

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,  
Bereich Hautphysiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

„Das antioxidative Potential der Haut: Einfluss von  
Ernährung, Lebensgewohnheiten und  
soziokulturellen Faktoren sowie klinische  
Anwendbarkeit“

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sora Jung

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.12.2014

Für meine Eltern.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 ABSTRACT</b>	
1.1 Deutscher Abstract .....	4
1.2 Englischer Abstract .....	5
<b>2 EINLEITUNG</b>	
2.1 Antioxidantien – Grundlagen und Funktionen .....	6
2.2 Ziel der durchgeführten Studien .....	8
<b>3 MATERIAL UND METHODEN</b>	
3.1 Reflektionsspektroskopie .....	9
3.2 Datenerfassung .....	10
3.3 Statistische Auswertung .....	11
3.4 Studydesign und Beschreibung der Probandengruppen .....	11
<b>4 ERGEBNISSE</b>	
4.1 Zusammenfassung Publikation 1: <i>Cutaneous carotenoids – The mirror of lifestyle?</i> .....	15
4.2 Zusammenfassung Publikation 2: <i>Spectroscopic biofeedback on cutaneous carotenoids as part of a prevention program could be effective to raise health awareness in adolescents</i> .....	15
4.3 Zusammenfassung Publikation 3: <i>Antioxidants in Asian-Korean and Caucasian Skin: The influence of nutrition and stress</i> .....	16
4.4 Zusammenfassung Publikation 4: <i>Efficient Prevention Strategy against the Development of a Palmar-Plantar Erythrodysesthesia during Chemotherapy</i> .....	18
<b>5 DISKUSSION</b> .....	18
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	20
<b>7 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	21
<b>8 ANTEILSERKLÄRUNG</b> .....	22
<b>9 DRUCKEXEMPLARE DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATIONEN....</b>	23
<b>10 LEBENS LAUF</b> .....	62
<b>11 KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE</b> .....	64
<b>12 DANKSAGUNG</b> .....	64

# ZUSAMMENFASSUNG

## 1 Abstract

### 1.1 Deutscher Abstract

**Hintergrund:** Im menschlichen Organismus stellen Antioxidantien einen wichtigen Schutzmechanismus gegen die destruktiven Effekte von freien Radikalen dar. Diese können durch diverse interne und externe Einflüsse entstehen, wie z.B. UV- und Infrarot-Strahlung [1, 2], chemische Noxen, Infektionskrankheiten oder Nikotin- und Alkoholabusus [3]. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss von individuellen Lebensgewohnheiten, wie Ernährungs- und Stressfaktoren, auf das antioxidative Potential (AOP) der Haut herauszustellen. Auch mögliche Unterschiede verschiedener ethnischer, Alters- und sozialer Gruppen sollten hierbei untersucht werden.

**Material und Methoden:** Hierfür wurden an gesunden Probanden mit unterschiedlichem sozialen und ethnischen Hintergrund die Carotinoidkonzentrationen in der Haut bestimmt. Die Messungen wurden mittels eines mobilen, miniaturisierten, reflektionspektroskopischen Messgeräts durchgeführt und individuelle Daten zu Ernährungs- und Lebensgewohnheiten erfasst. In einem weiteren Schritt wurde im Rahmen einer klinischen Studie die topische Applikation von hoch konzentrierten Antioxidantien für die Prävention und Therapie des Hand- und Fuß-Syndroms bei Chemotherapiepatienten untersucht.

**Ergebnisse:** Es konnte in den Studien gezeigt werden, dass vor allem eine gesunde Ernährung, reich an Obst und Gemüse sowie die Meidung von Stress für ein hohes AOP sehr wichtig sind. Bei dem AOP handelt es sich um einen multifaktoriell bedingten Prozess, der durch stimulierende, aber auch reduzierende Faktoren gekennzeichnet ist. Hierbei haben das Ernährungs- und Stressverhalten besonderes Gewicht. Individuelle Änderungen der Ernährungs- und Lebensweise können anhand der Carotinoide als Biomarker schnell und non-invasiv dargestellt werden. Darüber hinaus sind die Messungen sehr gut geeignet, um gesunden Probanden ein Biofeedback über ihre gegenwärtigen Lebens- bzw. Ernährungsgewohnheiten zu geben und zu einer gesünderen Lebensweise zu motivieren. Auch die klinische Anwendung einer Pflegesalbe mit hoch konzentrierten Antioxidantien zeigte sehr gute therapeutische und präventive Effekte gegen das Hand- und Fußsyndrom.

**Diskussion:** Als schnelle, mobile und non-invasive Messmethode ist die Reflektionspektroskopie gut geeignet, um das AOP in größeren Probandengruppen zu untersuchen. Sowohl die Bestimmung von kutanen Antioxidantien mittels der genannten Messmethode als auch die topische Anwendung von Antioxidantien können für die individuelle Gesundheitsförderung und Krankheitsprävention von effektivem Nutzen sein.

## 1.2 Englischer Abstract

**Background:** Antioxidants represent an important protective mechanism against the destructive effects of free radicals in the human organism. These can arise due to various internal and external influences, such as UV and infrared radiation [1, 2], chemical toxicants, infectious diseases or nicotine and alcohol abuse [3]. The aim of this study was to investigate the impact of individual lifestyle habits, such as diet and stress factors, on the antioxidant status of the skin. Furthermore possible differences between ethnical population groups, age and social groups were examined.

**Materials and Methods:** For this purpose the cutaneous carotenoid concentration was determined in healthy volunteers of different social and ethnical background using a mobile, miniaturized measurement device based on reflection spectroscopy. Moreover individual data on dietary and lifestyle habits was assessed. In a further step, the clinical use of a topically applied cream containing highly concentrated antioxidants was investigated for treatment and prevention of palmar plantar erythrodysesthesia in patients receiving chemotherapy with pegylated liposomal doxorubicine.

**Results:** It was shown that especially a healthy diet, rich in fruit and vegetables, and avoidance of stress are equally important for a high antioxidant status. The antioxidant status is a multifactorial process that is influenced by stimulating, as well as reducing factors. The nutritional and stress behavior is of particular importance. Individual changes in diet and lifestyle can quickly be shown by using the above mentioned non-invasive spectroscopic mean measuring carotenoids as biomarkers. In addition to that, the measurements are well suited to provide a biofeedback about present individual lifestyle and eating habits or even motivate to a healthier lifestyle. Furthermore the clinical application of a cream containing a high concentration of antioxidants showed positive therapeutic and preventive effects against palmar plantar erythrodysesthesia.

**Discussion:** Due to its handiness, mobility and non-invasiveness, the used spectroscopic device is a well suited tool to investigate the antioxidant status in a larger amount of subjects. Both the determination of cutaneous antioxidants by means of the described method as well as the topical application of concentrated antioxidants can be effectively used for individual health promotion and disease prevention.

## **2 Einführung:**

### **2.1 Antioxidantien – Grundlagen und Funktionen**

Im menschlichen Organismus können im Zuge von physiologischen Stoffwechselfvorgängen, vor allem in den Mitochondrien, aber auch durch äußere Einflüsse freie Radikale entstehen. Die Ursachen für die Entstehung dieser freien Radikale sind vielfältig und umfassen sowohl Umwelteinflüsse, wie, z. B. den Kontakt mit toxischen Substanzen oder UV-Strahlung, als auch Lifestyle-Faktoren wie Nikotin- und Alkoholabusus, übermäßige körperliche Aktivität, Krankheit und Stress. In geringen Konzentrationen ( $K < 10^{14}$  Radikale/cm<sup>3</sup>) sind freie Radikale im menschlichen Organismus für den Signaltransport von großer Bedeutung [2]. Wenn die Konzentration der freien Radikale diesen kritischen Wert überschreitet, spricht man von oxidativem Stress. Dann können diese hochreaktiven Moleküle zu Schäden an Zellen und Zellbestandteilen, wie Lipiden, Proteinen und der DNA, führen, die den Untergang der Zelle zur Folge haben können. Zudem kann es zu Gewebeschädigungen bis hin zur Entstehung maligner neoplastischer Veränderungen kommen.

Der menschliche Organismus hat ein effizientes und komplexes Schutzsystem in Form von Antioxidantien entwickelt. Diese können freie Radikale neutralisieren und stellen somit eine wirksame Abwehr gegen die destruktiven Auswirkungen dieser hochreaktiven Moleküle dar. Sie kommen im menschlichen Organismus in multiplen Formen vor; zu ihnen zählen beispielsweise endogene Enzyme, wie die Superoxiddismutase, Glutathion-peroxidase oder Katalase, als auch Vitamine, wie z.B. Alpha-tocopherol (Vitamin E) oder Ascorbinsäure (Vitamin C), sowie Stoffwechselmetabolite wie Glutathion, Bilirubin oder Carotinoide. Unter den Antioxidantien der Haut sind vor allem die Carotinoide, hierunter Beta-Carotin, Lutein und insbesondere Lycopin [4], von Bedeutung, da diese eine hohe Aktivität in der menschlichen Haut aufweisen.

Die meisten Antioxidantien können nicht vom menschlichen Organismus selbst synthetisiert werden. Daher ist die Zufuhr durch eine ausgewogene Ernährung, reich an Gemüse und Obst, notwendig, da diese natürliche Antioxidantien in hoher Konzentration enthalten [5]. Der potentielle Nutzen und die Risiken durch die Zufuhr hoher Mengen an konzentrierten Antioxidantien durch industriell hergestellte Nahrungsergänzungsmittel werden aktuell kritisch diskutiert [6, 7].

Oral aufgenommen akkumulieren Antioxidantien über das Blut auch ins Hautgewebe, vor allem in der Subkutis [8] und können dort über mehrere Wochen gespeichert und

nachgewiesen werden. Die komplexen Stoffwechselfvorgänge im Rahmen der intestinalen Aufnahme und Digestion von Antioxidantien sind möglicherweise abhängig von genetischen Faktoren [7].

Die Wechselwirkungen von Antioxidantien und freien Radikalen in der menschlichen Haut, insbesondere unter dem Einfluss von Ernährungs- und Stressfaktoren, wurden zwar viel diskutiert, jedoch bisher klinisch-experimentell nur in begrenztem Umfang untersucht. Ein Grund hierfür war die Tatsache, dass es in der Vergangenheit nicht möglich war, non-invasive Messungen des antioxidativen Potentials (AOP) der Haut standardisiert durchzuführen.

Durch die Verwendung von spektroskopischen Messmethoden, wie z. B. der Resonanz-Raman-Spektroskopie sowie der Reflexionsspektroskopie [9], ist es gelungen, die kutanen Beta-Carotin-Konzentrationen an einer größeren Anzahl von Probanden zu messen. Beta-Carotin, das zu der Gruppe der Carotinoide zählt, stellt hierbei eine Markersubstanz für das gesamte AOP der Haut dar [10, 11]. Die gemessenen Konzentrationen unterscheiden sich analog zu den oben beschriebenen Einflussfaktoren der Antioxidantien in Abhängigkeit von den individuellen Ernährungsgewohnheiten, dem Raucher- und Stressverhalten, dem Gesundheitszustand sowie äußeren Umweltfaktoren [12].

Eine gesunde Ernährung, die hohe Mengen an Obst und Gemüse enthält, ist daher eine wichtige Voraussetzung für hohe Konzentrationen von Beta-Carotin im menschlichen Organismus und der Haut. Frühere Studien zeigten, dass akute Erkrankungen sowie übermäßiger Alkoholkonsum, exzessive sportliche Aktivität, Sonnenexposition und Rauchen zu Radikalbildung und anschließender Verringerung der Carotinoidkonzentration in der menschlichen Haut führen können [12-14]. Zudem spielt der Einfluss von Stressfaktoren auf das AOP ebenfalls eine wichtige Rolle. Psychischer sowie physischer Stress können sich in Form von beruflicher Überbelastung, Mangel an Schlaf oder inner- sowie interpersonellen Konflikten manifestieren.

Ein hohes AOP ist nicht nur wichtig, um die allgemeine Gesundheit auf zellulärer Ebene zu fördern, sondern auch eine mögliche Strategie, um dem Prozess der Hautalterung vorzubeugen. Es ist bekannt, dass freie Radikale durch die Schädigung von Kollagen- und Elastinfasern im Alterungsprozess der Haut eine wesentliche Rolle spielen. Analog hierzu konnte in Studien gezeigt werden, dass gesunde Probandinnen mit hohen Konzentrationen von kutanen Carotinoiden, hier Beta-Carotin und Lycopin, eine geringere Faltdichte und –

tiefe als Probandinnen gleichen Alters mit niedrigen Carotinoidkonzentrationen aufwiesen [15]. Da das AOP der Haut nicht vom individuellen Lebensalter beeinflusst wird, sondern in jungen wie älteren Lebensjahren gleichsam hohe sowie niedrige Konzentrationen erreicht werden können [13], ist eine frühzeitige und langfristige Strategie erstrebenswert und kann eine sinnvolle Präventionsmaßnahme darstellen.

## **2.2 Ziel der durchgeführten Studien**

Um den oben beschriebenen Einfluss von individuellen Lifestyle-, Ernährungs- und Stressfaktoren zu untersuchen, wurden in den Studien dieser kumulativen Promotionsarbeit mehrere unterschiedliche Probandengruppen in ihrem AOP in den jeweils vorliegenden Lebenssituationen und Umgebungen gemessen, befragt und verglichen.

Ziel der Arbeiten war es, die wichtigsten Faktoren herauszustellen und mögliche Unterschiede in Alters- und Sozialstrukturen zu erörtern. Zudem stellte sich die Frage, ob ethnische und die damit einhergehenden sozio-kulturellen Unterschiede hierbei ebenfalls einen Einfluss auf das AOP aufweisen. Da es sich bei den Messwerten des AOP um individuelle, multifaktoriell bedingte Momentaufnahmen handelt, sind hierbei sowohl kontinuierliche Messungen als auch die Einbeziehung von individuellen Lebensumständen sinnvoll.

Durch die Erfassung der Lebensumstände und die regelmäßige Durchführung der Messungen sollten bei Frauen mittleren Alters (Publikation 1) und deutschen Gymnasiasten (Publikation 2) Unterschiede innerhalb der Probandengruppen bezüglich des AOP in Abhängigkeit von äußeren Lebensumständen und Lebensgewohnheiten herausgestellt werden. Einen sehr ähnlichen Ansatz verfolgten wir mit Messungen im asiatischen Kulturkreis (Publikation 3), in diesem Fall Südkorea, das sich nicht nur in den Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, sondern auch bezüglich sozialer Normen und Strukturen stark von denen westlicher Kulturkreise unterscheidet. Hierbei lag der Fokus auf interkulturellen und ernährungsbedingten Unterschieden sowie auf dem Vergleich verschiedener sozialer Gruppen innerhalb des Koreanischen Probandenkollektivs. Durch die Erfassung von Daten der in Deutschland lebenden, immigrierten Koreaner sollte zudem der Einfluss von Akkulturation und der Umstellung von einem asiatisch-koreanischen auf einen westlicheren Lebensstil dargestellt werden.



Des Weiteren sollte ein weiterer positiver Effekt der kutanen Antioxidantienmessungen in Form eines Biofeedback-Mechanismus untersucht werden. Durch gezielte Anwendung der Messungen als Spiegel des individuellen Lebensstils wurde die Motivation zu einer Änderung der Lebensgewohnheiten, z.B. durch Meidung von negativen Einflussfaktoren, wie Rauchen und Alkohol, sowie die Umstellung auf eine gesündere Ernährung, untersucht (Publikation 1 und 2). Die Förderung des eigenen Körpergefühls und Gesundheitsbewusstseins ist vor allem in jungen Jahren sinnvoll, da hier die Basis für langfristige spätere Lebensgewohnheiten gelegt wird und sich somit vor allem primärpräventiv ein hoher Nutzen ergeben kann.

Ein klinisch-therapeutischer Nutzen der Schutzwirkung von topisch applizierten Antioxidantien wurde im Rahmen einer klinischen Studie untersucht. Die positiven Eigenschaften antioxidativer Substanzen als Radikalfänger wurden in der Entwicklung einer Pflegecreme zur Prävention und Therapie des Hand- und Fußsyndroms für die klinische Anwendung genutzt (Publikation 4). Das Hand- und Fußsyndrom zeigt eine hohe Inzidenz bei Patienten, welche eine Chemotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin erhalten. Es ist bekannt, dass die Pathogenese des Doxorubicin-assoziierten Hand- und Fußsyndroms auf radikalbildenden Prozessen beruht.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Reflektionsspektroskopie**

In den vergangenen Jahrzehnten war die Messung von Antioxidantien in der menschlichen Haut nur invasiv durchführbar, indem eine Blut- oder Gewebeprobe mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder massenspektroskopisch (MS) ausgewertet wurde. Hierbei wird die Lycopin und Beta-Carotin-Konzentration in einem recht aufwändigen und teuren Verfahren gemessen. Seit wenigen Jahren ist ein optisches Messsystem verfügbar, welches Carotinoide, in diesem Fall Beta-Carotin, in der menschlichen Haut quantitativ und non-invasiv bestimmen kann. In vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass Beta-Carotin sich gut als Markersubstanz für das gesamte AOP der Haut bestimmen lässt [10, 11]. Hierbei wird die Strahlung von Leuchtdioden, so genannten light-emitting diodes (LED), genutzt, welche einmal im Absorptionsbereich der Carotinoide und außerhalb dieses Bereichs in die Haut einstrahlen. Die reflektierte Strahlung

kann hierbei spektroskopisch gemessen werden [9]. Anhand der Differenz in der Absorption beider Strahlungsmengen kann Beta-Carotin in der Haut quantitativ bestimmt werden. Es handelt sich bei der Strahlung um sichtbare Strahlung im Bereich von etwa 500 nm. Die Eindringtiefe in die Haut beträgt ca. 150 - 200µm.

Das entwickelte Messsystem ist durch seine kompakte Größe, vergleichbar mit der eines Laptops und einer Maus sehr mobil und vielseitig einsetzbar, sodass hierdurch die Erfassung sehr unterschiedlicher Probandengruppen an Orten und in Situationen des alltäglichen Lebens ermöglicht wurde.

Die Messungen wurden palmar im Bereich der Thenarmuskulatur durchgeführt und dauerten je Messung ca. 60 bis 90 Sekunden. Bereits in vergangenen Studien konnte gezeigt werden, dass sich der Handballen auf Grund der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gut hierfür eignet und sich systemisch applizierte Antioxidantien dort nachweislich anreichern [8]. Nicht nur die erleichterte Zugänglichkeit auf Grund der Körperregion, sondern auch die weiche, elastische Oberflächenbeschaffenheit auf Grund des im Vergleich zu einigen anderen Körperregionen dickeren Stratum corneums und der tiefer gelegenen Thenarmuskeln und Blutgefäße, bieten eine gute Grundlage für die praktische Durchführung mit dem angewandten Messgerät, da hierdurch der Kontakt der Haut zum Messfenster des Geräts gleichmäßig und eben erfolgen kann, um den Eintritt von externen Lichtquellen zu unterbinden. Somit können valide und reproduzierbare Ergebnisse geliefert werden. Die gemessenen Betacarotinkonzentrationen der Haut wurden in einer willkürlich gewählten, relativen, linearen Skala von 1 bis 12 aufgetragen und ausgewertet, wobei 12 als maximaler Wert einer Konzentration von 1.2 nmol/cm<sup>2</sup> Haut entspricht. Eine ausführlichere Beschreibung des Messgeräts bietet die Publikation von Darvin et al. [9].

### **3.2 Datenerfassung**

Zusätzlich zu den Messungen wurden in den Publikationen 1-3 individuelle Daten zu Geschlecht, Alter, Body Mass Index, Ernährungs- und Lebensgewohnheiten erhoben. Die kontinuierliche und einheitliche Datenerfassung für die jeweiligen Studien wurde mittels Tagebüchern (Publikation 1 und 4) und Fragebögen (Publikation 2 und 3) sichergestellt. Die gesammelten Daten wurden anschließend ausgewertet.

### 3.3 Statistische Auswertung

Die Datenakquise, statistische Auswertung und Diagrammerstellung erfolgte unter der Anwendung von IBM® SPSS Version 19.0.0 und Microsoft Office Excel 2007. T-Test, ANOVA sowie post-hoc Scheffé-Test, Tamhanes T2-Test, Wilcoxon-Test, Mann-Whitney-U-Test und der Korrelationskoeffizient nach Pearson wurden in entsprechenden Fragestellungen angewandt.

### 3.4 Studydesign und Beschreibung der Probandengruppen

Die Messungen in den Studien der Publikationen 1 bis 3 dieser Dissertation sind an gesunden Probanden auf freiwilliger Basis erfolgt. Probanden mit chronischen Erkrankungen leichter Ausprägung, ohne akute aktuelle klinische Symptomatik und ohne starke Einschränkung der Lebensqualität, die zum Zeitpunkt der Messungen adäquat therapiert oder medikamentös eingestellt waren, wie beispielsweise Hypertoniker, Diabetiker oder Atopiker, wurden ebenfalls in die Studie einbezogen. Alle Messungen wurden mit dem oben beschriebenen mobilen reflektionsspektroskopischen Messgerät durchgeführt. In Publikation 4 wurde das Auftreten des Hand- und Fußsyndroms unter Anwendung einer antioxidantienhaltigen Creme bei 20 Probandinnen, die eine Chemotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin erhielten, untersucht.

Die im Rahmen dieser Dissertation aufgeführten Publikationen implizieren jeweils Probanden verschiedenen Hintergrunds, Alters oder auch Kulturkreises. Auch das Studiendesign zeigt Unterschiede in allen drei Studien und wird im Folgenden beschrieben:

#### Publikation 1:

*„Cutaneous carotenoids: The mirror of lifestyle?“*

Diese Studie umfasste vier individuelle Einzelfallbeobachtungen unter mittelständischen, alltäglichen Lebensumständen. Gemessen wurde das AOP der Haut von vier in Deutschland lebenden Frauen im Alter von 42 bis 45 Jahren. Über einen Zeitraum von 13 Tagen wurden mehrmals täglich Messungen durchgeführt, deren Ergebnisse von den Probandinnen mitverfolgt wurden. Auch der vergleichende Informationsaustausch zwischen den Probandinnen war möglich. Neben der Verlaufsdokumentation über die gemessenen

Carotinoidkonzentrationen wurden mittels eines Studientagebuchs individuelle persönliche und berufliche Ereignisse sowie Ernährungsgewohnheiten und deren Änderungen dokumentiert und die jeweils gemessenen Carotinoidwerte diesen gegenübergestellt.

#### Publikation 2:

*„Spectroscopic analysis of the influence of nutrition, lifestyle enhancement and biofeedback on the cutaneous carotenoid concentration of adolescents“*

Im Rahmen dieser Studie wurde das AOP der Haut von 50 Schülerinnen und Schülern im Alter von 17 bis 20 Jahren an einer Schule in Deutschland erfasst. Die Untersuchungen erstreckten sich über ca. zwei Monate und umfassten neben den Messungen der Carotinoidkonzentration ebenfalls einen Fragebogen, dessen Daten mit Hilfe eines Lifestyle-scores ausgewertet wurden. Dieser basierte auf allgemeinen Fragen zum Ernährungsverhalten, zum Verzehr von Obst- und Gemüse, Süßigkeiten und gesüßten Getränken, Nikotinkonsum und der Erfassung von Krankheitssymptomen. Die Studie wurde in drei Phasen durchgeführt. In Phase 1 wurde zu Beginn das AOP der Schüler mittels Reflektionsspektroskopie gemessen, ohne den Schülern eine Rückmeldung zu den Ergebnissen der Messungen mitzuteilen, um einen verfrühten Biofeedback-Mechanismus zu vermeiden. Kurz vor und während der zweiten Phase wurden Informationsveranstaltungen an der Schule durchgeführt, in denen über gesunde Ernährung, einen gesunden Lebenswandel und über den Zusammenhang zu Antioxidantien und freien Radikalen berichtet und diskutiert wurde. In dieser Phase wurde den Schülern das jeweils gemessene Ergebnis direkt mitgeteilt, um ein positives Biofeedback zusätzlich zu den gesundheitsfördernden Informationen als Motivation zu nutzen. Zudem wurde den Schülern während dieser zweiten Interventionsphase täglich ein gesundes Mittagessen mit frischem Obst und Gemüse bereitgestellt. Die dritte Phase stellte ein Follow-up dar, im Zuge dessen die kutanen Carotinoidkonzentrationen ca. 6 Monate nach Durchführung der Interventionsphase für die Schüler überraschend gemessen wurden, um festzustellen, ob eine langfristige Änderung hin zu einer gesünderen Lebensweise erfolgt ist. Die Messungen wurden zweimal wöchentlich durchgeführt und jede Phase umfasste ca. vier Wochen, sodass pro Phase und Proband ca. acht Messungen durchgeführt wurden.

### Publikation 3:

*„Antioxidants in Asian-Korean and Caucasian Skin: The influence of nutrition and stress“*

In dieser binationalen Studie wurden ethnische und kulturell bedingte Unterschiede des AOP der Haut zwischen südkoreanischen Probanden, deutschen Probanden und nach Deutschland immigrierten südkoreanischen Probanden untersucht. Der Vergleich dieser drei ethnischen Gruppen bezüglich ihres AOP ist von besonderem Interesse, da die Koreanische Küche auf Grund des hohen Anteils an rohem Gemüse, Obst und des vergleichsweise geringen Fettanteils als eine der gesündesten weltweit gilt. Auf Grund der Verbreitung und Popularität der traditionellen koreanischen Küche war für Süd-Korea eine stärkere Uniformität der Ernährungsgewohnheiten zu erwarten, während die kulturellen Unterschiede und damit einhergehende Unterschiede im Stressverhalten umso deutlicher zu erwarten waren. Ob und in welchem Maße sich Ernährungs- und Lebensgewohnheiten für in Deutschland lebende, immigrierte Koreaner änderten und ob dies sich im AOP der Haut widerspiegelt, stellte einen weiteren Aspekt der Studie dar.

Hierfür wurden Messungen an insgesamt 714 Probanden durchgeführt, die sich auf 332 deutsche Probanden, 279 koreanische Probanden in Süd-Korea und 103 immigrierte, in Deutschland lebende, koreanische Probanden und deren Nachkommen aufteilten. Die Messungen wurden einmalig an Probanden aller Altersgruppen und verschiedener sozialer und gesellschaftlicher Gruppen durchgeführt und stellen somit eine Momentaufnahme des kutanen antioxidativen Status‘ dar. Gleichzeitig wurden individuelle, allgemeine Daten sowie Ernährungs- und Lebensgewohnheiten mittels eines Fragebogens erfasst.

### Publikation 4:

*„Efficient Prevention Strategy against the Development of a Palmar-Plantar Erythrodysesthesia during Chemotherapy“*

In experimentellen Vorstudien konnte mittels spektroskopischer Methoden, wie der Laser-Scan-Mikroskopie, gezeigt werden, dass Doxorubicin und seine Metabolite nach der systemischen Gabe mit dem Schweiß auf der Haut austreten und sich auf der Hautoberfläche verteilen, um wiederum in die Haut zu penetrieren. Hierbei kommt es zur Freisetzung von freien Radikalen. Diese führen wiederum zur Schädigung und Zerstörung von Hautzellen, was sich in entzündlichen, ödematösen, erythematösen oder rhagadiformen Hautveränderungen

und -defekten äußert, die mit Parästhesien, Dysästhesien und teils starken Schmerzen einhergehen können. Die beschriebene Symptomatik lässt sich unter dem Begriff des Hand- und Fuß-Syndroms zusammenfassen. Auf Grund der erhöhten Schweißdrüsendichte und des verdickten Stratum corneums plantar sowie palmar wird hier vermehrt das systemisch applizierte Chemotherapeutikum sezerniert, das im verdickten Stratum corneum wiederum ein größere Reservoir als an anderen Körperarealen zur Speicherung vorfindet. Dies erklärt, warum die Hauterscheinungen hauptsächlich an Händen und Füßen auftreten, wobei die Symptomatik bei schwerwiegenden Verläufen auch in submammären oder axillären Regionen auftreten kann. Die Entwicklung einer Salbe mit einem hohen Radikalschutzfaktor durch die in hoher Konzentration enthaltenen antioxidativen Substanzen stellt hierbei eine wichtige Präventions- und Therapiemaßnahme dar, da sie mit der Neutralisation der freien Radikale die Ursache der Erkrankung bekämpft. Die Inzidenz des Hand- und Fuß-Syndroms (= PPE, Palmare Plantare Erythrodyssästhesie) unter Doxorubicin schwankt in der Literatur und wird von ca. 10 % bis zu 80 % angegeben. Die Therapie der PPE erfolgte bisher symptomatisch durch eine adäquate Wundbehandlung, die Behandlung mit Entzündungshemmern mit Dimethylsulfoxid oder Steroiden und Kühlung der betroffenen Areale.

In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit einer Creme mit hohem Radikalschutzfaktor (RPF), auf Grund eines hohen Anteils konzentrierter Antioxidantien, in der Therapie und Prävention des Hand- und Fußsyndroms untersucht. Hierfür wurde die Creme von 20 Patientinnen, die eine Therapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (Caelyx®), 40 mg/m<sup>2</sup> in vierwöchentlicher Gabe erhielten, regelmäßig angewandt und für den Zeitraum von 4 Zyklen neu auftretende Hauterscheinungen und die Compliance der Probandinnen beobachtet und dokumentiert.

## 4 Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in den folgenden Publikationen zusammengefasst:

### 4.1 Zusammenfassung Publikation 1

„*J. Lademann, W. Köcher, R. Yu, M. C. Meinke, S. Jung, W. Sterry, M. E. Darwin:  
Cutaneous carotenoids – The mirror of lifestyle?  
Skin Pharmacol. Physiol. (2014)*”

Die Messungen an 42 bis 45-jährigen Frauen unter Einbeziehung ihres Lebensstils, individueller Stressbedingungen und Lebensstiländerungen zeigten einen deutlichen Zusammenhang zu den Schwankungen der gemessenen Carotinoidwerte, da positive sowie negative Einflüsse im Abstand von Stunden bis wenigen Tagen deutlich im AOP der Haut widergespiegelt wurden.

Die Studie stellt klar heraus, dass Stress neben den Ernährungsgewohnheiten eine ebenso wichtige Rolle für das AOP der Haut spielt. Hohe Stresslevel auch bei antioxidantienreicher Ernährung können ein hohes AOP aufheben. Auch unter infektiösen Erkrankungen wurde das AOP betroffener Probandinnen in dieser Studie negativ beeinflusst, trotz milder Krankheitsverläufe ohne schwere Symptomatiken.

Zudem konnte beobachtet werden, dass sich gelegentlicher Alkoholkonsum in moderaten Mengen nicht negativ auf den Antioxidantienstatus auswirkt, wohingegen in vorherigen Untersuchungen exzessiver Alkoholkonsum ein rapides Absinken des AOP zur Folge hatte.

### 4.2 Zusammenfassung Publikation 2

„*R.-X. Yu, W. Köcher, M. E. Darwin, M. Büttner, S. Jung, B.-N. Lee, C. Klotter, K. Hurrelmann, M. C. Meinke, and J. Lademann:  
Spectroscopic biofeedback on cutaneous carotenoids as part of a prevention program could be effective to raise health awareness in adolescent,  
J. Biophoton. (2013)*”

Die Untersuchungen dieser Studie an Schülern zwischen 17 und 20 Jahren zeigten einen deutlichen, teils signifikanten Einfluss von Lebens- und Ernährungsgewohnheiten auf das AOP der Haut. So konnte z. B. ein deutlicher negativer Zusammenhang von Krankheit sowie ein positiver Zusammenhang mit vermehrtem Obstkonsum auf das AOP gefunden

werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine höhere subjektive Lebensqualität der Schüler signifikant mit höheren Carotinoidkonzentrationen korreliert und Schüler mit hohen Konzentrationen eine sowohl höhere Zufriedenheit angaben als auch bessere schulische Leistungen zeigten.

Nach der Aufklärung über gesunde Ernährung und den Zusammenhang mit Antioxidantien versuchten sich 77 % der teilnehmenden Schüler gesünder zu ernähren, indem sie z. B. neben dem gestellten, gesunden Mittagessen auch nach der Schule mehr Obst und Gemüse aßen. Bei den Messungen zeigten hierauf 61 % von 49 Schülern höhere Carotinoidkonzentrationen in der Interventionsphase und insgesamt konnte eine signifikante Steigerung der mittleren Antioxidantienkonzentration festgestellt werden. Das Follow-up nach einer sechsmonatigen Messpause zeigte eine Konsolidierung der erhöhten Messwerte aus der zweiten Phase und sogar eine zusätzliche Steigerung bei 76% der Schüler. Zudem gaben 43% der ehemals 23 Raucher aus Phase 1 an, jetzt nicht mehr zu rauchen.

Die Erwartungshaltung an positive Messergebnisse und das Feedback anhand der untereinander vergleichbaren Messwerte erwiesen sich als wichtiger Motivationsfaktor für eine Änderung der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, so z.B. einer Reduktion des Nikotinkonsums. Die Untersuchungen bestätigten, dass eine gesunde Ernährung und ein ausgeglichener, gesunder Lebenswandel das kutane AOP verbessern können und dass die genutzte Messmethode von kutanen Carotinoiden ein gutes Instrument im Rahmen eines Biofeedbacks darstellt, um das Bewusstsein für die eigene Gesundheit und Ernährungs- und Lebensweise zu stärken und zu einem gesünderen Lebensstil zu motivieren. Das subjektive Wohlbefinden konnte hierdurch wiederum ebenfalls positiv beeinflusst werden.

### **4.3 Zusammenfassung Publikation 3**

„S. Jung, M. E. Darvin, H.-S. Chung, B. Jung, S.-H. Lee, K. Lenz, W.-S. Chung, R. Yu, A. Patzelt, B.-N. Lee, W. Sterry, J. Lademann:

*Antioxidants in Asian-Korean and Caucasian Skin: The influence of nutrition and stress, Skin Pharmacol. Physiol. (2014)“*

Die Messungen an 279 einheimischen koreanischen Probanden in Südkorea, 332 deutschen Probanden kaukasischer Herkunft und 103 immigrierten koreanischen Probanden in Deutschland zeigten signifikant höhere Carotinoidkonzentrationen der einheimischen Koreaner sowohl gegenüber den deutschen als auch den immigrierten koreanischen Probanden in Deutschland ( $p < 0.001$ ). Während dieses Ergebnis auf Grund des



Ernährungsspektrums zu erwarten war, ist insbesondere zu erwähnen, dass hinsichtlich der immigrierten koreanischen Probanden signifikante Unterschiede zwischen den Probanden der ersten Generation über 50 Jahren und den Probanden der zweiten und dritten Generation unter 50 Jahren gefunden wurden. Die älteren koreanischen Migranten, die seit mehreren Dekaden in Deutschland leben und dabei ihre traditionellen Ernährungsgewohnheiten aufrechterhielten, zeigten ähnliche Antioxidantienkonzentrationen wie die Probanden in Südkorea, während der antioxidative Status der zweiten und dritten Generation der in Deutschland geborenen Probanden koreanischer Abstammung ähnliche Werte zu denen der deutschen Probanden zeigte. Die Auswertung der Fragebögen zeigte, dass die in Korea lebenden koreanischen Probanden sich hauptsächlich von koreanischen Gerichten und Gemüsebeilagen, wie z.B. Kimchi, ernähren und im Zuge dessen auch täglich rohes, eingelegtes bzw. fermentiertes Gemüse und Obst verzehren. Die signifikant höheren Messwerte der Koreaner in Südkorea können im Zuge dieser erhöhten Aufnahme von Antioxidantien erklärt werden. Die in Deutschland lebenden Probanden koreanischer und kaukasischer Abstammung zeigten bezüglich des Obst- und Gemüsekonsums eine weitaus größere Streubreite. Zudem konnte mittels Kovarianzanalyse der deutliche Einfluss von altersbedingtem Stress auf das AOP der Haut gezeigt werden. Zusätzlich müssen starke sozio-kulturelle Unterschiede zwischen Südkorea und Deutschland in Betracht gezogen werden. Der Zustand, gestresst zu sein wird in Südkorea positiver aufgefasst als in Deutschland und mit Arbeitsdisziplin und hohem Ansehen verbunden. Objektive Daten der Weltgesundheitsorganisation, der International Labour Organization und der OECD belegen, dass Arbeitszeiten, ökonomischer Druck und die Arbeitsbelastung für Arbeitnehmer und Schüler in Südkorea im Vergleich zu Deutschland höher ausfallen.

Wie in den Publikationen 1 und 2 kann auch hier von einem synergetischen Effekt verschiedener Einflussfaktoren auf das AOP der Haut ausgegangen werden. Das individuelle AOP ist somit die Summe positiver und negativer Einflussfaktoren im Zusammenspiel, deren Gleichgewicht sich im gemessenen Konzentrationswert widerspiegelt. Hierzu gehören vor allem eine reichhaltige Ernährung und eine ausgeglichene und positive Lebenseinstellung als förderliche, sowie körperlicher und seelischer Stress, Alkohol und Rauchen als reduzierende Faktoren.

#### **4.4 Zusammenfassung Publikation 4**

*“J. Lademann, A. Martschick, F. Kluschke, H. Richter, J.W. Fluhr, A. Patzelt, S. Jung, R. Chekerov, M. E. Darwin, N. Haas, W. Sterry, L. Zastrow, J. Sehouli:*

***Efficient Prevention Strategy against the Development of a Palmar-Plantar Erythrodysesthesia during Chemotherapy,***

*‘Skin Pharmacol. Physiol. (2014)“*

In der vorliegenden Studie wurde die Anwendung einer antioxidantienhaltigen Creme zur Prävention des Hand- und Fußsyndroms unter PEG-Doxorubicin (Caelyx®) untersucht.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass bei 20 Patientinnen, die eine Therapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (Caelyx®) 40mg/m<sup>2</sup> in vierwöchentlicher Gabe erhielten, 12 Patientinnen (60 %) unter der regelmäßigen Anwendung der Creme 2x täglich keine PPE während und nach der Chemotherapie entwickelten. Eine Patientin verstarb während des Beobachtungszeitraums. Sieben Patienten (35 %) zeigten eine niedrigere Compliance oder mussten auf Grund von kurzfristigen Klinikeinweisungen die Cremebehandlung unterbrechen. Sechs von diesen sieben Patientinnen entwickelten nach Unterbrechung der Cremebehandlung eine PPE, die nach Wiederaufnahme der regelmäßigen Cremeapplikation bis zur kompletten Genesung effektiv therapiert konnte. Dies ist bemerkenswert, da diese Ergebnisse auch unter Weiterführung der Chemotherapie erzielt werden konnten.

#### **5 Diskussion**

Im Rahmen der oben genannten Studien konnte festgestellt werden, dass das angewandte Messverfahren gut geeignet ist, um das AOP der Haut zu bestimmen. Durch die Noninvasivität, Unschädlichkeit, Mobilität und Schnelligkeit der Messungen zeigten teilnehmende Probanden eine hohe Bereitschaft und gute Compliance. Auch die Darstellung der Ergebnisse mittels einer farbuntermalten Skala von 1 bis 12 war für Probanden leicht verständlich und trug zum allgemeinen Interesse, und der Compliance der Probanden bei und führte oft zu weiterem Nachfragen.

Die Untersuchungen der Studien 1-3 zeigten einen deutlichen Zusammenhang von Faktoren des individuellen Lebenswandels und der Lebensumstände, wobei die Ernährung sowie

Stressfaktoren hierbei ein besonderes Gewicht einnehmen. Informationskampagnen zur öffentlichen Aufklärung und zur Schaffung eines Bewusstseins für eine gesunde Ernährung werden in Deutschland und Südkorea bereits flächendeckend durchgeführt. Bezüglich beruflichem sowie persönlichem Stress besteht hier ein Aufholbedarf. Für Deutschland und Südkorea ist eine stärkere öffentliche Bewusstseinsbildung für die negativen Auswirkungen von persönlichem und beruflichem Stress auf die menschliche Gesundheit notwendig. Eine derartige Aufklärungsarbeit und die Vermittlung effektiver Stressmanagementstrategien und Entspannungsverfahren könnten erheblich zu einer höheren Lebensqualität und einem gesünderen Lebensstil beitragen.

Eine Limitation der Studien 1 bis 3 stellte jedoch die schwierige Erfassung und Quantifizierung von Stress dar, der individuell unterschiedlich empfunden wird und sehr multifaktoriell bedingt ist. Detailliertere Untersuchungen mittels spezifischer Fragebögen zum Stressverhalten und Stressbewältigungsressourcen wäre hierzu notwendig.

Die erfassten Daten stellen in der Zusammenschau der Einflussfaktoren einen Ausschnitt dar. Eine genetische Prädisposition bleibt weiterhin fraglich. Zudem wären eine detailliertere Untersuchung einzelner Faktoren sowie die Einbeziehung weiterer Faktoren, wie z.B. UV-Exposition, chronischer und akuter Erkrankungen oder Medikamenteneinnahme, z.B. weiterer Chemotherapeutika ebenfalls sinnvoll.

Die klinische lokale Anwendung antioxidativer Pharmazeutika zeigte in Publikation 4 sehr positive Ergebnisse. Die Ausweitung auf weitere Chemotherapeutika oder möglicherweise sogar weitere dermale Krankheitsbilder ist ebenfalls in zukünftigen Studien zu untersuchen.

Die im Rahmen dieser Doktorarbeit vorgestellten Untersuchungen zeigen eindeutig den Einfluss von Ernährungs- und Stressfaktoren auf das AOP der menschlichen Haut. Durch regelmäßige Messungen können positive Verhaltensnormen entwickelt werden, die eine wichtige Grundlage gegen Hautalterung und für Gesundheitsprävention und gesundheitliches Wohlbefinden darstellen.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Darvin ME, Haag SF, Lademann J, Zastrow L, Sterry W, Meinke MC: Formation of free radicals in human skin during irradiation with infrared light. *J Invest Dermatol* 2010;130:629-631.
- 2 Zastrow L, Groth N, Klein F, Kockott D, Lademann J, Renneberg R, Ferrero L: The missing link - light-induced (280-1,600 nm) free radical formation in human skin. *Skin Pharmacol Phys* 2009;22:31-44.
- 3 Lademann J, Meinke MC, Sterry W, Darvin ME: Carotenoids in human skin. *Experimental Dermatology* 2011;20:377-382.
- 4 Di Mascio P, Kaiser S, Sies H: Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 1989;274:532-538.
- 5 Agudo A, Cabrera L, Amiano P, Ardanaz E, Barricarte A, Berenguer T, Chirlaque MD, Dorronsoro M, Jakszyn P, Larranaga N, Martinez C, Navarro C, Quiros JR, Sanchez MJ, Tormo MJ, Gonzalez CA: Fruit and vegetable intakes, dietary antioxidant nutrients, and total mortality in spanish adults: Findings from the spanish cohort of the european prospective investigation into cancer and nutrition (epic-spain). *Am J Clin Nutr* 2007;85:1634-1642.
- 6 Lademann J, Patzelt A, Schanzer S, Richter H, Meinke MC, Sterry W, Zastrow L, Doucet O, Vergou T, Darvin ME: Uptake of antioxidants by natural nutrition and supplementation: Pros and cons from the dermatological point of view. *Skin Pharmacol Physiol* 2011;24:269-273.
- 7 Halliwell B: The antioxidant paradox: Less paradoxical now? *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:637-644.
- 8 Darvin ME, Fluhr JW, Schanzer S, Richter H, Patzelt A, Meinke MC, Zastrow L, Golz K, Doucet O, Sterry W, Lademann J: Dermal carotenoid level and kinetics after topical and systemic administration of antioxidants: Enrichment strategies in a controlled in vivo study. *J Dermatol Sci* 2011;64:53-58.
- 9 Darvin ME, Sandhagen C, Koecher W, Sterry W, Lademann J, Meinke MC: Comparison of two methods for noninvasive determination of carotenoids in human and animal skin: Raman spectroscopy versus reflection spectroscopy. *Journal of Biophotonics* 2012;5:550-558.
- 10 Stahl W, Sies H: Bioactivity and protective effects of natural carotenoids. *Biochim Biophys Acta* 2005;1740:101-107.
- 11 Meinke MC, Darvin ME, Vollert H, Lademann J: Bioavailability of natural carotenoids in human skin compared to blood. *Eur J Pharm Biopharm* 2010;76:269-274.
- 12 Darvin ME, Patzelt A, Knorr F, Blume-Peytavi U, Sterry W, Lademann J: One-year study on the variation of carotenoid antioxidant substances in living human skin: Influence of dietary supplementation and stress factors. *J Biomed Opt* 2008;13:044028.
- 13 Meinke MC, Lauer A, Taskoparan B, Gersonde I, Lademann J, Darvin ME: Influence on the carotenoid levels of skin arising from age, gender, body mass index in smoking/non-smoking individuals. *Free Radicals and Antioxidants* 2011;1:15-20.
- 14 Lademann J, Schanzer S, Meinke M, Sterry W, Darvin ME: Interaction between carotenoids and free radicals in human skin. *Skin Pharmacol Phys* 2011;24:238-244.
- 15 Nouveau-Richard S, Yang Z, Mac-Mary S, Li L, Bastien P, Tardy I, Bouillon C, Humbert P, de Lacharrière O: Skin ageing: A comparison between chinese and european populations. *Journal of Dermatological Science* 2005;40:187-193.

## 7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sora Jung, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Das antioxidative Potential der Haut: Einfluss von Ernährung, Lebensgewohnheiten und soziokulturellen Faktoren sowie klinische Anwendbarkeit“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

## 8 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Sora Jung hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

“*J. Lademann, W. Köcher, R. Yu, M. C. Meinke, S. Jung, W. Sterry, M. E. Darvin: Human Skin – The mirror of lifestyle? Skin Pharmacol. Physiol. (2014)*”

Beitrag im Einzelnen:

Unterstützung beim Verfassen der Publikation und bei der Organisation der Messungen.

Publikation 2:

„*R.-X.Yu, , W.Köcher, , M. E.Darvin, , M.Büttner, , S.Jung, , B. N.Lee, , C.Klotter, , K.Hurrelmann, , M. C. Meinke, and J.Lademann: Spectroscopic biofeedback on cutaneous carotenoids as part of a prevention program could be effective to raise health awareness in adolescents. J. Biophoton. (2013)*”

Beitrag im Einzelnen:

Unterstützung beim Verfassen der Publikation und der Organisation der Messungen.

Publikation 3:

„*S. Jung, M. E. Darvin, H.-S. Chung, B. Jung, S.-H. Lee, K. Lenz, W.-S. Chung, R. Yu, A. Patzelt, B.-N. Lee, W. Sterry, J. Lademann: Antioxidants in Asian-Korean and Caucasian Skin: The influence of nutrition and stress, Skin Pharmacol. Physiol. (2014)*“

Beitrag im Einzelnen:

Ausführung und Organisation sämtlicher Messungen; Erhebung und statistische Auswertung sämtlicher Daten, Verfassen der wissenschaftlichen Publikation

Publikation 4:

“*J. Lademann, A. Martschick, F. Kluschke, H. Richter, J.W. Fluhr, A. Patzelt, S. Jung, R. Chekerov, M. E. Darvin, N. Haas, W. Sterry, L. Zastrow, J. Sehouli:*

*Efficient Prevention Strategy against the Development of a Palmar-Plantar Erythrodysesthesia during Chemotherapy (2013)*”

Beitrag im Einzelnen:

Unterstützung bei der Probandenbetreuung und Erhebung von Daten.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---

## **9 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen**

## **Publikation 1:**

*“J. Lademann, W. Köcher, R. Yu, M. C. Meinke, S. Jung, W. Sterry, M. E. Darwin:  
Human Skin – The mirror of lifestyle? Skin Pharmacol. Physiol. (2014)”*



URL: <http://dx.doi.org/10.1159/000357222>













## **Publikation 2:**

*„R.-X.Yu, , W.Köcher, , M. E.Darvin, , M.Büttner, , S.Jung, , B. N.Lee, , C.Klotter, ,  
K.Hurrelmann, , M. C. Meinke, and J.Lademann:*

**Spectroscopic biofeedback on cutaneous carotenoids as part of a prevention  
program could be effective to raise health awareness in adolescents. J.  
Biophoton. (2013)“**



URL: <http://dx.doi.org/10.1002/jbio.201300134>

























### **Publikation 3:**

*„S. Jung, M. E. Darvin, H.-S. Chung, B. Jung, S.-H. Lee, K. Lenz, W.-S. Chung, R. Yu, A.,  
Patzelt, B.-N. Lee, W. Sterry, J. Lademann:*

***Antioxidants in Asian-Korean and Caucasian Skin: The influence of nutrition  
and stress, *Skin Pharmacol. Physiol.* (2014)“***

URL: <http://dx.doi.org/10.1159/000361053>





















#### **Publikation 4:**

*“J. Lademann, A. Martschick, F. Kluschke, H. Richter, J.W. Fluhr, A. Patzelt, S. Jung, R.*

*Chekerov, M. E. Darvin, N. Haas, W. Sterry, L. Zastrow, J. Sehouli:*

**Efficient Prevention Strategy against the Development of a Palmar-Plantar Erythrodysesthesia during Chemotherapy, *Skin Pharmacol. Physiol.* (2013)”**



URL: <http://dx.doi.org/10.1159/000351801>









**Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht**



## 11 Komplette Publikationsliste

“J. Lademann, W. Köcher, R. Yu, M. C. Meinke, S. Jung, W. Sterry, M. E. Darvin: *Human Skin – The mirror of lifestyle? Skin Pharmacol. Physiol.* (2014)” **IF: 2.885**

„R.-X.Yu, , W.Köcher, , M. E.Darvin, , M.Büttner, , S.Jung, , B. N.Lee, , C.Klotter, , K.Hurrelmann, , M. C. Meinke, and J.Lademann: *Spectroscopic biofeedback on cutaneous carotenoids as part of a prevention program could be effective to raise health awareness in adolescents. J. Biophoton.* (2013)” **IF: 3.099**

„S. Jung, M. E. Darvin, H.-S. Chung, B. Jung, S.-H. Lee, K. Lenz, W.-S. Chung, R. Yu, A. Patzelt, B.-N. Lee, W. Sterry, J. Lademann: *Antioxidants in Asian-Korean and Caucasian Skin: The influence of nutrition and stress, Skin Pharmacol. Physiol.* (2014“ **IF: 2.885**

“J. Lademann, A. Martschick, F. Kluschke, H. Richter, J.W. Fluhr, A. Patzelt, S. Jung, R. Chekerov, M. E. Darvin, N. Haas, W. Sterry, L. Zastrow, J. Sehouli: *Efficient Prevention Strategy against the Development of a Palmar-Plantar Erythrodysesthesia during Chemotherapy, Skin Pharmacol. Physiol.* (2013)” **IF: 2.885**

## 12 Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Prof. Jürgen Lademann für die Überlassung dieses interessanten multidisziplinären Themas, sein großes Engagement, das in mich gesetzte Vertrauen und hilfreiche Diskussionen sowie zahlreiche Hilfestellungen auf dem Weg zur Dissertation.

Prof. Wolfram Sterry danke ich für die jahrelange Unterstützung und Förderung, durch die mein Interesse an der Dermatologie erst geweckt wurde, für sein Engagement als Vertrauensdozent und die Möglichkeit, in der Klinik für Dermatologie unter einer solch kompetenten Betreuung promovieren zu können. Meinen Eltern und meiner Schwester danke ich für die mentale sowie praktische Unterstützung und Motivation zur Verfassung dieser Doktorarbeit und die großartige Hilfe in allen Lebenslagen. Den zahlreichen Verwandten und Freunden in Süd-Korea gilt mein herzlichster Dank für zahlreiche schöne Sommermonate, ihre Herzlichkeit und aufopferungsvolle Unterstützung bei meinen Messungen in Süd-Korea, die sonst nicht möglich gewesen wären. Hierunter zu nennen sind vor allem Jae-Wang Kim, Ji-Il Jung, Sang-Hyuk Lee, Young-Mi Lee, Youn-Gang Ro, Sang-Dae Lee, Hyang-Suk Lee, Bok-Ja Jung, Dong-Chun Lee, die Koreanische Hanin-Gemeinde Berlin und der Koreanische Gemeindegemeindekreis Immanuel in Berlin.