

2/2021 April

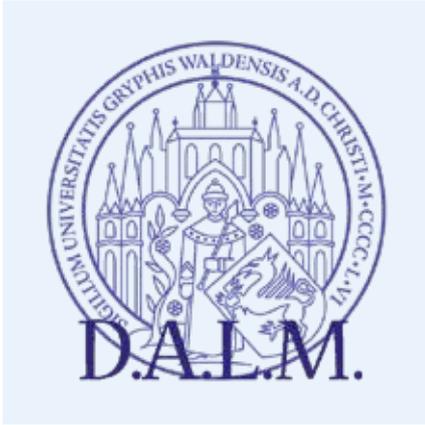
C 14118

# *derm*

*Praktische Dermatologie*



# Auswirkungen des Zigarettenrauchens auf die makroskopischen Korrelate der fazialen Hautalterung – ein evidenzbasierter systematischer Review



David Conrad, Christian Raulin

## Summary

This paper presents a cutting-edge evidence-based systematic literature review on the effects of cigarette smoking on the macroscopic correlates of facial skin aging using a clinical scenario. Challenges in operationalizing the aged facial skin phenotype are highlighted and their implications for future study designs are derived.

## Keywords

Cigarette smoking, systematic review, skin ageing, facial skin ageing.

## Zusammenfassung

Diese Arbeit stellt eine evidenzbasierte systematische Literaturrecherche zum Thema der Auswirkungen des Zigarettenrauchens auf die makroskopischen Korrelate der fazialen Hautalterung anhand eines klinischen Szenarios dar. Es werden die Herausforderungen bei der Operationalisierung des Phänotyps der gealterten Gesichtshaut deutlich gemacht und deren Implikationen für



Abb. 1a–d: Beispiel für Nikotinabusus als extrinsischen Faktor der fazialen Hautalterung. Zwillinge (chronologisches Alter 52) mit unterschiedlicher Raucheranamnese. a) und c) Dieser Zwilling hatte eine 20 Jahre kürzere Rauchergeschichte als b) und d) dieser Zwilling. Der wahrgenommene Altersunterschied der Zwillinge betrug 6,25 Jahre. Besonders deutlich erkennbar sind die links tiefer ausgeprägten Stirn-, Zornes- und perioralen Falten sowie die »Malar Bags« (s. a). Die sich interessanterweise tiefer darstellenden Nasolabial- und Mentolabialfalten des Zwillinges in a) und c) könnten als statische Falten konstitutionsbedingt sein (© 8)

zukünftige Studienkonzepte abgeleitet.

### Schlüsselwörter

Zigarettenrauchen, systematischer Review, Hautalterung, Alterung der Gesichtshaut.

## Einführung

Die Konzeptualisierung der Hautalterung umfasst die Interaktion zwischen intrinsischen (genetische Faktoren, Stoffwechselprozessen) und extrinsischen Einflüssen (Nikotinabusus, UV-Strahlung (Abb. 1–3), Luftverschmutzung) auf den Prozess der Hautalterung sowie die individuelle Reaktion des menschlichen Körpers darauf (1). Sie scheinen zu einem nicht standardisiert operationalisierten Phänotyp zu führen, der als »gealterte Haut« bezeichnet wird und sowohl sichtbare Merkmale (z.B. Falten, Teleangiektasien) als auch unsichtbare Merkmale (z.B. »advanced glycation endproducts« [AGE] und reaktive Sauerstoffspezies) reflektiert (2–4). Zu den negativen Auswirkungen des Zigarettenrauchens gehören Entzündungen, erhöhte Oxidation und der Abbau der extrazellulären Matrix durch Matrix-Metalloproteinasen, die dadurch die makroskopischen Hautalterungsprozesse beschleunigen (5).

Am Beispiel eines klinischen Szenarios werden in dieser Arbeit die Auswirkungen des Zigarettenrauchens auf die faziale Hautalterung mittels systematischer Literaturrecherche evidenzbasiert untersucht (6).

## Klinisches Szenario

Ein 39-jähriger Patient, der über die Alterung der Gesichtshaut besorgt ist, möchte wissen, ob das Rauchen von einer Schachtel Zigaretten pro Tag über mehr als ein Jahr (sog. »pack year«) einen Einfluss auf die makroskopischen Korrelate der Alterung der Gesichtshaut haben könnte.



Abb. 2a und b: Beispiel für Nikotinabusus als extrinsischen Faktor der fazialen Hautalterung. a) Dieser Zwilling ist Nichtraucher, während b) dieser Zwilling 29 Jahre lang kontinuierlich geraucht hat. Insbesondere die Unterschiede in der periorbitalen Alterung (ausgeprägteres »Sagging«, »Malar bags«, Elastose) sowie der gesamten Falten tiefe und Dyspigmentierung werden deutlich (© 12)

## Methodik

### Klinische Fragestellung

- Patientengruppe – menschliche Patienten (keine Eingrenzung).
- Intervention/Definitionsfrage – Zigarettenrauchen (eingegrenzt auf Zigaretten, kein Minimum an »pack year«).
- Outcome – makroskopische Korrelate der Alterung der Gesichtshaut.

Entsprechend der dreiteiligen Fragestellung wurden mikroskopische oder genetische Folgeerscheinungen des Rauchens in Bezug auf die Hautalterung (molekulare oder genetische Veränderungen als Studienergebnis) ausgeschlossen.

Welche Auswirkungen hat bei menschlichen Patienten das Rauchen von Zigaretten auf die makroskopischen Korrelate der fazialen Hautalterung?

### Suchstrategie

Es wurden folgende Datenbanken durchsucht:

- Die Online-Datenbank Medline wurde über die Pubmed-Schnittstelle genutzt, mit folgenden Datumseinschränkungen: 2008 bis 28.02.2021.
- Cochrane Library, 2008 bis 28.02.2021.

Folgende Suchbegriffe wurden verwendet (Filter von 2008–2021): Search: ((skin age) OR (skin aging) OR (skin ageing) OR (facial aging) OR (facial ageing) OR (cutaneous ageing) OR (cutaneous aging)) AND ((cigarettes) OR (smoking)) AND (facial aging) AND (study).

Nachdem die für die klinische Fragestellung relevanten Artikel extrahiert worden waren, wurden diese auf potenziell relevante weitere MeSH-Terms

**Tabelle a**

**Relevante Publikationen**

Autor, Datum und Land	Patienten gruppe	Studientyp (»Level of Evidence«)	Zielgröße	Schlussfolgerungen	Studienschwachpunkte
Raduan APP et al., 2008, Brasilien (6)	110 Männer 191 von 301 waren Frauen (25–86 Jahre)	Querschnitts-studie (III)	Gesichtsalterung = Gesichtsfaltenbildung	Je mehr Zigaretten konsumiert wurden, desto größer war das Ausmaß der Faltenbildung im Gesicht	»Population bias«. Nur Gesichtsfaltenbildung als Korrelat für Gesichtsalterung
Asakura K et al., 2009, Japan (7)	802 Japaner > 65 Jahre	Querschnitts-studie (III)	Alterung im Gesicht = Hyperpigmentierung, Poren, Textur und Faltenbildung	Korrelate der sichtbaren Hautalterung waren signifikant mit dem Raucherstatus assoziiert	»Population bias«
Guyuron B et al., 2009, USA (8)	186 eineiige Zwillingspaare	Kohorten-studie (III)	Hautalterung im Gesicht = Dyspigmentierung	5 Jahre Rauchen waren nötig, um eine wahrgenommene Altersveränderung zu bewirken. Jede Dekade Tabakkonsumunterschied führte zu einem zweijährigen Anstieg des wahrgenommenen Alters	Geringe Patientenzahl »Population bias« aufgrund »Twins Day Festival«
Deliaert AEK et al., 2011, Niederlande (9)	353 Patienten mit Blepharochalasis	Kohorten-studie (III)	Gesichtsalterung = Notwendigkeit einer Blepharoplastik	Raucher wurden 3,7 Jahre früher operiert als die Ex-Raucher und 3,5 Jahre früher als die Nie-Raucher (10). Zwischen Nie-Rauchern und Ex-Rauchern: kein signifikanter Unterschied	Beschränkung auf Patienten mit Oberlid- Dermatochalasis. Rücklaufquote des Fragebogens von 68,3
Green AC et al., 2011, Australien (10)	1.400 Einheimische von 20–54 Jahren (Zufallsauswahl)	Querschnitts-studie (III)	Gesichtsalterung = Komedonen im Gesicht, Teleangiektasien	Aktuelles Rauchen war stark mit Gesichtskomedonen und Teleangiektasien assoziiert (11)	Australische Population. Komedonen im Gesicht als fragwürdiges Korrelat für die Gesichtsalterung
Ekiz Ö et al., 2012, Türkei (11)	337 Frauen, 237 Männer; zwischen 18–89 Jahren	Kohorten-studie (III)	Gesichtsalterung = Gesichtsfaltenbildung	Die Bildung von Gesichtsfalten signifikant mit der Anzahl der Packungsjahre des Zigarettenrauchens korreliert	»Population bias«: Mediterrane Bevölkerung aus Ankara, Türkei
Okada HC et al., 2013, USA (12)	79 eineiige Zwillingspaare 1. nur ein Zwilling rauchte oder 2. ein Zwilling hatte mindestens 5 Jahre länger geraucht als sein/ ihr Geschwisterteil	Kohorten-studie (III)	Alterung im Gesicht = Oberlidhaut-Dermatochalasis, Unterlidsäcke, Tränensäcke, Nasolabialfalten, Oberlippenfalten, Unterlippenfältchen, Wangen, Unterlid-Hyperpigmentierung, quer verlaufende Stirnfalten, Glabellafalten, Krähenfüße (13)	Rauchen betrifft vor allem das untere und mittlere Drittel des Gesichts. Ein 5-Jahres-Unterschied in der Raucher-geschichte kann wahrnehmbare Unterschiede in der Gesichtsalterung bei Zwillingen verursachen (13)	Population durch »Twins Day Festival«. Willkürliche Diskriminierungskriterien durch als relevant definierten Unterschied im Rauchen von 5 Jahren gegenüber Zwillingsgeschwisterteil
Ichibori R et al., 2014, Japan (13)	67 japanische eineiige Zwillingspaare	Kohorten-studie (III)	Gesichtsalterung = Gesichtstextur und Falten	Rauchen führte zu signifikant höheren Scores für Gesichtstextur und Falten	»Population bias«

**Tabelle b**

**Relevante Publikationen**

Autor, Datum und Land	Patienten gruppe	Studientyp (»Level of Evidence«)	Zielgröße	Schlussfolgerungen	Studienschwachpunkte
Gunn DA et al., 2015, England (14)	318 niederländische Männer und 329 Frauen im Alter von 45–75 Jahren, 162 englische Frauen im Alter von 45–75 Jahren	Kohortenstudie (III)	Alterserscheinungen im Gesicht = Faltengrad/empfundenes Alter	Positive Assoziation zwischen Rauchen und Faltenbildung sowohl bei Frauen als auch bei Männern. Stärkere Assoziation bei Frauen	Begrenzung auf weiße nordeuropäische Bevölkerung
Chien AL et al., 2016, USA (15)	143 Teilnehmer im Alter von 21–91 Jahren	Querschnittstudie (III)	Gesichtsalterung = Periorale Faltenbildung	Periorale Falten sind mit dem Rauchen verbunden	Stichprobengröße. »Population bias«
Hamer MA et al., 2017, Niederlande (16)	3.831 Nordwesteuropäer (51–98 Jahre, 58 % weiblich)	Kohortenstudie (III)	Gesichtsalterung = Faltenfläche	Vergrößerte Faltenfläche statistisch signifikant mit aktuellem Rauchen assoziiert	»Population bias«. Schwächen bei der digitalen Quantifizierung der Faltenfläche aus Fotos
Goodman GD et al., 2019 Australien (17)	Frauen im Alter von 18–75 Jahren (n = 3.267) aus drei Kontinenten	Multinationale Querschnittstudie (III)	Alterserscheinungen im Gesicht = Schweregrad der Glabellar-/Stirnfalten, Krähenfüße, Nasolabialfalten, Mundwinkelfalten, Tränenrinne, reduzierte Lippenvolumina, periorale Falten, Schwellungen unter den Augen, Volumenverlust oder Teleangiectasien	Zigarettenrauchen war signifikant mit den definierten klinischen Ergebnissen für die Gesichtsalterung assoziiert. Kein Hinweis auf einen Zusammenhang mit Volumenverlust im Mittelgesichtsbereich oder Teleangiectasien	Nur Frauen. Subjektive Evaluation. Internet-basiert. Fotonumerische Selbstbewertungsskala
Mekić S et al., 2019, Niederlande (18)	2.842 nordeuropäische Teilnehmer (56,8 % weiblich, Medianalter 66,9)	Prospektive Kohortenstudie (III)	Gesichtsalterung = detektierbare faciale Telangiectasien	Rauchen als wichtigste Determinante für Teleangiectasien. Aktuelle Raucher mit mehr Teleangiectasien im Vergleich zu Nicht-Rauchern	»Population bias«. Nur Frauen. Digitale Detektion aus Fotos

oder Referenzen in der Bibliografie gescreent. Diese neu hinzugekommenen Suchelemente wurden mit den ursprünglichen Begriffen verknüpft, um eine verbesserte Suchanfrage zu generieren.

**Suchergebnis**

- Pubmed Bibliothek: Die Suche erbrachte 140 Arbeiten, von denen 13 für die klinische Fragestellung relevant waren.
- Cochrane Library: Die Suche mit der gleichen Suchstrategie lieferte keine zusätzlichen Ergebnisse.

- Die erweiterte Suche durch mehrfache Iterationen unter Verwendung von MeSH-Terms und Referenzen von hochrelevanten Artikeln lieferte keine von der ursprünglich breiten Suchanfrage abweichenden Ergebnisse (gemäß den oben genannten Begriffen).

Artikel, die sich mit mikroskopischen oder genetischen Folgen des Rauchens in Bezug auf die Hautalterung befassen (molekulare oder genetische/genomische Analysen mit einem mikroskopischen/genetischen Studienergebnis), wurden gemäß der dreiteiligen Fragestellung ausgeschlossen.

- 62 Volltextartikel wurden auf ihre Eignung geprüft.
- 49 Volltextartikel wurden als irrelevant für die klinische Fragestellung ausgeschlossen.
- Studien, die die Assoziation von Rauchen und Hautkarzinomen untersuchten, wurden ausgeschlossen, ebenso wie Studien, die nicht diskriminierten, welche Substanz geraucht wurde.

**Diskussion**

Die Sammlung relevanter Literatur zur Untersuchung des Einflusses von Ziga-

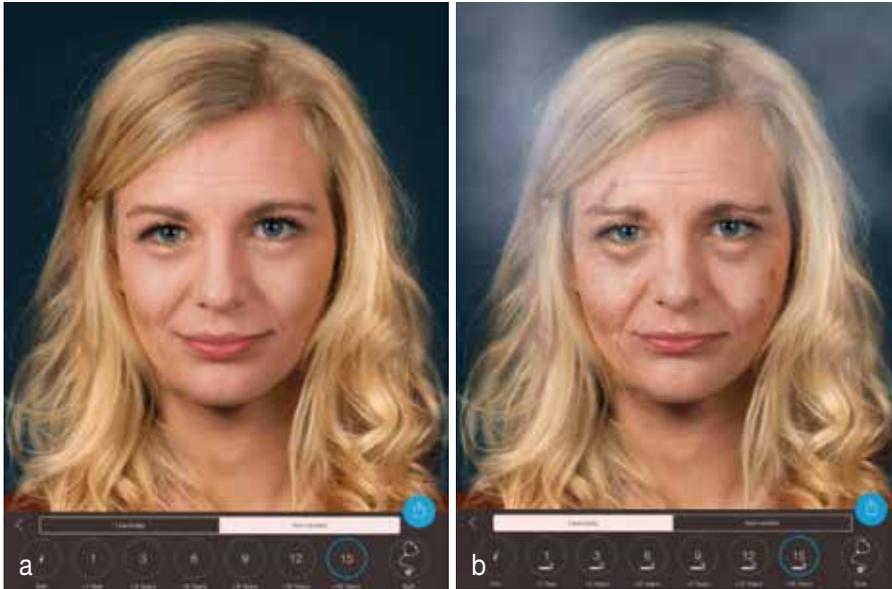


Abb. 4: Beispiele der Smokerface-App für eine moderne Anti-Aging-Präventionsinterventionsmaßnahme. a) Effektansicht der Smokerface-App auf einem iOS-iPad; normale Alterung ohne Rauchen seit 15 Jahren. b) Effektansicht der Smokerface-App auf einem iOS-iPad; Simulation fazialer Hautalterung durch den Einfluss von 15 »pack years«. Unterschiede in der Hauttextur, dynamischen und statischen Faltenbildung, Dyspigmentierung, periorbitalen »Hollowings« sowie Fettkompartimentsinvolution, insbesondere des medialen und mittleren Wangenfettkompartiments sowie Suborbicularis-Oculi-Fettkompartiments (SOOF) sind deutlich dargestellt (© 19)

rettenrauchen auf die Alterung der Gesichtshaut ergab die Notwendigkeit, die Literatur zu diesem Thema kritisch zu analysieren, um eine differenzierte Aussage zur Beantwortung der obigen klinischen Fragestellung treffen zu können.

Die größten Herausforderungen ergaben sich bei der kritischen Bewertung der klinischen Ergebnisse sowie der Studiendesigns:

Es gab weder eine allgemein akzeptierte Definition von »Alterung der Gesichtshaut« noch ein allgemein akzeptiertes Punktesystem, das alle einzelnen Studiendesigns für »Hautalterung« qualitativ und quantitativ exakt messbar erfasst. So konnte die klinische Zielgröße einmal »Faltenbildung im Gesicht« und in anderen Studien »Hyperpigmentierung oder Teleangiektasien« sein.

Fast alle Studiendesigns waren als Querschnitt angelegt, was Populationsverzerrungen zulässt. In einigen Studien wurden objektive, technische Instru-

mente zur Messung verwendet, in anderen führte die subjektive »Selbstwahrnehmung« des Alters zu einem Inter-Rater-Bias. Leider gab es keine randomisiert-kontrollierte Studie mit einem standardisierten klinischen Outcome, standardisierten Messinstrumenten und einer standardisierten Intervention (z.B. Konsum einer Jahrespackung »Marlboro Gold Cigarettes«) in einem großen multizentrischen, multinationalen, prospektiven, doppelt verblindeten Setting.

Nichtsdestotrotz unterstrich die Literaturrecherche den zu erwartenden negativen Einfluss des Rauchens auf die Alterung der Gesichtshaut durch die Einseitigkeit der Ergebnisse, und eine eineiige Zwillingsstudie lieferte sehr wichtige und aussagekräftige Informationen über das Rauchen als extrinsischen Faktor:

In allen Studien förderte das Rauchen von Zigaretten sichtbare Zeichen der Hautalterung. Mehrere von ihnen zeigten eine positive Korrelation zwischen Tabakbelastung und Faltenbildung im

Gesicht: Je mehr Zigaretten konsumiert wurden, desto größer war das Ausmaß der Faltenbildung im Gesicht (6).

Als Schwellenwert für die Selbstwahrnehmung der Hautalterung wurde in einer großen eineiigen Zwillingsstudie eine Mindestdauer von 5 Jahren Rauchen (unabhängig von der Menge) benötigt, um eine Veränderung des wahrgenommenen Alters zu bewirken. Jede Dekade Tabakkonsumunterschied führte zu einem zweijährigen Anstieg des wahrgenommenen Alters (8).

Die allgemein bekannte Assoziation von perioraler Faltenbildung sowie Teleangiektasien und Rauchen konnte ebenfalls bestätigt werden (15, 18).

## Klinisches Fazit und Schlussfolgerung

Dem Patienten im klinischen Szenario könnte mitgeteilt werden, dass es massive Evidenz aus Querschnitts- sowie Zwillingsstudien gibt, die darauf hinweist, dass Zigarettenrauchen einen negativen Einfluss auf makroskopische Korrelate der Gesichtshautalterung hat. Es existieren Hinweise auf größere Effekte bei Frauen.

Eine Raucherentwöhnung sollte jedem Patienten empfohlen werden, wobei anzumerken ist, dass die Folgen der Hautalterung im Gesichtsbereich eine große Chance bieten, die Patienten auch mittels moderner Technik zu einem Rauchstopp zu motivieren.

Apps wie »Sunface« und »Smokerface« (Abb. 4) konnten bereits erfolgreich ihr Anti-Aging-Interventionspotenzial in Schulen unter Beweis stellen (19, 20).

Um die Ergebnisse vieler Querschnittsstudien zu unterstreichen sowie differenziertere Aussagen zur extrinsischen fazialen Hautalterung zu treffen, besteht ein bedeutender Bedarf an qualitativ hochwertigen randomisiert-kontrollierten Studien der Stufe I.

## Literatur

1. Krutmann J, Boulouc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T (2017): The skin aging exposome. *J Dermatol Sci* 85 (3), 152–161. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27720464>
2. Vierkötter A, Krutmann J (2012): Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations. *Dermatoendocrinol* 1; 4 (3), 227–231
3. Krutmann J, Liu W, Li L, Pan X, Crawford M, Sore G, Seite S (2014): Pollution and skin: from epidemiological and mechanistic studies to clinical implications. *J Dermatol Sci* 76 (3), 163–1682
4. Amer M, Farag F, Amer A, Elkot R, Mahmoud R (2018): Dermapen in the treatment of wrinkles in cigarette smokers and skin aging effectively. *J Cosmet Dermatol* 17 (6), 1200–1204
5. Pérez Davó A, Truchuelo MT, Vitale M, Gonzalez-Castro J (2019): Efficacy of an Anti-aging Treatment Against Environmental Factors: Deschampsia antarctica Extract and High-tolerance Retinoids Combination. *J Clin Aesthet Dermatol* 12 (7), E65–70
6. Raduan APP, Luiz RR, Manela-Azulay M (2008): Association between smoking and cutaneous ageing in a Brazilian population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22 (11), 1312–1318
7. Asakura K, Nishiwaki Y, Milojevic A, Michikawa T, Kikuchi Y, Nakano M, Iwasawa S, Hillebrand G, Miyamoto K, Ono M, Kinjo Y, Akiba S, Takebayashi T (2009): Lifestyle factors and visible skin aging in a population of Japanese elders. *J Epidemiol* 19 (5), 251–259
8. Guyuron B, Rowe DJ, Weinfeld AB, Eshraghi Y, Fathi A, Iamphongsai S (2009): Factors Contributing to the Facial Aging of Identical Twins. *Plast Reconstr Surg* 123 (4), 1321–1331
9. Deliaert AEK, van den Elzen MEP, van den Kerckhove E, Fieuws S, van der Hulst RRWJ (2012): Smoking in Relation to Age in Aesthetic Facial Surgery. *Aesthetic Plast Surg* 36 (4), 853–856
10. Green AC, Hughes MCB, McBride P, Fournier A (2011): Factors Associated with Premature Skin Aging (Photoaging) before the Age of 55: A Population-Based Study. *Dermatology* 222 (1), 74–80
11. Ekiz Ö, Yüce G, Ulasli SS, Ekiz F, Yüce S, Basar Ö (2012): Factors influencing skin ageing in a Mediterranean population from Turkey. *Clin Exp Dermatol* 37 (5), 492–496
12. Okada HC, Alleyne B, Varghai K, Kinder K, Guyuron B (2013): Facial Changes Caused by Smoking. *Plast Reconstr Surg* 132 (5), 1085–1092
13. Ichibori R, Fujiwara T, Tanigawa T, Kanazawa S, Shingaki K, Torii K, Tomita K, Yano K; Osaka Twin Research Group, Sakai Y, Hosokawa K (2014): Objective assessment of facial skin aging and the associated environmental factors in Japanese monozygotic twins. *J Cosmet Dermatol* 13 (2), 158–163
14. Gunn DA, Dick JL, van Heemst D, Griffiths CE, Tomlin CC, Murray PG, Griffiths TW, Ogden S, Mayes AE, Westendorp RG, Slagboom PE, de Craen AJ (2015): Lifestyle and youthful looks. *Br J Dermatol* 172 (5), 1338–1345
15. Chien AL, Qi J, Cheng N, Do TT, Mesfin M, Egbers R, Xie W, Chow C, Chubb H, Sachs D, Voorhees J, Kang S (2016): Perioral wrinkles are associated with female gender, aging, and smoking: Development of a gender-specific photonumeric scale. *J Am Acad Dermatol* 74 (5), 924–930
16. Hamer MA, Pardo LM, Jacobs LC, Ikram MA, Laven JS, Kayser M, Hollestein LM, Gunn DA, Nijsten T (2017): Lifestyle and Physiological Factors Associated with Facial Wrinkling in Men and Women. *J Invest Dermatol* 137 (8), 1692–1699
17. Goodman GD, Kaufman J, Day D, Weiss R, Kawata AK, Garcia JK, Santangelo S, Gallagher CJ (2019): Impact of Smoking and Alcohol Use on Facial Aging in Women: Results of a Large Multinational, Multiracial, Cross-sectional Survey. *J Clin Aesthet Dermatol* 12 (8), 28–39
18. Mekić S, Hamer MA, Wigmann C, Gunn DA, Kayser M, Jacobs LC, Schikowski T, Nijsten T, Pardo LM (2020): Epidemiology and determinants of facial telangiectasia: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34 (4), 821–826
19. Bernardes-Souza B, Patruz Ananias De Assis Pires F, Madeira GM, Felício Da Cunha Rodrigues T, Gatzka M, Heppt MV, Omlor AJ, Enk AH, Groneberg DA, Seeger W, von Kalle C, Berking C, Corrêa PCRP, Suhre JL, Alftian J, Assis A, Brinker TJ (2018): Facial-Aging Mobile Apps for Smoking Prevention in Secondary Schools in Brazil: Appearance-Focused Interventional Study. *JMIR Public Health Surveill* 4 (3), e10234
20. Brinker TJ, Heckl M, Gatzka M, Heppt MV, Resende Rodrigues H, Schneider S, Sondermann W, de Almeida E Silva C, Kirchberger MC, Klode J, Enk AH, Knispel S, von Kalle C, Stoffels I, Schadendorf D, Nakamura Y, Esser S, Assis A, Bernardes-Souza B (2018): A Skin Cancer Prevention Facial-Aging Mobile App for Secondary Schools in Brazil: Appearance-Focused Interventional Study. *JMIR Mhealth Uhealth* 6 (3), e60

### *Anschrift der Verfasser:*

*Dr. med. David Conrad*

*Referent der Deutschen Gesellschaft für ästhetische Botulinum- und Fillertherapie*

*Prof. Dr. med. Christian Raulin*

*Vizepräsident der Deutschen*

*Gesellschaft für ästhetische*

*Botulinum- und Fillertherapie*

*MVZ Dres. Raulin und Kollegen GbR*

*Kaiserstraße 104*

*76133 Karlsruhe*

*E-Mail [aesthetic@raulin.de](mailto:aesthetic@raulin.de)*

