

Jean Krutmann

Thomas Diepgen

Claudia Billmann-Krutmann (Hrsg.)

Hautalterung

Grundlagen – Prävention – Therapie

Jean Krutmann
Thomas Diepgen
Claudia Billmann-Krutmann (Hrsg.)

Hautalterung

Grundlagen
Prävention
Therapie

Mit 116 Abbildungen und 51 Tabellen

Prof. Dr. med. Jean Krutmann

Institut für Umweltmedizinische Forschung (IUF)
An der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH
Auf'm Hennekamp 50
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Thomas Diepgen

Ärztlicher Direktor, Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Klinische Sozialmedizin – Gesundheitssystemforschung
Thibautstraße 3
69115 Heidelberg

Dr. Claudia Billmann-Krutmann

Praxis für Dermatologie u. Venerologie – Allergologie – Umweltmedizin – Phlebologie –
Berufsdermatologie – Akupunktur – Laser-Medizin – Anti-Aging-Medizin – Ästhetik
Rathausplatz 17
41844 Wegberg

ISBN 978-3-540-76820-3 Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag

springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Dr. Tina Boll, Heidelberg
Projektmanagement: Willi Bischoff, Heidelberg
Layout und Einbandgestaltung: deblik Berlin
Satz: Fotosatz-Service Köhler GmbH, Würzburg
Fotografie des Portraits von J. Krutmann: Eduardo Cebrian

SPIN: 12184750

Gedruckt auf säurefreiem Papier 2126 – 5 4 3 2 1 0

für Carl und Thomas Krutmann

Vorwort

Die Menschen werden immer älter. Die steigende Lebenserwartung wird mit dem Wunsch verbunden, auch im Alter gesund und aktiv leben zu können. Ein gesundes und junges Aussehen wird vor allem durch den Hautzustand kommuniziert, dem somit im Alter eine immer größer werdende individuelle und gesellschaftliche Bedeutung zukommt. Verstärkt wird diese Entwicklung einerseits durch die alters- und umweltbedingte Zunahme an »echten« Hautkrankheiten wie z. B. Präkanzerosen und Hautkrebs, andererseits durch den sich fortsetzenden Trend, kosmetische Hautprobleme als behandlungsbedürftig anzusehen.

Für den Dermatologen ergeben sich hieraus eine Vielzahl neuer gesundheitspolitischer, wissenschaftlicher, präventivmedizinischer sowie therapeutischer Herausforderungen, die in der 1. Auflage dieses Buches erstmals zusammenhängend und ausführlich dargestellt wurden. Fundierte Kenntnisse über die gesellschaftlichen Folgen sowie über die molekularen, immunologischen, zellbiologischen, endokrinologischen und umweltmedizinischen Grundlagen der Hautalterung werden es dem Dermatologen, dem Fachmann für die Haut, erlauben, State-of-the-Art-Methoden zur Hautverjüngung erfolgreich anzuwenden und seine Patienten kompetent hinsichtlich einer effektiven und gezielten Prophylaxe vorzeitiger Hautalterungsprozesse beratend zu begleiten.

In der nun vorliegenden 2. Auflage wird diese erfolgreiche Strategie weiterverfolgt. Das Herausgeberteam wurde um eine niedergelassene Dermatologin erweitert, um insbesondere den im Kontext der Hautarztpraxis auftretenden praktischen Herausforderungen im Bereich der dermatologischen Kosmetik noch besser Rechnung tragen zu können.

Wir schätzen uns wiederum glücklich, hierbei von Autoren unterstützt zu werden, die ausnahmslos anerkannte und hoch geschätzte Experten sind. Ohne sie wäre das inhaltlich und didaktisch herausragende Niveau dieses Buches nicht zu erreichen gewesen. Ihnen sei hier besonders gedankt!

Prof. Dr. med. Jean Krutmann

Prof. Dr. med. Thomas Diepgen

Dr. med. Claudia Billmann-Krutmann

Autorenverzeichnis

Becker-Wegerich, Petra, Dr. med.

Laserzentrum Zürichsee, Dorfstrasse 94,
8706 Meilen, Schweiz

Berneburg, Mark, MD

Phototherapie, Lasermedizin, PDT
Klinik für Dermatologie, Eberhard Karls Universität
Liebermeisterstraße 25, 72076 Tübingen

Billmann-Krutmann, Claudia, Dr.

Rathausplatz 17, 41844 Wegberg

Blume-Peytavi, Ulrike, Prof. Dr.

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
Charité Universitätsmedizin Berlin,
Campus Charité Mitte
Schumannstraße 20–21, 10117 Berlin

Diepgen, Thomas L., Prof. Dr. med.

Ärztlicher Direktor, Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Klinische Sozialmedizin –
Gesundheitssystemforschung
Thibautstr. 3, 69115 Heidelberg

Fritz, Klaus, Dr. med.

Reduitstr. 13, 76829 Landau

Garcia-Bartels, Natalie, Dr. med.

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Clinical Research Center for Hair and Skin Science,
Charité Campus Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Hasenschwandtner, Franz, Dr. med.

Spielau 8, 4190 Bad Leonfelden, Österreich

Isermann, Detlef

Medicos Kosmetik GmbH & Co. KG
Orkotten 62, 48291 Telgte

Kaufmann, Roland, MD

Professor und Direktor Dermatologie
J. W. Goethe-University-Hospital
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main

Krämer, Ursula, Dr. rer. nat.

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

Krutmann, Jean, Univ.-Prof. Dr. med.

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

Medve-Koenigs, Kathrin, Dr.

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

Morita, Akimichi, MD, Ph.D

Department of Geriatric and Environmental
Dermatology
Nagoya City University Graduate School of Medical
Sciences
467-8601 Nagoya, Japan

Radulescu, Magdalena, Dr. med.

Humboldtstr. 22, 69120 Heidelberg

Rosengarten, Irene, Dr. med.

Cosmétique Active Deutschland GmbH
Geschäftsbereich La Roche-Posay,
Medizinisch-Wissenschaftliche Leitung
Georg-Glock-Str. 18, 40474 Düsseldorf

Schröder, Peter, Dr. rer. nat.

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

Schürer, Nanna Y., Prof. Dr.

Fachbereich Humanwissenschaften
Dermatologie, Umweltmedizin
und Gesundheitstheorie
Universität Osnabrück
Sedanstr. 115, 49090 Osnabrück

Stahl, Wilhelm, Prof. Dr.

Institut für Biochemie und Molecular Biologie I
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstr. 1, Postfach 101007, 40225 Düsseldorf

Stege, Helger, Privatdozent Dr. med.

Hautklinik des Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf

Szeimies, Rolf-Markus, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Klinikum der Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg

Torezan, Luis Antonio Ribeiro, MD

Department of Dermatology
Universidade de Sao Paulo
Rua Eduardo de Sousa Aranha
99/82 Itaim Bibi Sao Paulo, Brazil

Wiest, Luitgard, Dr. med.

Residenzstr. 7, 80333 München

Inhaltsverzeichnis

Grundlagen der Hautalterung

1	Hautalterung vor dem Hintergrund aktueller demographischer Entwicklungen	3
	<i>Ursula Krämer, Thomas Diepgen</i>	
1.1	Einleitung	3
1.2	Demographische Entwicklung und ihre Bedeutung für die Bevölkerung	3
1.2.1	Lebenserwartung	3
1.2.2	Demographischer Wandel	5
1.3	Einfluss des Alterns auf Gesundheit und Gesellschaft	7
1.4	Dermatologische Probleme der älteren Bevölkerung	8
1.4.1	Altersbedingte Hautveränderungen	8
1.4.2	Altersbedingte Hauterkrankungen	8
1.5	Herausforderung für Dermatologen	10
1.6	Fazit für die Praxis	11
	Weiterführende Literatur	11
2	Intrinsische und extrinsische Hautalterung	13
	<i>Mark Berneburg</i>	
2.1	Der normale Alterungsprozess	13
2.1.1	Biologische Rhythmen	13
2.1.2	Individuelle Lebenserwartung	14
2.2	Prozesse der Hautalterung	14
2.2.1	Reaktive Sauerstoffspezies (ROS)	14
2.2.2	Mitochondriale DNS Mutationen	15
2.2.3	Aktivierung von Transkriptionsfaktoren	16
2.2.4	Matrixmetalloproteinasen	16
2.3	Klinische und morphologische Aspekte der Hautalterung	17
2.3.1	Intrinsische Hautalterung	17
2.3.2	Extrinsische Hautalterung	18
2.4	Fazit für die Praxis	22
	Weiterführende Literatur	22

3	Molekulare Mechanismen der Hautalterung durch UV-Strahlung und andere exogene Noxen	23
	<i>Jean Krutmann, Peter Schröder, Akimichi Morita</i>	
3.1	Einleitung	23
3.2	Pathomechanismen der Lichtalterung	23
3.2.1	Kollagen, Matrixmetalloproteinasen und Elastin	24
3.2.2	Die Rolle von Gefäßveränderungen bei der Lichtalterung	26
3.2.3	Lichtalterung als chronischer Entzündungsprozess	27
3.2.4	Proteinoxidation und Lichtalterung	27
3.2.5	Bedeutung mitochondrialer DNS-Mutationen für die Lichtalterung	28
3.2.6	Chromophore und Mediatoren der Lichtalterung	31
3.3	Hautalterung durch andere exogene Noxen	32
3.3.1	Tabakrauch	32
3.3.2	Infrarotstrahlung	33
3.3.3	Ozon und andere Umweltnoxen	34
3.4	Fazit für die Praxis	35
	Weiterführende Literatur	36
4	Endokrinologische Aspekte der Hautalterung	37
	<i>Klaus Fritz</i>	
4.1	Einleitung	37
4.2	Neuroendokrine Grundlagen	37
4.2.1	Biorhythmus	38
4.3	Östrogene	39
4.3.1	Östrogene und Haut/Schleimhaut	39
4.3.2	Östrogene und Psyche/Zentralnervensystem	41
4.3.3	Therapie mit Östrogenen	41
4.3.4	Ist die Östrogensubstitution beim Mann sinnvoll?	43
4.4	Progesteron	44
4.5	Melatonin	44
4.5.1	Wirkung auf die Haut	44
4.6	Somatotropes Hormon STH/GH	45
4.6.1	Veränderungen im Alter	45

4.6.2 Substitution bei krankhaften Störungen 46
 4.6.3 Substitution gegen das Altern 46
 4.7 Schilddrüsenhormone 49
 4.7.1 Wirkung auf die Haut 49
 4.8 Parathormon 49
 4.9 Androgene – »aging male« 49
 4.9.1 Grundlagen 50
 4.9.2 Symptome und Hormonwerte 50
 4.9.3 Therapeutischer Einsatz 54
 4.9.4 Androgene bei Frauen 55
 4.10 Fazit für die Praxis 55
 Weiterführende Literatur 55

**Hautverjüngung/
 »skin-rejuvenation«**

**5 Konservative Maßnahmen:
 Chemisches Peeling 61**
*Nanna Y. Schürer,
 Claudia Billmann-Krutmann*
 5.1 Einleitung 61
 5.2 Praxis 62
 5.2.1 Praktische Erfahrung 62
 5.2.2 Prävention 62
 5.2.3 Peelingmittel 63
 5.2.4 Plan 63
 5.2.5 Patientenauswahl 63
 5.2.6 Prozedur 63
 5.3 Chemische Grundlagen 68
 5.3.1 Alphahydroxysäuren 68
 5.3.2 Betahydroxysäure 68
 5.3.3 Trichloressigsäure 68
 5.3.4 Jessner-Lösung 68
 5.3.5 Retinsäure 68
 5.4 Indikationen 69
 5.5 Wirkung 69
 5.5.1 Alphahydroxysäuren 69
 5.5.2 Betahydroxysäure 70
 5.5.3 Trichloressigsäure 70
 5.5.4 Retinsäure 71
 5.6 Nebenwirkungen 71
 5.6.1 Alphahydroxysäuren 71
 5.6.2 Betahydroxysäure 72
 5.6.3 Trichloressigsäure 72
 5.6.4 Retinsäure 72

5.7 Kontraindikationen 73
 5.7.1 Schwangerschaft/Stillperiode 73
 5.8 Fazit für die Praxis 73
 Weiterführende Literatur 74

6 Faltenbehandlung mit Botulinumtoxin A und besondere Indikationen 75

Petra Becker-Wegerich
 6.1 Einleitung 75
 6.2 Grundlagen der Pharmakologie und der Wirkung von Botulinumtoxin 76
 6.3 Biologische Aktivität und Dosierung 77
 6.4 Patientenauswahl 79
 6.5 Praktische Durchführung 79
 6.5.1 Glabellaregion (»Zornesfalten«) und Anheben der Augenbrauen 80
 6.5.2 Stirnregion (»Denkerfalten«) 81
 6.5.3 Laterales Augenbrauenlifting 82
 6.5.4 Periorbitale Falten (»Krähenfüße«) 82
 6.5.5 Unterlidfalten 83
 6.5.6 Nasenfalten (»bunny lines«) und Anhebung der Nasenspitze 83
 6.5.7 Oberlippenfalten 83
 6.5.8 Marionettenfalten (hängende Mundwinkel) 85
 6.5.9 Laterale Wangen-Kinn-Falte mit »Hamsterbäckchen« 85
 6.5.10 Kinnfalten (Pflastersteinkinn) 87
 6.5.11 Platysmafalten (»Truthahnhal«) 87
 6.5.12 Dekolletéfalten 89
 6.6 Intradermale BoNT-A-Mikroinjektionen und Kombinationen in schwierigen Regionen des Gesichtes 90
 6.6.1 Botulinumtoxin-A-Lifting 90
 6.6.2 Behandlung von Gesichtsnarben 93
 6.7 Neue Optionen: Intramuskuläre BoNT-A-Injektionen und intradermale BoNT-A-Mikroinjektionen zur Wiederherstellung der Gesichtssymmetrie nach invasiven Gesichtsoptionen 94
 6.8 Nebenwirkungen 94
 6.9 Fazit für die Praxis 98
 Weiterführende Literatur 98

7	Skin Resurfacing: Laserverfahren . . .	101		
	<i>Roland Kaufmann</i>			
7.1	Einleitung	101	8.5	Fraktionierte Photothermolyse (fraktionale Lasertherapie)
7.2	Stellenwert der Lasertherapie beim Resurfacing	102	8.5.1	Physikalische Grundlagen und biologische Wirkung
7.3	Physikalische Grundlagen	103	8.5.2	Indikationen und Anwendung
7.3.1	Methoden	103	8.6	Radiofrequenzenergie (RF)
7.4	Resurfacing aktinischer Spätschäden . .	104	8.6.1	Physikalische Grundlagen und biologische Wirkung
7.4.1	Techniken und Methoden des ablativen Laser-Resurfacing	104	8.6.2	Indikationen und Anwendung
7.4.2	Indikationen des Laser-Resurfacing . . .	106	8.7	Fazit für die Praxis
7.4.3	Risiken und Nebenwirkungen des Laser-Resurfacing	107		Weiterführende Literatur
7.4.4	Nichtablatives Resurfacing der Altershaut	108	9	Füllmaterialien
7.5	Ablative Lasertherapie umschriebener epithelialer und dermalen Altershaut- veränderungen	109		<i>Nanna Y. Schürer,</i> <i>Claudia Billmann-Krutmann</i>
7.6	Therapie vaskulärer Neu- und Fehlbildungen der Altershaut	110	9.1	Einleitung
7.6.1	Methoden	110	9.2	Permanente Füllmaterialien
7.6.2	Indikationen	111	9.2.1	Polymethylmethacrylate
7.7	Lasertherapie pigmentierter Neu- und Fehlbildungen der Altershaut	111	9.2.2	Polyacrylamide
7.8	Fazit für die Praxis	111	9.2.3	Silikonöle
	Weiterführende Literatur	112	9.3	Semipermanente Füllmaterialien
8	Faltenbehandlung mit nichtablativen Systemen: IR-Laser, IPL/LED, PDT, Fraxel und Radiofrequenz	113	9.4	Abbaubare Füllmaterialien
	<i>Rolf-Markus Szeimies,</i> <i>Luís Antonio Ribeiro Torezan</i>		9.4.1	Kalziumhydroxylapatit
8.1	Einleitung	113	9.4.2	Carboxymethylcellulose
8.2	Infrarotlaser	114	9.4.3	Agarose
8.2.1	Physikalische Grundlagen und biologische Wirkung	114	9.5	Resorbierbare Füllmaterialien
8.2.2	Indikationen und Anwendung	115	9.5.1	Polymilchsäure
8.3	Lasersysteme im Bereich des sichtbaren Lichts, hochenergetische Blitzlampen (IPL) und »light emitting diodes« (LEDs)	117	9.5.2	Kollagen
8.3.1	Physikalische Grundlagen und biologische Wirkung	117	9.5.3	Hyaluronsäuren
8.3.2	Indikationen und Anwendung	118	9.6	Autologe Füllmaterialien
8.4	Photodynamische Therapie (PDT)	121	9.6.1	Autologes Fettgewebe
8.4.1	Physikalische Grundlagen und biologische Wirkung	121	9.6.2	Plasmagel
8.4.2	Indikationen und Anwendung	123	9.7	Unerwünschte Wirkungen
			9.8	Fazit für die Praxis
				Weiterführende Literatur
			10	Altersbedingte Fettgewebeverände- rungen: Lipolyse, Cellulitebehandlung 151
				<i>Franz Hasengschwandtner</i>
			10.1	Lipolyse
			10.1.1	Geschichte der Injektionslipolyse mit Phosphatidylcholin – »Netzwerk Lipolyse«
			10.1.2	Phosphatidylcholin
			10.1.3	Wie wirkt Injektionslipolyse im Fettgewebe?
			10.1.4	Indikationen
			10.1.5	Kontraindikationen

10.1.6 Relative Kontraindikationen 159

10.1.7 Nebenwirkungen 160

10.2 Cellulite 163

10.3 Fazit für die Praxis 164

Weiterführende Literatur 164

11 Das verjüngte Bein (Epilation, Phlebologie) 167
Helger Stege

11.1 Einleitung 167

11.1.1 Rolle der Dermatologie 168

11.2 Hyper-/Hypopigmentierungen 168

11.2.1 Hyperpigmentierung bei chronischer venöser Insuffizienz 169

11.3 Varikose 169

11.3.1 Behandlungsmöglichkeiten 170

11.4 Fettverteilungsstörungen, Lipödem, Lymphödem, Phlebödem 171

11.4.1 Liposuktion 171

11.4.2 Injektionslipolyse 172

11.5 Cellulite 173

11.6 Depilation – Epilation 174

11.6.1 Depilation 174

11.6.2 Epilation 174

Weiterführende Literatur 177

12 Hautverjüngung: ethnische Besonderheiten 179
Nanna Y. Schürer, Luitgard Wiest

12.1 Einleitung 179

12.2 Hautarchitektur und Alterung 180

12.3 Hautempfindlichkeit 181

12.4 Hautphysiologie 181

12.4.1 Epidermale Barriere und transepidermaler Wasserverlust 182

12.4.2 Relative Hornschichtfeuchtigkeit 182

12.4.3 Hautoberflächen-pH 183

12.5 Ästhetische Eingriffe 183

12.6 Perkutane Absorption und Bioverfügbarkeit 185

12.7 Fazit für die Praxis 185

Weiterführende Literatur 185

Prophylaxe der Hautalterung/kosmetische Photodermatologie

13 Kosmetische Beratung und Diagnostik in der dermatologischen Praxis 191
Irene Rosengarten, Kathrin Mühlberg

13.1 Einleitung 191

13.2 Ziel und Nutzen der kosmetischen Beratung und der hautphysiologischen Diagnostik 191

13.3 Dermatokosmetika in der Prophylaxe und Therapiebegleitung 192

13.3.1 Erstellung eines Behandlungsplans 192

13.3.2 Kosmetika in der Therapie der Hautalterung 192

13.4 Hautphysiologische Messmethoden 193

13.4.1 Sinnvolle diagnostische Verfahren für die Praxis 193

13.5 Fazit für die Praxis 195

Weiterführende Literatur 195

14 Kosmetisches Institut an der dermatologischen Praxis 197
Detlef Isermann, Klaus Fritz

14.1 Einleitung 197

14.2 Rechtssituation 198

14.2.1 Zusammenhang und Unterschiede von Praxis und Institut 198

14.2.2 Beispiele rechtlich möglicher Kooperationen 198

14.2.3 Übliche Rechtsformen 201

14.2.4 Rechtliche Grenzen 201

14.3 Marketing für die therapeutische Praxis und das ästhetische Zentrum 205

14.3.1 Definition 205

14.3.2 Angebot 205

14.3.3 Technische Ausrüstung, Behandlungen und Produkte 207

14.3.4 Ort der Behandlung, Ort des Verkaufs 210

14.3.5 Preisniveau 210

14.3.6 Promotion 212

14.4 Franchise statt Eigengründung 214

14.5 Unternehmensleitung: Strategie und operative Umsetzung 214

14.5.1 Kommunikationsmix 215

14.5.2	Kontrollfunktion	215	16.3.3	DNS-Reparaturenzyme	238
14.6	Marktforschung	215	16.3.4	AhR-Antagonisten	239
14.6.1	Beispiel einer Kooperation	215	16.3.5	Prävention der Hautalterung durch Actives aus natürlichen Biotopen	240
14.6.2	Begriffe der Marktforschung	217	16.4	Fazit für die Praxis	240
14.6.3	Instrumente der Marktforschung	218		Weiterführende Literatur	240
	Weiterführende Literatur	218			
15	Schönheit von innen: Zur Bedeutung von Nahrungsmitteln für die Photo- protektion und den Zustand der menschlichen Haut	219	17	Haaralterung: Klinik, Ursachen und Prävention	241
	<i>Jean Krutmann, Wilhelm Stahl</i>			<i>Natalie Garcia Bartels, Ulrike Blume-Petyavi</i>	
15.1	Einleitung	219	17.1	Einleitung	241
15.2	Haut und Ernährung: Allgemeine Vorbemerkungen	219	17.2	Haarphysiologie	241
15.2.1	Eigenschaften der Haut	219	17.3	Alterung der Haarfollikel	242
15.2.2	Einfluss der Ernährung	220	17.3.1	Einfluss auf das Haarwachstum	242
15.3	Bestimmung des Hautzustands mit objektiven und subjektiven Methoden	220	17.3.2	Änderung der Haarstruktur	243
15.3.1	Geschlechtsunterschiede	221	17.3.3	Verlust der Haarfarbe und Ergrauen	244
15.4	Assoziation von Nahrungsmitteln und Hautzustand	222	17.4	Mögliche präventive und suppor- tive Maßnahmen bei altersbedingten Veränderungen der Haare	248
15.5	Bestrahlung menschlicher Haut mit ultravioletter Strahlung	223	17.4.1	Beeinflussung von Haarwachstum und Haarstruktur	248
15.5.1	Schutzmechanismen und Schadwirkung	223	17.4.2	Beeinflussung des Ergrauens (Canities)	249
15.6	Vitamine, Karotinoide und mehrfach ungesättigte Fettsäuren	223	17.5	Fazit für die Praxis	249
15.6.1	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren	224		Weiterführende Literatur	249
15.6.2	Vitamine	224			
15.6.3	Karotinoide	224			
15.6.4	Flavonoide	225			
15.6.5	Probiotische Nahrungsmittel	225			
15.6.6	Funktionelle Milchprodukte	225			
15.6.7	Schlussfolgerung	226			
15.8	Fazit für die Praxis	226			
	Weiterführende Literatur	227			
16	Prävention der Hautalterung durch kosmetische Strategien: UV-Filter, Antioxidanzien und Actives	229			
	<i>Jean Krutmann</i>				
16.1	Einleitung	229			
16.2	UV-Filter – primäre Photoprotektion	230			
16.2.1	Physikalische UV-Filter	230			
16.2.2	Chemische UV-Filter	230			
16.3	Sekundäre Protektion	232			
16.3.1	Antioxidanzien	232			
16.3.2	Osmolyte	237			

Anhang

Verzeichnis von Unternehmen der kosmetischen Industrie mit Angabe der besonderen Expertise.	253
--	------------

Magdalena Radulescu

Sachverzeichnis	261
----------------------------------	------------

Grundlagen der Hautalterung

- 1 Hautalterung vor dem Hintergrund aktueller demographischer Entwicklungen – 3**
Ursula Krämer, Thomas Diepgen
- 2 Intrinsische und extrinsische Hautalterung: Klinische und morphologische Aspekte – 13**
Mark Berneburg
- 3 Molekulare Mechanismen der Hautalterung durch UV-Strahlung und andere exogene Noxen – 23**
Jean Krutmann, Peter Schröder, Akimichi Morita
- 4 Endokrinologische Aspekte der Hautalterung – 37**
Klaus Fritz

1 Hautalterung vor dem Hintergrund aktueller demographischer Entwicklungen

Ursula Krämer, Thomas Diepgen

- 1.1 Einleitung – 3
 - 1.2 Demographische Entwicklung und ihre Bedeutung für die Bevölkerung – 3
 - 1.2.1 Lebenserwartung – 3
 - 1.2.2 Demographischer Wandel – 5
 - 1.3 Einfluss des Alterns auf Gesundheit und Gesellschaft – 7
 - 1.4 Dermatologische Probleme der älteren Bevölkerung – 8
 - 1.4.1 Altersbedingte Hautveränderungen – 8
 - 1.4.2 Altersbedingte Hauterkrankungen – 8
 - 1.5 Herausforderung für Dermatologen – 10
 - 1.6 Fazit für die Praxis – 11
- Weiterführende Literatur – 11

1.1 Einleitung

Deutschland befindet sich, wie viele andere Länder auf der Welt, in einer Phase des demographischen Wandels. Dieser Wandel beinhaltet eine sinkende Geburtenrate bei einer gleichzeitig stark steigenden Lebenserwartung. Er hat zur Folge, dass die Bevölkerung im Mittel immer älter wird. Diese dynamische Entwicklung führt zu steigenden Ansprüchen an das Gesundheitswesen mit Fragen, die die Gesundheitsversorgung und die veränderten Ansprüche einer alternden Bevölkerung betreffen. Sie stellt daher eine Herausforderung für das Gesundheitssystem und für die Gesellschaft als Ganzes dar (Beauregard u. Gilchrest 1987).

Eine besonders wichtige Konsequenz dieses Alterungsprozesses betrifft die Zunahme chronischer Erkrankungen, von denen ältere Menschen überproportional betroffen sind, und die möglicherweise zu Behinderungen und einer Minderung der Lebensqualität führen.

i Chronische Erkrankungen und Schäden der alternden Haut, aber auch steigende Ansprüche an die kosmetische Dermatologie stellen eine besondere Dimension an Herausforderungen für den Dermatologen dar.

Menschliche Haut altert nicht nur chronologisch. Die mit zunehmendem Alter auch zunehmende kumulative Exposition mit Belastungen aus der Umwelt, wie z. B. mit UV-Strahlung, kann überproportional zu Hautschäden und Erkrankungen beitragen. Daneben haben aber auch Veränderungen des Lebensstils dazu beigetragen, dass etwa die Inzidenz des Hautkrebses in den letzten Jahren unabhängig von der Alterungsentwicklung dramatisch zugenommen hat (Fisher et al 2002).

1.2 Demographische Entwicklung und ihre Bedeutung für die Bevölkerung

1.2.1 Lebenserwartung

Die Sterblichkeit in jeder Altersgruppe hat weltweit abgenommen. Das hat zu einer enormen Verlängerung der Lebenserwartung geführt. Dabei war der Rückgang der Säuglings- und Kindersterblichkeit zunächst der wichtigste Einflussfaktor. Fortschritte in der Medizin, Hygiene und in Lebensbedingungen haben dazu wesentlich beigetragen.

Noch 1870/71 lag die Lebenserwartung in Deutschland sehr niedrig bei rund 35 Jahren (Abb. 1.1). Dies war vor allem durch die sehr hohe

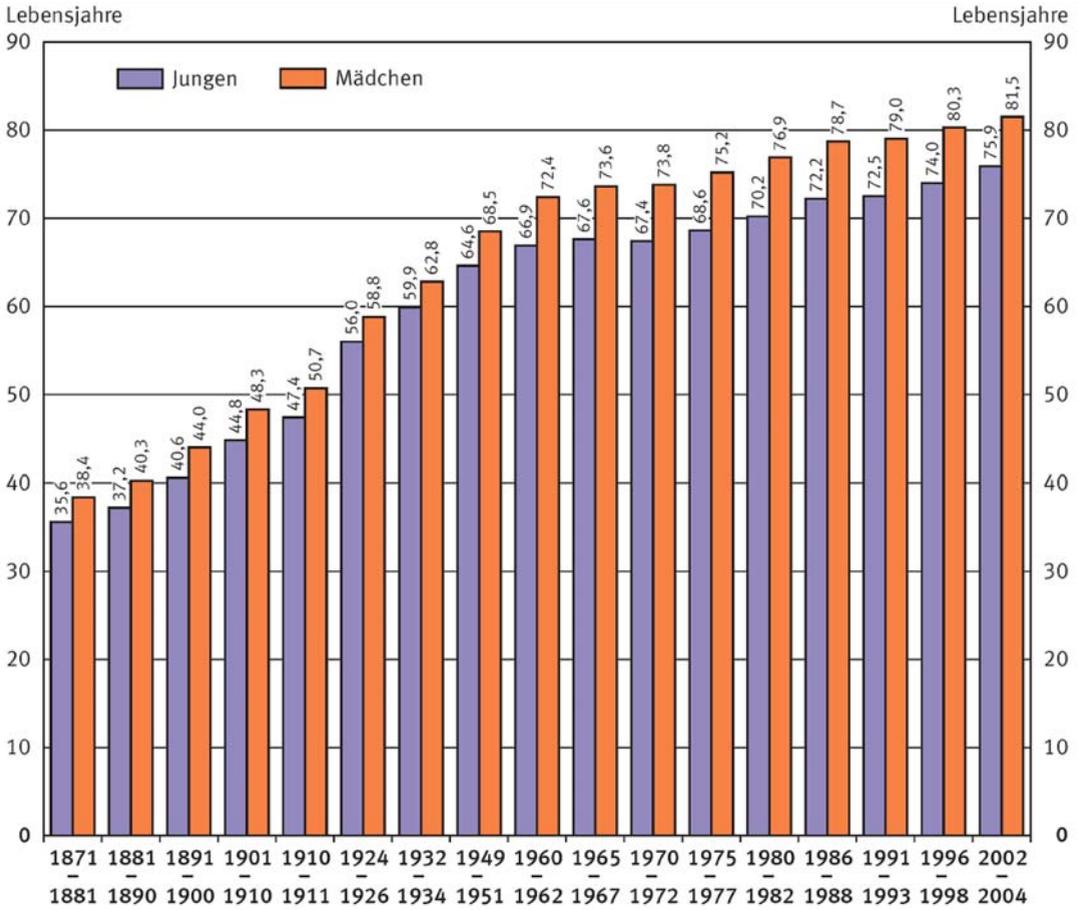


Abb. 1.1. Entwicklung der Lebenserwartung Neugeborener seit 1871/1881. (Aus: Statistisches Bundesamt 2006)

Säuglingssterblichkeit bedingt. Eine höhere Lebenserwartung als 35 Jahre wurde in den am wenigsten entwickelten Ländern der Welt bis 1950 nicht erreicht. Wie in Deutschland nach 1870 ist die Lebenserwartung auch in diesen Ländern gestiegen und wird bis zum Jahre 2050 auf 65 Jahre steigen. In industrialisierten Ländern lag die Lebenserwartung schon 1950 bei 65 Jahren, sie wird bis 2050 auf 82 Jahre steigen. Heute (2006) liegt die Lebenserwartung von Frauen aus Deutschland bei 82,1 Jahren und von Männern bei 76,6 Jahren. Die Werte sind in allen Industrienationen relativ ähnlich, die höchste Lebenserwartung haben japanische Frauen mit 84,3 Jahren. In osteuropäischen Ländern ist der positive Trend zu einer immer höheren Lebenserwartung allerdings zumindest zurzeit unterbro-

chen. Hier hat die Lebenserwartung insbesondere der männlichen Bevölkerung in den letzten Jahren abgenommen. In Russland liegt die Lebenserwartung für Männer bei 60,5 Jahren und bei Frauen bei 74,1 Jahren.

Mit der weltweiten Abnahme der Säuglingssterblichkeit auch in den Entwicklungsländern geht ein enormes weltweites Bevölkerungswachstum einher. Betrug die Weltbevölkerung im Jahre 1950 noch 2,5 Mrd., so wird sie im Jahre 2050 auf 8,5 Mrd. angestiegen sein. Der zahlenmäßige Anstieg ist in der Bevölkerungsgruppe der sehr Alten, der über 80-Jährigen am deutlichsten ausgeprägt. Heute sind rund 70 Mio. Menschen auf der Welt über 80 Jahre, diese Zahl wird bis zum Jahre 2050 auf 377 Mio. angestiegen sein. Die zahlenmäßige Vergrößerung

dieser Altersgruppe ist in westlichen Industrienationen wie Deutschland besonders deutlich.

i 1960 lebten in Deutschland 1,2 Mio. Menschen, die älter waren als 80 Jahre, 2010 werden es 4 Mio. sein und 2050 schließlich 10 Mio. (Statistisches Bundesamt 2006).

Geschlechtsunterschiede in der Sterblichkeit lassen sich weltweit beobachten. Frauen leben im Durchschnitt länger als Männer, und dieser Unterschied beträgt in den meisten westlichen Industrienationen ungefähr 5–7 Jahre. Diese Unterschiede in der Lebenserwartung führen dazu, dass der Anteil alter Frauen den der alten Männer bei weitem übersteigt. Kommen in Deutschland in der Altersgruppe der 30- bis 35-Jährigen noch 104 Männer auf 100 Frauen, so sind es bei den 60- bis 65-Jährigen nur noch 97 und bei den über 90-Jährigen schließlich nur noch 30. Daher sind die gesundheitlichen und sozioökonomischen Probleme des Alterns zurzeit im Wesentlichen ein Problem alternder Frauen. Die Prognosen gehen für Deutschland allerdings mit dem Wegsterben der Männer, die durch den Krieg gesundheitlich beeinträchtigt waren, und der Angleichung des Lebensstils von Frauen und Männern von einer zunehmenden Angleichung der Lebenserwartung aus (Statistisches Bundesamt 2006).

1.2.2 Demographischer Wandel

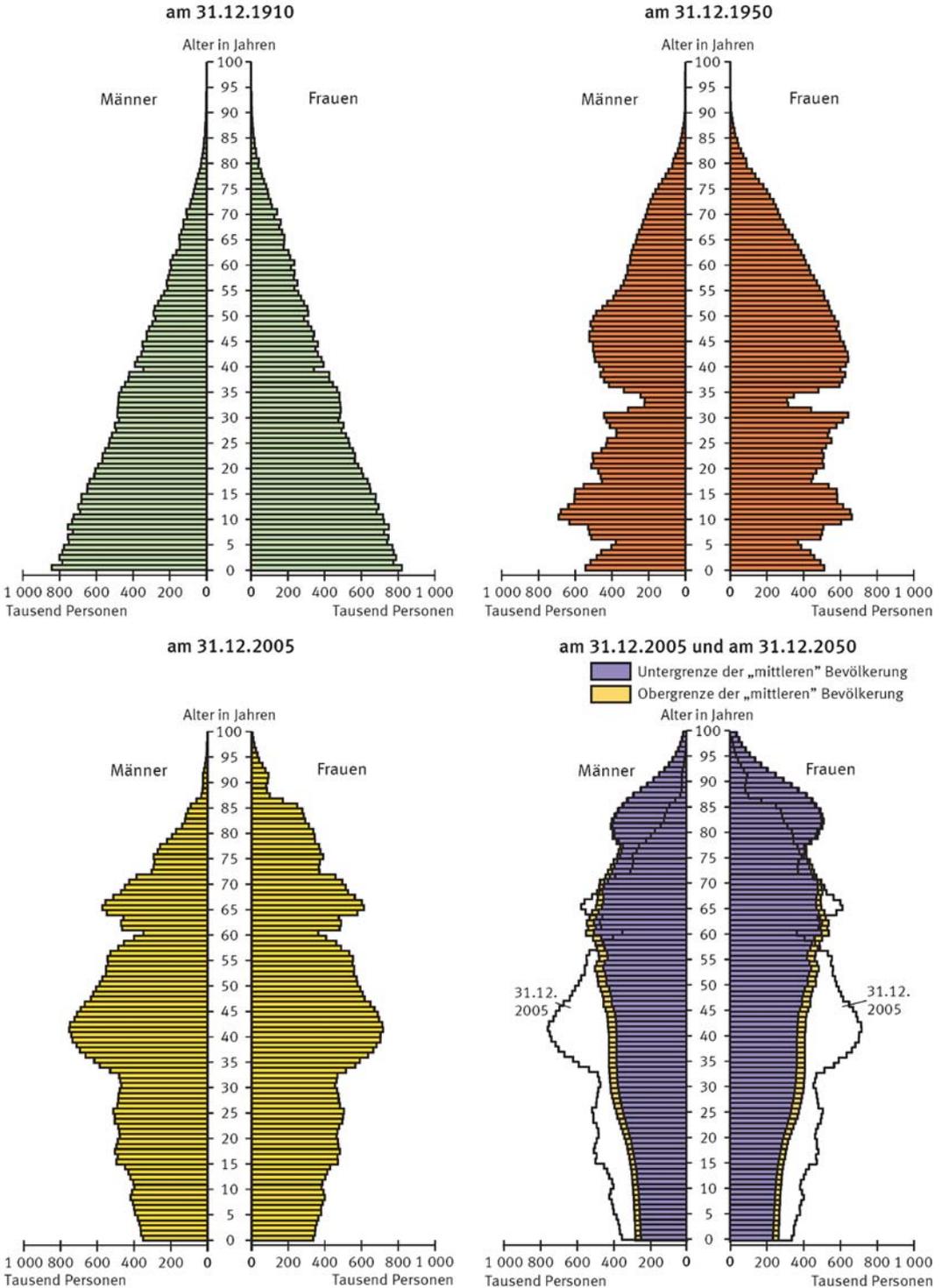
Über Tausende von Jahren hinweg hat eine Altersverteilung in Form einer Pagode alle Bevölkerungsgruppen gekennzeichnet. Eine solche Altersverteilung kann heute nur noch in den am wenigsten entwickelten Ländern beobachtet werden. Nur hier sind Kinder am zahlreichsten und sehr alte Individuen sind eine winzige Subgruppe. In solchen Ländern sind sowohl die Geburtsrate wie die Sterblichkeitsrate hoch. Der demographische Übergang von hoher Geburts- und Sterblichkeitsrate zu einem neuen Gleichgewicht mit niedriger Geburts- und Sterblichkeitsrate vollzieht sich gewöhnlich mit 2 Zwischenphasen:

1. Es liegt eine hohe Geburts- und Sterblichkeitsrate vor, wie sie heute nur noch in den am wenigsten entwickelten Ländern vorkommen.
2. Die Sterblichkeitsrate von Kindern nimmt ab und die Bevölkerung vermehrt sich sehr rasch. Diese Entwicklungsphase charakterisiert die Verhältnisse in Europa zu Beginn der Industrialisierung im 19. Jahrhundert und trifft heute auf viele Entwicklungsländer zu.
3. Die Geburtsrate nimmt ab bei gleichzeitig weiterer Erniedrigung der Sterblichkeitsrate in allen anderen Altersgruppen, dies trifft auf Europa seit Beginn des 20. Jahrhunderts zu.
4. Ein neues Gleichgewicht von Geburts- und Sterberate stellt sich ein.

Alle Bevölkerungsgruppen der Welt befinden sich irgendwo in diesem Prozess. ■ Abbildung 1.2 zeigt die Entwicklung in Deutschland zwischen 1871 und heute und die aktuelle Prognose für das Jahr 2050.

In Europa begann zwischen 1965 und 1975 eine zweite Phase des Geburtenrückgangs, der in Nordeuropa seinen Ausgang nahm, Südeuropa erreichte und nun die östlichen europäischen Länder erfasst hat. Auch diese zweite Phase des Geburtenrückgangs war mit einer weiteren Erhöhung der Lebenserwartung verbunden und führte zu einem dramatischen Anstieg des Alterns der Bevölkerungen. Ein Gleichgewicht wurde (noch?) nicht erreicht, in einigen europäischen Ländern, darunter auch in Deutschland, wird sogar ein Rückgang der Bevölkerungszahlen erwartet: in Deutschland von 82 Mio. im Jahre 2000 auf 70 Mio. im Jahre 2050. Da dieser Rückgang ausschließlich auf eine sehr niedrige Geburtenrate bei weiter steigender Lebenserwartung zurückzuführen ist, wird der Anteil älterer Menschen in der Gesamtbevölkerung deutlich ansteigen. Waren im Jahre 2000 etwa 17% über 65 Jahre alt, so wird dieser Anteil im Jahre 2050 auf 29% gestiegen sein. Dies bedeutet ein deutliches Altern der Bevölkerung. Das Altern einer Population bedeutet nämlich nicht nur, dass die Anzahl älterer Individuen ansteigt, sondern vor allem, dass der relative Anteil alter Leute in der Bevölkerung ansteigt.

1



■ **Abb. 1.2.** Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland 1910, 1950, 2005 und 2050 im Vergleich. (Aus: Statistisches Bundesamt 2006)

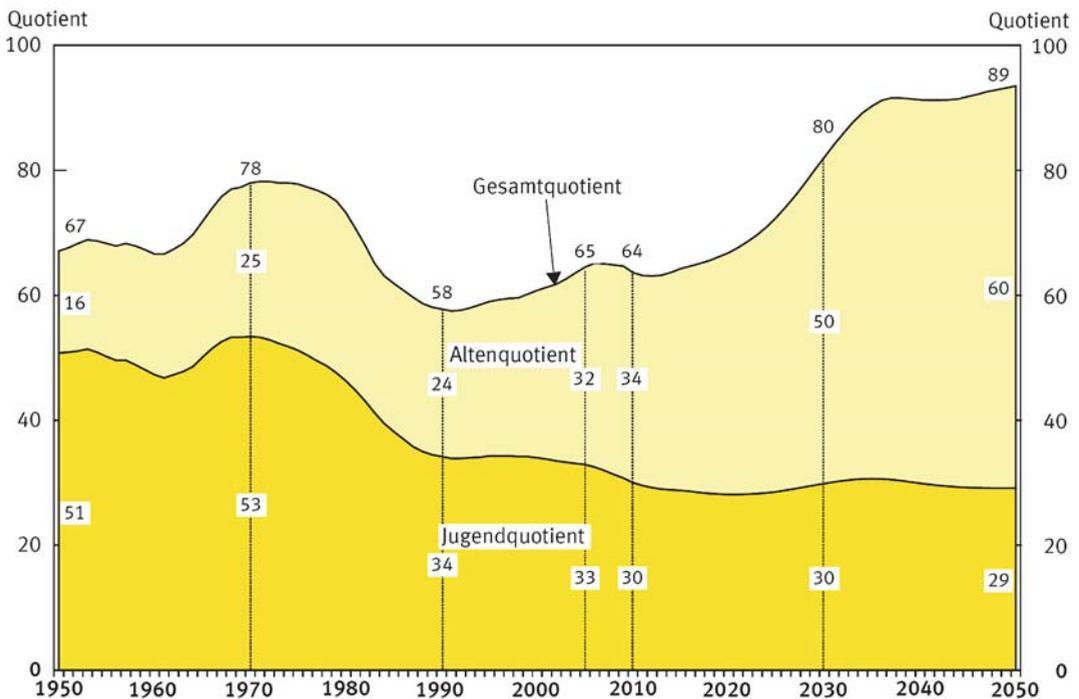
1.3 Einfluss des Alterns auf Gesundheit und Gesellschaft

Der Übergang von hohen zu niedrigen Geburts- und Sterberaten hat weltweite politische, sozioökonomische und gesundheitsökonomische Konsequenzen. Wegen des Geburtenrückgangs erreichen viele Industrienationen einen Zustand, in dem die Anzahl älterer Leute die Anzahl Kinder weit übersteigt. Im Jahre 2050 wird es in Deutschland doppelt so viele 60-Jährige wie Neugeborene geben. Ein Maß, das das Altern einer Gesellschaft kennzeichnet und gleichzeitig auf die sozialen Konsequenzen hinweist, ist der Altenquotient. Dieser beschreibt die Anzahl der Personen im offiziellen Rentenalter (65 Jahre und älter) je 100 Personen im arbeitsfähigen Alter (20–64 Jahre). In Deutschland war dieser Quotient 10 im Jahre 1910, 16 im Jahre 1950, 28 im Jahre 2000 und wird im Jahre 2050 bei 60 liegen. ■ Abbildung 1.3 zeigt den Verlauf zwischen 1950 und 2050. Er macht deutlich, welche enormen Lasten auf die arbeitende Bevölkerung zukommen werden.

Während der medizinische Fortschritt eine zunehmende Lebensqualität auch in höherem Alter verspricht, deuten heutige Voraussagen eher auf soziale und ökonomische Ungleichheiten in höherem Alter hin.

i Mit der verlängerten Lebenserwartung einher geht die Möglichkeit, auch länger unterschiedlichen toxischen Substanzen, chemischen Irritantien und Umweltfaktoren wie der Sonnenstrahlung ausgesetzt zu sein.

Die kumulative Exposition mit diesen Substanzen kann einen Einfluss auf die Gesundheit haben, die den natürlichen Alterungsprozess möglicherweise noch verstärkt. Die Belastung mit chronischen Krankheiten, Verletzungen und Behinderungen nimmt zu und treibt die Gesundheitskosten in die Höhe. Dazu kommt, dass die alternde Bevölkerung auch höhere Ansprüche an die Lebensqualität hat. Die Gesundheitskosten für die Bevölkerung über 65 steigen damit rapide und überproportional an. Ebenso steigen die Ansprüche und Kosten für eine Langzeitpflege.



■ **Abb. 1.3.** Jugend-, Alten- und Gesamtquotient mit der Altersgrenze 20 und 65 Jahre. Jugendquotient: unter 20-Jährige je 100 Personen im Alter von 20–64 Jahren; Altenquo-

tient: 65-Jährige und Ältere je 100 Personen im Alter von 20–64 Jahren. (Aus: Statistisches Bundesamt 2006)

Das Einführen von Präventivmaßnahmen mit dem Ziel, ein möglichst langes gesundes Leben zu ermöglichen, ist unbedingt notwendig. Eine führende Rolle kommt dabei auch der modernen Dermatologie zu, die Präventivstrategien entwickeln muss, um die Prävalenz von Hautkrankheiten und insbesondere den Hautkrebs der Älteren zu reduzieren.

1.4 Dermatologische Probleme der älteren Bevölkerung

1.4.1 Altersbedingte Hautveränderungen

Die Haut ist ein dynamisches und komplexes Organ. Sie zeigt typische altersbedingte Veränderungen und macht das Altern am stärksten sichtbar. Der natürliche Alterungsprozess der Haut wird als intrinsisches Altern bezeichnet. Darüber hinaus steht die Haut auch in direktem Kontakt mit der Umwelt und zeigt daher Zeichen von Veränderungen, die auf den kumulativen Einfluss von Umweltschadstoffen zurückzuführen sind. Eine solche umweltbedingte Alterung wird als extrinsisches Altern bezeichnet.

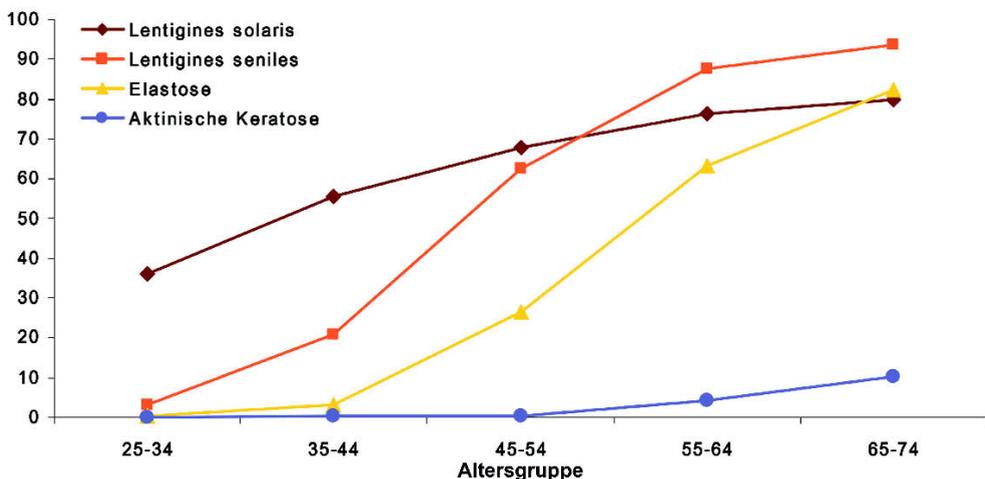
Die intrinsisch oder chronologisch gealterte Haut wirkt dünner, weniger straff und ist feiner gezeichnet. Überdies wird die Haut mit dem Alter

verletzlicher, da viele protektive Faktoren zunehmend an Wirkung verlieren. Die biologische Uhr wirkt sich auf die Haut wie auch auf die inneren Organe als langsame nicht mehr umkehrbare Degradierung des Gewebes aus. Der natürliche Abfall der Hautfunktionen zeigt sich klinisch als physikalische Veränderung von Gewebespannung, als Trockenheit sowie Ekchymose und Verdünnung.

Die Gründe für das chronologische Altern sind weniger klar als die für das extrinsische, das – nach der bedeutsamsten Noxe – lichtinduzierte Altern. Lichtalterung der Haut ist im Wesentlichen das Ergebnis einer Einwirkung von UV-Strahlung. Die betroffene Haut zeigt eine Vielzahl typischer klinischer Zeichen, darunter Lentiginos solaris, Lentiginos senilis und aktinische Keratose. ■ Abbildung 1.4 zeigt die Altersverteilung dieser Zeichen in der bevölkerungsbezogenen Studie KORA aus dem Jahre 2000 in Augsburg an 2823 Erwachsenen (Schäfer et al. 2006). Diese stellt eine der wenigen Untersuchungen dar, in der die Prävalenz dieser Hautveränderungen in einer Bevölkerungsgruppe aktuell bestimmt worden ist.

1.4.2 Altersbedingte Hauterkrankungen

Viele Schutzfaktoren der Haut verlieren sich mit dem Alter und daher wird die Haut verletzlicher. Das



■ **Abb. 1.4.** Hautalterungszeichen in unterschiedlichen Altersgruppen einer bevölkerungsbezogenen Studie in Augsburg (Schäfer et al. 2006)

1.4 · Dermatologische Probleme der älteren Bevölkerung

Ausmaß dermatologischer Erkrankungen älterer Personen ist groß und wird oftmals unterschätzt. Viele in jeder Altersstufe vorkommende Beeinträchtigungen der Haut, wie Pruritus, seborrhoische Dermatitis und Xerosis, treten in der älteren Bevölkerung viel häufiger auf (Kosmadaki u. Gilchrest 2002). Andere Erkrankungen der Haut wie Hauttumore und Geschwüre der Beine sind sogar weitgehend auf die Älteren beschränkt. Überdies leiden ältere Menschen häufig unter hyperkeratotischen Wunden der Füße. Hautmanifestationen endokriner metabolischer Erkrankungen wie Diabetes sind in höherem Alter häufiger, weil die Grunderkrankungen entsprechend häufiger sind (Schneider u. Normann 2004).

Eine Studie in Australien bei über 80-jährigen Bewohnern einer Altenpflegestation zeigte, dass 30% eine Xerosis hatten, 22,5% litten unter Onychomykose und 9% an Dermatitis (Smith et al. 2002). Eine Studie in den USA zeigte, dass rund 20% aller ambulanten Fälle von Patienten über 55 Jahre in einer dermatologischen Diagnose mündete. Die häufigste Einzeldiagnose bei Frauen und Männern war aktinische Keratose, gefolgt von asteatotischer Dermatitis und nichtmelanomem Hautkrebs. Diese drei Diagnosen machten etwa ein Viertel aller dermatologischen Diagnosen aus (Smith et al 2001). Natürlich unterscheiden sich die Muster dermatologischer Diagnosen bei älteren Patienten zwischen einzelnen Ländern auf der Welt. In Entwicklungsländern sind sicher Parasiten-

erkrankungen noch von großer Bedeutung (Abdel-Hafez et al. 2003), während z. B. Unterschiede, wie sie zwischen östlichen und westlichen Industrienationen deutlich werden (■ Tab. 1.1), auf eine Wechselwirkung von Lebensstil, Hautbeschaffenheit und genetischen Faktoren zurückzuführen sind (Liao et al. 2001).

Ein besonderes Augenmerk verdient der Hautkrebs, dessen Inzidenz mit dem Lebensalter ansteigt, der aber in den letzten Jahrzehnten unabhängig von der Alterung der Bevölkerung deutlich zugenommen hat. Dabei ist die Zunahme des Melanoms besonders besorgniserregend. Das saarländische Krebsregister hat beispielsweise für die 1970er Jahre über eine Inzidenz von 3 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr berichtet, in den 1990er Jahren war diese Inzidenz auf 9 Fälle gestiegen (Robert Koch Institut 2004; ■ Abb. 1.5).

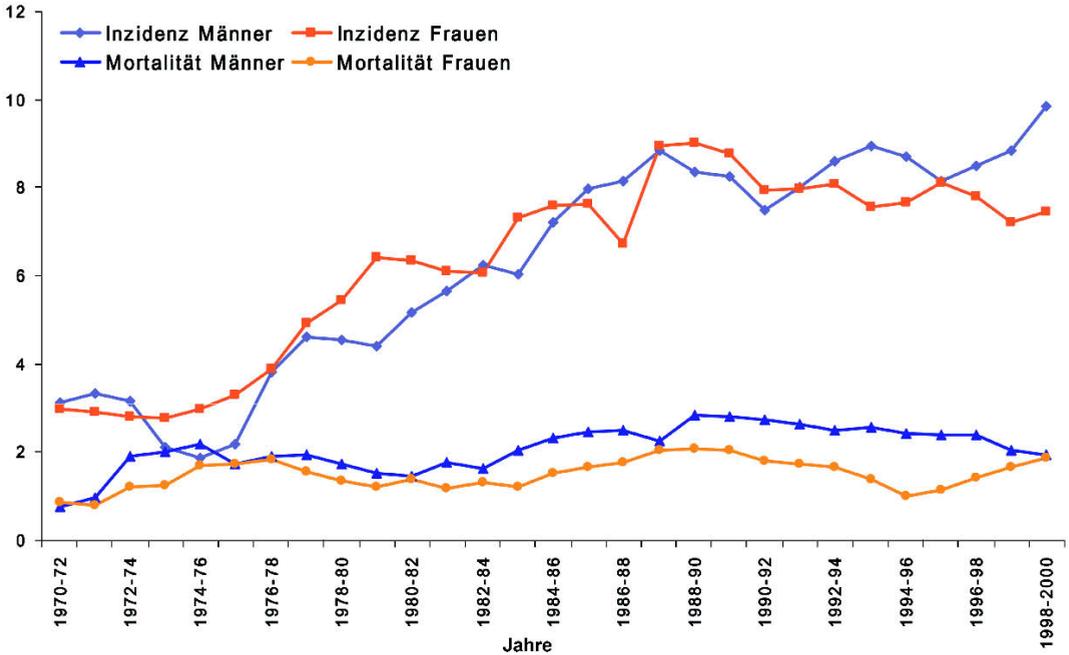
In Australien (40–60 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr) und den USA (10–20 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr) mit ihrer stärkeren Sonneneinstrahlung und anderen Lebensgewohnheiten sind die Inzidenzen noch deutlich höher.

i Das mittlere Alter von Patienten mit Melanom ist niedriger als das von Patienten mit anderen malignen Hauterkrankungen.

Daten aus Florida zeigen allerdings, dass zumindest dort das mittlere Alter bei der Erstdiagnose einer malignen Hauterkrankung von 76,2 Jahren im Jahre 1972 auf 64,1 Jahre im Jahre 2001 abgesunken ist

■ **Tab. 1.1.** Muster von Hauterkrankungen bei alten Patienten in östlichen und einer westlichen Industrienation (Liao et al. 2001)

	Ottawa, Kanada n=326 1985–1986 In %	Tokio, Japan n=10.113 1981–1989 In %	Singapur n=2.571 1990 In %	Taipeh, Taiwan n=16.924 1993–1999 In %
Dermatitis	16,3	33,7	35,3	58,7
Gutartige Tumore	13,8	4,6	4,1	12,8
Aktinische Keratose	24,9	0,3	0,0	0,5
Bösartige Tumore	12,6	1,0	0,7	2,1
Pilzinfektionen	3,4	26,8	2,6	38,0
Pruritus	1,2	7,5	1,7	14,2



▣ **Abb. 1.5.** Altersstandardisierte Erkrankungsrate und Mortalität am malignen Melanom der Haut, Saarland 1970–2000;

gleitende Mittelwerte; Quelle: Krebsregister Saarland. (Aus: Robert Koch Institut 2004)

(Collins et al. 2004). Die Erhöhung des Risikos insbesondere des nichtmelanozytären Hautkrebses mit dem Alter ist zum großen Teil auf die mit dem Alter zunehmende kumulative Umweltexposition zurückzuführen. Dazu kommt aber sicher auch eine Fülle weiterer altersbezogener Faktoren wie nachlassende immunologische Kompetenz, angestiegene freie Radikale sowie ein Verlust an DNS-Reparaturkapazität (Graham-Brown 2004).

1.5 Herausforderung für Dermatologen

Die alternde Bevölkerung bedeutet eine Herausforderung auch und vielleicht in besonderem Maße für den Dermatologen. Diese Herausforderung wird noch verstärkt durch andere Faktoren, die nicht direkt mit dem Altern der Bevölkerung zusammenhängen. Die Bedürfnisse der Patienten haben sich geändert. Das öffentliche Bewusstsein für das Aussehen und die Schönheit der Haut ist sicher durch Medienkampagnen verstärkt. Häufig fängt die Beunruhigung über Falten und Pigmentflecken schon

in relativ jungem Alter an und ist keineswegs besonders häufig in der Gruppe der besonders Alten. Der Wunsch nach ewiger Schönheit ist in unserer Gesellschaft sehr lebendig und der Dermatologe muss sich den Fragen nach eine Behandlung und Prävention von Hautalterung stellen. Kosmetische Prozeduren zur Hautverjüngung werden zunehmend häufiger. Daten aus den USA zeigen, dass unter anderem beispielsweise Botox-Injektionen sehr deutlich zugenommen haben (www.plasticsurgery.org). Dabei übersteigt die Zunahme dieser kosmetischen Prozeduren die Zunahme der Bevölkerung in allen Altersgruppen bei weitem. Überdies werden in der Altersgruppe der über 65-Jährigen diese Prozeduren sogar von allen Altersgruppen über 20 relativ am wenigsten häufig angewandt. Dies ist bemerkenswert, da entsprechende Hautalterungszeichen ja eher in dieser Altersgruppe ihre höchste Prävalenz zeigen. Die Zunahme dieser Hautverjüngungsmaßnahmen kann damit höchstens als indirekte Folge des Bevölkerungsalterns angesehen werden. In einer zunehmend älter werdenden Gesellschaft gilt Jugendlichkeit als besonders hohes Gut.

1.6 Fazit für die Praxis

Die deutsche Population altert in einem rapiden Tempo und wird aller Wahrscheinlichkeit nach zumindest in den nächsten 50 Jahren weiter altern. Diese demographische Entwicklung fordert auch die Dermatologie, steigen damit doch natürlicherweise Probleme mit altersbedingten Hautveränderungen und Hauterkrankungen an. Dazu kommt aber noch eine überproportionale Zunahme von dermatologischen Problemen, die nicht nur aus dem normalen Alterungsprozess herrühren. Durch eine Veränderung des Lebensstils und Freizeitverhaltens haben insbesondere die Exposition mit ultraviolettem Licht und damit einhergehend Probleme der lichtgealterten Haut zugenommen. Die starke Zunahme von Hautkrebs hat auch in diesen Veränderungen ihre Ursache. Darüber hinaus nimmt die Besorgnis über das körperliche Aussehen im Alter zu, die von den Medien heftig geschürt wird. Eine ständig wachsende Zahl von Menschen ist an einer Verjüngung ihrer Haut interessiert.

Die Dermatologie ist also durch die demographische Entwicklung besonders herausgefordert, wird doch die Zunahme an Krankheit, die alleine durch ein zunehmendes Alter bedingt ist, noch verstärkt durch eine Veränderung des Lebensstils, der zu mehr Hautproblemen führt, und durch höhere Ansprüche an das Aussehen von Haut auch im Alter.

Danksagung. Statistiken und Beschreibungen der Bevölkerungsdynamik sind im Internet frei verfügbar. Wir benutzten im Wesentlichen Informationen des Statistischen Bundesamtes der Bundesrepublik Deutschland.

Weiterführende Literatur

- Abdel-Hafez K et al. (2003) Prevalence of skin diseases in rural areas of Assiut Governorate, Upper Egypt. *Int J Dermatol* 42:887-892
- Beauregard S, Gilchrist BA (1987) A survey of skin problems and skin care regimes in the elderly. *Arch Dermatol* 123:1638-1643
- Collins GL et al. (2004) Changing demographics and pathology of nonmelanoma skin cancer in the last 30 years. *Semin Cutan Med Surg* 23:80-83
- Fisher GJ et al. (2002) Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 138:1462-1470
- Graham-Brown RA (2004) Diagnosing skin disease in the elderly. *Practitioner* 974-981
- Kosmadaki MG, Gilchrist BA (2002) The demographics of aging in the United States: Implications for dermatology. *Arch Dermatol* 138:1427-1428
- Liao YH et al. (2001) Pattern of skin diseases in a geriatric patient group in Taiwan: a 7-year survey from the outpatient clinic of a University Medical Center. *Dermatol* 203:308-313
- Robert Koch Institut (Hrsg) (2004) Hautkrebs, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 22. Verlag Robert-Koch-Institut, Berlin
- Schäfer T et al. (2006) The epidemiology of nevi and signs of skin aging in the adult general population: Results of the KORA-survey 2000. *J Invest Dermatol* 126:1490-1496
- Schneider BJ, Norman RA (2004) Cutaneous manifestations of endocrine-metabolic disease and nutritional deficiency in the elderly. *Dermatol Clin* 22:23-31
- Smith DR et al. (2002) A survey of skin disease among patients in an Australian nursing home. *J Epidemiol* 12:336-340
- Smith ES et al. (2001) Demographics of aging and skin disease. *Clin Geriatr Med* 17:631-641
- Statistisches Bundesamt (Hrsg) (2006) Bevölkerung Deutschlands bis 2050, 11. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden

2 Intrinsische und extrinsische Hautalterung

Klinische und morphologische Aspekte

Mark Berneburg

2.1 Der normale Alterungsprozess – 13

- 2.1.1 Biologische Rhythmen – 13
- 2.1.2 Individuelle Lebenserwartung – 14

2.2 Prozesse der Hautalterung – 14

- 2.2.1 Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) – 14
- 2.2.2 Mitochondriale DNS Mutationen – 15
- 2.2.3 Aktivierung von Transkriptionsfaktoren – 16
- 2.2.4 Matrixmetalloproteinasen – 16

2.3 Klinische und morphologische Aspekte der Hautalterung – 17

- 2.3.1 Intrinsische Hautalterung – 17
- 2.3.2 Extrinsische Hautalterung – 18

2.4 Fazit für die Praxis – 22

Weiterführende Literatur – 22

2.1 Der normale Alterungsprozess

2.1.1 Biologische Rhythmen

Der normale Alterungsprozess wird allgemein als die Veränderung des Körpers im Lauf des Lebens angesehen. Hierzu gehört eine Vielzahl von Aspekten. Während nach »landläufiger« Meinung Alterung als die Summe abnehmender Körperfunktionen (Abbau) gesehen wird, sind zumindest in den ersten beiden Lebensjahrzehnten Alterungsprozesse hauptsächlich vom Aufbau (Wachstum, Geschlechtsreife) gekennzeichnet.

Körpereigene Rhythmen, sog. biologische Uhren, verlaufen in verschiedenen Lebensabschnitten quantitativ, aber auch qualitativ unterschiedlich. So verändern sich z. B. zirkadiane Rhythmen (Tag/Nacht, Körpertemperatur, Hormonspiegel von Cortisol und Melatonin) im Rahmen des normalen Alterungsprozesses. Dies ist ebenso der Fall bei langsameren Rhythmen (infradian) wie z. B. Hormonspiegel im Rahmen der Fortpflanzung, aber auch bei wesentlich schnelleren Zyklen (ultradian). Ein Beispiel hierfür ist die Atmungskette im Rahmen der Energiegewinnung, auf die später und in anderen Kapiteln dieses Buches noch eingegangen wird.

Eine weitere »biologische Uhr« scheint die maximale mögliche Lebensspanne darzustellen, die von Spezies zu Spezies variiert. So werden kleine Säugetiere weniger alt als große. Ebenso weisen unterschiedliche Zellen desselben Lebewesens unterschiedliche maximale Lebenszeiten auf. Weitläufig bekannt ist das von Hayflick 1966 beschriebene Phänomen, nach dem Zellen ein für sie typisches, phasenhaftes Teilungspotenzial besitzen. Die letzte Phase, die sog. Krise, ist dadurch gekennzeichnet, dass die Zellen ihr Teilungspotenzial verlieren und absterben.

i Die Lebensdauer jeder einzelnen Zelle scheint also durch ein internes Programm prospektiv begrenzt zu sein.

Wie absolut diese Begrenzung ist, erscheint unklar. Ebenfalls aus dem Hayflick-Experiment ist bekannt, dass ein sehr geringer Teil der ursprünglichen Zellen die terminale Krise übersteht und spontan immortalisieren kann. Zellen wie z. B. die spontan immortalisierten Keratinozyten (HaCat-Zellen) sind so entstanden und werden heute weitläufig in Laboratorien eingesetzt.

2.1.2 Individuelle Lebenserwartung

Zur Frage der Lebenszeitverlängerung existiert eine Vielzahl von Untersuchungen. Es ist bekannt, dass die für jede Tierart charakteristische Lebensspanne durch äußere Faktoren beeinflusst werden kann. So lässt sich z. B. die Lebenserwartung von Mäusen und Ratten durch Einschränkung der Nahrungsaufnahme verlängern. Weiterhin lebt die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* bedeutend länger, wenn sie in niedriger Umgebungstemperatur gehalten wird (120 Tage bei 10°C und 14 Tage bei 30°C).

Die Erklärung für den Einfluss der beiden Faktoren Umgebungstemperatur und Nahrungsaufnahme ist im Energieumsatz zu suchen. Die Lebenserwartung einer bestimmten Spezies verhält sich nämlich umgekehrt proportional zu ihrem Grundumsatz. Große Tiere verbrauchen weniger O₂ pro Kilogramm Körpergewicht und leben länger als kleine Tiere, die relativ wesentlich mehr Sauerstoff umsetzen. Die Bedeutung des Sauerstoffverbrauchs für den normalen Alterungsprozess beruht wahrscheinlich auf der Bildung hochreaktiver Sauerstoffradikale (ROS). Harman formulierte als Erster diese sog. Freie-Radikale-Theorie des Alterns (»free radical theory of aging«). Nach dieser Theorie ist der Organismus ständig freien Sauerstoffradikalen ausgesetzt, die überall im Körper entstehen. Im Laufe seines Lebens acquirit der Organismus eine stetig steigende Anzahl von ROS-induzierten Schäden, die eine Vielzahl von Körperfunktionen beeinträchtigen. Dieser Alterungsprozess schreitet kontinuierlich fort, bis die Summe der Schäden nicht mehr mit dem Leben zu vereinbaren ist.

i Lebenserwartung ist abhängig vom Sauerstoffumsatz und verhält sich umgekehrt proportional zum Grundumsatz.

2.2 Prozesse der Hautalterung

Mechanismen der Alterung, wie sie für den gesamten Organismus von Bedeutung sind, spielen natürlich auch bei der Alterung der Haut eine Rolle. Aufgrund ihrer besonderen Schutzfunktion für den Körper stellt die Haut jedoch eine Ausnahme im

Alterungsprozess dar. Als mechanische und biologische Grenze zwischen inneren Organen und Umwelt ist die Haut täglich zusätzlich einer Vielzahl von exogenen Einflüssen ausgesetzt, die nicht nur einmalig und direkt einwirken (Verletzung), sondern auch repetitiv und mit großer Latenz. Deshalb wird bei der Haut die *intrinsische* von der *extrinsischen* Alterung unterschieden. Die Namensgebung ist hier nicht eindeutig. Bei der intrinsischen Alterung wird oft auch von der chronologischen oder genetischen, bei der extrinsischen von der exogenen bzw. vorzeitigen Alterung und, falls ultraviolettes Licht die exogene Noxe darstellt, auch von der Lichtalterung gesprochen. Unterschieden werden beide Prozesse durch die hervorrufenden Noxen und zum Teil durch die unterschiedlichen Pathomechanismen. Morphologisch ist die intrinsische Hautalterung nicht immer scharf von der extrinsischen zu trennen. Beide Prozesse entstehen parallel, und insbesondere die extrinsische Alterung der Haut kann die intrinsische Alterung an unterschiedlichen Körperstellen in unterschiedlichem Ausmaß überlagern.

i Unter intrinsischer Hautalterung versteht man chronologische oder genetische Alterung, unter extrinsischer exogene, vorzeitige oder Lichtalterung.

Die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen der Lichtalterung werden unter einem eigenen Kapitel behandelt und dort im Detail beschrieben (► Kap. 3). Einige Aspekte der intrinsischen Alterung der Haut weisen jedoch dieselben zugrundeliegenden Mechanismen auf wie die extrinsische (Licht-)Alterung. Weiterhin leiten sich die biochemischen, morphologischen und klinischen Charakteristika der Hautalterung direkt aus diesen Pathomechanismen ab. Deshalb soll zum besseren Verständnis auf diese Mechanismen hier kurz eingegangen werden.

2.2.1 Reaktive Sauerstoffspezies (ROS)

Wie bereits oben erwähnt, spielen freie Sauerstoffradikale (ROS) eine zentrale Rolle in der Hautalterung. Gemäß der von Harman formulierten Freie-Radikale-Theorie der Alterung kommt es im Laufe

des Lebens kontinuierlich zur Bildung solcher Moleküle. Dies geschieht in besonderem Maße in Geweben mit hohem Sauerstoffumsatz (► Abschn. 2.1.2), wie z. B. Gehirn, Muskel und Leber.

Entstehung

Auf Zellebene sind die Mitochondrien der Ort mit dem höchsten Umsatz an ROS. Im Rahmen der Energiegewinnung durch die Atmungskette entsteht an der inneren Mitochondrienmembran hauptsächlich H_2O_2 . Dieses Radikal entsteht jedoch auch im Rahmen der Lichtalterung, wo es durch Superoxid-dismutasen aus Superoxidanionen generiert wird. Eine Vielzahl von Untersuchungen hat ergeben, dass im Rahmen der extrinsischen Alterung H_2O_2 und Singulett-Sauerstoff die wichtigsten ROS darstellen, die durch UVA-Licht induziert werden. Hydroxylradikale hingegen entstehen im Rahmen der physiologischen Fenton-Reaktion zusammen mit H_2O_2 und stellen bei der extrinsischen Hautalterung im Rahmen der UVB-Exposition die wichtigsten Sauerstoffradikale dar.

- i** ROS sind also von zentraler Bedeutung sowohl bei der intrinsischen als auch bei der extrinsischen Alterung der Haut.

Körpereigene Abwehrkapazität

Im Laufe der Evolution hat der Organismus mehrere Abwehrmechanismen gegen ROS entwickelt. Hierzu gehören Katalase, Cytochrom p450, Glutathion, Fenton-Reaktion etc. Wenn die Quencherkapazität der körpereigenen Systeme überschritten wird, können die hochreaktiven Moleküle mit verschiedenen Bestandteilen der Zelle reagieren und diese schädigen. So können zelluläre Makromoleküle wie z. B. DNS, Proteine und Lipoproteine direkt geschädigt werden. In diesem Zusammenhang sind Veränderungen der DNS von besonderer Bedeutung, da sie als Mutationen der Erbinformation unwiderruflich festgeschrieben werden. Ebenfalls findet die Veränderung der DNS kontinuierlich statt, und auch gegen diese Schäden hat der Organismus Reparaturmechanismen wie Mismatch-, Doppelstrangbruch- und Nukleotid-Exzisions-Reparatur entwickelt. Falls jedoch auch diese Mechanismen in ihrer Kapazität erschöpft werden, akkumulieren irreversible Schäden im Laufe der Zeit im Genom. Die kontinuierliche

Angriffe von ROS und die körpereigene Abwehr durch Quencher- und Reparatursysteme führen dazu, dass Alterungsprozesse der Haut nicht momentaner Natur sind, sondern einen Prozess darstellen, der über Jahre hinweg protrahiert verläuft.

- i** Überlastung körpereigener Abwehrmechanismen durch kontinuierliche ROS-Bildung führt zu Genmutationen und protrahiert zur Hautalterung.

In diesem Zusammenhang spielt der Gedanke der Speziesfortpflanzung evtl. eine Rolle. Es ist bekannt, dass die körpereigenen Schutzmechanismen im Alter abnehmen. Dies könnte zum einen damit zusammenhängen, dass bis zu einem Alter von ca. 30 Jahren die metabolischen Anforderungen an den Organismus besonders hoch sind und deshalb auch die Schutzmechanismen besonders aktiv sind. Zum anderen ist evolutiv gesehen das Individuum jenseits der reproduktiven Phase aus Fortpflanzungsgesichtspunkten nicht mehr besonders schützenswert, weshalb die Abwehr von ROS keine evolutiven Vorteile bietet.

2.2.2 Mitochondriale DNS Mutationen

Mitochondrien sind Zellorganellen, die vor ca. 1,5 Mrd. Jahren aus sog. Purpurbakterien entstanden sind. Ihre Hauptaufgabe ist die Bereitstellung von Energie in Form von ATP. Dies geschieht durch die Atmungskette, einen Prozess, der durch 5 Proteinkomplexe betrieben wird. Die Atmungskette befindet sich an der inneren Mitochondrienmembran. Entlang dieser wird ein Protonengradient aufgebaut, durch dessen Hilfe im letzten Schritt der Atmungskette aus ADP und Organophosphat ATP generiert wird. Dieser Prozess verläuft nicht immer fehlerfrei. Bei Fehlern in der Atmungskette kann es zur Entstehung von ROS kommen, weshalb das Mitochondrium den Ort mit dem höchsten Umsatz an ROS in der Zelle darstellt. So wird geschätzt, dass in einem Rattenlebermitochondrium täglich etwa 1×10^7 ROS entstehen.

Mitochondrien enthalten ihr eigenes genetisches Material. Die mitochondriale (mt)DNS ist ein 16.559 bp langes, zirkuläres und doppelsträngiges Molekül, welches in ca. 4–10 Kopien pro Mitochon-

drium vorliegt. Die mtDNS befindet sich in unmittelbarer Nähe zur Atmungskette und damit in unmittelbarer Nähe zu den schädigenden Einflüssen der entstehenden ROS. Es konnte gezeigt werden, dass Mutationen der mtDNS im normalen Alterungsprozess akkumulieren und die Funktion der Atmungskette umgekehrt proportional dazu abnimmt, was zu einer Abnahme der Energiebereitstellung führt (mitochondriale Theorie des Alterns). Es konnte gezeigt werden, dass über die intrinsische Alterung hinaus Mutationen der mtDNS auch bei der extrinsischen Alterung der Haut eine Rolle spielen (mitochondriale Theorie der Lichtalterung). Haut, die repetitiv mit UV-Licht exponiert wurde, zeigte eine Induktion von Mutationen der mtDNS. Diese Mutationen blieben bis zu einem Jahr in der Haut bestehen, was darauf hindeutet, dass mtDNS-Mutationen als Langzeitmarker für chronischen UV-Schaden angesehen werden können. Die Induktion von mtDNS-Mutationen konnte auch in vitro in normalen humanen Fibroblasten bestätigt werden. In diesem System konnte ebenfalls gezeigt werden, dass das Vorliegen dieser Mutationen zu funktioneller Störung der Mitochondrien (Sauerstoffverbrauch, mt-Membranpotenzial, Energiestoffwechsel) führt und ebenso zur Induktion von Enzymen, welche eine zentrale Rolle bei der extrinsischen Alterung der Haut (Lichtalterung) spielen. Diese Enzyme, sog. Matrixmetalloproteinasen (MMP), werden in ► Abschn. 2.2.4 kurz beschrieben.

2.2.3 Aktivierung von Transkriptionsfaktoren

Ein weiterer Mechanismus, welcher zur Induktion von Matrixmetalloproteinasen führt, ist die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren durch UV-Licht. Hierbei handelt es sich um Prozesse, die fast ausschließlich bei der extrinsischen (Licht-)Alterung eine Rolle spielen, weshalb sie hier nur kurz beschrieben werden. UV-Exposition humaner Haut führt nicht nur direkt zur Induktion von MMP, sondern auch zur Induktion der Transkriptionsfaktoren AP-1 und NF- κ B. Diese Faktoren sind bekanntermaßen Aktivatoren von MMP-Genen. Die Aktivierung erfolgt innerhalb von Stunden und beinhaltet Prozesse, die mitogen aktivierte Pro-

teine (MAP), epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) und c-jun-amino-terminale Kinase (JNK) beinhalten. Dieser Weg der indirekten Aktivierung der MMP in extrinsisch gealterter Haut existiert also zusätzlich zur direkten MMP-Induktion durch ROS.

2.2.4 Matrixmetalloproteinasen

Eine große Zahl an Arbeiten deutet darauf hin, dass Matrixmetalloproteinasen (MMP) eine wichtige Rolle bei der Entstehung der extrinsischen Hautalterung spielen. Matrixmetalloproteinasen stellen eine Familie von Enzymen dar, der ständig neue Vertreter zugeordnet werden und von denen letztlich nicht alle ausschließlich an der Lichtalterung beteiligt sind. Insgesamt bilden diese Enzyme jedoch die gemeinsame Endstrecke auf dem Weg zur Lichtalterung. Sie werden direkt und indirekt durch ultraviolettes Licht induziert, und ihre Hauptaufgabe ist es, dermale Matrixproteine proteolytisch zu degradieren.

i Hauptsubstrat der MMP sind Strukturproteine der Dermis, wie Kollagene und Gelatine.

Dieser Abbau führt letztendlich zu den klinisch und histologisch sichtbaren Veränderungen, die charakteristisch für lichtgealterte Haut sind.

Für Matrixmetalloproteinasen existieren physiologischerweise gewebeabhängig für sie spezifische Inhibitoren, sog. »tissue specific inhibitors of matrix metalloproteinases« (TIMP). Sie reduzieren die Aktivität der MMP und dämmen so z. B. eine überschießende Proteindegradation ein. Es konnte gezeigt werden, dass bei UV-Bestrahlung auch TIMP aufreguliert werden. Das Zusammenspiel von MMP und TIMP ist letztlich jedoch noch nicht vollständig geklärt. Insbesondere sind der Einfluss der unterschiedlichen Wellenlängen und die Bedeutung von Einzelexposition gegen repetitive Exposition von UV-Licht noch nicht vollständig verstanden.

Nichtsdestotrotz spielt für das Ausmaß der beobachteten klinischen und morphologischen Veränderungen im Rahmen der Lichtalterung offensichtlich der Steady State zwischen UV-induzierten MMP und TIMP eine wichtige Rolle.

2.3 Klinische und morphologische Aspekte der Hautalterung

2.3.1 Intrinsische Hautalterung

Die intrinsische – auch genetische oder chronologische – Alterung ist ein universeller Prozess, der in jedem Lebewesen spezie-, organ- und zellspezifisch abläuft. Wie bereits oben beschrieben, handelt es sich hier um einen Prozess, der über Jahre protrahiert verläuft. Von daher entstehen die beobachteten Veränderungen nicht akut, sondern entwickeln sich langsam. Die im Folgenden aufgeführten klinischen und morphologischen Merkmale der Alterung (■ Tab. 2.1) beschreiben deshalb hauptsächlich die eindrucksvollsten Charakteristika als Endpunkt einer kontinuierlichen Entwicklung.

Klinik

Die intrinsische Hautalterung läuft für das gesamte Organ gleichermaßen ab. Im Gegensatz dazu findet die extrinsische Lichtalterung ausschließlich an sonnenexponierten Arealen statt, weshalb die intrinsische Hautalterung nur an sonnengeschützten Hautarealen isoliert zu beobachten ist. Gemäß dem heutigen Schönheitsideal einer sonnengebräunten Haut setzt ein großer Teil der Bevölkerung fast die gesamte Haut im Sommerurlaub oder in Solarien zur Bräunung ultraviolettem Licht aus. Hierdurch wird an den meisten Körperstellen die intrinsische Hautalterung von der extrinsischen überlagert. Hautareale, welche häufig intrinsisch gealterte Haut isoliert aufweisen, sind die Gesäß- und Steißregion, da hier selbst bei Ganzkörperexposition z. B. im Rahmen von Solarienbestrahlung eine H₂O₂-Bildung durch

■ **Tab. 2.1.** Klinische und morphologische Charakteristika von intrinsisch (chronologische Alterung) und extrinsisch (Lichtalterung) gealterter Haut

Intrinsisch (chronologisch)	Extrinsisch (Lichtalterung)
Feine Faltenbildung	Grobe Faltenbildung
Laxes Erscheinungsbild	Solare Elastose
Gleichmäßige Pigmentierung	Unregelmäßige, fleckige Pigmentierung
Unverändertes Stratum corneum	Verdicktes Stratum corneum
Atrophische Epidermis	Früh: Akanthotische Epidermis Spät: Atrophische Epidermis
Geringe Zeldysplasie	Ausgedehnte Zeldysplasien
Geringe Atrophie der dermoepidermalen Junktionszone	Ausgedehnte Atrophie der dermoepidermalen Junktionszone
Geringe Reorganisation der elastischen Fasern	Massive Degeneration und Deposition der elastischen Fasern
Geringe Veränderungen der Kollagenbündelgröße und -organisation	Starke Veränderungen der Kollagenbündelgröße und -organisation
Verringerung der Mikrovaskulatur Purpura senilis	Prominente vaskuläre Veränderungen: Teleangiektasien Ekchymosen Perivaskulär entzündliches Infiltrat
Reduktion der Haarfollikel	Reduktion der Haarfollikel
Reduktion der Schweiß- und Talgdrüsen	Reduktion der Schweiß- und Talgdrüsen
Normaler Melaningehalt	Vermehrte Anzahl von Melanin und Nävuszellnävi, Lentigines
Benigne Neoplasien (seborrhoische Keratosen)	Benigne Neoplasien (seborrhoische Keratosen) Prä-maligne Neoplasien (aktinische Keratosen) Maligne Neoplasien (Basalzell- und Plattenepithelkarzinome)