

A bőr öregedése

Skin agings

PARAGH LILLA DR.², CSEHELY CSILLA DR.¹, VARGA RÁHEL DR.¹, REMENYIK ÉVA DR.¹
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen¹
Clalit Health Services Dan Petach Tikva, Ramat Gan, Israel²

ÖSSZEFOGLALÁS

A bőrön fiziológiai körülmények között is a kor előrehaladtával jellegzetes morfológiai és fiziológiai jelek mutatják az életkort. Ezek kialakulása részben genetikailag meghatározott és a kronológiai kor függvénye (intrinsic aging). A szervezetünk - és különösen a bőr - környezeti tényezők befolyása alatt is áll, melyek fokozzák az öregedést (extrinsic aging). Az öregedés pontos mechanizmusát nem ismerjük, de genetikai meghatározottság, epigenetikai módosulások, génexpressziós változások, különböző szabályozási folyamatok (például: autofágia, gyulladás, oxidatív stressz, telomer rövidülés, DNS károsodás, őssejtök öregedése (glikáció) hozzájárulnak a molekuláris változásokhoz, a klinikai tünetek kialakulásához. Jelen közleményben ezek részletesebb ismertetésén kívül a bőröregedés objektív vizsgálatára alkalmas módszereket is összefoglaljuk, és röviden kitérünk a kezelési lehetőségekre.

Kulcsszavak:

intrinsic extrinsic aging – photoaging – az öregedés mechanizmusa – vizsgálmódszerek – fiatalító kezelések

SUMMARY

On the skin, even under physiological conditions, age shows characteristic morphological and physiological signs. The development of these signs partially depends on internal factors, mainly genes (chronologic or intrinsic aging). Our body and especially the skin is also under the influence of environmental factors that enhance aging (extrinsic aging). The exact pathomechanism of aging is yet to be uncovered but factors such as genetic, epigenetic modifications, gene expression changes and other mechanisms (for example: autophagy, inflammation, oxidative stress, shortening of the telomere, DNA damage, senescence of stem cells (glycation) can contribute to molecular changes and to the development of clinical signs. In the present publication, in addition to a more detailed description of previously described underlying mechanisms, we also summarize the methods suitable for the objective examination of skin aging and briefly discuss possibilities for rejuvenation.

Key words:

intrinsic extrinsic aging – photoaging – aging mechanisms – skin aging assesment – techniques – rejuvenation methods

Rövidítések jegyzéke:

AGE: előrehaladott glikációs végtermék
AP-1: aktivátor protein 1
ECM: extracelluláris mátrix
FGF: fibroblaszt növekedési faktor
FOXO1: forkhead box protein 1
HSP 70: hősokkfehérje 70
IκB: inhibitor kB
IKK: IκB kináz
IL-2: interleukin 2
IL-6: interleukin 6
INF-γ: interferon gamma
LAMP2A: lizoszóma-asszociált membrán protein 2A
MAPK: mitogén aktiválta protein kináz
MMP: mátrix metalloproteináz

MMP 1: mátrix metalloproteináz 1
MMP 3: mátrix metalloproteináz 3
MMP 9: mátrix metalloproteináz 9
mTOR: mammalian target of rapamycin
mTORC1: mammalian target of rapamycin komplex 1
mTORC2: mammalian target of rapamycin komplex 2
NF-κB: nukleáris faktor-kappa B
OCT: optikiai koherencia tomográfia
RCM: reflektancia konfokális mikroszkópia
SCC: squamous cell carcinoma
STAT3: szignál transzducer és aktivátor faktor 3
TEWL: transz epidermális vízvesztés
TGFβ : transzformáló növekedés faktor béta
TGFβR: transzformáló növekedése faktor béta
TNF-α: tumor nekrozis faktor alfa
TIMP: mátrix metalloproteináz szöveti inhibitor

Levelező szerző: Remenyik Éva dr.
e-mail cím: remenyik@med.unideb.hu

A várható életkor kitolódásával, a jóléti társadalmakat egyre jobban foglalkoztatja az öregedés, annak késleltetése, valamint a következmények csökkentése. A bőr az a szerv, mely szemmel látható jeleit (ránckok, rugalmatlanság, sorvadás, pigment, ér, foltok, daganatok) mutatja az öregedésnek, ezzel utalva az illető életkorára és egészségi állapotára is. Így nem csoda, hogy egyre növekszik azok száma, akik orvosi segítséggel, esztétikai kezelésekkal próbálják ezeket a látható jeleket minimalizálni, megjelenésüket késleltetni, illetve eltüntetni azokat. Ahhoz, hogy minél megfelelőbb tájékoztatást és ellátást tudjunk biztosítani, fontos megértenünk, milyen tényezők állnak a bőr öregedésének hátterében, milyen molekuláris mechanizmusok okozzák a szemmel látható változásokat (1, 2).

Az öregedés természetes előrehaladó biológiai folyamat, amely során károsodások fokozatos felhalmozódása történik, és egyre nagyobb az esély a halál elérésére. A fiatalság és halhatatlanság keresése az emberiséggel egyidős. A fiatalság előfeltétele az emberi szépségnek. A fiatalos, szép megjelenés jólétet, gazdagságot, a társadalmi ranglétra magasabb fokát sugallja, így kihatással van az életminőségre.

A bőrön fiziológiai körülmények között is a kor előrehaladtával jellegzetes morfológiai és fiziológiai jelek mutatják az életkort. Ezek kialakulása részben genetikailag meghatározott és a kronológiai kor függvénye, az intrinsic aging része, ami génexpressziós változáson keresztül érvényesül (3-6). A szervezetünk, és különösen a bőr, számos környezeti tényező (mint például étrend, alkohol fogyasztás, dohányzás, stressz, környezetszennyezés, napfény) hatása alatt is áll (extrinsic aging) (7-10). A bőr öregedésében ezek közül a napfény ultrabolya sugárzásának és a dohányzásnak van a legnagyobb jelentősége. Ezenkívül, illetve ezzel összefüggésben jelentős etnikai eltérések (11) és egyéni variációk is megfigyelhetők. Mindezek együttesen felelősek a biológiai kor, a valós, pillanatnyi megjelenés kialakításában. Jelen közleményben a bőr öregedésével kapcsolatos elméleti ismereteket, molekuláris hátteret, a hisztopatológiai és klinikai jeleket, valamint ezek objektív vizsgálatára alkalmas módszereket foglaljuk össze röviden kitérve a terápiás lehetőségekre.

Az öregedés elméleti háttere

A genetika és a molekuláris biológia fejlődése ellenére a szervezet és így a bőr öregedési folyamatát mai napig nem sikerült teljes mértékben feltárni és megérteni. Számos elmélet ismert ezzel kapcsolatban, amelyek két fő csoportba oszthatók: a programozott elmélet és a véletlen, környezettől függő események, hibák sorozata. A programozott hipotézis szerint a genetikai állomány határozza meg az életkorunkat. A másik elmélet szerint a külső és belső tényezők hatására az életfolyamatokból magukból felhalmozódó melléktermékekből, alapanyagok elhasználódása, illetve felhasználódása felelős a sejt és a szervezet csökkenő funkcióiért.

Általában az intrinsic és extrinsic folyamatok együttesen okoznak különféle változásokat a sejteken belül, me-

lyek a sejtek és szövetek, egyúttal az egész szervezet öregedéséhez vezetnek. A differenciálódott sejtek funkciójuk betöltésével előregednek (szeneszcencia)(12) és elpusztulnak. Az öregedő sejtekből felszabaduló molekulák a környező sejtekre is kedvezőtlen hatással vannak (szeneszcencia asszociált szekréciós fenotípus) (13, 14).

Molekuláris folyamatok az öregedés hátterében

Az alábbiakban a ma - az öregedésben legjobban - ismert celluláris és molekuláris folyamatokat mutatjuk be.

1. Gén mutációk és polimorfizmusok

Az egész szervezetre kiterjedő, gyors öregedéssel járó öröklődő betegségek a progériák. Klinikai jellemzőjük a nagyon korai öregedés, elvékonyodó ősz hajszaalak, alopecia, a bőr atrófiája, sclerosis, teleangiectázia, poikiloderma, daganatképződések, korai halál. A legtöbb ilyen betegség recesszíven öröklődik. Ilyen például a Werner-, Rothmund-Thomson-, Cockayne-, Down-szindróma és Hutchinson-Gilford progeria. A DNS replikáció, repair, rekombináció, génexpresszió szabályozásában szerepet játszó géneket érintik. Genetikai hátterük tisztázása segít megérteni és befolyásolni a természetes öregedés folyamatát is (15).

2. Telomer rövidülés

A telomerek repetitív nukleotid szekvenciák a kromoszómák végén, melyek védelmet nyújtanak a kromoszómák végén lévő géneknek és minden egyes sejt osztódással rövidülnek. Ezáltal limitálja a szervezet a sejt osztódó képességét és így életkorát (replikatív szeneszcencia). A telomeráz enzim felelős a telomer utánpótlásáért és a rövidülés késleltetéséért. A telomer rövidülés üteme összefüggésben van az egyed élettartamával (16). Az UV sugárzás produkálta szabadgyökök is vezethetnek telomer mutációhoz, ezáltal apoptózishoz vagy szeneszcenciához (4, 17). Kalóriaszegény diéta, mozgás elősegíti a telomer rövidülés csökkenését (18).

3. Génexpresszió változása

Több génexpressziós vizsgálat került publikációra. Ezek egy része különböző korú egyének természetesen öregedő bőrén (3), más részük azonos egyéneken a photoaging által érintett és természetesen öregedő bőr (19) mRNS expresszióját hasonlította össze. A vizsgálatok segítségével egyre több adat gyűlik össze a génexpressziós mintázatokról, a legfontosabbnak ítélt útvonalokról (pl.: inzulin metabolizmus, STAT3 (szignál transzducer és aktivátor faktor 3), FOXO1 (forkhead box protein 1), extracelluláris proteinek, NF- κ B (nukleáris faktor-kappa B), sejtciklus szabályozás, DNS repair), a jelentős szerepet játszó molekulákról (6).

4. Epigenetikai változások

Ide tartoznak a DNS bázissorrendtől független, de a génexpressziót befolyásoló tényezők, mint például a DNS (metiláció) vagy azt burkoló hisztonok kovalens módo-

sításai (acetiláció, metiláció), melyek környezeti hatások következtében a gének tartós funkcionális változását eredményezik, és át is örökíthetők. Az így létrejött változások befolyással vannak a sejtek működésére és öregedésére (4). Egy epidermális gén metilációja például befolyásolja a keratinociták élettartamát (20).

5. MikroRNS-ek

A mikroRNS-ek nem kódoló rövid, konzervált RNS-ek, melyek az mRNS-ek 3' végéhez kapcsolódva befolyásolják azok lebomlását, stabilitását, translációját, és így a róluk átíródo fehérjéket szabályozzák. A miR-23a-3p-ról igazolták, hogy fibroblasztok, hialuronsav szintézisét szabályozza, és így szerepet tulajdonítanak ennek a mikroRNS-nek a bőr öregedésével kapcsolatos patológiai folyamatokban (6) (21).

6. Oxidatív stressz

Oxidatív stressz során a szabadgyökök és antioxidánssok egyensúlya megbomlik, a szabadgyökök kerülnek túlsúlyba. A sejteken belül számos folyamat során keletkeznek szabadgyökök. Az epidermiszben elsődleges forrás a bazális keratinociták mitokondriális elektron transzport rendszere, a peroxiszómák és az endoplazmatikus retikulum enzimatikus folyamatai. Fontos megemlíteni a keratinocitákban és fibroblasztokban jelenlévő arachidonsav metabolizmusa során keletkezett szabadgyököket is. A sejtek arachidonsav tartalma az öregedés során nő, ezzel elősegítve a prosztaglandin E2 (PGE2) termelését, mely csökkenti a kollagén I termelését és növeli a mátrix metalloproteináz 1 (MMP1) aktivitást (22). Nem elhanyagolhatók a melanociták melanogenezise során keletkező, valamint az UV sugárzás során létrejövő szabadgyökök (23). UVA (320-380 nm) sugárzás során a foton, abszorpciója után, az energiát átadhatja szinglet oxigénnek, ezzel szabadgyököt képezve (4, 10, 17, 24). A szabadgyökök képesek a DNS-ben lévő guaninhoz kötődve számos változást létrehozni, továbbá más molekulákat is károsítani, mint például a membrán proteineket. A szabadgyökök a tirozin foszfatáz receptor ciszteinjén keresztül gátolják annak működését, ezáltal növelve a foszforilált tirozin kináz receptor szintet, így aktiválva a MAPK (mitogén aktivált protein kináz) és NF- κ B útvezetét (25).

7. IKK/NF- κ B útvezet (inhibitor kappa B kináz / nukleáris faktor-kappa B útvezet)

A krónikus gyulladásnak szerepe van az öregedésben. A gyulladásos molekulák, citokinek és a szabadgyökök is beindítják az NF- κ B szignál útvezetét, és az esszenciális gátló molekula, az inhibitor kappa B (I κ B) degradációját eredményezve aktiválják az NF- κ B-t, mely a disszociáció után a sejtmagba jut, és a DNS-hez kötődve szabályozza számos molekula transzkripcióját, így proinflammatorikus citokinek tumor nekrozis faktor alfa (TNF- α), interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6) és interferon gamma (INF- γ) termeléséhez vezetve (25, 26). Nemrég került leírásra az NF- κ B aktiválása a rapamycin komplex 2/protein kináz B/I κ B kináz α (mTORC2/Akt/IKK α) útvezeten keresztül

mind az intrinsik és extrinsik öregedésben (27). Az útvezet molekulái aging biomarkerek, és az ezeket gátló molekuláknak antiaging hatást tulajdonítanak (28).

8. mTOR (mammalian target of rapamycin)

Az mTOR egy szerin/treonin kináz, mely egy metabolikus szenzor központi molekulája az mTORC1 és mTORC2 fehérje komplexnek. Ez a komplex különböző fontos sejt folyamatokat (növekedés, proliferáció, motilitás, protein szintézis, autofágia, transzkripció) szabályoz. Így nem meglepő, hogy az öregedésben is központi szerepet játszik (29). A kalória megszorítással kapcsolatos élettartam hosszabbodás kulcs molekulája. Szerepe van az öregedéssel kapcsolatos kardiovaszkuláris, daganatos betegségek és immunválasz-csökkenés kialakulásában (30). A rapamycin öregedés gátló hatását nemcsak általános alkalmazás, de lokális kezelés mellett humán vizsgálatokban is leírták (31, 32).

9. Mátrix metalloproteinázok (MMP) és kollagén

A MMP-k cink metallo-mátrix-proteináz enzimek, melyek feladata az extracelluláris mátrix lebontása (ECM). Az öregedés egyik kulcsszereplője az emelkedett MMP és a csökkent MMP inhibitor (TIMP) expresszió. Szabadgyökök up-regulálják az aktivátor protein-1-et (AP-1), ami gátolja a transzformáló növekedés faktor béta receptort (TGF β R), ezzel blokkolva a kollagén szintézist. Az AP-1 stimulálja az MMP-t (MMP1, MMP3, MMP9) és aktiválja az NF- κ B útvezetét (25). A lebontás mellett a kollagén I és II termelés is csökken, még pedig fibroblasztokban a TGF β /SMAD útvezet csökkent aktivitása miatt (33).

10. Autofágia

Autofágia az a folyamat, mely során a sejtek lebontják a celluláris 'hulladékot' a lizoszomális rendszeren keresztül. Az autofágia három formáját különböztetik meg: I. a makroautofágiát, mely során az autofagoszóma a hulladék anyaggal, a lizoszomával egybeolvadva teszi lehetővé a lizoszomális enzimek általi lebontást, II. mikroautofágia, endoszomális membrán invaginációja által csapdába esett citoszomális anyag lebontása, III. chaperone-mediált autofágia, mely során a hősokkfehérje 70-hez (HSP70) kötött proteinek módosulnak és transzlokálódnak a lizoszomákba a lizoszóma-asszociált membrán protein 2A (LAMP2A) által. Össejtek és lassú turnovervel rendelkező hosszú életű sejtek homeosztázisa és osztódási képessége ezen mechanizmusoktól is függ. Ha csökken az autofágia hatékonysága, az az össejtek számának csökkenéséhez vezet. Valamint az össejtekben bekövetkező módosult folyamatok tovább vihetők a leánysejtekre, így a rövidebb életű utód sejtek protektív rendszere, citokin felszabadítása és stressz elleni védekezése is károsodhat (34-36).

11. Immunszenescencia és "low-grade" gyulladás

Az élet előrehaladtával a szervezetet krónikus, alacsony szintű (low-grade), állandó gyulladásos folyamat jellemzi, melyre gyakran "inflammaging"-ként hivatkoznak. Ennek az állapotnak fontos szerepe van a kor előrehaladtával

megjelenő kórképek (Alzheimer, kardiovaszkuláris betegség, cukorbetegség, stb.) kialakulásában (37). Az UV sugárzás során keletkezett szabadgyökök lipid oxidációt létrehozva károsítják a sejtek membránját. Az expresszált epitópokat a komplement felismeri, és gyulladásozó folyamatot indít be. Az aktivált makrofágok MMP-eket szabadítanak fel, ezzel bontva az ECM-t. Ismételt UV sugárzás fokozott komplement aktiválást hoz létre, ezzel károsítva a dermo-epidermális junkciót, ahol az oxidált lipidekkel túlterhelt makrofágok szabadgyököket és proinflammatorikus citokineket termelnek (17). A kor előrehaladtával csökken az epidermiszben lévő Langerhans sejtek száma és funkciója (dendritik és Bierbek granulomok számának csökkenése). Megfigyelték, hogy idősebb bőrben a Langerhans sejtek kevésbé stimulálhatóak TNF- α -val, ezzel védtelenebbé téve az idősebb bőrt fertőzésekkel és külső stimulusokkal szemben (25, 38). Valamint az öregedő sejtek, különösen a fibroblasztok nem klasszikus MHC molekulákat expresszálnak (inhibitor receptor) így kerülve el az immunsejtek általi eliminációt (39).

12. Fibroblasztok és növekedési faktorok

Az idő múlásával a fibroblasztok struktúrája megváltozik és működésük csökken, ezzel csökken a kollagén, elasztin, hialuronsav és kondroitin termelésük. Emellett csökken a fibroblaszt növekedési faktor (FGF) produkció, melyért számos sejt (hízósejtek, endothel, makrofágok, fibroblasztok) felelős. Az FGF serkenti a fibroblasztok és számos más ekto- és mezodermális sejt proliferációját és aktivitását, valamint az angiogenezist is, így hozzájárulva a sebgyógyuláshoz, a kollagén és ECM homeosztázisához (13, 33, 39). Fontos még megemlíteni, hogy a kor előrehaladtával növekszik a fibroblasztokban felhalmozott arachidonsav mennyisége, mely növekedett PGE2 szintézishez járul hozzá. A PGE2-nek a makrofágok, NK sejtek, dendritikus sejtek és neutrofilek aktivációjában, migrációjában és érésében van szerepe. Nemrégiben számos tanulmányban kimutatták, hogy emelkedett PGE2 szinteket lehet detektálni squamous cell carcinomában (SCC), gyulladásozó bőrbetegségekben és napégés során, valamint az öregedő bőrben is (22).

13. Őssejtek öregedése

A fentebb említett változások nem kerülnek el a bőrben lévő rezidens őssejteket sem (mind a stratum basale, mind pedig a haj follikuluszban lévő sejteket beleértve). Öregedés során a megfigyelhető kopaszodás és szőrzetvesztés a kutatókat arra a következtetésre juttatta, hogy a follikulusz az idő előrehaladtával vagy elveszíti, vagy pedig epidermális differenciáció irányába tolja az őssejteket. Tanulmányok során az találták, hogy az őssejtek száma csökken és a fennmaradó populáció tartós transzkripciós változásokat mutat az ECM génekkel kapcsolatban. Megváltozik az őssejt niche, a rezidens immunsejteket, szenzoros neuronokat és arrector pilii izmot különösen érintve. A niche megváltozása nagymértékben befolyásolta a haj follikulusz regenerációs képességét. (39, 40).

14. Direkt DNS károsodás

Az idő elteltével számos változás és hiba halmozódik fel a DNS-ben. Ezek egy része a metabolikus folyamatok következménye, de a bőrön kiemelt jelentősége van a napfénynek is. Köztudott, hogy a krónikus napsugárzásnak kitett bőr karcinogenezis és öregedés jeleit mutatja (photoaging). Ebben központi szerepe van az UV-B (pirimidin primerek) és az UV-A sugárzás (guanin bázisok oxidatív modifikációja) indukálta DNS károsodásnak. Néhány szubsztitúciós mutáció tipikus jele az UV sugárzásnak (C \rightarrow T and CC \rightarrow TT), ezért "UV signature mutations"-nak nevezik (41, 42). Számos DNS-ben keletkezett károsodás kijavításra kerül repair folyamatok (nukleotid excíziós, bázis excíziós, rekombinációs repair és transzléziós DNS szintézis) segítségével (42, 43), de hibák fel is halmozódnak, melyeknek központi szerepe van a bőr öregedésében és a daganatképződésben (44).

15. Előrehaladott glikációs végtermék (AGE)

Sejt-metabolizmus következtében glikáció (kovalens kémiai módosulás) során glükóz vagy fruktóz kötődik proteinekhez, lipidekhez, nukleinsavakhoz, nem enzimatikusan és így nem hely-specifikusan. A keletkezett cukor molekulákat tartalmazó termékeket nevezzük előrehaladott glikációs végterméknek (AGE). A glikáció gátolja a molekulák fiziológiás működését. A dermalis ECM-ben lévő proteinek különösen sérülékenyek és glikáció során rigidebbé válnak, elvesztik rugalmasságukat (45). A glikálódo elasztikus rostok aggregálódnak, különösen napfénynek kitett bőrben. Ugyanakkor a glikált kollagén pedig rezisztenssé válik a lebontással szemben, így felhalmozódik, mely gátolja a funkcióképes kollagén termelést. Vizsgálatok során azt találták, hogy az intracelluláris intemedier filamentumok közül különösen a vimentin kifejezetten érzékeny glikációra és így aggregátumokat formálva csökkenti a sejtek mobilitását. Kimutatták, hogy napfénynek kitett bőrben csökken a glioxaláz 2 enzim mennyisége, mely védelmet nyújtana a glikációval szemben (17).

Molekuláris folyamatok okozta makroszkópikus és mikroszkópikus változások

A környezet által kevésbé érintett, ruhával fedett területeken az életkor növekedésével párhuzamosan összefoglalóan az atrófia, a sejtek, rétegek, függelékek megkevesbedése a jellemző. A bőr elvékonyodott, finom ráncok láthatók rajta, száraz, gyakran viszket, csökken a barrier funkciója (46, 47), a rugalmassága, a szubkután zsírszövet sem támasztja alá, a felületesebb nagyobb vénák kirajzolódnak. Míg a külső tényezők által érintett bőrön (arc, nyak, kéz, alkar) inkább ez előzőek korai megjelenése (premature aging) mellett mind szín, mind rétegeztséget tekintő egyenetlenségek figyelhetők meg. Durva mély ráncok, az epidermisz megvastagodása, durva és egyenetlen felszíne, értágulatok, pigment foltok, hipopigmentációk megjelenése jellegzetes (48). A morfológiai és ehhez tartó

zó fiziológiai eltéréseket táblázatban foglaltuk össze (1. és 2. táblázat).

A dohányzók bőrének jellegzetessége a száj körüli fokozott, mély radier ráncok, amely a karakterikus dohányos arc megjelenést adja. Már fiatal dohányosokon is detektálható a fokozott ráncképződés (49). A nikotin a dermo-epidermális junkció ellapulását, kollagén dezorganizálódását, az elasztikus rostok csökkenését eredményezi (50).

A napfény okozta pigment eltérések igen korai, már tinédzser korban is észlelhető megjelenése is fontos jele a photoagingnek. Ez UV fényképezéssel szembeűnőbb és az irodalmi adatok alapján jól használható a fényvédelem fontosságáról való meggyőzésére, különösen ebben a - későbbi karcinogenezis szempontjából vulnérábilis - populációban (51, 52).

Hisztológiailag a két öregedési típus között drámai különbségek észlelhetők: intrinsic agingben az extracelluláris mátrix elvész, ezzel ellentétben photoaging során a bőrben szelektíven az elasztin mennyisége megnő. A természetesen öregedő bőrben az epidermisz-dermisz közötti felület ellapul, a dermális papilla eltűnik, az epidermisz atrófiássá válik, mérséklődik a sejtek tápanyagellátása. A kollagén kötegek megrövidülnek, vékonyakká, lazakká, dezorganizáltakká válnak. Hipocelluláris epidermisz alakul ki, melyben lecsökken a melanociták, Langerhans sejtek száma. A dermiszben csökken a hízósejtek száma. A csökkenő kollagén korrelál a sebgyógyulási kapacitás csökkenésével (1. táblázat).

Fénykárosodott bőrben dermális elasztózis jellemző (1. ábra), ami megvastagodott, összegubancolódott, granuláris, amorf elasztikus struktúráként jelenik meg. Az elasztikus rostok felhalmozódását a környező kollagén háló degenerációja, fragmentálódása kíséri. Az epidermisz vastagsága szabálytalan, és a benne lévő sejtek morfológiája is irreguláris. A dermális fibroblasztokban az UV-expozíció károsodást okoz, a proteázok és gyulladásos mediátorok enzimatisz úton ECM-et bontják. A mátrix metalloproteinázoknak és a hiperplasztikus kollagénnek köszönhetően megemelkedik a glükózaminoglikán és proteoglikánok mennyisége. Az intrinsic öregedő bőrtől eltérően a fénykárosodott bőrben megnő a gyulladásos sejtek: eosinophilek, mononukleáris sejtek, hízósejtek száma, szubklinikus gyulladást, solaris dermatitist eredményezve (53) (2. táblázat).

A bőr öregedése nemcsak a hámot és az irhát, hanem az alatta fekvő rétegeket is érinti. A szubkután zsírszövet átrendeződik, a csont tömege is csökken. Mind ezek a változások az arcon a fiatalos „V” alakkal szemben „A” alak létrejöttében nyilvánulnak meg. Itt a gravitáció lefelé ható erői lógó, csüngő megjelenést kölcsönöznek az arc szöveteinek. Ezenkívül bizonyos területek előemelkednek, mások visszahúzódnak, a kontúr vonalak szögei változnak az arci zsírszövet kompartmentek és ligamentumok módosulása miatt. (54). A nőknél a menopauza után a változások gyorsabban észlelhetők (55). A kor előrehaladtával eleinte csak dinamikus, az izommozgásokkal összefüggő



1. ábra

Az arcon és a nyakon a photoaging, a mellkason az intrinsic aging jelei láthatók

ránckok jelennek meg, majd ezek állandósulnak és statikus ránckok is felfedezhetővé válnak az összességében rugalmatlan arc és nyaki bőrön, ahol a folyamat a legszembetűnőbb.

A szervezet egészét érintő betegségek is kihatással vannak a bőr állapotára. Az endokrin és anyagcsere betegségek jó példa erre, a hypo- és hyperthyreosisban észlelt bőrszárazság, hajhullás, a bőr megvastagodása, továbbá a diabeteses dermatosclerosis.

A bőr tanulmányozásával a szervezet egészének és bizonyos szervek öregedési mechanizmusaira is tudunk következtetni (6). AGE a bőrben korrelál az arteria stiffness-szel, illetve kardiovaszkuláris betegségekkel (56, 57). A természetes intrinsic öregedés jeleit mutató bőr megfelelő target szerv az öregedés tanulmányozására (6).

Diagnosztikus technikák

Az öregedő bőr objektív állapotfelmérése és a kezelések hatékonyságának bizonyítékokon alapuló meghatározása szükségessé teszi a minél objektívebb diagnosztikus technikák alkalmazását. Miután a bőr állapotát a környezeti tényezők, az életvitel és bizonyos életkörülmények is befolyásolják, ezek ismerete is segít a valós és a biológiai kor meghatározásában. Így tesztkérdések az életvitelre (dohányzás, étkezési szokások, napfény expozíció), életkörülményekre (munkakör, étlettér, légszennyezés) is része a bőröregedéssel kapcsolatos vizsgálatoknak (58).

A bőr állapotának globális értékelése pontozási skálákkal általánosan alkalmazott módszer, de meglehetősen sok

Rétegek	morfológiai eltérések	funkció	klinikai jel
	atrófia	csökkent fiziko-kémiai barrier	elvékonyodott, cigarettapapír szerű
hám	str. spinosum	elvékonyodott epidermisz	szárazabb
10-30% elvékonyodás	str. basale egyenetlen sejtek, stem sejtek osztódási kapacitása csökken	csökkent barrier funkció	sérülékeny bőr
	csökkent mitotikus aktivitás	lassabb turnover, vékonyabb bőr	csökkent sebgyógyulás
	elsimult hám papillák	csökkent rögzülés az irhához	könnyen szeparálódik a hám és irha, sérülékeny, hólyag képződés, bevezések
	lipid termelés csökkenése (koleszterin szintézis csökkenés, menopauzális hormon eltérések)	fiziko-kémiai barrier zavar	gyorsabb felszívódás
<i>melanocita</i>	melanin termelés csökken	UV védelem csökken	sápadtabb bőr, őszülés
<i>Langerhans sejt</i>	csökkent antigén prezentáció	csökkenő bőr immunitás	csökkent kontakt szenzibilizáltság, gyakoribb fertőzések (gomba, baktérium)
<i>D-vitamin szintézis</i>	csökkent	lokális immunitás általános csont-, kardiovaszkuláris rendszer	csont reszorpció
irha	fibroblaszt szám csökkenés	rugalmatlanság	statikus ráncok
	kollagén csökkenés	csökkent szilárdság	erek áttűnése
	elasztikus rostok csökkenése	rugalmatlanság	rugalmatlan ráncok
	mátrix csökkenés	rugalmatlanság	statikus ráncok
	hízósejt csökkent	kevesebb gyulladás	
mirigyek	sorvadás	kevesebb számú és tömegű	szárazabb, rugalmatlanabb sérülékenyebb bőr, csökkent sebgyógyulás
<i>faggyú</i>	kevesebb	zsírszegény	száraz, hámló
<i>verejték</i>	kevesebb	kevésbé hidratált	hő labilitás
erek	csökkenés	kevésbé vaszkularizált, kevésbé táplált és alkalmazkodó	sápadtabb, csökkent sebgyógyulás
zsírszövet	egyenetlenebb elosztás	alaki eltérések	egyenetlen felszín
	fibrozusabb szeptumok	vastagabb rövidebb szeptumok	cellulit
	csökkent rétegvastagság	sorvadt lobulusok	a hőszigetelés, energiaforrás csökkenése
idegek	csökkent innerváció	szenzoros	érzékelés csökkenése
izom	csökkenés	atrófia	lógó szövetek
	fokozott mimikai működés	markánsabb izommozgás	állandósult dinamikus ráncok
csont	Ca tartalom csökkenés		az orr megnyúlás
	átépülés		állcsont beesése
arc	sorvadás	a gravitáció érvényesülése	A vonal

1. táblázat
Az intrinsic aging jellegzetességei a bőrön

Rétegek	morfológiai eltérések	funkció	klinikai jel
hám	atrófia/ hipertrófia	csökkent fiziko-kémiai barrier	elvékonyodott, de helyenként megvastagodott, precancerosus, benignus és malignus daganatok megjelenése
	elvékonyodott epidermisz mellett helyenként fokális hiperplázia, p53 és más mutációk akkumulálódása, ezeken a helyeken fokozott proliferáció ki67 pozitivitás	csökkent barrier, fokozott hajlam daganatképződésre	száraz, vékony és keratózisok/daganatok megjelenése, mező karcinogenezis
	melanociták egyenetlen pigment termelése	fényvédelem csökkent	hipo- és hiperpigmentált (lentigo solaris) foltok
DEJ	ellaposulás, ankring rostok csökkenése	sérülékenység fokozott	minimális traumára bevérzések, erosiók és felületes heggek
Irha	abnormális elasztikus rostok felhalmozódása a bazál membrán alatt	funkcióvesztés	solaris elastosis
	kollagén rost veszteség, fokozott lebomlás, növekvő MMP-k és csökkenő TIMPS	szakítószilárdság csökkenés	sérülékeny bőr
	csillag alakú fibroblasztok	szenescencia jelek, béta galaktozidáz pozitivitás nő	rugalmatlan irha, ráncosodás, csökkent sebgyógyulás
	diszfunkcionális glikozaminoglikán termelés	öregedő fibroblasztok	rugalmatlan irha, ráncok, csökkent sebgyógyulás
	hízósejtek és neutrofilek számának növekedése	fokozott degradáció, gyulladás (dermatitis solaris)	ráncosodás
	erek falának megvastagodása	deorganizáció, csökkenő táplálékellátás	sérülékeny bőr, bevérzések,

2.táblázat

Az extrinsic aging jellegzetességei a bőrön

szubjektív elemet tartalmaz. Több mint 100 skála ismert az irodalomban. Glogau Classification System egy széles körben használt egyszerű skála, ami finom különbségeket nem jelez. Az aesthetic global ranking scale törekvés az érzékenyebb mérce kialakítására (59), akárcsak a Global Subjective Skin Aging Assessment score, mely három faktort, az atrófia jeleit, pigment eltéréseket és a malignitást figyeli több dimenzióban (60). Egy összefoglaló metaanalízis felhívja a figyelmet a nehézségekre és új, validált, evidenciákon alapuló, széles körben használt skálára való igényt fogalmaz meg (61).

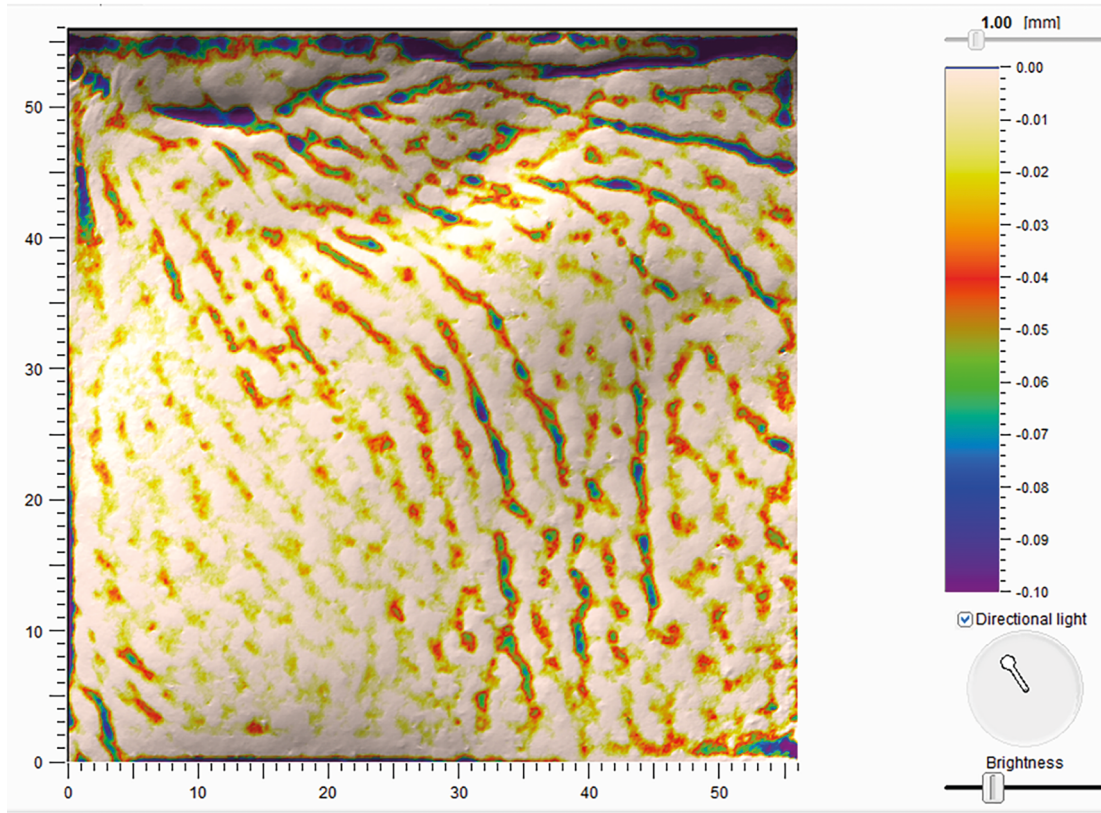
A klinikai értékelés mellett, számos eszköz alkalmazására is lehetőség van. Ilyen például a dermatoszkóp, ami a hámlás, pigmentáció és a vaszkularizáció megítélését segíti (60, 62).

Az objektív értékelésben további eszköz lehet a fotók alkalmazása. Ezeket fel lehet használni a skálák egységesebb értelmezésére, a pontozásuk megtanítására (63), de több vizsgáló bevonásával történő értékelésre is. Sőt a fotók értékelésére internetes és/vagy mobil applikációkat is fejlesztettek. Van olyan kozmetikumot forgalmazó cég, akik mesterséges intelligencia segítségét is igénybe vették a fotók elemzéséhez. A szoftverek segítségével precízebb

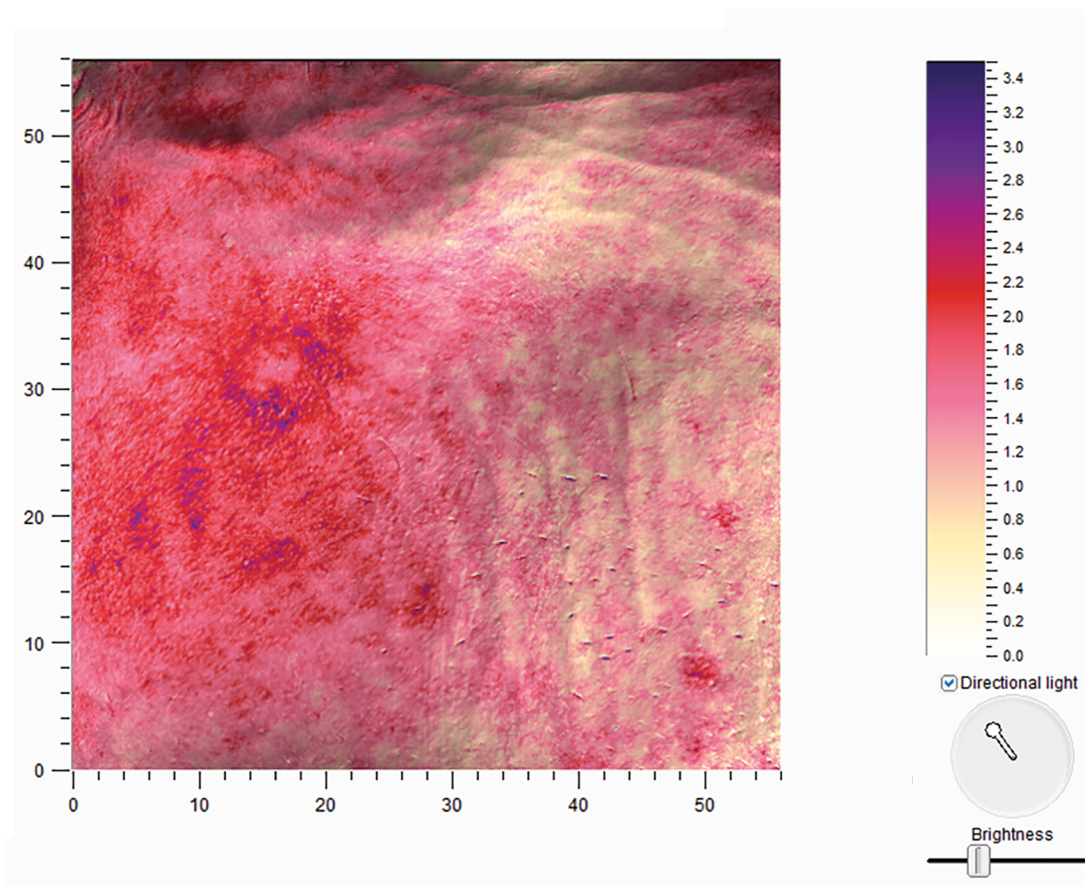
ben követhető a kezelések eredményességének lemerése. A 3D fotók a volumen hiányokat és pótlásokat képesek mérni (64). UV fotográfia a pigmenteltérések korai detektálására kiváló (51, 65, 66). A fotók előnye továbbá, hogy archiválhatók és követéses vizsgálatokra is alkalmasak.

A bőr felületéről speciális fotótechnika segítségével még több információt is nyerhetünk, így a textúra, pigment és vaszkuláris egyenetlenség, a ráncok mélysége, hossza, szélessége precízen detektálható speciális kamerák és szoftverek segítségével (2.a, b ábra). A technológiai fejlődéssel ezek az eszközök többnyire ki is váltják a korábban használt szilikon replika és scanning elektronmikroszkópos leképezését, annak idő- és költségigényessége miatt (67).

A fotók a bőr barrier funkciójáról és rugalmasságáról nem tudnak információt adni. A transz epidermális vízvesztést (TEWL) mérő eszközök, illetve a hám ellenállását detektáló készülékek legtöbbször kombináltak és több paraméter meghatározására alkalmasak, mint például a hidrataltság, a szébum termelés, a pigmentáció, eritéma (68). Ez utóbbit leginkább a lézer Doppler elven működő véráramlást vizsgáló műszerekkel mérhetjük, míg a rugalmasságot vizsgáló elasztométerek is előszeretettel használt



2.a ábra
Antera 3D kép a ráncok mérésére



2.b ábra
Antera 3D kép az érzettség megítélésére

eszközök az esztétikai iparban. Használható mechanikus mérés és ultrahang is a bőr elaszticitásának meghatározására. A legújabb elasztográfiás készülékek a tömörség és rugalmasság megítélésére is alkalmasak (69).

A bőrről in vivo képkalkotás rohamosan fejlődő terület, amely az öregedő bőr objektív vizsgálatára - a módszerektől függően - különböző mértékben felhasználható. Ezen módszerekről részletesen olvashatunk *Kiss és munkatársai* BVSZ-ben megjelent cikkében (70). Így vannak adatok a multifoton tomográfia (71), optikai koherencia tomográfia (OCT) (72) (3. ábra), a reflektancia konfokális mikroszkópia (RCM) (73), a second harmonic generation microscopy (74) és a multifoton lézer tomográfia (75) alkalmazásával a bőr korrall összefüggő vizsgálatára, továbbá a Raman spektroszkópia alkalmazására is (76).

A nem invazív módszerek széles skálája használható, de a biopsziás minták hisztopatológia feldolgozása, illetve molekuláris biológiai módszerekkel a gén -, fehérje-, metabolit expresszió, apoptózis, autofágia, szenescencia, szignál útvonalak, és egyéb sejtfunkciók vizsgálata további lehetőséget teremt a bőr öregedés mértékének meghatározására és a patológiai folyamatok feltárására. A kutatások egyik fontos feladata, olyan hisztológiai vagy biokémiai, illetve molekuláris markerek felderítése, melyek viszonylag egyszerűen meghatározhatóak és önmagukban, vagy

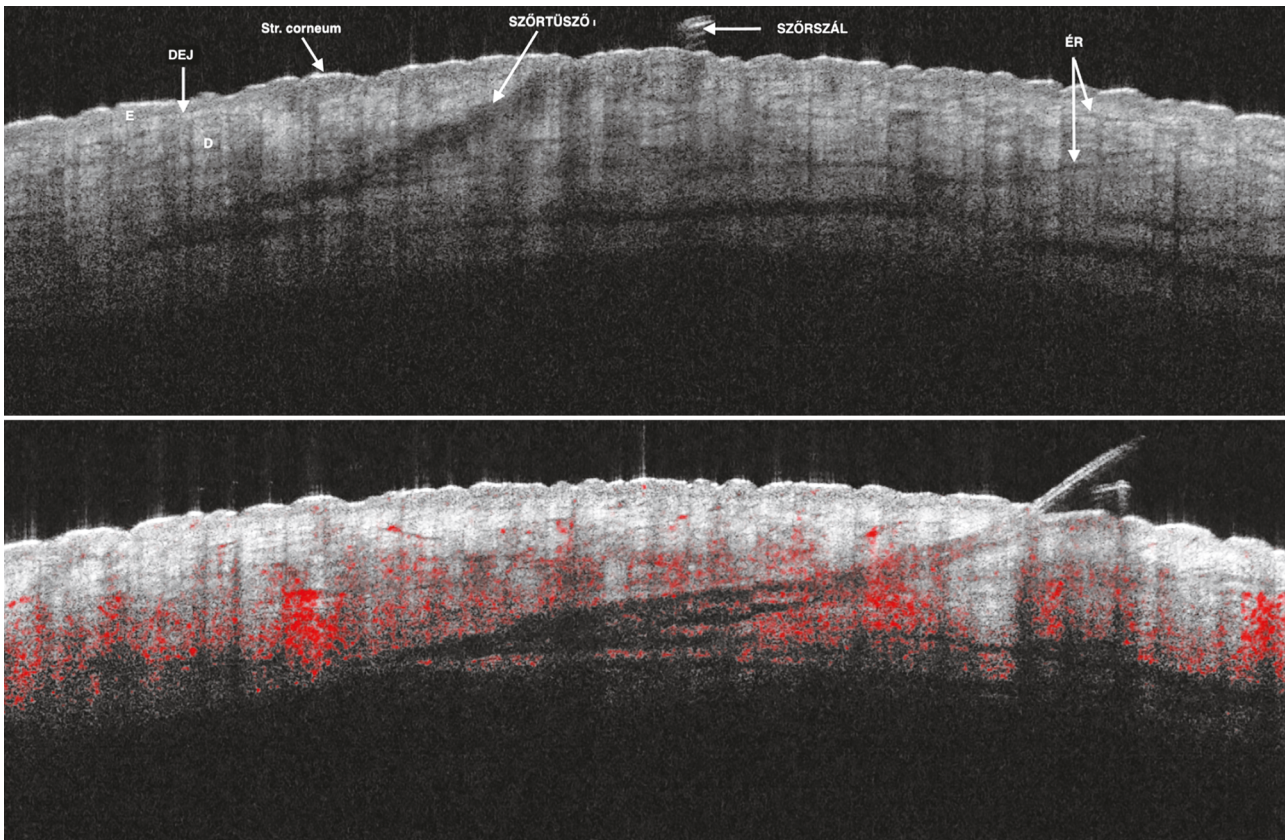
kombináltan használva jól mutatják az intrinsic és/vagy az extrinsic aging mértékét, továbbá kezelések eredményességét (12, 18, 28, 35, 77).

Kezelési lehetőségek

A Szemle különszáma az esztétikai kezelések széles skáláját mutatja be. Ezért a jelen közlemény végén egy táblázatban foglaltuk össze a lehetséges leggyakoribb módszereket, melyek a bőrön az öregedés folyamatát képesek késleltetni, vagy a következményeit korrigálni, jelölve, mely rétegben fejt ki a hatását (3. táblázat). Az esztétikai kezeléseket érdemes korán elkezdni a bőr és egyén állapotának megfelelően, folyamatosan fenntartani a természetes, esztétikus megjelenés érdekében. A kezelések a páciens önértékelésére, életminőségére, társas kapcsolataira és gazdasági jólétére is kihatással vannak. Azonban mindig megfelelő kritikával, az indikációk és kontraindikációk mérlegelésével, a beteg alapos felvilágosítása és tájékoztatása után írásbeli beleegyezés birtokában szükséges az orvosi beavatkozásokat elvégezni.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény az Európai Unió Regionális Fejlesztési Alap GINOP-2.3.2-15-2016-00005 és a Magyar Nemzeti Tudományos Kutatási Alap NKFIH K120206 támogatásával készült.



3. ábra

Optikai koherencia tomográfia (OCT) keresztmetszeti felvételei fiatal bőrről. (a) Str. corneum-hiperreflektív, E: epidermisz-hiporeflektív, DEJ: dermo-epidermális junkció -kontraszt változásával azonosítható - finom hiporeflektív vonal, D: dermisz (papilláris dermisz - hiperreflektív, retikuláris dermisz - hiporeflektív), erek, bőrfüggelék jelölésével. (b) OCT dinamikus scanning móddal a bőr felületes mikrovaskularizációjának megjelenítése

	nem invazív					invazív					ablatív		
		nonablatív											
bőrfelszín	krémek (fényvédelem, hidratálás, lipidpótlás) alapozók												
Str. Corneum	krémek (fényvédelem, hidratálás, lipidpótlás)					peeling						LASER	krioterápia
élő epidermisz	hatóanyagok (antioxidánsok, repair enzimek)					PDT				dermaroller			
melanin pigment	hipopigmentáló hatóanyagok	LASER											
erek	brimonidin, oxazolin												
dermisz	retinoid, antioxidánsok, polifenolok, hormonok, mTOR gátló C-vitamin peptidek	LASER	UH	RF		peeling	PRP	Bioszálak	fillerek	mezoiterápia			
erek										scleroth.	LASER		
subcutis			UH	RF	krioterápia				fillerek				
izom- ideg	torna, elektro stimuláció								botulinum toxin				
porc	glükozaminoglikán								protézisek				
csont	torna, mozgás hormonok (D-vitamin, ösztrogén)								protézisek cementek				

3. táblázat
Megelőzési és kezelési lehetőségek a bőr öregedésének késleltetésére

IRODALOM

1. Zouboulis CC, Hoening LJ.: Skin aging revisited. *Clin Dermatol.* (2019) 37(4), 293-5.
2. Lin KH, Liao YH, Wei ML és mtsai.: Comparative analysis of intrinsic skin aging between Caucasian and Asian subjects by slide-free in vivo harmonic generation microscopy. *J Biophotonics.* (2019) 201960063.
3. Holtkotter O, Schlotmann K, Hofheinz H, és mtsai.: Unveiling the molecular basis of intrinsic skin aging(1). *Int J Cosmet Sci.* (2005) 27(5), 263-9.
4. Orioli D, Dellambra E.: Epigenetic Regulation of Skin Cells in Natural Aging and Premature Aging Diseases. *Cells.* (2018) 7, (12).
5. Makrantonaki E, Zouboulis CC.: Molecular mechanisms of skin aging: state of the art. *Ann N Y Acad Sci.* (2007) 1119, 40-50.
6. Zouboulis CC, Makrantonaki E, Nikolakis G.: When the skin is in the center of interest: An aging issue. *Clin Dermatol.* (2019) 37(4), 296-305.
7. Schikowski T, Huls A.: Air Pollution and Skin Aging. *Curr Environ Health Rep.* (2020) 7(1), 58-64.
8. Yaar M, Gilchrist BA.: Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol.* (2007) 157(5), 874-87.
9. Morita A, Torii K, Maeda A és mtsai.: Molecular basis of tobacco smoke-induced premature skin aging. *J Invest Dermatol Symp Proc.* (2009) 14(1), 53-5.
10. Parrado C, Mercado-Saenz S, Perez-Davo A és mtsai.: Environmental Stressors on Skin Aging. Mechanistic Insights. *Front Pharmacol.* (2019) 10, 759.
11. Venkatesh S, Maymone MBC, Vashi NA.: Aging in skin of color. *Clin Dermatol.* (2019) 37(4), 351-7.
12. Wang AS, Dreessen O.: Biomarkers of Cellular Senescence and Skin Aging. *Front Genet.* (2018) 9, 247.
13. Strnadova K, Sandera V, Dvorankova B és mtsai.: Skin aging: the dermal perspective. *Clin Dermatol.* (2019) 37(4), 326-35.
14. van Deursen JM.: The role of senescent cells in ageing. *Nature.* (2014) 509 (7501), 439-46.
15. Saxena S, Kumar S.: Pharmacotherapy to gene editing: potential therapeutic approaches for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Geroscience.* (2020.)
16. Whittemore K, Vera E, Martinez-Nevado E és mtsai.: Telomere shortening rate predicts species life span. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2019) 116(30), 15122-7.
17. Zhang S, Duan E.: Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant.* (2018) 27(5), 729-38.
18. Navarro-Ibarra MJ, Hernandez J, Caire-Juvera G.: Diet, physical activity and telomere length in adults. *Nutr Hosp.* (2019) 36(6), 1403-17.
19. Alafiatayo AA, Lai KS, Ahmad S, és mtsai.: RNA-Seq analysis revealed genes associated with UV-induced cell necrosis through MAPK/TNF-alpha pathways in human dermal fibroblast cells as an inducer of premature photoaging. *Genomics.* (2020) 112(1), 484-93.
20. Yang E, Juan Z, Hengshu Z.: Mechanism of SPRY1 methylation regulating natural aging of skin epidermal cells. *J Cosmet Dermatol.* (2019)
21. Rock K, Tigges J, Sass S és mtsai.: miR-23a-3p causes cellular senescence by targeting hyaluronan synthase 2: possible implication for skin aging. *J Invest Dermatol.* (2015) 135(2), 369-77.
22. Shim JH.: Prostaglandin E2 Induces Skin Aging via E-Prostanoid 1 in Normal Human Dermal Fibroblasts. *Int J Mol Sci.* (2019) 22, (20).
23. Emri G, Horkay I, Remenyik E.: [The role of free radicals in the UV-induced skin damage. Photo-aging]. *Orv Hetil.* (2006) 147(16), 731-5.
24. Panich U, Slominski AT: Editorial: Redox Biology of Skin Aging and Carcinogenesis: the Role of Natural Antioxidants as Potential Protective Agents. *Front Pharmacol.* (2020) 11, 249.
25. Zouboulis CC, Makrantonaki E.: Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clin Dermatol.* (2011) 29(1), 3-14.
26. Wang Y, Wang L, Wen X és mtsai.: NF-kappaB signaling in skin aging. *Mech Ageing Dev.* (2019) 184, 111160.
27. Dan HC, Antonia RJ, Baldwin AS.: PI3K/Akt promotes feed-forward mTORC2 activation through IKKalpha. *Oncotarget.* (2016) 7(16), 21064-75.
28. Balistreri CR, Candore G, Accardi G és mtsai.: NF-kappaB pathway activators as potential ageing biomarkers: targets for new therapeutic strategies. *Immun Ageing.* (2013) 10(1), 24.
29. Papadopoli D, Boulay K, Kazak L és mtsai.: mTOR as a central regulator of lifespan and aging. *F1000Res.* (2019) 8.
30. Stallone G, Infante B, Prisciandaro C és mtsai.: mTOR and Aging: An Old Fashioned Dress. *Int J Mol Sci.* (2019) 20, (11).
31. Chung CL, Lawrence I, Hoffman M, és mtsai.: Topical rapamycin reduces markers of senescence and aging in human skin: an exploratory, prospective, randomized trial. *Geroscience.* (2019) 41(6), 861-9.
32. Blagosklonny MV.: Rapamycin for the aging skin. *Aging (Albany NY).* (2019) 11(24), 12822-6.
33. de Araujo R, Lobo M, Trindade K és mtsai.: Fibroblast Growth Factors: A Controlling Mechanism of Skin Aging. *Skin Pharmacol Physiol.* (2019) 32(5), 275-82.
34. Eckhart L, Tschachler E, Gruber F.: Autophagic Control of Skin Aging. *Front Cell Dev Biol.* (2019) 7, 143.
35. Gu Y, Han J, Jiang C és mtsai.: Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. *Ageing Res Rev.* (2020) 59, 101036.
36. Pyo JO, Yoo SM, Jung YK: The Interplay between Autophagy and Aging. *Diabetes Metab J.* (2013) 37(5), 333-9.
37. Zhuang Y, Lyga J.: Inflammaging in skin and other tissues - the roles of complement system and macrophage. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2014;13(3):153-61.
38. Zouboulis CC.: Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Horm Res.* (2000) 54(5-6), 230-42.
39. Gruber F, Kremslehner C, Eckhart L és mtsai.: Cell aging and cellular senescence in skin aging - Recent advances in fibroblast and keratinocyte biology. *Exp Gerontol.* (2020) 130, 110780.
40. Ge Y, Miao Y, Gur-Cohen S és mtsai.: The aging skin microenvironment dictates stem cell behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2020) 117(10), 5339-50.
41. Brash DE.: UV signature mutations. *Photochem Photobiol.* (2015) 91(1), 15-26.
42. Yang W.: Surviving the sun: repair and bypass of DNA UV lesions. *Protein Sci.* (2011) 20(11), 1781-9.
43. Shah P, He YY: Molecular regulation of UV-induced DNA repair. *Photochem Photobiol.* (2015) 91(2), 254-64.
44. Haadshiew IM, Eller MS, Gilchrist BA.: Skin aging and photoaging: the role of DNA damage and repair. *Am J Contact Dermat.* (2000) 11(1), 19-25.
45. Fournet M, Bonte F, Desmouliere A.: Glycation Damage: A Possible Hub for Major Pathophysiological Disorders and Aging. *Aging Dis.* (2018) 9(5), 880-900.
46. Elias PM, Ghadially R.: The aged epidermal permeability barrier: basis for functional abnormalities. *Clin Geriatr Med.* (2002) 18(1), 103-20, vii.
47. Choi EH.: Aging of the skin barrier. *Clin Dermatol.* (2019) 37(4), 336-45.
48. Zouboulis CC, Ganceviciene R, Liakou AI és mtsai.: Aesthetic aspects of skin aging, prevention, and local treatment. *Clin Dermatol.* (2019) 37(4), 365-72.
49. Koh JS, Kang H, Choi SW és mtsai.: Cigarette smoking associated with premature facial wrinkling: image analysis of facial skin replicas. *Int J Dermatol.* (2002) 41(1), 21-7.
50. Eltony SA, Ali SS.: Histological study on the effect of nicotine on adult male guinea pig thin skin. *Anat Cell Biol.* (2017) 50(3), 187-99.
51. Hornung RL, Strecher VJ.: Ultraviolet photography as a skin cancer risk assessment and intervention tool. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 67(4), 785-6.
52. Weight AB, Forbes BR, Whittier SA és mtsai.: Investigating skin age analysis to reduce tanning intentions among adolescents: A

- pilot study. *Pediatr Dermatol.* (2019) *36(1)*, 50-2.
53. Poon F, Kang S, Chien AL.: Mechanisms and treatments of photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2015) *31(2)*, 65-74.
 54. Lambros V.: Facial Aging: A 54-Year, Three-Dimensional Population Study. *Plast Reconstr Surg.* (2020) *145(4)*, 921-8.
 55. Windhager S, Mitteroecker P, Rupic I és mtsai.: Facial aging trajectories: A common shape pattern in male and female faces is disrupted after menopause. *Am J Phys Anthropol.* (2019) *169(4)*, 678-88.
 56. Jujic A, Ostling G, Persson M és mtsai.: Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation end product levels is associated with carotid atherosclerotic plaque burden in an elderly population. *Diab Vasc Dis Res.* (2019) *16(5)*, 466-73.
 57. Yoshioka K.: Skin Autofluorescence is a Noninvasive Surrogate Marker for Diabetic Microvascular Complications and Carotid Intima-Media Thickness in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-sectional Study. *Diabetes Ther.* (2018) *9(1)*, 75-85.
 58. van Waateringe RP, Slagter SN, van der Klauw MM és mtsai.: Lifestyle and clinical determinants of skin autofluorescence in a population-based cohort study. *Eur J Clin Invest.* (2016) *46(5)*, 481-90.
 59. Jain R, Huang P, Ferraz RM: A new tool to improve delivery of patient-engaged care and satisfaction in facial treatments: the Aesthetic Global Ranking Scale. *J Cosmet Dermatol.* (2017) *16(1)*, 132-43.
 60. Buranasirin P, Pongpirul K, Meephansan J.: Development of a Global Subjective Skin Aging Assessment score from the perspective of dermatologists. *BMC Res Notes.* (2019) *12(1)*, 364.
 61. Dobos G, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U és mtsai.: Evaluation of skin ageing: a systematic review of clinical scales. *Br J Dermatol.* (2015) *172(5)*, 1249-61.
 62. Hu SC, Lin CL, Yu HS.: Dermoscopic assessment of xerosis severity, pigmentation pattern and vascular morphology in subjects with physiological aging and photoaging. *Eur J Dermatol.* (2019) *29(3)*, 274-80.
 63. McKenzie NE, Saboda K, Duckett LD és mtsai.: Development of a photographic scale for consistency and guidance in dermatologic assessment of forearm sun damage. *Arch Dermatol.* (2011) *147(1)*, 31-6.
 64. Mailey B, Baker JL, Hosseini A és mtsai.: Evaluation of Facial Volume Changes after Rejuvenation Surgery Using a 3-Dimensional Camera. *Aesthet Surg J.* (2016) *36(4)*, 379-87.
 65. Draeos ZD, Klein G, Biancone G.: A novel ultraviolet photography technique for assessing photodamage. *J Cosmet Dermatol.* (2008) *7(3)*, 205-9.
 66. Mojzeski JA, Almashali M, Jowdy P és mtsai.: Ultraviolet Imaging in Dermatology. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* (2020) 101743.
 67. Pirisinu M, Mazzarello V.: 3D profilometric characterization of the aged skin surface using a skin replica and alicona Mex software. *Scanning.* (2016) *38(3)*, 213-20.
 68. Hadi H, Awadh AI, Hanif NM és mtsai.: The investigation of the skin biophysical measurements focusing on daily activities, skin care habits, and gender differences. *Skin Res Technol.* (2016) *22(2)*, 247-54.
 69. Kim MA, Kim EJ, Lee HK.: Use of SkinFibrometer((R)) to measure skin elasticity and its correlation with Cutometer((R)) and DUB((R)) Skinscanner. *Skin Res Technol.* (2018) *24(3)*, 466-71.
 70. Kiss N, Anker P, Bánvölgyi A és mtsai.: Új képalkotó technikák a bőrgyógyászatban és azok klinikai alkalmazása (Novel imaging techniques and their clinical applications in the field of dermatology) BVSZ (2019) *95(3)*, 90-9.
 71. Springer S, Zieger M, Koenig K és mtsai.: Optimization of the measurement procedure during multiphoton tomography of human skin in vivo. *Skin Res Technol.* (2016) *22(3)*, 356-62.
 72. Vasquez-Pinto LM, Maldonado EP, Raele MP és mtsai.: Optical coherence tomography applied to tests of skin care products in humans-a case study. *Skin Res Technol.* (2015) *21(1)*, 90-3.
 73. Wurm EM, Longo C, Curchin C és mtsai.: In vivo assessment of chronological ageing and photoageing in forearm skin using reflectance confocal microscopy. *Br J Dermatol.* (2012) *167(2)*, 270-9.
 74. Lv T, Huang ZF, Wang HW és mtsai.: Evaluation of collagen alteration after topical photodynamic therapy (PDT) using second harmonic generation (SHG) microscopy--in vivo study in a mouse model. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* (2012) *9(2)*, 64-9.
 75. Koehler MJ, Vogel T, Elsner P és mtsai.: In vivo measurement of the human epidermal thickness in different localizations by multiphoton laser tomography. *Skin Res Technol.* (2010) *16(3)*, 259-64.
 76. Paolillo FR, Mattos VS, de Oliveira AO és mtsai.: Noninvasive assessments of skin glycosylated proteins by fluorescence and Raman techniques in diabetics and nondiabetics. *J Biophotonics.* (2019) *12(1)*, 201800162.
 77. Wang AS, Ong PF, Chojnowski A és mtsai.: Loss of lamin B1 is a biomarker to quantify cellular senescence in photoaged skin. *Sci Rep.* (2017) *7(1)*, 15678.

Érkezett: 2020.05.19.

Közlésre elfogadva: 2020.05.21.