sich an frühere Ereignisse (z.B. Geburtstagsfeiern, Urlaube) nur lückenhaft erinnern?	<input type="checkbox"/>				
17.7. Können Sie immer Telefonnummern problemlos aus dem Kopf abrufen?	<input type="checkbox"/>				
17.8. Können Sie sich gerade mitgeteilte Informationen über einen bestimmten Zeitraum merken oder müssen Sie sich diese Informationen direkt notieren?	<input type="checkbox"/>				
17.9. Können Sie sich an Gelesenes ohne Probleme auch Stunden später erinnern?	<input type="checkbox"/>				
17.10. Können Sie ohne Probleme Gesichtern von Personen, die ihnen vorgestellt wurden, später noch den richtigen Namen zuordnen?	<input type="checkbox"/>				
17.11. Können Sie mit der zeitlichen Reihenfolge von Ereignissen durcheinander kommen?	<input type="checkbox"/>				
17.12. Fällt es Ihnen zunehmend schwerer, komplizierte Sätze zu verstehen?	<input type="checkbox"/>				
17.13. Fallen Ihnen nicht immer direkt die Worte ein, die Sie sagen wollen?	<input type="checkbox"/>				
17.14. Müssen Sie häufiger überlegen, wie ein Wort geschrieben wird?	<input type="checkbox"/>				

	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Sehr häufig
17.15. Haben Sie Probleme, eine Aufgabe zu Ende zu bringen, wenn Sie mehrere Tätigkeiten gleichzeitig beginnen?	<input type="checkbox"/>				
17.16. Fühlen Sie sich überfordert, wenn etwas nicht routinemäßig verläuft und Sie sich auf neue Bedingungen einstellen müssen?	<input type="checkbox"/>				
17.17. Fällt es Ihnen schwer, wenn Sie sehr viel zu erledigen haben, dies zu koordinieren?	<input type="checkbox"/>				
17.18. Haben Sie bemerkt, dass Sie sich von Ihren Freunden und Angehörigen zurückziehen, dass Sie Kontakte meiden und zu nichts Lust haben?	<input type="checkbox"/>				
17.19. Haben Sie Veränderungen in Ihrer Stimme bemerkt? Ist sie monotoner und leiser als früher oder hört sich heiser an?	<input type="checkbox"/>				

Inanspruchnahme von medizinischer Hilfe	
<p>18. Wann waren Sie zum letzten Mal beim Arzt einschließlich ambulanter Krankenhausaufenthalte?</p> <p><i>INT: Stationäre und zahnärztliche Behandlungen zählen nicht als Arztbesuch</i></p> <p>Wenn Sie innerhalb der letzten 4 Wochen beim Arzt waren:</p> <p>18.1. Wie häufig waren Sie in den letzten 4 Wochen beim Arzt und warum?</p> <p>Grund: _____</p> <p>_____</p>	<p><input type="checkbox"/> Innerhalb der letzten 4 Wochen</p> <p><input type="checkbox"/> Vor 1 – 12 Monaten</p> <p><input type="checkbox"/> Vor mehr als einem Jahr</p> <p><input type="checkbox"/> Ich weiß nicht</p> <p>_____ mal</p>

20.2. Wurden/ Werden Sie auf Grund der Diagnose behandelt?.....		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<i>INT: Nein, weiter Frage 21</i>
Wenn JA, welche Maßnahmen wurden ergriffen?			
20.2.1. Brille.....		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
20.2.2. Operation.....		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
20.2.3. Medikamentös (z.B. Augentropfen,...).....		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
20.2.4. Lasereingriff.....		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
20.2.5. Andere Maßnahme: _____			
21. Nehmen Sie regelmäßig Vitamin- oder Mineralstoffpräparate ein?.....		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<i>INT: Nein, weiter Frage 22</i>
Wenn JA, welche und wie regelmäßig?		<i>INT: Herbst & Winter ist nach Bedarf</i>	regelmäßig nach Bedarf
21.1. Vitamin A		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.2. Vitamin B		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.3. Vitamin C		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.4. Vitamin D		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.5. Vitamin E		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.6. Multivitaminpräparate		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.7. Calcium		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.8. Magnesium		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.9. Fluorid		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.10. Beta- Carotin		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.11. _____		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.12. _____		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.13. _____		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

19. Sind Sie während der letzten 12 Monate zur stationären Behandlung im Krankenhaus gewesen?.....		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<i>INT: Nein, weiter Frage 20</i>
Wenn JA:			
19.1. Weshalb wurden Sie behandelt?			
Grund: _____			

20. Waren Sie schon einmal beim Augenarzt?.....		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<i>INT: Nein, weiter Frage 21</i>
Wenn JA:			
20.1. Wurde eine Diagnose gestellt?.....		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<i>INT: Nein, weiter Frage 21</i>
Wenn JA, welche Diagnose wurde gestellt und im welchem Jahr war dies?			
20.1.1. Katarakt/ Grauer Star.....		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	____ ____ Jahren
20.1.2. Glaukom/ Grüner Star.....		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	____ ____ Jahren
20.1.3. Diabetische Netzhautveränderung.....		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	____ ____ Jahren
20.1.4. Makuladegeneration.....		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	____ ____ Jahren
20.1.5. Kurz-/ Weitsichtigkeit.....		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	____ ____ Jahren
20.1.6. Andere Diagnose: _____			____ ____ Jahren

Fragen zu Atemwegserkrankung und Schlaf	
22. Wie oft waren Sie im Laufe der letzten 12 Monate erkältet?.....	mal
23. Husten Sie gewöhnlich morgens, gleich nach dem Aufstehen, oder sonst im Laufe des Tages?..... Wenn JA:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein INT: Nein, weiter Frage 24
23.1. Haben Sie bei diesem Husten Auswurf?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
23.2. Besteht der Husten während eines Jahres insgesamt länger als 3 Monate?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
23.3. Leiden Sie unter diesem Husten schon länger als 2 Jahre?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
24. Hatten Sie jemals in den letzten 12 Monaten ein pfeifendes oder brummendes Geräusch in Ihrem Brustkorb?..... Wenn JA:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein INT: Nein, weiter Frage 25
24.1. Hatten Sie dieses Pfeifen oder Brummen, wenn Sie nicht erkältet waren?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
24.2. Sind Sie irgendwann in den letzten 12 Monaten wegen eines Hustenanfalls aufgewacht?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
25. Wissen Sie, ob Sie nachts schnarchen?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> weiß nicht
26. Wurde bei Ihnen schon eine Diagnose wie Schlafapnoe, gefährliches Schnarchen oder Atempausen diagnostiziert?..... Wenn JA:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein INT: Nein, weiter Frage 27
26.1. Werden Sie auf Grund dieser Diagnose behandelt?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

27. Wann sind Sie während der letzten 4 Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?...	: Uhr
28. Wann sind Sie während der letzten 4 Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?.....	: Uhr
29. Nehmen Sie Schlafmittel, um einschlafen zu können?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
30. Wie leicht fällt es Ihnen üblicherweise morgens aufzustehen?.....	<input type="checkbox"/> überhaupt nicht leicht <input type="checkbox"/> nicht sehr leicht <input type="checkbox"/> ziemlich leicht <input type="checkbox"/> sehr leicht
31. Fühlen Sie sich frühmorgens bei Aufstehen oft unausgeschlafen?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
32. Man spricht bei Menschen von „Morgen- „und „Abendtypen“. Zu welchem der folgenden Typen zählen Sie sich?	<input type="checkbox"/> Eindeutig „Morgentyp“ <input type="checkbox"/> Eher „Morgen- “als „Abendtyp“ <input type="checkbox"/> Eher „Abend- “als „Morgentyp“ <input type="checkbox"/> eindeutig „Abendtyp“
33. Wie leicht fällt es Ihnen, in der folgenden Situation einzuschlafen:	Gar nicht manchmal Sehr leicht Weiß nicht
33.1. Im Sitzen beim Lesen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
33.2. Beim Fernsehen schauen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
33.3. Sitzen an einem öffentlichen Ort (z.B. Theater, Sitzung, Vortrag)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
33.4. Als Mitfahrer im Auto während einer Stunde ohne Halt?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
33.5. Beim Ausruhen am Nachmittag, wenn es die Umstände erlauben?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
33.6. Im Sitzen, wenn Sie mit jemandem sprechen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
33.7. Ruhig sitzend nach dem Mittagessen ohne Alkohol?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Allergien							
34. Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt eine Allergie diagnostiziert?.....						Im Alter von	
						<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="text"/> <input type="text"/> Jahren <i>INT: Nein, weiter Frage 35</i>	
34.1. Wenn JA, unter welcher Allergie leiden Sie?							
	Pollen- allergie	Tierhaar- allergie	Hausstaub- allergie	Kontakt- allergie	Nahrungsmittel- allergie	Insektengift- allergie	Medikamenten- allergie
Nein <i>INT: Nein, nächstes Allergen</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.2. Wenn JA, besitzen Sie einen Allergieausweis?							
Nein <i>INT: Nein, weiter Frage 34.3., wenn 34.1. mit Ja beantwortet wurde</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.2.1. Gegen was genau sind Sie allergisch?	_____						

	Pollen- allergie	Tierhaar- allergie	Hausstaub- allergie	Kontakt- allergie	Nahrungsmittel- allergie	Insektengift- allergie	Medikamenten- allergie
34.3. Wenn JA, unter welchen Symptomen leiden oder litten Sie?							
34.3.1. Atemnot, Atembeklemmung, Asthma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.2. Husten, Reizhusten, Bronchitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.3. Niesanfalle, Niesreiz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.4. Flieschupfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.5. Stockschnupfen, behinderte Nasenatmung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.6. Augentranen, Augenjucken, Bindehaut-entzundung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.7. Nesselsucht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.8. Schwellung und/ oder Juckreiz von Lippen und/ oder Rachen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.9. Schwellung der Augenpartie/ Augenlider	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.10. Ekzeme, Neurodermitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.11. Hautquaddeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

	Pollen- allergie	Tierhaar- allergie	Hausstaub- allergie	Kontakt- allergie	Nahrungsmittel- allergie	Insektengift- allergie	Medikamenten- allergie
34.3.12. Nässende Bläschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.13. Lokale Rötung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.14. Hautausschlag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.15. Juckreiz der Haut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.16. Krusten oder Schuppenbildung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.17. Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.18. Magen- Darm- Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.19. Kreislaufbeschwerden/ Schwindel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.20. Unruhigen Schlaf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.21. Tagesmüdigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.22. Allergischer Schock (Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.23. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.3.24. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

12

34.4. Haben Sie je Maßnahmen gegen Ihre Allergie unternommen?							
	Pollen- allergie	Tierhaar- allergie	Hausstaub- allergie	Kontakt- allergie	Nahrungsmittel- allergie	Insektengift- allergie	Medikamenten- allergie
Nein <i>INT: Nein, nächstes Allergen</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.5. Wenn Ja, welche Maßnahmen haben Sie ergriffen?							
	Pollen- allergie	Tierhaar- allergie	Hausstaub- allergie	Kontakt- allergie	Nahrungsmittel- allergie	Insektengift- allergie	Medikamenten- allergie
34.5.1. Austausch oder Neukauf von Teppichen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.5.2. Gebrauch von Anti- Hausstaubmilben Spray	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.5.3. Antiallergischer Matratzenüberzug	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.5.4. Weggabe von Haustier und/oder Kontakt- vermeidung mit Tieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.5.5. Ernährungsumstellung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.5.6. Medikamenten- einnahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.5.7. Hyposensibilisierung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.5.8. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
34.5.9. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

13

Haut		
35.	Wie würden Sie Ihre Haut einschätzen:	Ja Nein
35.1.	Haben Sie eine empfindliche Haut?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
35.2.	Haben Sie eine Haut die schnell zu Reizungen neigt?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
35.3.	Vermeiden Sie bestimmte Kosmetika?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
35.4.	Denken Sie, das Ihre Haut leicht auf Kosmetika reagiert?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
35.5.	Haben Sie in Ihrem Gesicht jemals eine unerwünschte Reaktion auf Kosmetikartikel erlebt?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
35.6.	Hat Ihre Haut Probleme mit zu warmem oder kaltem Wetter?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
35.7.	Hat Ihre Haut jemals auf Luftverschmutzung reagiert (brennend, stechend und/ oder juckend)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
35.8.	Zeigt Ihre Haut eine Reaktion, wenn Sie alkoholische Getränke zu sich nehmen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
35.9.	Zeigt Ihre Haut eine Reaktion, wenn Sie scharfes Essen zu sich nehmen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
35.10.	Zeigt Ihre Haut eine Reaktion, wenn Sie emotional oder gestresst sind?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
36.	Hatten Sie irgendwann einmal einen juckenden Hautausschlag, der stärker oder schwächer über mindestens 6 Monate auftrat?..... Wenn JA	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <i>INT: Nein, weiter Frage 37</i>
36.1.	Trat dieser juckende Hautausschlag auch in den letzten 12 Monate bei Ihnen auf?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
36.2.	In welchem Alter trat dieser Hautausschlag zum ersten Mal auf?.....	Im Alter von <input type="text"/> <input type="text"/> Jahre
37.	Wann waren Sie das letzte Mal duschen/baden?.....	Wochentag: _____
38.	Wie häufig duschen/ baden Sie in der Woche?.....	_____ Anzahl/ Woche

39.	Leiden Sie an einem Austrocknungsekzem (Exsikkationsekzem)?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <i>INT: Nein, weiter Frage 40</i>
	Wenn Ja:	
39.1.	In welchem Alter trat das Austrocknungsekzem zum ersten Mal auf?.....	Im Alter von <input type="text"/> <input type="text"/> Jahre
39.2.	Zu welcher Jahreszeit tritt das Austrocknungsekzem überwiegend auf?..... <i>INT: Mehrfach Antworten möglich</i>	<input type="checkbox"/> Herbst <input type="checkbox"/> Winter <input type="checkbox"/> Frühling <input type="checkbox"/> Sommer <input type="checkbox"/> zu jeder Jahreszeit
39.3.	Besteht das Austrocknungsekzem aktuell?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
39.4.	Wo tritt das das Austrocknungsekzem auf?.....	<input type="checkbox"/> über dem Schienbein <input type="checkbox"/> Unterarm <input type="checkbox"/> Füße <input type="checkbox"/> Hände <input type="checkbox"/> Ellenbogen Sonstige: _____
39.5.	Wie wirkt sich Ihr Austrocknungsekzem aus?..... <i>INT: besonders nach dem Duschen oder Baden</i> <i>INT: sieht aus wie gesprungenes Porzellan</i> <i>INT: durch Kratzen bedingte Substanzdefekte der Haut (Abschürfungen)</i> <i>INT: Sensibilitätsstörungen</i>	<input type="checkbox"/> trockene Haut <input type="checkbox"/> Juckreiz, brennen <input type="checkbox"/> schuppige Haut <input type="checkbox"/> Hautrötung <input type="checkbox"/> netzförmige Risse <input type="checkbox"/> Kratzexkoriationen <input type="checkbox"/> kleine oberflächliche Blutungen <input type="checkbox"/> Empfindungsstörungen

<p>39.6. Welche Maßnahmen ergreifen Sie gegen das Austrocknungsekzem?.....</p>	<p><input type="checkbox"/> Dusch- & Badegewohnheiten geändert <input type="checkbox"/> Rückfettung durch geeignete Basiscremes/ Salben/ Lotions <input type="checkbox"/> Ölbäder <input type="checkbox"/> Kortisonhaltige Salben <input type="checkbox"/> Öl- Wasser- Emulsion <input type="checkbox"/> Ernährungsumstellung <input type="checkbox"/> reduzierter Konsum von Alkohol & Tabak Sonstige: _____</p>
<p>40. Hatten Sie irgendwann einmal ein Hautekzem (atopisches / endogenes Ekzem/ Neurodermitis)?.....</p> <p>Wenn JA:</p> <p>40.1. Wie alt waren Sie als das Hautekzem zum ersten Mal auftrat?.....</p> <p>40.2. Wie viele Jahre besteht/ bestand das Hautekzem?.....</p> <p>40.3. Wie lange dauerte der Hautekzem- Schub?.....</p> <p>40.4. Heilt/heilte Ihr Hautekzem völlig aus?.....</p> <p>40.5. Besteht Ihr Hautekzem aktuell?.....</p>	<p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <i>INT: Nein, weiter Frage 41</i></p> <p>____ ____ Jahre</p> <p>____ ____ Jahre</p> <p>____ ____ Jahr(e) bzw.</p> <p>____ ____ Wochen bzw. ____ ____ Tage</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p>

<p>40.6. Wie wirkt sich Ihr Ekzem aus?.....</p> <p>Wo haben Sie das Ekzem (einsortieren nachdem Ort)?</p> <p>40.7. Handekzem.....</p> <p>40.8. Fußekzem.....</p> <p>40.9. Fingerkuppenekzem.....</p> <p>40.10. Analekzem (am After).....</p> <p>40.11. Gesichtsekzem.....</p> <p>40.12. Ohrekzem.....</p> <p>40.13. Beugenekzem (Ellenbeugen oder Kniekehlen).....</p> <p>40.14. Kopferkzem.....</p> <p>40.15. Am ganzen Körper.....</p> <p>40.16. Sonstige: _____</p>	<p><input type="checkbox"/> Rötung <input type="checkbox"/> Schwellung <input type="checkbox"/> Bläschen- und Blasenbildung <input type="checkbox"/> Krusten- und Schuppenbildung <input type="checkbox"/> vergrößerte Hautstruktur <input type="checkbox"/> Juckreiz <input type="checkbox"/> Rissbildung</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p>
--	---

Wenn Sie sich an die letzten 7 Tage zurückerinnern: 40.17. An wie vielen Tagen, hat Ihre Haut auf Grund Ihres Ekzems gejuckt?..... <input type="checkbox"/> Tage 40.18. An wie vielen Tagen, haben Sie sich durch Ihr Ekzem nachts gestört gefühlt?.... <input type="checkbox"/> Tage 40.19. An wie vielen Tagen, hat Ihre Haut geblutet auf Grund Ihres Ekzems?..... <input type="checkbox"/> Tage 40.20. An wie vielen Tagen, ist Ihre Haut auf Grund Ihres Ekzems aufgeplatzt?..... <input type="checkbox"/> Tage 40.21. An wie vielen Tagen, ist Ihre Haut auf Grund Ihres Ekzems abgeplatzt?..... <input type="checkbox"/> Tage 40.22. An wie vielen Tagen, hat sich Ihre Haut auf Grund Ihres Ekzems trocken und rau angefühlt?..... <input type="checkbox"/> Tage	
Sonnenexposition	
41. Wenn Sie sich ungeschützt - ohne Sonnenschutzcreme - der Sonne aussetzen, wird Ihre Haut dann:.....	<input type="checkbox"/> immer rot und nie braun <input type="checkbox"/> überwiegend rot und etwas braun <input type="checkbox"/> überwiegend braun und etwas rot <input type="checkbox"/> nur braun und nie rot
42. Ihre Augenfarbe ist:.....	<input type="checkbox"/> blau, blaugrün <input type="checkbox"/> braun <input type="checkbox"/> grün, grüngrau <input type="checkbox"/> grau, graublau <input type="checkbox"/> schwarz

43. Ihre natürliche Haarfarbe ist?..... <i>INT: Wenn die Haarfarbe jetzt grau ist, dann ehemalige Haarfarbe angeben</i>	<input type="checkbox"/> blond <input type="checkbox"/> braun <input type="checkbox"/> schwarz <input type="checkbox"/> rot, rotblond
44. Wie oft bekommen Sie einen Sonnenbrand im Jahr?..... <i>INT: Wenn kein Sonnenbrand, weiter Frage 38</i> Wenn Sie einen Sonnenbrand hatten: 44.1. Wie häufig kam es zu einer Blasenbildung?.....	<input type="checkbox"/> Mehr als 1x im Jahr <input type="checkbox"/> 1x im Jahr <input type="checkbox"/> seltener <input type="checkbox"/> ich bekomme keinen Sonnenbrand <input type="checkbox"/> Mal
45. Halten Sie sich in der Mittagszeit vorwiegend im Schatten auf? (12-15 Uhr).....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
46. Verwenden Sie Sonnenschutzcremes oder Kosmetika mit Lichtschutzfaktor?..... Wenn JA: 46.1. Seit wie vielen Jahren verwenden Sie Sonnenschutzcremes oder Kosmetika mit Lichtschutzfaktor?..... 46.2. Wie hoch ist der Lichtschutzfaktor, den Sie überwiegend verwenden?..... Bei welchen Gelegenheiten verwenden Sie diese Präparate? 46.3. Im Urlaub 46.4. Beim Sonnen oder Baden 46.5. Beim Sport (nicht Baden im Freien)..... 46.6. Bei der Gartenarbeit..... 46.7. Fast täglich.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <i>INT: Nein, weiter Frage 47</i> <input type="checkbox"/> Jahre <input type="checkbox"/> Lichtschutzfaktor <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> kein Urlaub <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> kein Sonnen/ Baden <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> kein Sport im Freien <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> kein Gartenarbeit <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

47. Wie viele Wochen verbringen Sie pro Jahr durchschnittlich in sonnenreichen Gegenden?..... <i>INT: z.B. im Urlaub</i>	Anzahl der Wochen pro Jahr
48. Waren Sie in den letzten 6 Wochen in einem Urlaubsland mit hoher Sonneneinstrahlung?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
49. Benutzen Sie regelmäßig sonstige Hautpflegemittel für das Gesicht?..... <i>INT: Sonstige bedeutet andere als Sonnenschutzcremes</i>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
50. Benutzen Sie regelmäßig sonstige Hautpflegemittel für den gesamten Körper?..... <i>INT: Sonstige bedeutet andere als Sonnenschutzcremes</i>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
51. Besuchen Sie oder haben Sie jemals Sonnenstudios besucht?..... Wenn JA: 51.1. In welchem Alter haben Sie angefangen Sonnenstudios zu besuchen?..... 51.2. Für wie viele Monate haben Sie Sonnenstudios besucht?..... 51.3. Wie oft benutzen Sie oder haben Sie diese Geräte durchschnittlich benutzt?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <i>INT: Nein, weiter Frage 52</i> Im Alter von Jahren Anzahl der Monate: bzw. Anzahl der Jahre: <input type="checkbox"/> mindestens 1x im Monat <input type="checkbox"/> 6 bis 11x im Jahr <input type="checkbox"/> selten, weniger als 6x im Jahr
52. Werden oder wurden bei Ihnen UV- Strahlen im Zusammenhang mit einer medizinischen Therapie angewendet?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
53. Werden oder wurden bei Ihnen Infrarot- Strahlen im Zusammenhang mit einer medizinischen Therapie angewendet?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

20

Hautkrebs	
54. Wie viele Leberflecken / Muttermale haben Sie?..... 54.1. Sind Ihre Leberflecke / Muttermale schon einmal von einem Hautarzt / Dermatologen kontrolliert worden?..... Wenn JA: 54.2. Sind Ihnen aufgrund dieser Untersuchungen bereits Leberflecken / Muttermale entfernt worden und wenn ja, wie viele insgesamt?.....	<input type="checkbox"/> 1 – 10 <input type="checkbox"/> 11 – 50 <input type="checkbox"/> 51 – 100 <input type="checkbox"/> >100 <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <i>INT: Nein, weiter Frage 55</i> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Anzahl:
55. Wurde bei Ihnen jemals die Vorstufe von Hautkrebs (aktinische Keratose) festgestellt? Wenn JA: 55.1. Wurde die aktinische Keratose von einem Dermatologen (Hautarzt) diagnostiziert und behandelt?..... 55.2. An welcher Körperregion ist die aktinische Keratose aufgetreten?.....	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <i>INT: Nein, weiter Frage 56</i> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Gesicht <input type="checkbox"/> Handrücken <input type="checkbox"/> Stirn <input type="checkbox"/> Kopfhaut <input type="checkbox"/> Nase <input type="checkbox"/> Ohr <input type="checkbox"/> Unterarm <input type="checkbox"/> Dekolleté Andere Region: _____

21

<p>55.3. Welchem Grad wurde Ihre aktinische Keratose zugeordnet?.....</p> <p>55.4. Wie wurde Ihre aktinische Keratose behandelt?.....</p>	<p><input type="checkbox"/> Grad I <input type="checkbox"/> Grad II <input type="checkbox"/> Grad III <input type="checkbox"/> weiß nicht</p> <p><input type="checkbox"/> operativ <input type="checkbox"/> Lasertherapie <input type="checkbox"/> Kryotherapie (Vereisung) <input type="checkbox"/> photodynamische Therapie (PDT) <input type="checkbox"/> Creme <input type="checkbox"/> weiß nicht</p>
<p>56. Wurde bei Ihnen jemals Hautkrebs festgestellt?..... Wenn JA, um welche Krebsart handelt es sich?</p> <p>56.1. Melanom (schwarzer Hautkrebs)</p> <p>56.1.1. Wurde das Melanom von einem Dermatologen (Hautarzt) diagnostiziert und behandelt?.....</p> <p>56.1.2. Haben sich Metastasen gebildet?.....</p> <p>56.2. Spinaliom (Plattenepithelkarzinom).....</p> <p>56.2.1. Wurde das Spinaliom durch einen Dermatologen (Hautarzt) diagnostiziert und behandelt?.....</p> <p>56.2.2. Wo wurde das Spinaliom diagnostiziert?.....</p>	<p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein INT: Nein, weiter Frage 57</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein INT: Nein, weiter Frage 56.2</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein INT: Nein, weiter Frage 56.3</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> Haut <input type="checkbox"/> Mundhöhle <input type="checkbox"/> Unterlippe <input type="checkbox"/> Rachen</p>

<p>56.2.3. Wie wurde das Spinaliom behandelt?.....</p> <p>56.2.4. Ist das Spinaliom erneut aufgetreten (rezidiv)?.....</p> <p>56.3. Basaliom (weißer/ heller Hautkrebs)</p> <p>56.3.1. Wurde das Basaliom von einem Dermatologen (Hautarzt) diagnostiziert und behandelt?.....</p> <p>56.3.2. Wo wurde das Basaliom diagnostiziert?.....</p>	<p><input type="checkbox"/> Stimmlippen <input type="checkbox"/> Speiseröhre <input type="checkbox"/> Vagina <input type="checkbox"/> Gebärmutterhals <input type="checkbox"/> Analregion Andere Region: _____</p> <p><input type="checkbox"/> operativ <input type="checkbox"/> Kürettage <input type="checkbox"/> Elektrodesikkation <input type="checkbox"/> Kryotherapie (Vereisung) <input type="checkbox"/> photodynamische Therapie (PDT) <input type="checkbox"/> lokale Chemotherapie (Creme) <input type="checkbox"/> lokale Immuntherapie (Creme) <input type="checkbox"/> Strahlentherapie Andere Therapie: _____</p> <p><input type="checkbox"/> weiß nicht</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein INT: Nein, weiter Frage 56.4</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> Stim</p>
--	---

56.3.3. Wie wurde das Basaliom behandelt?.....

56.3.4. Ist das Basaliom erneut aufgetreten (rezidiv)?.....

56.4. Wenn Krebsart nicht bekannt:.....

56.4.1. Wurde der Hautkrebs von einem Dermatologen diagnostiziert?.....

56.4.2. Wo wurde der Hautkrebs diagnostiziert?.....

56.4.3. Wie wurde der Hautkrebs behandelt?.....

56.4.4. Ist der Hautkrebs erneut aufgetreten (rezidiv)?.....

Nase / Nasolabialfalte
 Ohren
 Wangen
 Oberlippe
 Kopf
 Augen
 Andere Region _____

operativ
 Röntgenweichstrahlen
 Kryotherapie (Vereisung)
 lokale Chemotherapie (Creme)
 lokale Immuntherapie (Creme)
 Andere Therapie _____

weiß nicht

ja nein

ja nein

ja nein

ja nein

Ernährung						
57. Wie häufig nehmen Sie folgende Nahrungsmittel zu sich?						
	Fast täglich	Mehrmals in der Woche	Etwa einmal in der Woche	Mehrmals im Monat	Einmal im Monat oder seltener	Nie
57.1. Brot und Backwaren						
Weißbrot, Toastbrot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Misch-, Roggen-, Mehrkornbrot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Vollkornbrot, -toast	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Helles Brötchen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Croissant, Schokobrötchen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Milch-, Rosinenbrötchen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Fast täglich	Mehrmals in der Woche	Etwa einmal in der Woche	Mehrmals im Monat	Einmal im Monat oder seltener	Nie
57.2. Brotaufstrich						
Butter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Pflanzen-, Sonnenblumenmargarine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Reform-, Diätmargarine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Zuckerrübensirup	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

57.2.1. Wenn Sie Butter essen, geben Sie bitte den hauptsächlich gewählten Fettgehalt an:			<input type="checkbox"/> Normaler Fettgehalt	<input type="checkbox"/> halbfett	<input type="checkbox"/> unterschiedlich	
57.2.2. Wenn Sie Margarine essen, geben Sie bitte den hauptsächlich gewählten Fettgehalt an:			<input type="checkbox"/> Normaler Fettgehalt	<input type="checkbox"/> halbfett	<input type="checkbox"/> unterschiedlich	
	Fast täglich	Mehrmals in der Woche	Etwa einmal in der Woche	Mehrmals im Monat	Einmal im Monat oder seltener	Nie
57.3. Müsli und Cornflakes						
Müsli, Getreideflocken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cornflakes, Crisps, etc.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Fast täglich	Mehrmals in der Woche	Etwa einmal in der Woche	Mehrmals im Monat	Einmal im Monat oder seltener	Nie
57.4. Milch, Milchprodukte und Eier						
Milch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Buttermilch, Molke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joghurt, Fruchtjoghurt, Fruchtquark	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Käse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sahne, Crème fraîche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ei, Rührei, Spiegelei	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

26

57.4.1. Wenn Sie Milch trinken, geben Sie bitte den hauptsächlich gewählten Fettgehalt an:			<input type="checkbox"/> 3,5 % (Vollmilch)	<input type="checkbox"/> ≤ 1,5 % (fettarme Milch)	<input type="checkbox"/> unterschiedlich	
57.4.2. Wenn Sie Joghurt essen, geben Sie bitte den hauptsächlich gewählten Fettgehalt an:		<input type="checkbox"/> 10 % (Sahnejoghurt)	<input type="checkbox"/> 3,5 % (Vollmilchjoghurt)	<input type="checkbox"/> ≤ 1,5 % (fettarmer Joghurt)	<input type="checkbox"/> unterschiedlich	
	Fast täglich	Mehrmals in der Woche	Etwa einmal in der Woche	Mehrmals im Monat	Einmal im Monat oder seltener	Nie
57.5. Kartoffeln, Teigwaren, Reis und Pizza						
Salz-, Pellkartoffeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pommes, Kroketten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teigwaren, Nudeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pizza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Fast täglich	Mehrmals in der Woche	Etwa einmal in der Woche	Mehrmals im Monat	Einmal im Monat oder seltener	Nie
57.6. Fleisch und Fisch						
Fleisch, Wurst (ohne Geflügel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geflügel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

27

	Fast täglich	Mehrmals in der Woche	Etwa einmal in der Woche	Mehrmals im Monat	Einmal im Monat oder seltener	Nie
57.7. Gemüse, Rohkost und Salat						
Salat oder Gemüse (Rohkost)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Gemüse (gekocht)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
57.7.1. Wenn Sie Salat verzehren, wie wird der Salat hauptsächlich zubereitet:			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
			Essig/ Öl	Joghurtdressing	Dressing mit Crème fraîche, Mayonnaise	
	Fast täglich	Mehrmals in der Woche	Etwa einmal in der Woche	Mehrmals im Monat	Einmal im Monat oder seltener	Nie
57.8. Obstsorten						
Apfel, Birne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Südfrüchte (Orange, Kiwi, Banane, Ananas, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Beerenobst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

28

	Fast täglich	Mehrmals in der Woche	Etwa einmal in der Woche	Mehrmals im Monat	Einmal im Monat oder seltener	Nie
57.9. Kuchen, Süßigkeiten, Knabbereien						
Schokolade, Pralinen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Kuchen, Gebäck, Kekse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Sonstige Süßwaren (Bonbons, u. ä.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Salzige Knabbereien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Fast täglich	Mehrmals in der Woche	Etwa einmal in der Woche	Mehrmals im Monat	Einmal im Monat oder seltener	Nie
57.10. Wie häufig verwenden Sie Fette und Öle zum Kochen, Backen und für die Zubereitung von Salatsoßen						
Butter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Pflanzen-, Sonnenblumenmargarine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Reform-, Diätmargarine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Sonnenblumenöl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Olivenöl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Walnussöl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Pflanzenöl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

29

	Fast täglich	Mehrmals in der Woche	Etwa einmal in der Woche	Mehrmals im Monat	Einmal im Monat oder seltener	Nie
57.11. Wie häufig konsumieren Sie folgende Getränke?						
Mineral-, Leitungswasser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Limonade, Cola, Eistee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fruchtsaftgetränk, Fruchtnektar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fruchtsäfte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gemüsesäfte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verdünnte Säfte, Schorle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kaffee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
57.11.1. Wenn Sie Tee trinken, geben bitte Sie an, womit der Tee gesüßt wird:	<input type="checkbox"/> Zucker (braun oder weiß)		<input type="checkbox"/> Honig	<input type="checkbox"/> Kandis	<input type="checkbox"/> Süßstoff	<input type="checkbox"/> gar nicht
57.11.2. Wenn Sie Kaffee trinke, geben bitte Sie an, womit der Kaffee gesüßt wird:	<input type="checkbox"/> Zucker (braun oder weiß)		<input type="checkbox"/> Honig	<input type="checkbox"/> Kandis	<input type="checkbox"/> Süßstoff	<input type="checkbox"/> gar nicht

58. Wie häufig achten Sie bei Ihrer Ernährung auf...?				
	(Fast) Immer	Häufig	Selten	Nie
58.1. Energiegehalt (Kilokalorien bzw. Kilojoule)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58.2. Fettgehalt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58.3. Eiweißgehalt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58.4. Kohlenhydratgehalt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58.5. Alkoholgehalt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58.6. Ballaststoffgehalt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58.7. Vitamingehalt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58.8. Mineralstoffgehalt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58.9. Kochsalzgehalt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58.10. Cholesteringehalt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58.11. Ausreichendes Trinken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58.11.1. Bitte geben Sie die Gesamtmenge an, die Sie täglich trinken: ____ Liter				

59. Welches Speisesalz verwenden Sie hauptsächlich?	
59.1. Normales Salz (ohne Zusätze).....	<input type="checkbox"/>
59.2. Jodiertes Salz.....	<input type="checkbox"/>
59.3. Fluoridiertes und jodiertes Salz.....	<input type="checkbox"/>
59.4. Fluoridiertes, jodiertes und mit Folsäure angereichertes Salz.....	<input type="checkbox"/>
59.5. Meersalz.....	<input type="checkbox"/>
59.6. Jodiertes Meersalz.....	<input type="checkbox"/>
59.7. Gewürzsalz (z.B. Kräutersalz oder Knoblauchsalz).....	<input type="checkbox"/>
59.8. Natriumarmes Salz (Kaliumsalz).....	<input type="checkbox"/>
59.9. Ich verwende kein Salz.....	<input type="checkbox"/>
59.10. Weiß nicht.....	<input type="checkbox"/>
60. Wie oft salzen Sie Ihre Speisen nach?	
60.1. (Fast) Immer.....	<input type="checkbox"/>
60.2. Häufig.....	<input type="checkbox"/>
60.3. Selten.....	<input type="checkbox"/>
60.4. Nie.....	<input type="checkbox"/>
Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme!	

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Jean Krutmann und Prof. Dr. Christian Herder für die Übernahme der Betreuung meiner Promotion.

Weiterhin möchte ich herzlich Frau Dr. Tamara Schikowski für den Anstoß für das vorliegende Promotionsthema, die ausgezeichnete Betreuung sowie die beständige Unterstützung danken. Des Weiteren danke ich Frau Sara Kress für ihre vielen konstruktiven Vorschläge, das unermüdliche Korrekturlesen und die viele Zeit, die Sie für das Gelingen dieser Arbeit investiert hat.

Danken möchte ich außerdem allen Mitarbeitern des IUF, darunter insbesondere der AG Schikowski, für die Initiierung und Realisierung der Folgeuntersuchung 2018/19 und die angenehme Zusammenarbeit.

Großer Dank gilt allen Probandinnen der SALIA-Studie, die sich mit der weiteren Teilnahme an der zugrundeliegenden Folgeuntersuchung 2018/19 nach über 30 Jahren Studienzugehörigkeit einverstanden erklärt haben.

Ich danke außerdem meinem PJ-Kollegen Herrn Boris Ladyzhensky für seine Unterstützung und netten Worte.

Bei meiner Familie möchte ich mich für die Ausdauer, die Motivation und das Vertrauen, das sie mir während der Promotion als auch während des gesamten Studiums entgegenbrachten, bedanken.

Schließlich möchte ich mich bei meinem Partner, Herrn Schahidyar, bedanken, dafür, dass er immer an mich glaubt, mich nicht nur in diesem, sondern in allen Vorhaben unterstützt, es schafft mein bester Freund und zugleich größter Kritiker zu sein und stets das Beste aus mir herausholt.