

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
(Direktor: Prof. Dr. med. T. Schwarz)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein -Campus Kiel-
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**ENTWICKLUNG MELANOZYTÄRER NÄVI IN DER KINDHEIT UND
ANALYSE DER EINFLÜSSE VON PHÄNOTYPISCHEN EIGENSCHAFTEN
UND DER SONNENEXPOSITION ALS UMWELTFAKTOR.**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
STEFFEN BULICKE
aus Bückeberg

Kiel 2009

1. Berichterstatter: PD Dr. med. M. Weichenthal

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. M. Krawczak

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.2009

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 22.12.2009

gez. Prof Dr. med. J. Brasch

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Klinische Typen melanozytärer Nävi	1
1.1.1 Kongenitale Nävi	2
1.1.2 Erworbene Nävi	3
1.1.3 Atypische Nävi	3
1.1.4 Weitere melanozytäre Hautveränderungen	4
1.2 Melanozytäre Nävi und das maligne Melanom	5
1.3 Epidemiologische Einordnung dieser Studie	6
1.3.1 Fragestellungen	8
2 Material und Methoden	10
2.1 Studienaufbau	10
2.2 Datenerhebung	10
2.2.1 Dermatologische Untersuchung und Dokumentation	11
2.2.2 Standardisierte Fragebögen	13
2.3 Erfassung und Aufbereitung der Daten	13
2.3.1 Phänotypische Charakteristika	14
2.3.2 Beeinflussende Umweltfaktoren durch Sonnenexposition	14
2.3.2.1 Sonnenbrände	14
2.3.2.2 Verwendung von Sonnenschutzmitteln	14
2.3.2.3 Badeurlaube im Süden	15
2.3.2.4 Freizeitaktivitäten im Freien	15
2.3.3 Berechnungen der Körperoberflächen	16
2.3.4 Unterteilung der Körperoberfläche und Berechnungen relativer Nävusdichten	16
2.3.5 Berechnungen des Wachstums der Nävi und der Körperoberfläche	18
2.4 Statistische Analyse	19
3 Ergebnisse	21
3.1 Verteilung phänotypischer Charakteristika im Kollektiv	21
3.2 Häufigkeitsverteilungen der Gesamtnävuszahlen	22
3.3 Nävusprävalenzen	23
3.4 Gesamtnävuszahlen bei Einschulung und Assoziation mit Geschlecht und phänotypischen Charakteristika	23
3.5 Analyse beeinflussender Faktoren auf die Entwicklung von Nävi im Verlauf	25
3.5.1 Zunahme der Gesamtnävuszahlen und Assoziation mit Geschlecht und phänotypischen Charakteristika	25

Inhaltsverzeichnis

3.5.2 Zunahme der Gesamtnävuszahlen und Assoziation mit anamnestischen Angaben zur Sonnenexposition	27
3.5.3 Atypische Nävi bei der Nachuntersuchung	31
3.5.3.1 Assoziation mit Geschlecht und phänotypischen Charakteristika	31
3.5.3.2 Assoziation mit anamnestischen Angaben zur Sonnenexposition	32
3.6 Verteilung der Nävi auf der Körperoberfläche	34
3.6.1 Geschlechtliche Unterschiede in der anatomischen Verteilung	34
3.6.2 Unterschiede in der Verteilung nach Sonnenexposition der Körperareale	35
3.7 Nävuswachstum und Vergrößerung der Körperoberfläche	36
4 Diskussion	39
4.1 Häufigkeitsverteilungen der Gesamtnävuszahlen	39
4.2 Nävusprävalenzen	39
4.3 Beeinflussende Faktoren auf die Gesamtnävuszahlen bei Einschulung und ihre Zunahme im Verlauf	40
4.3.1 Geschlecht und phänotypische Charakteristika	40
4.3.2 Sonnenexposition als Umweltrisikofaktor	41
4.3.2.1 Sonnenbrände	42
4.3.2.2 Badeurlaube im Süden	43
4.3.2.3 Sonnenschutzmittel	44
4.3.2.4 Freizeitaktivität im Freien	45
4.4 Atypische Nävi bei der Nachuntersuchung und assoziierte Risikofaktoren	45
4.4.1 Geschlecht und phänotypische Charakteristika	45
4.4.2 Anamnestische Angaben zur Sonnenexposition	46
4.5 Verteilung der Nävi auf der Körperoberfläche	47
4.6 Nävuswachstum und Vergrößerung der Körperoberfläche	48
5 Zusammenfassung	50
6 Literaturverzeichnis	51
7 Anhang	62
7.1 Fragebogen der Erstuntersuchung	62
7.2 Fragebogen der Zweituntersuchung	65
Danksagung	68
Lebenslauf	69

1 Einleitung

Melanozyten sind Zellen neuroektodermalen Ursprungs und finden sich im ausgereiften Organismus sowohl in der Epidermis als auch in Teilen des Auges und in den weichen Hirnhäuten. Diese Zellen sind zur Bildung des dunklen Farbstoffes Melanin befähigt. Dieser wird in speziellen Zellorganellen der Melanozyten, den Melanosomen, produziert. Nach Abgabe der melaninhaltigen Melanosomen an die umliegenden Zellen werden diese in den Zielzellen zersetzt und das sich im Zytoplasma verteilende Farbpigment führt im Falle der Haut zu einer Abdunkelung der Hautfarbe. Andernorts befindliche Melanozyten (z. B. in den Haarwurzeln oder in der Regenbogenhaut des Auges) führen ebenfalls zur Pigmentierung des lokalen Gewebes (dunklere Haar- bzw. Augenfarbe). Die Melaninproduktion der epidermalen Melanozyten wird angeregt durch die Einwirkung des Sonnenlichtes und die daraus resultierende Pigmentierung der Haut übernimmt eine Schutzfunktion gegenüber der ultravioletten Strahlung.

Melanozytäre Nävuszellnävi (kurz als Nävi, bzw. Nävus bezeichnet und im folgenden auch als NZN abgekürzt) sind umschriebene gutartige Fehl- oder Neubildungen der Haut und imponieren mikroskopisch als hell- bis dunkelbraune, manchmal schwarze Pigmentmale (*lat. naevus*: das Muttermal). Auf mikroskopischer Ebene sind in jedem dieser Pigmentmale dichte Ansammlungen und Nesterbildungen von Melanozyten nachweisbar.

Melanozytäre Nävi treten in unterschiedlichen Größen und Formen auf. So kann ihr Durchmesser < 1 mm betragen, aber selbst riesige Läsionen, die 25% der Körperoberfläche bedecken, kommen vor. Neben flachen fleckförmigen Nävi können außerdem papulös-erhabene, verruköse und gestielte Formen unterschieden werden.

1.1 Klinische Typen melanozytärer Nävi

Angeborene Fehlbildungen mit vermehrten Melanozyten, die meist bereits zum Zeitpunkt der Geburt bestehen, werden als kongenitale Nävi bezeichnet (Kapitel 1.1.1).

Bei erworbenen NZN hingegen handelt es sich um melanozytäre *Neubildungen*, die erst nach der Geburt entstehen. Die Entwicklung dieser Nävi beginnt ungefähr mit dem 6. Lebensmonat und ihre Anzahl steigt während der Kindheit und des Jugendalters stark an. Ungefähr mit dem 30. Lebensjahr persistiert jedoch der Zuwachs und mit fortschreitendem Lebensalter nimmt die individuelle Nävusanzahl wieder ab (Green und Swerdlow 1989, English und Armstrong 1994, Kelly et al. 1994, Green et al. 1995, Harrison et al. 1999, Gallagher und McLean 1995, Darlington et al. 2002, Bauer et al. 2005 a, Whiteman et al. 2005, Valiukeviciene et al. 2005) (Kapitel 1.1.2).

Unter den melanozytären Neubildungen finden sich auch NZN mit klinisch-morphologischen Auffälligkeiten und dysplastischen Veränderungen in ihrer histologischen Struktur. Diese Variante eines erworbenen Nävus wird aufgrund dieser Auffälligkeiten als dysplastischer oder auch atypischer Nävus bezeichnet. In dieser Arbeit wird für diesen Typus eines erworbenen Pigmentmals fortan die Bezeichnung atypischer Nävus (abgekürzt: atypischer NZN) geführt (Kapitel 1.1.3).

Neben den bereits angeführten Typen melanozytärer Pigmentmalen existieren weitere, seltenere melanozytäre Hautveränderungen (Kapitel 1.1.4).

1.1.1. Kongenitale Nävi

Kongenitale Nävi kommen je nach untersuchter Population mit einer Häufigkeit von 1- 7% vor (Castilla et al. 1981, Kroon et al. 1987, Brogelli et al. 1991, Karvonen et al. 1992, Synnerstad et al. 2004).

Sie sind bei Geburt meistens klein (Durchmesser < 1 cm), scharf von der übrigen Haut abgegrenzt und oft gleichmäßig schwach braun bis tief schwarz pigmentiert. Im Rahmen des kindlichen Wachstums gewinnen sie dann parallel zunehmend an Größe und ihre Oberfläche wird häufig uneinheitlich papillomatös, die Pigmentierung verliert ihre Regelmäßigkeit und es entwickelt sich häufig eine verstärkte Behaarung dieser Läsionen.

Bei der Einteilung der kongenitale Nävi anhand ihres Durchmessers sind die Angaben über die Größenkategorien recht willkürlich. Die gebräuchlichste Einteilung in der klinischen Praxis berücksichtigt drei Kategorien: Ein `kleiner` Nävus misst < 3 cm im Durchmesser, ein `mittelgroßer` zwischen 3 und 15 cm und ein `großer` > 15 cm (Garbe 1999, Helmbold et al. 1999). Noch größere Male, die den ganzen Stamm bedecken können (z. B. „bathing suit nevus“), werden häufig begleitet von zahlreichen in seiner Nähe versprengt lokalisierten Satellitennävi. Bei einer großen Anzahl kongenitaler und stark behaarter Nävi mit übermäßig vielen derartigen Läsionen in der so genannten posterioren Achsenlokalisierung (Kopf, Nacken, Rücken, Gesäß) ist an die Ausprägung einer sog. neurokutanen Melanose zu denken. Eine symptomatische neurokutane Melanose kann mit Liquorabflußstörungen, Hirnmassenläsionen und/oder Kompression des Rückenmarks und der Medulla oblongata einhergehen und ist oft mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet (Levine 1995, Helmbold et al. 1999).

1.1.2 Erworbene Nävi

Die Entwicklung einer melanozytären Neubildung durchläuft verschiedene histogenetische Phasen und kann in Abhängigkeit des Entwicklungsstadiums klinisch in unterschiedlichen Formen und Farben vorgefunden werden.

Die sogenannte Lentigo simplex steht am Anfang der Entwicklung und ist ein gleichmäßig rundlich geformter dunkelbraun bis schwärzlicher Fleck mit mikroskopisch nachweisbarer Melanozytenhyperplasie und Hyperpigmentierung. In einem Junktionsnävus hingegen zeigen sich Nesterbildungen der Melanozyten mit Zusammenballungen der Zellen oberhalb der Basalmembran im Übergangsbereich von Epidermis und Dermis (Junktionszone). Klinisch stellt sich dieses Pigmentmal daher gegenüber der Lentigo simplex häufig als dunklerer, zum Teil schwarzer Nävus mit homogener Pigmentierung und rundlich regelmäßiger Form dar. Diese beiden Formen des Pigmentmals sind Flecken, also nicht über das Hautniveau erhaben.

Im Gegensatz dazu besitzt ein so genannter Nävus vom Compoundtyp bereits eine papulöse Komponente. Dafür verantwortlich sind Melanozyten, die sich mit Durchbruch der Basalmembran in der Dermis ausbreiten und zu einer Hervorhebung der Hautveränderung über das Hautniveau führen. Von seiner klinischen Erscheinung her ist auch der Compoundnävus meist gleichmäßig dunkelbraun bis schwarz pigmentiert.

Beinahe pigmentlose NZN schließlich bestehen mikroskopisch fast nur noch aus Melanozyten, die sich in der Dermis befinden und meist kein Pigment mehr produzieren. Bei diesen klinisch hautfarbenen und regelmäßig geformten Papeln spricht man von einem dermalen Nävus. Im Endstadium ist dieser nicht mehr klar von einem sog. Dermatofibrom zu unterscheiden (Garbe 1999).

1.1.3 Atypische Nävi

Nach der Empfehlung der Konsensuskonferenz des amerikanischen NIH (National Institutes of Health) ist ein atypischer Nävus definiert als „erworbenes Pigmentmal der Haut, welches sich klinisch und histologisch von einem typischen erworbenen Nävus unterscheidet“ (NIH consensus statement 1992). Er zeichnet sich klinisch gegenüber diesem typischen NZN durch makroskopische Auffälligkeiten aus, die in vereinfachter und zusammengefasster Form als sog. ABCDE-Regel in der Klinik diagnostische Verwendung finden: Asymmetrische Form (A: asymmetry), unscharfe Abgrenzung gegenüber der übrigen Haut (B: borders), Unregelmäßigkeiten in der Pigmentierung (C: colour), ein Durchmesser > 6 mm (D: diameter) und eine papulöse Komponente (E: elevation) (Roesch et al. 2003).

Über eine eindeutige histologische Charakterisierung des atypischen NZN herrscht noch keine vollkommene Übereinstimmung. Wichtig scheint die Forderung einer „Störung der Architektur des Nävus“ (NIH consensus statement 1992). Als Hauptkriterien gelten bisher unregelmäßige Nestbildung im Bereich der Junktionszone, Merkmale eines Nävus vom Compoundtyp, quervernetzte Reteleisten, papilläre Fibroplasie mit zum Teil Teleangiektasien, lymphozytäre Infiltration und Zellkernatypien (Levine 1995, MacKie 1998, Garbe 1999, Roesch et al. 2003).

Angaben über die Häufigkeit atypischer NZN in der Bevölkerung variieren aufgrund unterschiedlicher Anwendung der Atypiekriterien und den unterschiedlichen Populationen zwischen 0% und 18% (Sander et al. 1989, Augustsson et al. 1991, Brogelli et al. 1991, Peter et al. 1992, Schneider et al. 1994, Rivers et al. 1995, Carli et al. 1998, Synnerstad 2004, Valiukeviciene et al. 2005).

1.1.4 Weitere melanozytäre Hautveränderungen

Als drei weitere melanozytäre Hautveränderungen sind im Zusammenhang mit dieser Arbeit die Epheliden, die Halo-Nävi und die Café-au-lait-Flecken zu erwähnen.

Epheliden (Sommersprossen) sind hyperpigmentierte Flecken auf lichtexponierter Haut, welche durch eine verstärkte Melaninsynthese entstehen, jedoch nicht mit einer erhöhten Melanozytenanzahl einhergehen. Charakteristisch ist das vermehrte Auftreten in der sonnenreichen Jahreszeit. Betroffen sind besonders rotblonde Individuen.

Bei einem Halo-Nävus (Sutton-Nävus, Leucoderma acquisitum centrifugum) handelt es sich um ein erworbenes Pigmentmal mit einem zentralen Junktions- oder Compoundnävus, der von einem depigmentierten Hof umgeben ist (*lat. halos: der Hof*). Mikroskopisch finden sich lymphohistiozytäre Infiltrate, welche für die partielle Destruktion des Pigmentmals verantwortlich sind. Eine zunehmende Destruktion des Nävus führt schließlich zu dessen völligem Verschwinden und zurück bleibt ein weißer Fleck, der nach einigen Monaten oder Jahren wieder repigmentieren kann.

Café-au-lait-Flecken entstehen durch eine verstärkte Melaninproduktion, ohne dass eine Melanozytenvermehrung oder eine Nestbildung nachweisbar ist. Ein Café-au-lait-Fleck ist eine gleichmäßig hellbraun (milchkaffeefarben) pigmentierte Makula und misst meist 2-10 cm im Durchmesser. Café-au-lait-Flecken sind mit verschiedenen hereditären Krankheitsbildern assoziiert wie z.B. mit der Neurofibromatose (Morbus von Recklinghausen), dem Albright-Syndrom oder der Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar-Syndrom).

1.2 Melanozytäre Nävi und das maligne Melanom

Das maligne Melanom ist ein hochmaligner Tumor, der von kutanen oder extrakutanen Melanozyten ausgeht, und sich in den meisten Fällen an der Haut manifestiert. Es zeigt eine frühe Tendenz zur Metastasierung und ist dadurch häufig mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet. In Bevölkerungen kaukasischen Ursprungs besitzt das maligne Melanom heutzutage eine weltweit zunehmende Inzidenz (Garbe und Blum 2001).

Gutartige melanozytäre Nävi stehen in mehrfacher Hinsicht in einem engen Zusammenhang zum malignen Melanom:

- Maligne Melanome können sich auf dem Boden eines vorbestehenden Nävus entwickeln (sogenannte „Entartung“).
- Die differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen atypischen Nävi und dem Melanom kann problematisch sein, da die bereits erwähnte ABCDE-Regel häufig auf beide zutrifft.
- Gutartige erworbene Nävi und atypische Nävi spielen eine wesentliche Rolle als Risikoindikator für das maligne Melanom.

Nach heutigen Erkenntnissen stellt die Anzahl erworbener NZN den wichtigsten Indikator für das Risiko der Entwicklung eines malignen Melanoms dar (Holman und Armstrong 1984, Holly et al. 1987, Evans et al. 1988, Grob et al. 1990). Dabei nimmt das Risiko mit zunehmender Anzahl der NZN nahezu linear zu. Beispielsweise besitzen Personen mit 50-100 erworbenen Nävi ein 3,7fach erhöhtes relatives Risiko an einem malignen Melanom zu erkranken als Personen mit weniger als 10 NZN. Bei einer Anzahl > 100 Pigmentmalen steigt dieses Risiko auf das 7,6fache (Garbe et al. 1994 a).

Vergleichsweise selten ist der direkte Übergang eines NZN in ein Melanom. Nach einer Datenanalyse des Deutschen Melanomregisters beispielsweise geht nur ein einziges von 3000-5000 Pigmentmalen direkt in ein malignes Melanom über (Garbe 1999). Umgekehrt finden sich 20-30% Anteile erworbener Nävi in histologischen Präparaten maligner Melanome (Sagebiel 1993, Skender-Kalnenas et al. 1995).

Ebenfalls im Mittelpunkt des Interesses im Zusammenhang mit dem malignen Melanom steht der atypische Nävus. 1978 wurde von Clark et al. ein Krankheitsbild beschrieben, bei dem das gehäufte Auftreten von malignen Melanomen mit klinisch auffälligen melanozytären Nävi assoziiert war. Benannt nach den Familiennameninitialen der beiden erstmals untersuchten Verwandten fand dieser melanom-assoziierte Phänotyp damals als „B-K-mole syndrome“ Eingang in die Klinik (Clark et al. 1978). Parallel dazu beschrieben Lynch et al. das „FAMMM-Syndrom“ (familial atypical multiple mole melanome syndrome), das auch als

„Dysplastic nevus syndrome“ oder „Syndrom dysplastischer Nävi“ bezeichnet wird (Lynch et al. 1978). Es hat zur Folge, dass bei familiär gehäuft vorkommenden Melanomen für Verwandte 1. Grades, die dieses Syndrom ausprägen, ein mehr als 100fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung besteht später an einem malignen Melanom zu erkranken. Interessanterweise ist für Angehörige melanombelasteter Familien, welche klinisch nicht gehäuft atypische NZN ausbilden, dieses Risiko nicht erhöht (Levine 1995, Garbe 1999).

Atypische NZN treten nicht nur familiär gehäuft auf, sondern auch ohne erkennbare genetische Vorbelastung in sporadischer Form. Mittlerweile steht das von ihnen ausgehende Melanomrisiko außer Frage (Grob et al. 1990, Halpern et al. 1991, Halpern et al. 1993, Schneider et al. 1994, Kittler et al. 2000, Nijesten et al. 2005, Snoo et al. 2007). Untersuchungen an der deutschen Bevölkerung ergaben einen Anstieg des relativen Risikos an einem malignen Melanom zu erkranken um das 6,1fache ab einem Schwellenwert von fünf atypischen NZN/Individuum (Garbe et al. 1994 a).

Mit welcher Wahrscheinlichkeit das atypische Pigmentmal im Zusammenhang mit dem malignen Melanom nicht nur Risikoindikator ist, sondern auch selbst im Sinne einer stadienhaften Progression zu einem malignen Melanom wird, ist noch nicht abschließend geklärt (Garbe 1999, Rudolph 2002, Roesch et al. 2003, Mones et al. 2003).

1.3 Epidemiologische Einordnung dieser Studie

Vor dem Hintergrund der dargestellten Beziehungen des gutartigen melanozytären Nävus zum malignen Melanom hat die dermatologisch-epidemiologische Wissenschaft in den letzten Jahren große Anstrengungen zur Ermittlung von Faktoren unternommen, welche die Entstehung melanozytärer Neubildungen fördern.

Es zeigte sich, dass bestimmte konstitutive Merkmale zu einer verstärkten Entstehung von NZN prädisponieren. Insbesondere veranlassen ein heller Hauttyp, blondes Haar, eine helle Augenfarbe und zahlreiche Sommersprossen zu einer vergleichsweise starken Nävusentstehung (Green et al. 1989, Sigg und Pelloni 1989, Pope et al. 1992, Carli et al. 2002, Uter et al. 2002, Bauer und Garbe 2003, Synnerstad et al. 2004, Valiukeviciene et al. 2005).

Äußere Einflüsse, die für das Ausmaß der Nävusentstehung verantwortlich sind, betreffen vor allem die UV-Anteile der Sonnenstrahlung. Intensive Sonnenexposition und Sonnenbrände in der Kindheit und im Jugendalter stellen die wichtigsten Umweltfaktoren für die Entstehung von NZN dar (Gallagher et al. 1990 b, Pope et al. 1992, Garbe et al. 1994 b,

Einleitung

Breitbart et al. 1997, Carli et al. 2002, Bauer et al. 2005 c, Valiukeviciene et al. 2005). Einige Studien untersuchten, ob die Verwendung von Sonnenschutzmitteln die Nävusentwicklung wirksam bremsen könnte und kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Gezielt ausgerichtete Interventionsstudien aus Australien und Kanada konnten zwar zum Teil niedrigere Nävuszahlen bei Kindern in den Interventionsgruppen feststellen (Gallagher et al. 2000, Milne et al. 2002, Lee et al. 2005), hingegen fanden sich bei einigen nicht interventionellen Studien Tendenzen zu höheren Nävuszahlen bei Anwendern von Sonnenschutzmitteln im Vergleich zu Nichtanwendern (Luther et al. 1996, Autier et al. 1998).

Auch die Verteilung der Nävi auf der Körperoberfläche war wiederholt Gegenstand von Untersuchungen. Diese betrafen zum einen die Analyse geschlechtsspezifischer Unterschiede in der anatomischen Verteilung, zum anderen die Induktion von NZN an Körperarealen, die einem bestimmten Sonnenexpositionsmuster ausgesetzt waren.

So findet sich beim männlichen Geschlecht eine Konzentration von Pigmentmalen überwiegend am Körperstamm, hingegen sind beim weiblichen Geschlecht die Extremitäten häufiger betroffen (Gallagher et al. 1990 a, Augustsson et al. 1992, Harrison et al. 1999, Whiteman et al. 2003, Synnerstad et al. 2004). Internationale Studien, welche zwischen sonnenexponiert und nicht exponierten Körperarealen unterschieden, fanden höhere Nävuszahlen in den exponierten Bereichen (Augustsson et al. 1990, English und Armstrong 1994, Harrison et al. 1999, Autier et al. 2001). Die weitere Aufteilung der Körperoberfläche in chronisch, intermittiert und selten sonnenexponierte Areale ergab hohe Anzahlen von Nävi für den intermittiert exponierten Bereich (Gallagher et al. 1990 a, Augustsson et al. 1992, Synnerstad et al. 2004).

Ein weiteres Ergebnis epidemiologischer Untersuchungen war der Nachweis einer erblichen Disposition für die Entwicklung melanozytärer Pigmentmale. Anhand von Zwillingsstudien konnten starke Korrelationen von Gesamtnävuszahlen zwischen monozygoten Paaren nachgewiesen werden (Easton et al. 1991, Easton et al. 1992, Bataille et al. 2000, Wachsmuth et al. 2005). Weitere Analysen von Zwillingskollektiven bestätigten zwar die bereits bekannten Einflüsse der Sonnenexposition auf die Nävusentstehung, sprachen jedoch der Genetik die wesentliche Kontrolle für die individuelle Pigmentmalbelastung zu (Duffy et al. 1992, Breitbart et al. 1996, Wachsmuth et al. 2001).

In Hinblick auf atypische NZN wird heute beobachtet, dass ihre Anzahl einen starken Bezug zum Lebensalter hat und außerdem eine starke positive Korrelation zu schweren Sonnenbränden im Zeitraum von der Geburt bis zum 20. Lebensjahr besteht (Garbe et al. 1994 b, Rivers et al. 1995, Breitbart et al. 1997). Allerdings wird die Ansicht der Induktion

atypischer Nävi durch die Sonnenexposition nicht von allen Autoren geteilt (Rampen et al. 1988). Phänotypische Eigenschaften prädisponieren ebenfalls zu der Entwicklung atypischer NZN. Insbesondere gilt dieses für einen sonnenempfindlichen Hauttyp und für Kinder mit blondem Haar (Weinstock et al. 1991, Carli et al. 1998, Garbe et al. 1994 b).

1.3.1 Fragestellungen

In der epidemiologischen Erforschung des NZN bestehen nach wie vor einige Unklarheiten. Ursache ist eine zum Teil widersprüchliche Datenlage, welche sich aus Resultaten zahlreicher Studien unterschiedlichen Stichprobenumfangs, unterschiedlicher Altersgruppen, Studienpopulationen und unterschiedlichen Studienaufbaus ergibt (Green und Swerdlow 1989, Gallagher und McLean 1995, Bauer und Garbe 2003). Die Übertragung der international erlangten Erkenntnisse auf die heimische Bevölkerung ist nicht in jedem Fall uneingeschränkt möglich. Vor dem Hintergrund der altersabhängigen Dynamik des Erwerbs von Pigmentmalen entstanden in den letzten Jahren eine Reihe von Longitudinalstudien mit Fokus auf die Kindheit um die Zunahme von Nävuszahlen unter genauer Verfolgung ihrer Einflüsse studieren zu können.

Diese Arbeit verfolgt das Ziel, anhand eines Kollektivs von Schulkindern im Rahmen einer Longitudinalstudie Erkenntnisse zur Entwicklung von NZN zu gewinnen und im Vergleich mit internationalen Studienergebnissen kritisch zu beleuchten. Diese Erkenntnisse sollen einen Beitrag leisten in der Diskussion über Präventionsstrategien bezüglich der Verhinderung des malignen Melanoms in Deutschland. Vermutlich kann der Inzidenzzunahme des malignen Melanoms langfristig nur durch die Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in präventive Richtlinien begegnet werden.

Diese Arbeit untersucht in diesem Zusammenhang folgende Gesichtspunkte anhand eines Kollektivs von n= 393 Hamburger Schulkindern, deren Erstuntersuchung und Befragung zum Zeitpunkt der Einschulung stattfand und gefolgt wurde von einer Zweituntersuchung und Befragung vier Jahre später in der vierten Klasse:

- Sind bestimmte phänotypische Eigenschaften assoziiert mit der Entwicklung hoher individueller Gesamtnävuszahlen?
- Mit welchen Prävalenzen treten die unterschiedlichen Nävustypen auf?
- Bestehen in den ersten vier Schuljahren Unterschiede für das Risiko atypische Pigmentmale zu bilden und worin sind sie begründet?

Einleitung

- Welches Verteilungsmuster auf der Körperoberfläche weisen Pigmentmale im zehnten Lebensjahr auf?
- Bestehen signifikante Unterschiede in der anatomischen Verteilung zwischen den Geschlechtern?
- Weisen unterschiedlich der Sonne ausgesetzte Körperstellen unterschiedlich hohe Nävusdichten auf?
- Bietet die Verwendung von Sonnenschutzmitteln Schutz vor der Entstehung von NZN?
- Fördern Sonnenbrände die Entwicklung von Nävi?
- Wie wirken sich Unterschiede im Urlaubs- und Freizeitverhalten auf die Pigmentmalentstehung aus?
- Wie stellen sich Faktoren für das Wachstum individueller Nävi dar?

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Grundlage dieser Arbeit sind Daten der Hamburger Schulkinderstudie zur Entwicklung der Prävalenz melanozytärer Nävi. Im Rahmen dieser Studie wurden Daten von Kindern des Geburtsjahrgangs 1987 zu zwei verschiedenen Zeitpunkten erhoben: Zunächst bei einer Erstuntersuchung zum Zeitpunkt der Einschulung 1993 und im Folgenden bei einer Zweituntersuchung im Jahre 1997 (Dulon et al. 2002).

Die Erstuntersuchungen der Kinder fanden an sieben verschiedenen Schularztstellen in der Stadt Hamburg statt und erfassten über 90% aller Schulanfänger. Auf diese Weise wurden Daten von insgesamt $n = 11.478$ Schulanfängern gewonnen. In die Studie eingeschlossen wurden nur Kinder kaukasischen Ursprungs unter der Voraussetzung des elterlichen Einverständnisses zur Erhebung und Weiterverarbeitung der Daten ihrer Kinder.

Aus der Querschnittskohorte der $n = 11.478$ Schulanfänger des Einschulungsjahrgangs 1993 sollten die Daten von $n = 600$ Kindern 1997 im Sinne einer Longitudinalstudie erneut erhoben werden. Von diesen erneut untersuchten Kindern standen für diese Arbeit die Daten von insgesamt $n = 393$ Kindern zur Verfügung. Als Gründe für die Reduktion des Untersuchungskollektivs sind Verluste von Dokumentations- und/oder Fragebögen oder deren Unvollständigkeit anzuführen. Insbesondere das Fehlen individueller Identifikationsnummern auf den Untersuchungsbögen ließ keine Verknüpfung der Untersuchungsdaten der beiden Untersuchungszeitpunkte zu und führte so konsequenterweise zum Datenverlust.

Das in dieser Arbeit abschließend verwendete Longitudinalkollektiv von $n = 393$ Kindern besteht aus $n = 201$ (51,1%) Jungen und $n = 192$ (48,9%) Mädchen.

2.2 Datenerhebung

Die Daten wurden zu beiden Untersuchungszeitpunkten auf dreifache Art und Weise erhoben: Durch eine ärztliche dermatologische Untersuchung der Kinder, durch ein Interview des Arztes mit den Eltern des Kindes und durch einen an die Eltern gerichteten detaillierten Fragebogen.

Die körperlichen Untersuchungen der Kinder wurden 1993 in die obligatorische Einschulungsuntersuchungen integriert und 1997 im Rahmen einer routinemäßigen schulärztlichen Untersuchung wiederholt. Insgesamt $n = 46$ Ärzte beteiligten sich an diesen Untersuchungen. Sie waren zuvor von zwei erfahrenen Dermatologen auf diese Aufgabe

vorbereitet und unter standardisiertem Vorgehen in dermatologischen Untersuchungstechniken geschult worden. Abschließend waren ihre erlernten dermatologischen Beurteilungsfähigkeiten anhand von Freiwilligen validiert worden.

2.2.1 Dermatologische Untersuchung und Dokumentation

Von allen beteiligten Kindern wurden Körpergröße und -gewicht registriert. Für die dermatologische Begutachtung wurden sie an ihrer gesamten Körperoberfläche untersucht. Die Haut wurde dazu aus einem Abstand von ca. 30 cm bei normalen Raumlichtbedingungen betrachtet und alle melanozytären Hautveränderungen ab einer Größe von 1 mm dokumentiert. Jeder Nävus wurde morphologisch beurteilt und mit kodierten Abkürzungen bezüglich seiner Farbe und seines Profils versehen (Tabelle 1). Für alle NZN mit einem Durchmesser ≥ 3 mm wurden zusätzliche Angaben verlangt. Dazu gehörte die genaue Größenangabe seines größten Durchmessers und die Beurteilung, ob der jeweilige Nävus Unregelmäßigkeiten in seiner Pigmentierung zeigte und ob er eine unregelmäßige Randbegrenzung aufwies.

Morphologie des Nävus	kodierte Abkürzung
Farbe	
Hell/beinahe hautfarben	h
Braun	b
Schwarz	s
Profil	
Flach, im Hautniveau	f
Über das Hautniveau erhaben	e
Atypie	
Unregelmäßige Begrenzung	ub
Unregelmäßige Pigmentierung	up

Tabelle 1: Auf den Dokumentationsbögen verwendete Abkürzungscodes zur genaueren morphologischen Beschreibung der einzelnen Nävi.

Bei Vorliegen der drei folgenden Kriterien wurde ein Nävus als atypisch klassifiziert:

- unregelmäßige Abgrenzung
- unregelmäßige Pigmentierung
- Durchmesser ≥ 5 mm.

Material und Methoden

Angeborene Nävi wurden als solche im Dokumentationsbogen mit einem 'a' gekennzeichnet und unter Angabe ihres größten Durchmessers [mm] und unter Kodierung ihrer Morphologie dokumentiert. Halo-Nävi und Café-au-lait-Flecken wurden ohne nähere Beschreibung ihres Aussehens erfasst. Sommersprossen galt es von anderen Pigmentmalen zu unterscheiden und ebenfalls zu registrieren.

Zur Dokumentation der genauen Lokalisation der Pigmentmale und Eintragung der zugehörigen Morphologiecodes bedienten sich die Untersucher eines Untersuchungsbogens mit einem Figureschema (Abbildung 1). Sommersprossen wurden zur Wahrung der Übersicht nicht in diesem Schema, sondern auf dem Fragebogen dokumentiert.

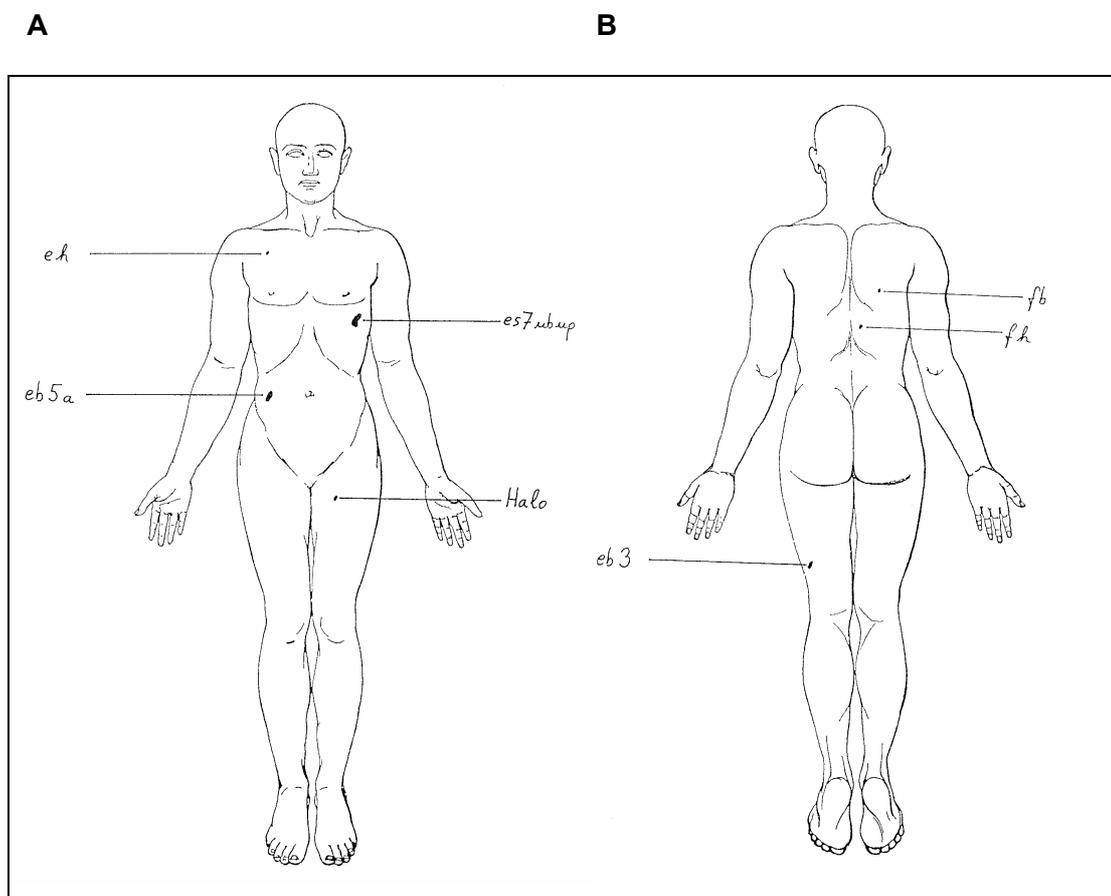


Abbildung 1: Auf den Untersuchungsbögen verwendetes Körperschema mit exemplarischen Eintragungen. Jeder eingezeichnete Nävus wurde mit einer kodierten Charakterisierung und, ab einem Durchmesser ≥ 3 mm, mit einer genauen Größenangabe [mm] versehen. Ansicht von vorne (A) und von hinten (B).

Die Untersuchungsbögen fanden sowohl in den Erstuntersuchungen als auch in den Folgeuntersuchungen in unveränderter Form Verwendung.

2.2.2 Standardisierte Fragebögen

Standardisierte Fragebögen als weitere Quelle der Datenerhebung wurden parallel zu der dermatologischen Untersuchung sowohl in der Erstuntersuchung als auch in der Nachuntersuchung in inhaltlich gleicher Form verwendet.

Sie enthielten zum einen Fragen, die eigenständig von den Eltern zu beantworten waren und zum anderen solche, die den Eltern in einem Interview bei der Vorstellung des Kindes vom Arzt gestellt wurden. Detaillierte Ausführungen der Fragebögen finden sich im Anhang dieser Arbeit (Kapitel 7).

Die Beurteilung der jeweiligen Hauttypen durch den Arzt erfolgte anhand der Fitzpatrick-Klassifikation, welche vier verschiedene Hauttypen unterscheidet (Fitzpatrick 1988). Diese ergeben sich aus den unterschiedlichen Neigungen Sonnenbrände zu entwickeln und der Fähigkeit Sonnenbräune zu erwerben, wenn sich Individuen erstmals im Jahr ungeschützt der Sonne aussetzen (Tabelle 2).

Hauttyp nach Fitzpatrick	Pigmenteigenschaften der Haut
Hauttyp I	fast immer Sonnenbrand, nie Bräunung
Hauttyp II	meistens Sonnenbrand, schwache Bräunung
Hauttyp III	seltener Sonnenbrand, meistens Bräunung
Hauttyp IV	fast nie Sonnenbrand, rasche Bräunung

Tabelle 2: Auflistung der Hauttypen nach der Fitzpatrick-Klassifikation, die auf den unterschiedlichen Pigmenteigenschaften der Haut und ihren Reaktionen auf Sonnenexposition beruhen.

2.3 Erfassung und Aufbereitung der Daten

Alle Informationen der Untersuchungsbögen und der Fragebögen standen nach ihrer Übertragung in standardisierte elektronische Dateien der statistischen Auswertung zur Verfügung. Die Daten aus den Voruntersuchungen und den Nachuntersuchungen ließen sich unter Zuhilfenahme der individuellen Identifikationsnummern der Kinder zur weiteren Analyse zusammenfügen. Dieser essentielle Arbeitsschritt verdeutlicht die Notwendigkeit vollständiger Identifikationsnummern aus beiden Untersuchungen und den unvermeidbaren Verlust der Daten von denjenigen Studienteilnehmern mit unvollständigen Identifikationsnummern.

Ein besonderes Problem stellten die genauen Untersuchungen der Entwicklung einzelner NZN über den Zeitraum von der Erst- bis zur Zweituntersuchung dar. Durch zahlreiche Nävi gleicher Größe und Aussehens sowohl bei der Erst- als auch bei der Zweituntersuchung war die exakte Zuordnung eines Nävus aus der Erstuntersuchung zu seinem entsprechenden Gegenstück in der Nachuntersuchung nur durch Einsicht beider dermatologischer Untersuchungsbögen möglich. Auf diese Weise wurden in die parallel existierenden Datensätze Verknüpfungen eingearbeitet und dadurch die Analyse einzelner NZN in ihrem Verlauf ermöglicht.

2.3.1 Phänotypische Charakteristika

Die ermittelten phänotypischen Charakteristika wurden in der statistischen Auswertung zum Teil in der ursprünglich erhobenen Form berücksichtigt, zum Teil auch zu neuen Kategorien rekombiniert. So wurden in der Analyse für das Risiko der Anzahl ≥ 1 atypische NZN zugunsten ausreichend großer Gruppenstärken die Hauttypen zu einer sonnenempfindlichen Hauttypkategorie mit den Hauttypen I+II und einer sonnenunempfindlicheren Kategorie, in der die Hauttypen III+IV zusammengefasst wurden, rekombiniert. Ebenso wurden zwei Kategorien für die Sommersprossen gebildet: „keine und wenige“ und „viele/dichtstehend“.

2.3.2 Beeinflussende Umweltfaktoren durch Sonnenexposition

2.3.2.1 Sonnenbrände

Für die statistische Analyse wurden zwei Kategorien von Sonnenbränden gebildet. Kategorie „0-1“ umfasst Kinder, die niemals oder höchstens einmal einen leichten Sonnenbrand erlitten hatten. Die Kategorie „2+“ besteht aus Kindern, die mindestens zwei leichte oder mindestens einen schweren Sonnenbrand zu verzeichnen hatten. Die Ausdehnungen und Lokalisationen der Sonnenbrände fanden in den Analysen keine Berücksichtigung.

2.3.2.2 Verwendung von Sonnenschutzmitteln

Bei den Angaben zu den Anwendungsgewohnheiten von Sonnenschutzmitteln wurden die Antwortmöglichkeiten „nie“ und „gelegentlich“ zusammengefasst, die weiteren Antworten wurden in ihrer ursprünglich evaluierten Form ausgewertet. Zur separaten Analyse der Effizienz von Sonnenschutzmitteln in der Kombination von Anwendungsgewohnheiten und verwendeter Lichtschutzfaktoren wurde ein Score errechnet. Dieser ergibt sich aus der

Summation von Punktwerten, welche für die Angaben bezüglich der unterschiedlichen Anwendungsgewohnheiten und den verwendeten Lichtschutzfaktoren zu jeweils beiden Untersuchungszeitpunkten vergeben wurden. Im Einzelnen wurden für die Angaben über das Anwendungsverhalten willkürlich gewählte Punktwerte von 0-2 für die Antworten „nie/gelegentlich“, „regelmäßig im Urlaub“ bzw. „regelmäßig auch bei Sonnenschein in Hamburg“ vergeben. Die Kategorien der Lichtschutzfaktoren (LSF) erhielten Punkte von 0 für „LSF 2-4“, 1 für „LSF 5-10“ und 2 für „LSF >10“ für die Angaben bei der Eingangsuntersuchung und 0 für „LSF 2-10“, 1 für „LSF 10-19“ und 2 für „LSF \geq 20“ bei der Nachuntersuchung. Die Angaben von Individuen mit unklarem Lichtschutzfaktor wurden zu beiden Zeiten mit dem mittleren Punktwert 1 bewertet. Die so ermittelten Lichtschutzmittel-Scores reichten von 0 (nie/gelegentlich Anwendung von Sonnenschutzmittel und Verwendung von niedrigen Lichtschutzfaktoren zu jeder Zeit) bis zum Höchstwert von 8 (zu jeder Zeit regelmäßige Anwendung von Sonnenschutzmittel sowohl im Urlaub als auch zu Hause und immer Verwendung von hohen Lichtschutzfaktoren).

2.3.2.3 Badeurlaube im Süden

Angaben zu den Urlauben geschahen als Freitextangaben unter Angabe der Urlaubsregion und der Art des Urlaubes. Als „Badeurlaube im Süden“ wurden Urlaubsaufenthalte unterhalb des 48. Breitengrads nördlicher Breite mit Strand-/Badeaktivitäten gewertet. Die Anzahl der Badeurlaube wurde für die Analysen kategorisiert in „0“ (keinerlei derartige Urlaube), „1“ (ein Urlaub), „2+“ (zwei und mehr Urlaube), bzw. in „2“ und „3+“ (zwei Urlaube, bzw. drei und mehr Urlaube).

2.3.2.4 Freizeitaktivitäten im Freien

Die Aktivität der Kinder im Freien wurde als „gering“ klassifiziert bei solchen Kindern, für die „kaum oder nie“ oder „spielt mehr drinnen als draußen“ angegeben wurde, als „moderat“ bei der Antwortmöglichkeit „spielt mehr draußen als drinnen“ und als „hoch“ bei der Antwort „draußen, wann immer das Wetter es zulässt“.

2.3.3 Berechnungen der Körperoberflächen

Die Berechnung der Körperoberflächen erfolgte anhand der Körpergrößen und -gewichte unter Anwendung der Mosteller-Formel (Mosteller 1987):

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = \sqrt{(\text{Größe[cm]} \times \text{Gewicht[kg]}) / 3600}$$

Die Berechnung von Teilkörperoberflächen erfolgte unter Zuhilfenahme der Vorgabe prozentualer Körperoberflächenanteile (Lund und Browder 1944), welche in der folgenden Tabelle 3 dargestellt sind.

	Anteil an der Gesamtkörperoberfläche (%)	
	Alter 5-9 Jahre	Alter 10-14 Jahre
Körperareal		
Kopf	13	11
Hals	2	2
Vordere Stammseite	13	13
Hintere Stammseite	13	13
Gesäß	5	5
Genital	1	1
Oberarm	4	4
Unterarm	3	3
Hand	2,5	2,5
Oberschenkel	8	8,5
Unterschenkel	5,5	6
Fuß	3,5	3,5

Tabelle 3: Prozentuale Anteile verschiedener Körperareale an der Gesamtkörperoberfläche im Alter zwischen 5-9 Jahren und zwischen 10-14 Jahren nach Lund und Browder. Körperareale paariger Gliedmaße sind einfach aufgeführt.

2.3.4 Unterteilung der Körperoberfläche und Berechnungen relativer Nävusdichten

Zur Erfassung der Lokalisation jedes Nävus wurde die Körperoberfläche zunächst schematisch in Lokalisationsbereiche unterteilt und anschließend bestimmte Bereiche nach

anatomischen Gesichtspunkten zu Regionen zusammengefasst (Tabelle 4). Es wurden nur erworbene und atypische NZN für die Analyse berücksichtigt.

Lokalisationsbereich auf Dokumentationsbogen	Anatomische Region	Anteil an Gesamtkörperoberfläche (%)	
		6. Lebensjahr	10. Lebensjahr
Behaarter Kopf, Gesicht, Ohren, Hals vorne, Nacken	Kopf/Hals	15	13
Brustkorb, Bauch, Schultern, Rücken, Gesäß, Genitalregion	Stamm	32	32
Medialer und lateraler Oberarm, medialer und lateraler Unterarm, Handrücken und -fläche	obere Extremitäten	19	19
Oberschenkelvorderseite und -rückseite, Unterschenkelvorderseite und -rückseite, Fußrücken, Fußsohle.	untere Extremitäten	34	36
Gesamt		100	100

Tabelle 4: Zusammensetzung anatomischer Regionen aus den Lokalisationsbereichen der Dokumentationsbögen und Auflistung der prozentualen Anteile dieser Regionen an der Gesamtkörperoberfläche im Lebensalter von sechs und zehn Jahren.

Weiterhin wurden die in Tabelle 5 dargestellten Zuweisungen von Körperbereichen im 10. Lebensjahr bezüglich ihrer Exposition gegenüber der Sonne vorgenommen.

Körperbereiche	Art der Sonnenexposition	% Körperoberfläche 10. Lebensjahr
Gesicht, Ohren, Handrücken	chronisch	9
laterale Oberarme, Brustkorb, Bauch, Schultern, Rücken	intermittiert	30
Gesäß, Genitale, mediale Oberarme	selten	10

Tabelle 5: Zuordnung von Bereichen der Körperoberfläche nach ihrer Exponiertheit gegenüber der Sonne und Auflistung des prozentualen Anteils dieser Regionen an der Gesamtkörperoberfläche im Alter von zehn Jahren.

Chronisch exponierte Areale sind nahezu das ganze Jahr über der Sonne ausgesetzt. Intermittiert belastete Körperstellen werden nur temporär hohen Dosen von Sonnenstrahlung ausgesetzt beim nahezu oder völlig unbedeckten Aufenthalt in der Sonne am Strand oder im Schwimmbad. Körperstellen, die auch unter diesen Umständen keine Sonnenstrahlung erhalten, gelten als selten exponiert.

Die Berechnungen der relativen Nävusdichten (RND) der drei definierten Körperregionen geschahen durch Anwendung folgender Rechenformel:

$$\text{RND der Körperregion} = \frac{n \text{ Nävi der Körperregion} \times n \text{ Nävi des gesamten Integuments}}{\% \text{ Anteil der Körperregion an der Gesamtkörperoberfläche}}$$

Die Verwendung der RND bot den Vorteil der Unabhängigkeit von Körpergrößen und Körpergewichten. Auf diese Weise konnten auch Kinder ohne diesbezügliche Angaben in die Analyse eingeschlossen werden.

Für die drei jeweiligen Regionen wurden bei jedem Kind die relativen Nävusdichten berechnet und anschließend ein Mittelwert gebildet. Es wurde dabei aufgrund einer symmetrischen Verteilung der Werte auf das arithmetische Mittel zurückgegriffen. Bei gleichmäßiger Verteilung aller NZN auf dem Integument ergäben sich für die betrachteten Körperregionen identische RND-Werte. Bei einer inhomogenen Distribution ließen sich für die jeweiligen Regionen höhere, bzw. niedrigere Werte ermitteln.

2.3.5 Berechnungen des Wachstums der Nävi und der Körperoberfläche

Zur Ermittlung des Nävuswachstums wurden zunächst die vermessenen Durchmesser [mm] in Annäherung an einen Kreis nach folgender Formel in eine Fläche umgerechnet:

$$\text{Fläche [mm}^2\text{]} = 2\pi r^2 \quad (r = d/2 \text{ in mm})$$

Für das Wachstum wurde dann ein Faktor aus der Nävusanfangs- und -endgröße berechnet:

$$\text{Wachstumsfaktor NZN} = \frac{\text{Endgröße [mm}^2\text{]}}{\text{Anfangsgröße [mm}^2\text{]}}$$

Für alle NZN, die bei der Erstuntersuchung gesichtet wurden, aber < 3 mm im Durchmesser waren, wurde konservativ ein Durchmesser von 2,9 mm als Anfangsgröße angenommen.

Während der kindlichen Entwicklung vergrößert sich die Körperoberfläche in seiner Gesamtheit nicht gleichmäßig, sondern die Oberflächen einzelner Körperareale nehmen zu unterschiedlichen Lebenszeitpunkten im Verhältnis zur Gesamtkörperoberfläche unterschiedliche Anteile ein. Es wurden zur Berechnung des Wachstums von Teilkörperoberflächen zunächst die Gesamtkörperoberflächen jedes Kindes zu beiden Untersuchungszeitpunkten unter Zuhilfenahme der Körpergrößen und -gewichte und der Mosteller-Formel (Mosteller 1987) berechnet, anschließend die entsprechenden Körperoberflächenanteile zu beiden Untersuchungszeitpunkten nach den Vorgaben von Lund und Browder (Lund und Browder 1944) ermittelt und durcheinander dividiert:

$$\text{Wachstumsfaktor Körperareal} = \frac{\text{Fläche des Areals bei Nachuntersuchung [m}^2\text{]}}{\text{Fläche des Areals bei Folgeuntersuchung [m}^2\text{]}}$$

Schließlich wurde der Wachstumsfaktor des Körperareals durch den Wachstumsfaktor des Nävus, der sich in dem Areal befand, dividiert und auf diese Weise ein relativer Nävuswachstumsfaktor ermittelt:

$$\text{relativer Wachstumsfaktor NZN} = \frac{\text{Wachstumsfaktor des Körperareals}}{\text{Wachstumsfaktor des NZN}}$$

Ein relativer Wachstumsfaktor NZN= 1,0 entspricht einer gleich starken Vergrößerung des NZN im Vergleich zur Vergrößerung des Körperareals. Werte < 1,0 oder >1,0 entsprechen einem geringeren, bzw. höheren Wachstum.

2.4 Statistische Analyse

Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Softwarepaket SPSS V9.0 für Windows (SPSS, München) durchgeführt.

Die Darstellung kategorisierter Merkmale in der beschreibenden Statistik geschah unter Angabe von absoluten Zahlen und Prozentsätzen. Unterschiede in den Häufigkeiten phänotypischer Merkmale wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests auf Signifikanzen geprüft. Dafür wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\leq 5\%$ festgelegt.

Die Verteilung der individuellen Gesamtnävuszahlen bei der Eingangsuntersuchung war linkslastig und für die Analyse der Assoziation mit Geschlecht und phänotypischen Charakteristika wurde das geometrische Mittel mit den 95%-Vertrauensbereichen herangezogen.

Als Zielvariable für den Pigmentmalerwerb innerhalb des Studienzeitraums galt die individuelle Gesamtnävuszahldifferenz zwischen der Eingangs- und der Nachuntersuchung. Die Gesamtheit der Differenzen war symmetrisch verteilt. Die Zunahmen der Gesamtnävuszahlen und ihre Assoziation mit den verschiedenen Variablen wurden anhand von odds ratios und 95%-Vertrauensbereichen analysiert. Der mediane Nävuszuwachs des gesamten Kollektivs betrug $n = 15$ NZN und odds ratios für die Gesamtnävuszahlnahmen wurden berechnet für den Erwerb von ≥ 15 NZN. Zusätzlich zu der univariaten Analyse wurde eine multivariate Analyse mittels multipler logistischer Regression durchgeführt. Es wurde hierbei adjustiert nach Geschlecht, Hauttyp, Haarfarbe, Augenfarbe, Sommersprossendichte, Gesamtnävuszahl bei Erstuntersuchung und Sonnenexpositionsvariablen (Sonnenbrände vor der Einschulung, Sonnenbrände in den ersten vier Schuljahren, Verwendung von Lichtschutzmitteln, Lichtschutzfaktoren, Badeurlaube im Süden und Freizeitaktivität im Freien).

Die Analyse der Assoziation von den unterschiedlichen Variablen mit der Prävalenz atypischer NZN zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung geschah anhand der Berechnung von odds ratios für eine Anzahl ≥ 1 atypischer NZN und 95%-Vertrauensbereichen. Der univariaten Analyse schloss sich eine multivariate Analyse mittels multipler logistischer Regression an. Es wurde hierbei adjustiert nach Geschlecht, Hauttyp, Haarfarbe, Augenfarbe, Sommersprossendichte und Sonnenexpositionsvariablen (Sonnenbrände vor der Einschulung, Sonnenbrände in den ersten vier Schuljahren, Verwendung von Lichtschutzmitteln, Lichtschutzfaktoren, Badeurlaube im Süden und Freizeitaktivität im Freien).

Unterschiede in den mittleren relativen Nävusdichten verschiedener anatomischer Körperregionen zwischen den Geschlechtern wurden mittels zweiseitigem t-Test nach *Student* auf Signifikanzen getestet. Dieser Test fand ebenfalls Verwendung bei der Ermittlung signifikanter Unterschiede zwischen den mittleren relativen Nävusdichten bei den unterschiedlich sonnenexponierten Körperarealen. Dieses geschah für jedes Geschlecht separat durch Testung der chronisch und intermittiert exponierten Körperbereiche auf Signifikanz gegenüber den selten exponierten Körperstellen. Für die Betrachtungen der Signifikanzen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\leq 5\%$ festgelegt.

Die Wachstumsfaktoren der unterschiedlichen Körperregionen waren linkslastig verteilt und wurden in geometrischen Mittelwerten angegeben.

Die relativen Nävuswachstumsfaktoren waren linkslastig verteilt und wurden in geometrischen Mittelwerten angegeben. Zur Überprüfung signifikanter Unterschiede wurden die dazugehörigen 95%-Vertrauensbereiche ermittelt.

3 Ergebnisse

3.1 Verteilung phänotypischer Charakteristika im Kollektiv

Die Auswertungen der zu Studienbeginn ausgefüllten Fragebögen ergaben für die Kinder die in Tabelle 6 dargestellten Verteilungen der phänotypischen Eigenschaften.

	Jungen n= 201 (%)	Mädchen n= 192 (%)	p-Wert
Hauttyp			
I	5 (2,5)	6 (3,1)	
II	69 (34,3)	84 (43,8)	
III	99 (49,3)	74 (38,5)	
IV	19 (9,5)	18 (9,4)	
k.A.	9 (4,5)	10 (5,2)	0,28
Haarfarbe			
Rot	7 (3,5)	7 (3,6)	
Hellblond	79 (39,3)	65 (33,9)	
Dunkelblond	107 (53,2)	112 (58,3)	
Braun/Schwarz	8 (4,0)	8 (4,2)	0,74
Augenfarbe			
Blau	82 (40,8)	90 (46,9)	
Gemischt	68 (33,8)	58 (30,2)	
Braun	50 (24,9)	43 (22,4)	
k.A.	1 (0,5)	1 (0,5)	0,69
Sommersprossen			
Keine	127 (63,2)	139 (72,4)	
Wenige	44 (21,9)	28 (14,6)	
Viele/Dichtstehen	10 (5,0)	10 (5,2)	
d			
k.A.	20 (10,0)	15 (7,8)	0,13

Tabelle 6: Übersicht über die Verteilung phänotypischer Charakteristika im Gesamtkollektiv nach Geschlecht getrennt bei Studienbeginn. k.A.: Keine Angabe. Hauttyp nach Fitzpatrick-Klassifikation.

Bezüglich der Häufigkeiten der unterschiedlichen Hauttypen präsentierten die Jungen am häufigsten Hauttyp III (n= 99, 49,3%) und die Mädchen Hauttyp II (n= 84, 43,8%). Bei beiden

Ergebnisse

Geschlechtern kam der Hauttyp I am seltensten vor (Jungen n= 5, 2,5%, Mädchen n= 6, 3,1%).

Sowohl eine rote Haarfarbe als auch dunkle Haare (braun/schwarz) ließen sich nur selten vorfinden (Jungen n= 7, 3,5%, Mädchen n= 7, 3,6%, bzw. Jungen n= 8, 4,0%, Mädchen n= 8, 4,2%) Bei beiden Geschlechtern war dunkelblondes Haar am absolut häufigsten vertreten (Jungen n= 107, 53,2%, Mädchen n= 112, 58,3%).

Die Augenfarbe `blau´ war die relativ häufigste sowohl bei den Jungen (n= 82, 40,8%) als auch bei den Mädchen (n= 90, 46,9%). Etwa nur halb so häufig fand sich eine braune Augenfarbe (Jungen n= 50, 24,9%, Mädchen n= 43, 22,4%).

Bei beiden Geschlechtern fanden sich in der absoluten Mehrheit der Fälle keine Sommersprossen (Jungen n= 127, 63,2%, Mädchen n= 139, 72,4%). Ließen sich wenige Sommersprossen feststellen, so fanden sie sich bei den Jungen zu 21,9% und bei den Mädchen zu 14,6%. Viele, dichtstehende Epheliden fanden sich bei nur n= 10 Jungen (5,0%) und n= 10 Mädchen (5,2%).

Zwischen den Geschlechtern fanden sich insgesamt in der Verteilung phänotypischer Eigenschaften keine signifikanten Unterschiede.

3.2 Häufigkeitsverteilungen der Gesamtnävuszahlen

Für die Häufigkeitsverteilungen der Gesamtnävuszahlen der n= 393 Kinder zu beiden Untersuchungszeitpunkten waren nur erworbene und atypische Nävi Gegenstand der Betrachtung (Abbildung 2).

Zum Zeitpunkt der Einschulung umfasste die Spannweite der Gesamtnävuszahl/Individuum 0 bis 69 Pigmentmale und lag insgesamt im Median bei 12,0 (Jungen 13,0, Mädchen 11,0). Die größte Gruppe bildeten n=106 Kinder (27%), bei denen sich durchschnittlich 10-14 NZN pro Kind fanden. Bei n= 8 Kindern (2%) fanden sich weniger als 5 NZN.

Bei der Nachuntersuchung fanden sich im Median n= 27,0 NZN (Jungen 28,0, Mädchen 24,5). Nur ein einziges Kind wies weniger als 5 NZN auf. Insgesamt war 1997 die Häufigkeit der NZN breiter verteilt als vier Jahre zuvor. Es zeigten sich vier etwa gleich große Gruppen, die zusammengenommen n=196 Kinder (49,9%) in sich vereinten, und Gesamtnävuszahlen zwischen 4 und 34/Individuum aufwiesen. Es fanden sich im Gegensatz zur Voruntersuchung kleine Gruppen mit sehr großen Nävuszahlen und n= 6 Kinder (1,3%) besaßen 100 und mehr Nävi. Das Maximum lag in einem weiblichen Einzelfall bei n= 143 NZN.

Ergebnisse

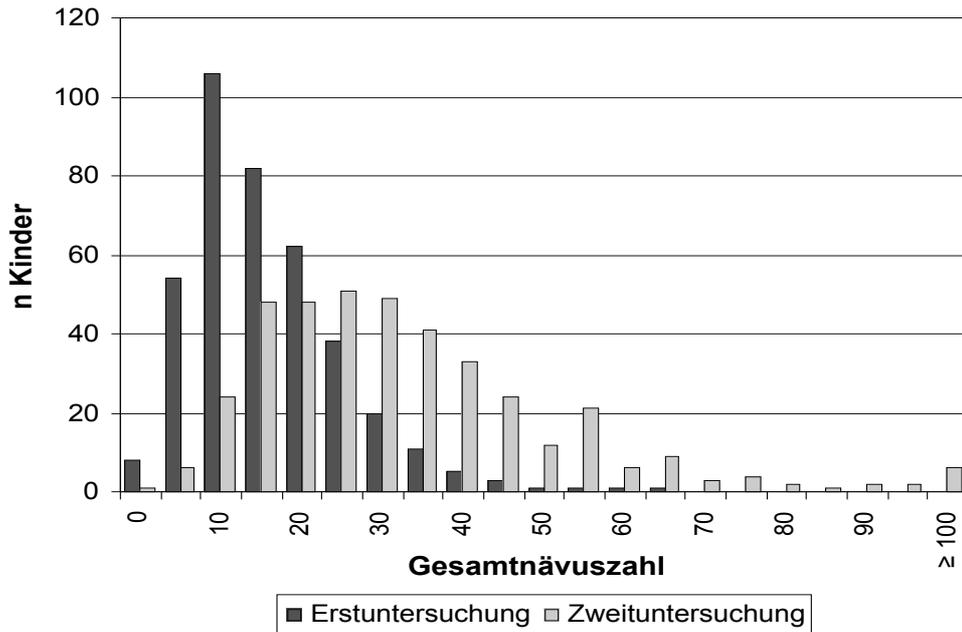


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Gesamtnävuszahlen (erworbene und atypische Nävi) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (1993) und der Zweituntersuchung (1997) bei n=393 Kindern.

3.3 Nävusprävalenzen

Von n= 393 Kindern des betrachteten Kollektivs wiesen n= 20 Kinder (5,1%) mindestens einen angeborenen Nävus auf. Ein Kind präsentierte zwei angeborene Nävi.

Zum Zeitpunkt der Einschulung besaßen n= 6 Kinder mindestens einen atypischen NZN, welches einer Prävalenz von 1,5% entspricht. Ein Mädchen präsentierte zu diesem Zeitpunkt zwei atypische NZN. In der vierten Klasse besaßen n= 39 Kinder mindestens einen atypischen NZN (Prävalenz 9,9%). Wie auch bei der Einschulung betrug in der vierten Klasse die individuelle Höchstzahl atypischer Nävi n= 2. Dieses traf auf vier Jungen und fünf Mädchen zu.

Halo-Nävi konnten bei der Einschulung bei keinem Kind entdeckt werden. In der Folgeuntersuchung hingegen fanden sich diese bei neun Kindern (Prävalenz 2,3%).

3.4 Gesamtnävuszahlen bei Einschulung und Assoziation mit Geschlecht und phänotypischen Charakteristika

Eine Übersicht über die durchschnittlichen Gesamtnävuszahlen zum Zeitpunkt der Einschulung und ihre Assoziationen mit dem Geschlecht und unterschiedlichen phänotypischen Charakteristika ist in Tabelle 7 dargestellt.

Ergebnisse

Jungen wiesen bei der Einschulung tendenziell mehr NZN auf als Mädchen (Jungen 11,5 NZN; 95%-VB 10,4-12,8). Kinder des Hauttyps I präsentierten im Vergleich zu den anderen Hauttypen tendenziell die meisten Nävi (14,0 NZN; 95%-VB 9,0-21,6). Die eher sonnenunempfindlichen Hauttypkategorien III und IV waren im Vergleich dazu mit einer geringeren Gesamtävuszahl assoziiert. Die tendenziell geringsten NZN fanden sich bei Kindern des Hauttyp II (9,6 NZN; 95%-VB 8,3-11,1).

	n	Mittlere Gesamtävuszahl (95%-VB)
Geschlecht		
Jungen	201	11,5 (10,4-12,8)
Mädchen	192	10,7 (9,5-12,0)
Hauttyp		
I	11	14,0 (9,0-21,6)
II	153	9,6 (8,3-11,1)
III	173	12,1 (11,0-13,4)
IV	37	12,5 (10,4-15,0)
Haarfarbe		
Rot	14	7,3 (3,8-13,3)
Hellblond	144	11,1 (9,8-12,5)
Dunkelblond	219	11,4 (10,3-12,7)
Braun/Schwarz	16	10,8 (7,6-15,3)
Augenfarbe		
Blau	172	12,0 (10,7-13,4)
Gemischt	126	9,9 (8,6-11,4)
Braun	93	11,0 (9,3-13,1)
Sommersprossen		
Keine	266	10,3 (9,4-11,4)
Wenige	72	15,1 (13,0-17,6)
Viele/Dichtstehen	20	12,1 (7,5-19,2)
d		

Tabelle 7: Geometrische Mittelwerte der Gesamtävuszahlen in Assoziation mit Geschlecht und phänotypischen Charakteristika der Kinder bei der Einschulung. Hauttypen nach Fitzpatrick-Klassifikation, 95%-VB: 95%-Vertrauensbereich. Fehlende Angaben: Hauttyp n= 19, Augenfarbe n= 2, Sommersprossen n= 35.

Ein nicht signifikanter Trend zu einer höheren Anzahl von NZN bei Kindern mit helleren phänotypischen Eigenschaften zeigte sich bezüglich der Haarfarbe und Augenfarbe. Hell- und dunkelblonde Kinder präsentierten im Verhältnis die meisten NZN (hellblond 11,1 NZN;

Ergebnisse

95%-VB 9,8-12,5, dunkelblond 11,4 NZN; 95%-VB 10,3-12,7) Tendenziell geringere Gesamtnävuszahlen ergab die Analyse für die n= 14 Kinder mit rotem Haar im Vergleich zu allen anderen Haarfarben (7,3 NZN; 95%-VB 3,8-13,3). Die Augenfarbe blau prädestinierte zu einer hohen Anzahl von Nävi (12,0 NZN; 95%-VB 10,7-13,4). Die Analyse der Epheliden ergab eine signifikant höhere Gesamtzahl von NZN für Kinder mit wenigen Sommersprossen im Vergleich zu Kindern ohne Sommersprossen (15,1 NZN; 95%-VB 13,0-17,6, bzw. 10,3 NZN; 95%-VB 9,4-11,4).

3.5 Analyse beeinflussender Faktoren auf die Entwicklung von Nävi im

Verlauf

3.5.1 Zunahme der Gesamtnävuszahlen und Assoziation mit Geschlecht und phänotypischen Charakteristika

Im Folgenden wird die Zunahme der Gesamtnävuszahlen über den Zeitraum der ersten vier Schuljahre auf Grundlage des bereits dargestellten Zusammenhanges zwischen Nävuszahlen, Geschlecht und phänotypischen Charakteristika dargestellt (Tabelle 8).

Mädchen erwarben im Vergleich zu den Jungen weniger NZN. Dieses Ergebnis war knapp nicht signifikant (Mädchen odds ratio 0,70; 95%-VB 0,47-1,04).

Der Erwerb von NZN fiel bei Kindern des Hauttyps I am stärksten aus, ohne jedoch signifikantes Niveau zu erreichen (odds ratio 3,17; 95%-VB 0,81-12,37). Weniger sonnenempfindliche Hauttypen waren mit einem geringerem Nävuszuwachs assoziiert. Am geringsten war der Zuwachs bei den Kindern des Hauttyps III.

Kinder mit dunkelblondem Haar erwarben tendenziell mehr NZN im Vergleich zu Kindern mit einer dunkleren oder rötlichen Haarfarbe (Haarfarbe dunkelblond odds ratio 1,20; 95%-VB 0,77-1,80). Am geringsten viel der Nävuszuwachs bei Kindern mit rotem Haar aus (odds ratio 0,82; 95%-VB 0,27-2,47).

In Bezug auf die Augenfarben fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Neubildung von NZN. In der Tendenz erwarben braunäugige Kinder im geringsten Ausmaß NZN (odds ratio 0,92; 95%-VB 0,55-1,52).

Im Vergleich zu den Kindern ohne Sommersprossen entwickelten alle Kinder mit Sommersprossen deutlich mehr neue NZN. Für Kinder mit wenigen Sommersprossen erlangte dieses Ergebnis statistische Signifikanz (odds ratio 2,22; 95%-VB 1,30-3,80).

Ergebnisse

	n Kinder mit		odds ratio (95%-VB)
	Δ NZN < 15	\geq 15	
Geschlecht			
Jungen	92	109	1
Mädchen	105	87	0,70 (0,47-1,04)
Hauttyp			
III	94	79	1
II	75	78	1,24 (0,80-1,91)
I	3	8	3,17 (0,81-12,37)
IV	16	21	1,56 (0,76-3,20)
Haarfarbe			
Hellblond	75	69	1
Dunkelblond	105	114	1,20 (0,77-1,80)
Braun/Schwarz	9	7	0,85 (0,30-2,40)
Rot	8	6	0,82 (0,27-2,47)
Augenfarbe			
Blau	85	87	1
Gemischt	64	62	0,95 (0,60-1,50)
Braun	48	45	0,92 (0,55-1,52)
Sommersprossen			
Keine	148	118	1
Wenige	26	46	2,22 (1,30-3,80)
Viele/Dichtstehend	9	11	1,53 (0,61-3,82)

Tabelle 8: Zunahmen der Gesamtnävuszahlen im Intervall zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten und Assoziationen mit Geschlecht und phänotypischen Charakteristika der Kinder. odds ratios errechnet für eine Zunahme \geq 15 NZN (univariate Analyse). Hauttypen nach Fitzpatrick-Klassifikation. 95%-VB: 95%-Vertrauensbereich. Fehlende Angaben: Hauttyp n= 19, Augenfarbe n= 2, Sommersprossen n= 35.

Eine anschließend durchgeführte multivariate logistische Regressionsanalyse ergab für keine der aufgeführten konstitutiven Variablen einen unabhängigen Einfluss und wurde tabellarisch nicht mit aufgeführt.

3.5.2 Zunahme der Gesamtnävuszahlen und Assoziation mit anamnestischen Angaben zur Sonnenexposition

Die Analysen der Zunahme von Gesamtnävuszahlen in Assoziation mit unterschiedlichen Sonnenexpositionsvariablen sind in Tabelle 9 dargestellt.

Eine erhöhte Anzahl von Sonnenbränden war assoziiert mit einer vergleichsweise stärkeren Zunahme der Gesamtnävuszahlen. Dieses Ergebnis erlangte für Sonnenbrände nach der Einschulung sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse signifikantes Niveau (odds ratio 2,08; 95%-VB 1,32-3,28, adjustierte odds ratio 1,91; 95%-VB 1,13-3,25).

Die Anzahl von Badeurlaube im Süden zeigte in der multivariaten Analyse eine Tendenz mehr NZN zu erwerben je häufiger derartige Urlaube verbracht worden waren, jedoch erreichten die Werte kein signifikantes Niveau (2 und mehr Badeurlaube adjustierte odds ratio 1,11 ; 95%-VB 0,59-2,12).

Unterschiede im Anwendungsverhalten von Sonnenschutzmitteln führten zu keinen signifikanten Unterschieden im Nävuszuwachs. Tendenziell neigten Kinder bei regelmäßiger Anwendung zu Hause zu geringem Pigmentmalerverb (odds ratio 0,73; 95%-VB 0,38-1,41, adjustierte odds ratio 0,78; 95%-VB 0,37-1,63).

Unterschiede in den verwendeten Lichtschutzfaktoren (LSF) führten im Vergleich zwischen LSF < 10 und LSF 10-19 zu keinen Unterschieden im Nävuszuwachs. Die Anwendung von LSF \geq 20 reduzierte die Nävusbildung tendenziell, jedoch nicht signifikant (odds ratio 0,85; 95%-VB 0,48-1,47, adjustierte odds ratio 0,91; 95%-VB 0,48-1,72).

Bei der Freizeitaktivität der Kinder im Freien zeigte sich tendenziell mit Aktivitätszunahme eine etwas geringere Neigung neue NZN zu entwickeln. Unterschiede blieben jedoch ohne statistische Signifikanz (hohe Freizeitaktivität odds ratio 0,77; 95%-VB 0,43-1,38, adjustierte odds ratio 0,73; 95%-VB 0,38-1,42).

Ergebnisse

Variable	n Kinder mit Δ NZN		Odds ratio (95%-VB)	adjustierte* odds ratio (95%-VB)
	< 15	≥ 15		
Sonnenbrände im Vorschulalter				
0-1	85	73	1	1
2+	97	129	1,44 (0,95-2,17)	1,09 (0,67-1,80)
Keine Angaben	15	3		
Sonnenbrände nach Einschulung				
0-1	74	45	1	1
2+	101	128	2,08 (1,32-3,28)	1,91 (1,13-3,25)
Keine Angaben	22	23		
Badeurlaube im Süden				
0	73	70	1	1
1	35	36	1,07 (0,61-1,90)	1,09 (0,65-1,81)
2+	67	67	1,04 (0,65-1,67)	1,11 (0,59-2,12)
Keine Angaben	22	23		
Anwendung von Sonnenschutzmitteln				
Nie/Gelegentlich	20	23	1	1
Regelmäßig nur im Urlaub	65	79	1,06 (0,53-2,10)	1,02 (0,48-2,16)
Regelmäßig auch zu Hause	112	94	0,73 (0,38-1,41)	0,78 (0,37-1,63)
Verwendete LSF				
< 10	34	37	1	1
10-19	76	78	0,94 (0,54-1,66)	1,03 (0,54-1,96)
20+	87	80	0,85 (0,48-1,47)	0,91 (0,48-1,72)
Freizeitaktivität im Freien				
Gering	25	31	1	1
Moderat	48	47	0,79 (0,41-1,53)	0,75 (0,36-1,58)
Hoch	124	118	0,77 (0,43-1,38)	0,73 (0,38-1,42)

Tabelle 9: Zunahmen der Gesamtnäviszahlen im Intervall zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten und Assoziation mit Sonnenexpositionsfaktoren. odds ratios errechnet für die Zunahme ≥ 15 NZN (uni- und multivariate Analyse). Sofern nicht anders erwähnt beziehen sich die anamnestischen Angaben auf den Zeitraum der ersten vier Schuljahre. 95%-VB: 95%-Vertrauensbereich, LSF: Lichtschutzfaktor. 2+: 2 und mehr. 20+: 20 und mehr. * adjustiert nach Geschlecht, Hauttyp, Haarfarbe, Augenfarbe, Sommersprossenbesatz, Gesamtnäviszahl bei

Ergebnisse

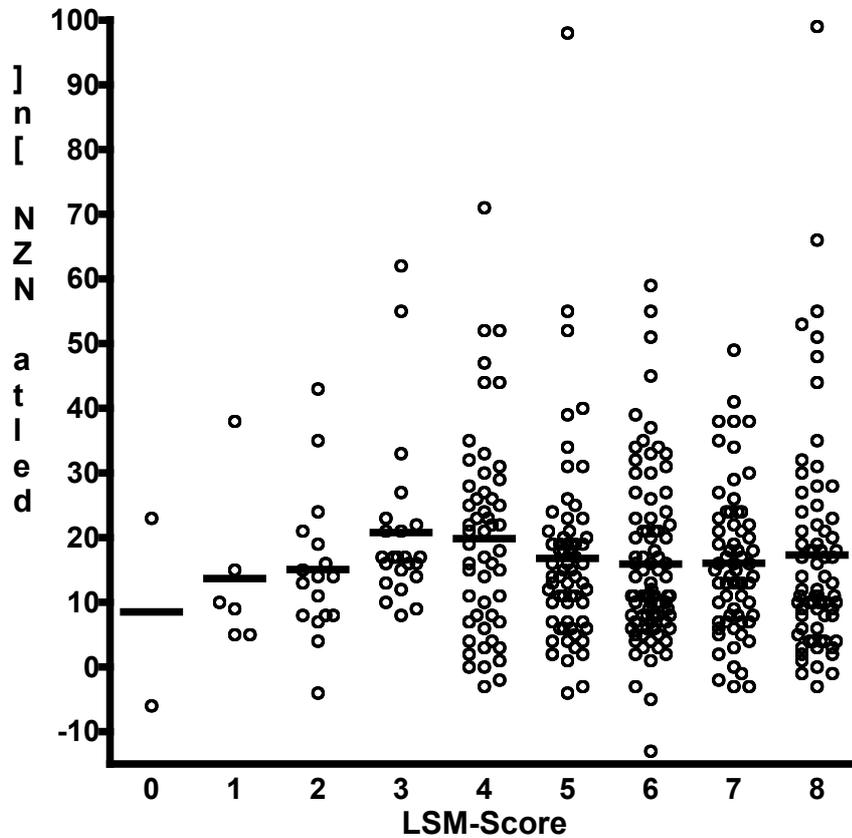


Abbildung 3: Zunahme der individuellen Gesamtnäviszahlen (delta NZN) über den Zeitraum der ersten vier Schuljahre in Abhängigkeit von der Scorewerthöhe. Der Lichtschutzmittel-Score (LSM-Score) ergibt sich aus der Kombination von Anwendungsgewohnheiten und verwendeten Lichtschutzfaktoren zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Die Werte reichen von 0 (nie/gelegentlich Anwendung von Lichtschutzmitteln und immer Verwendung von niedrigen Lichtschutzfaktoren) bis zum Höchstwert von 8 (zu jeder Zeit regelmäßige Anwendung von Sonnenschutzmittel sowohl im Urlaub als auch zu Hause und immer Verwendung hoher Lichtschutzfaktoren). Horizontale Balken repräsentieren die Näviszunahme im Median.

Es zeigte sich in der Analyse kein protektiver Effekt hoher Lichtschutzmittel-Scorewerte im Sinne einer signifikant geringeren Neubildung von NZN.

3.5.3 Atypische Nävi bei der Nachuntersuchung

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lag die Prävalenz atypischer NZN bei 9,9%. Insgesamt stieg die absolute Anzahl atypischer NZN von n= 7 bei der Einschulung auf n= 48 in der vierten Klasse.

3.5.3.1 Assoziation mit Geschlecht und phänotypischen Charakteristika

In der folgenden Tabelle 11 werden die Assoziationen von Geschlecht und verschiedenen phänotypischen Charakteristika mit einer Anzahl ≥ 1 atypischer NZN bei der Nachuntersuchung aufgezeigt.

	n Kinder mit atypischen NZN		odds ratio (95%-VB)
	0	≥ 1	
Geschlecht			
Jungen	182	19	1
Mädchen	172	20	1,11 (0,57-2,16)
Hauttypen			
III+IV	189	21	1
I+II	149	15	0,90 (0,45-1,82)
Haarfarbe			
Dunkelblond	195	24	1
Hellblond	134	10	0,61 (0,28-1,31)
Rot	12	2	1,35 (0,29-6,42)
Braun/Schwarz	13	3	1,90 (0,50-7,05)
Augenfarbe			
Blau	158	14	1
Gemischt	109	17	1,76 (0,83-3,72)
Braun	85	8	1,06 (0,43-2,63)
Sommersprossen			
Keine/Wenige	216	21	1
Viele/Dichtstehe	138	18	1,34 (0,69-2,16)
nd			

Tabelle 11: Assoziation von Geschlecht und phänotypischen Charakteristika mit einer Anzahl ≥ 1 atypischer NZN zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (univariate Analyse). 95%-VB: 95%-Vertrauensbereich. Fehlende Angaben: Hauttyp n= 3 Kinder.

Ergebnisse

Mädchen präsentierten tendenziell etwas häufiger atypische Nävi als Jungen (odds ratio 1,11; 95%-VB 0,57-2,16).

Kinder der Hauttypkategorie III+IV wiesen tendenziell etwas häufiger mindestens einen atypischen NZN auf im Vergleich zu den Hauttypen I+II, jedoch blieb der Unterschied ohne Signifikanz (Hauttypen I+II odds ratio 0,90; 95%-VB 0,45-1,82).

Bei Kindern mit einer dunklen (braun/schwarz) oder roten Haarfarbe fanden sich in der Tendenz häufiger atypische NZN im Vergleich zur dunkelblonden Haarfarbe (Haarfarbe braun/schwarz odds ratio 1,90; 95%-VB 0,50-7,05, bzw. Haarfarbe rot odds ratio 1,35; 95%-VB 0,29-6,42).

Die Analyse der Augenfarben ergab im Vergleich zwischen der Augenfarbe blau und braun keine Unterschiede. Am tendenziell häufigsten fanden sich atypische NZN bei Kindern mit einer gemischter Augenfarbe (odds ratio 1,76; 95%-VB 0,83-3,72).

Sommersprossen waren assoziiert mit einem stärkeren Erwerb von atypischen NZN, jedoch blieb das Ergebnis ohne Signifikanz (odds ratio 1,34; 95%-VB 0,69-2,16).

Eine zusätzliche multivariate logistische Regressionsanalyse ergab keine unabhängigen Einflüsse für die aufgeführten Konstitutionsvariablen und wurde tabellarisch nicht mit aufgeführt.

3.5.3.2 Assoziation mit anamnestischen Angaben zur Sonnenexposition

Die Assoziationen von Sonnenexpositionsfaktoren mit einer Anzahl ≥ 1 atypischer Nävi bei der Nachuntersuchung sind aus Tabelle 12 ersichtlich.

Sonnenbrände im Vorschulalter waren tendenziell mit einer etwas stärkeren Neubildung von atypischen NZN assoziiert (0-1 Sonnenbrand odds ratio 0,93; 95%-VB 0,47-1,87). Kinder mit keinen oder einer geringen Anzahl von Sonnenbränden nach der Einschulung präsentierten im Vergleich zu anderen Kindern etwas häufiger atypische NZN, jedoch blieb der Unterschied ohne Signifikanz (0-1 Sonnenbrand odds ratio 1,21; 95%-VB 0,60-2,52).

Mit zunehmender Anzahl von Badeurlaube in südlichen Breiten stieg das Ausmaß der Neubildung atypischer Nävi deutlich an, erreichte jedoch in keiner Kategorie signifikantes Niveau (3 und mehr Urlaube odds ratio 2,37; 95%-VB 0,84-8,82).

Bei der Anwendung von Sonnenschutzmitteln war keine oder eine nur gelegentliche Anwendung mit einem vergleichsweise starken, aber nicht signifikanten Erwerb atypischer NZN assoziiert (odds ratio 1,93; 95%-VB 0,71-5,25). Eine zunehmende Anwendungshäufigkeit verringerte die Nävusneubildung tendenziell.

Ergebnisse

Im Vergleich der verwendeten Lichtschutzfaktoren (LSF) war für Kinder, welche LSF < 10 benutzten, tendenziell der stärkste Nävuserwerb zu verzeichnen (odds ratio 1,20; 95-VB 0,51-2,82).

	n Kinder mit		odds ratio (95%-VB)
	atypischen NZN 0	≥ 1	
Sonnenbrände im Vorschulalter			
2+	195	22	1
0-1	143	15	0,93 (0,47-1,87)
Sonnenbrände nach Einschulung			
2+	208	21	1
0-1	106	13	1,21 (0,60-2,52)
Badeurlaube im Süden			
0	109	10	1
1	108	8	0,81 (0,31-2,12)
2	47	6	1,40 (0,48-4,05)
3+	20	5	2,37 (0,84-8,82)
Anwendung von Sonnenschutzmitteln			
Regelmäßig auch zu Hause	190	16	1
Regelmäßig nur im Urlaub	127	17	1,60 (0,77-3,26)
Nie/Gelegentlich	37	6	1,93 (0,71-5,25)
Verwendete LSF			
20+	149	18	1
10- 19	142	12	0,70 (0,33-1,50)
< 10	62	9	1,20 (0,51-2,82)
Freizeitaktivität im Freien			
Hoch	217	25	1
Moderat	87	8	0,80 (0,35-1,84)
Gering	50	6	1,04 (0,41-2,67)

Tabelle 12: Assoziation von Sonnenexpositionsfaktoren mit einer Anzahl ≥ 1 atypischer NZN zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (univariate Analyse). Sofern nicht anders erwähnt beziehen sich die Angaben auf den Zeitraum der ersten vier Schuljahre. 95%-VB: 95%-Vertrauensbereich. LSF: Lichtschutzfaktor. 2+: 2 und mehr. 3+: 3 und mehr. 20+: 20 und mehr. Fehlende Angaben: Sonnenbrand im Vorschulalter n= 2 Kinder, Sonnenbrand nach Einschulung n= 5 Kinder, Urlaube im Süden n= 10 Kinder.

Ergebnisse

Unterschiede im Freizeitverhalten ließen im Vergleich eines hohen zu einem geringen Aktivitätsniveaus keine Unterschiede erkennen. Ein moderates Aktivitätsniveau war im Trend mit einer etwas geringeren Entstehung atypischer NZN vergesellschaftet (odds ratio 0,84; 95%-VB 0,35-1,84).

Eine an diese univariate Betrachtung anschließend durchgeführte multivariate logistische Regressionsanalyse ergab für keine der aufgeführten Variablen einen unabhängigen Einfluss und wurde tabellarisch nicht aufgeführt.

3.6 Verteilung der Nävi auf der Körperoberfläche

3.6.1 Geschlechtliche Unterschiede in der anatomischen Verteilung

In Tabelle 13 sind die relativen Dichten melanozytärer Nävi (ohne kongenitale Nävi) in den definierten anatomischen Körperarealen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung getrennt nach Geschlecht dargestellt.

	RND im Mittel		p-Wert
	Jungen	Mädchen	
Körperregion			
Kopf/Hals	1,77 (0,07)	1,48 (0,07)	< 0,01
Stamm	1,24 (0,03)	1,14 (0,04)	n.s.
obere Extremitäten	1,15 (0,05)	1,40 (0,05)	< 0,001
untere Extremitäten	0,44 (0,02)	0,49 (0,02)	n.s.

Tabelle 13: Gegenüberstellung der Verteilung melanozytärer Nävi (ohne kongenitale Nävi) auf der Körperoberfläche bei Jungen und Mädchen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Werte im arithmetischen Mittel. RND: relative Nävusdichte (RND= n NZN der Körperregion x NZN des gesamten Integuments/ % Anteil der Körperregion an Gesamtkörperoberfläche). Standardfehler in Klammern angegeben. n.s.: nicht signifikant.

Bei keinem Geschlecht verteilten sich die NZN gleichmäßig auf der Körperoberfläche, die höchsten Dichten fanden sich im Kopf-/Halsbereich. Jungen wiesen hier eine relativ höhere relative Dichte als Mädchen auf ($p < 0,01$). Die geringste Dichte fand sich bei beiden Geschlechtern an den unteren Extremitäten. Mädchen zeigten darüber hinaus signifikant mehr NZN an den oberen Extremitäten als Jungen ($p < 0,001$). Diese wiesen eine im Vergleich leicht höhere Dichte am Stamm auf, was statistisch jedoch nicht signifikant war (Tabelle 13).

3.6.2 Unterschiede in der Verteilung nach Sonnenexposition der Körperareale

Die im Kapitel 2.3.4 angeführte Unterteilung der Körperoberfläche in Bereiche mit unterschiedlicher Sonnenexposition wurde zur Analyse der Auswirkung dieser Exposition auf die Nävusentstehung benutzt. Dabei wurden zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung geschlechtlich getrennt die relativen Nävusdichten in den drei definierten Körperbereichen gegenübergestellt (Abbildung 4).

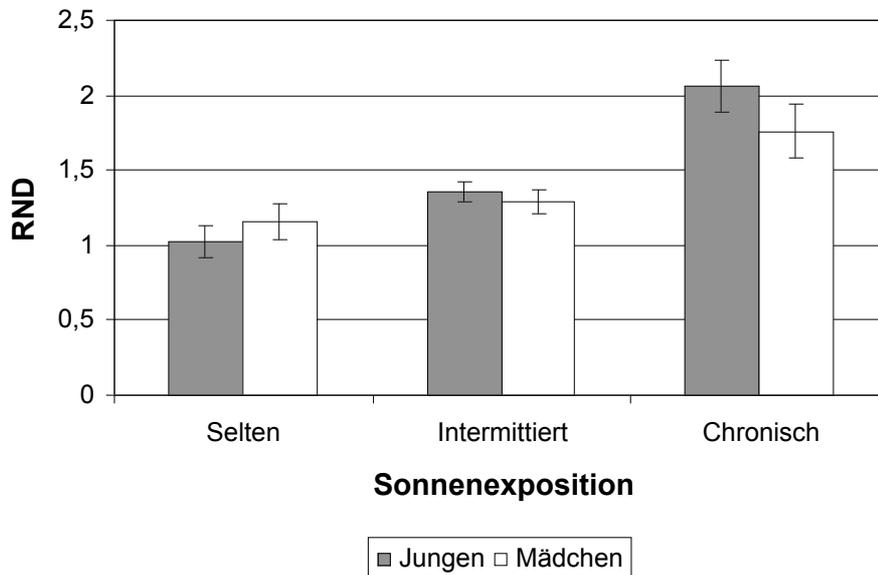


Abbildung 4: Darstellung der relativen Nävusdichten (RND) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in den drei unterschiedlich sonnenexponierten Körperbereichen nach Geschlecht getrennt. Angabe der 95%-Vertrauensbereiche anhand von Fehlerbalken. Selten exponiert: Gesäß, Genitale, mediale Oberarme. Intermittiert exponiert: laterale Oberarme, Brustkorb, Bauch, Schultern, Rücken. Chronisch exponiert: Gesicht, Ohren, Handrücken.

Sowohl Jungen als auch Mädchen präsentierten in den chronisch exponierten Körperbereichen die höchsten Nävusdichten und in den selten exponierten Bereichen die niedrigsten Dichten. Die Unterschiede zwischen diesen beiden definierten Bereichen waren für beide Geschlechter hoch signifikant ($p < 0,001$). Beide Geschlechter wiesen in den intermittiert exponierten Körperarealen die zweithöchste Dichte von NZN am Integument auf. Bei den Jungen war die Nävusdichte in den intermittiert exponierten Arealen gegenüber der Dichte in selten exponierten Arealen höchst signifikant erhöht ($p < 0,001$). Für die Mädchen fand sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied.

Ergebnisse

Zwischen den Geschlechtern fand sich in keinem der drei Expositionsbereiche ein signifikanter Unterschied in der Pigmentmaldichte.

3.7 Nävuswachstum und Vergrößerung der Körperoberfläche

Bei n= 254 Kindern fanden sich NZN, welche sowohl bei der Erst- als auch bei der Zweituntersuchung dokumentiert worden waren. Bei n= 154 Kindern dieses Kollektivs (60,6%) lagen zusätzlich die notwendigen Daten für die Berechnungen des Körperoberflächenwachstums vor.

Die durchschnittlichen Oberflächenvergrößerungen der Körperregionen im Zeitraum zwischen 1993 und 1997 sind der Tabelle 14 zu entnehmen.

Die Region `Kopf/Hals` zeigte mit einer Vergrößerung um das 1,29fache die geringste Oberflächenzunahme. Am stärksten vergrößerte sich die Oberfläche der unteren Extremitäten (1,48fach).

Körperregion	Mittlerer Wachstumsfaktor
Kopf/Hals	1,29 (1,11-1,95)
Stamm	1,43 (1,21-1,95)
Obere Extremitäten	1,44 (1,22-1,80)
Untere Extremitäten	1,48 (1,31-1,77)

Tabelle 14: Oberflächenvergrößerung der unterschiedlichen Körperregionen im Intervall zwischen 1993 und 1997 bei n= 154 Kindern. Angabe der Wachstumsfaktoren im geometrischen Mittel. Angabe von Minimal- und Maximalwerten in Klammern.

Die Verteilung der Nävuswachstumsfaktoren ist in Abbildung 5 dargestellt. Bis auf drei NZN haben alle Nävi an Größe zugenommen. Ein Wachstum um das 1,5-1,9fache kam am relativ häufigsten vor (n= 127, 37,0 %). Ein Wachstum um das 3fache oder mehr kam in 35 Fällen vor. Der maximale Wachstumsfaktor lag bei 7,6 (n= 4 Kinder).

Ergebnisse

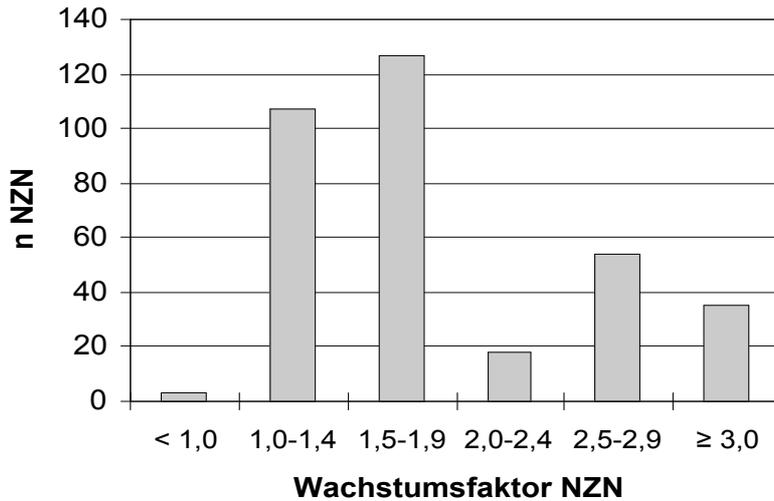


Abbildung 5: Wachstum von n= 344 NZN im Intervall zwischen und 1993 und 1997 und Häufigkeitsverteilung der Wachstumsfaktoren.

Für jeden NZN erfolgte weiterhin die Korrelation des Nävuswachstums mit der Vergrößerung des Körperbereiches, in dem sich der jeweilige NZN befand (Abbildung 6).

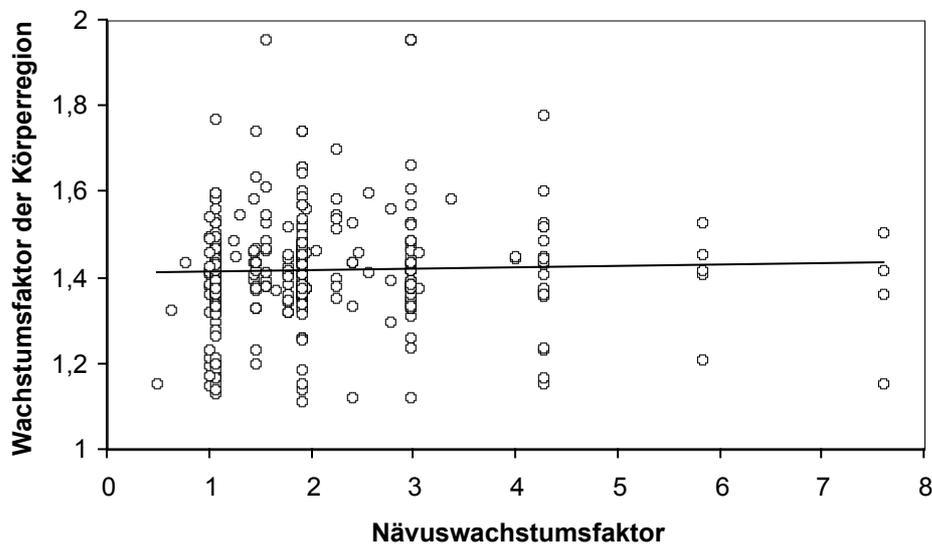


Abbildung 6: Korrelation der Wachstumsfaktoren von n= 344 NZN mit den Wachstumsfaktoren der Körperbereiche, in denen sich die NZN befanden. Korrelationskoeffizient $r = 0,06$.

Es fand sich keine Korrelation zwischen dem Wachstum der Körperoberflächen und dem Wachstum der NZN (Korrelationskoeffizient $r = 0,06$).

Ergebnisse

In Tabelle 15 sind die mittleren relativen Wachstumsfaktoren erworbener und angeborener Nävi gegenübergestellt. Hintergrund dieser Gegenüberstellung ist die Fragestellung, ob erworbene NZN im Vergleich zu angeborenen Nävi ein erhöhtes Wachstumspotential besitzen und wie sich dieses im Verhältnis zur Vergrößerung der Körperoberfläche darstellt.

Nävustyp	n NZN (%)	Mittlerer relativer Wachstumsfaktor (95%-VB)
erworben	331 (96,2)	1,4 (0,3-3,5)
angeboren	13 (3,8)	1,0 (0,4-1,9)

Tabelle 15: Mittlere relative Wachstumsfaktoren (geometrisches Mittel) von erworbenen und angeborenen NZN. 95%-VB: 95%-Vertrauensbereich.

Erworbene Nävi vergrößerten sich im Mittel um das 1,4fache und somit stärker als angeborene NZN. Angeborene Nävi zeigten hingegen keine über die Zunahme der Körperoberfläche hinausgehende Expansion (mittlerer relativer Wachstumsfaktor 1,0). Unterschiede im Wachstumsverhalten erworbener gegenüber angeborenen NZN blieben ohne Signifikanz.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht das Neuauftreten und das Größenwachstum melanozytärer Nävi bei Grundschulkindern in der Stadt Hamburg über einen Zeitraum von vier Jahren um mögliche Risikofaktoren für eine spätere Melanomerkrankung zu identifizieren. Analysiert werden konstitutive Eigenschaften und Umweltfaktoren sowie die Verteilung der Nävi auf der Körperoberfläche und ihr Wachstum.

4.1 Häufigkeitsverteilungen der Gesamtnävuszahlen

Diese Arbeit zeigt für das untersuchte Kollektiv einen Anstieg der Gesamtnävuszahlen im Median von 12,0 auf 27,0 NZN innerhalb von vier Jahren. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen sich hinsichtlich der Dynamik in der Zunahme von Pigmentmalen im Kindesalter konform mit deutschen Studien vergleichbarer Struktur (Luther et al. 1996, Bauer et al. 2005 c).

4.2 Nävusprävalenzen

In der vorliegenden Arbeit beträgt die Prävalenz angeborener Nävi 5,1% und befindet sich damit innerhalb der Spannweite von den in der Literatur zu findenden Angaben zwischen 1% und 7% (Castilla et al. 1981, Kroon et al. 1987, Brogelli et al. 1991, Karvonen et al. 1992, Synnerstad et al. 2004, Valiukeviciene et al. 2005).

Atypische NZN finden sich bei 1,5% der 6jährigen Kinder und bei 9,9% der 10jährigen Kinder. In der Literatur finden sich je nach Alter des Kollektivs, untersuchter Population und bei unterschiedlicher Anwendung der Atypiekriterien Angaben zwischen 0% und 18% (Sander et al. 1989, Augustsson et al. 1991, Brogelli et al. 1991, Peter et al. 1992, Schneider et al. 1994, Carli et al. 1998, Synnerstad et al. 2004, Valiukeviciene et al. 2005). Ergebnisse deutscher Studien zeigten anhand von Daten des Deutschen Melanomregisters einen signifikanten Zuwachs atypischer NZN mit dem Lebensalter (Breitbart et al. 1997, Garbe et al. 1994 a). Rivers et al. deckten außerdem auf, dass die Anzahl atypischer Nävi mit abnehmender geographischer Breite des Heimatortes ansteigt (Rivers et al. 1995). Der Vergleich zwischen Daten der hier vorgelegten Arbeit mit denen australischer Kinder, welche näher am Äquator leben, bestätigt diese Beobachtung. So weisen australische Kinder unter Anwendung gleicher Atypiekriterien im Alter von sechs und neun Jahren bereits höhere Prävalenzen von 3,9% bzw. 10,8% auf (Rivers et al. 1995).

4.3 Beeinflussende Faktoren auf die Gesamtnävuszahlen bei Einschulung und ihre Zunahme im Verlauf

Individuelle phänotypische Charakteristika sind bedingt durch unterschiedliche genetische Voraussetzungen. Auf molekularer Ebene wurden bisher ca. 120 Gene identifiziert, welche die Pigmentierung im menschlichen Organismus regulieren. Eines der Schlüsselgene ist das Melanocortin-1-Rezeptor-Gen, welches den gleichnamigen Rezeptor (MC-1-R) codiert. Der MC-1-Rezeptor nimmt eine zentrale Stellung in der Melaninsynthese der Melanozyten ein. Das codierende Gen ist sehr polymorph und alle Variationen sind zu einem Großteil für die unterschiedlichen phänotypischen Charakteristika in der menschlichen Population verantwortlich (Rouzaud et al. 2005, Abdel-Malek et al. 2008). Die Entstehung von NZN wird beeinflusst durch gegebene genetische Voraussetzungen und einwirkende Umweltfaktoren, wobei der UV-Strahlung ein wesentlicher Einfluss zugeschrieben wird und Gegenstand zahlreicher Studien ist. Vor diesem Hintergrund werden im Folgenden die Ergebnisse dieser Arbeit in Bezug auf die Entwicklung von NZN und beeinflussende Faktoren diskutiert.

4.3.1 Geschlecht und phänotypische Charakteristika

In der hier vorliegenden Arbeit weisen Jungen im Alter von sechs Jahren im Vergleich zu den Mädchen mehr Pigmentmale auf und erwerben in den folgenden vier Jahren auch tendenziell mehr NZN. Dies ist eine Beobachtung, die mit Studien übereinstimmt, welche Kinder im vergleichbaren Alter untersuchten (Sigg und Pelloni 1989, Gallagher et al. 1990 b, Pope et al. 1992, English und Armstrong 1994, Luther et al. 1996, Oliveria et al. 2004, Bauer et al. 2005 c, Crane et al. 2009). Jedoch gibt es in der Literatur diesbezüglich kein völlig eindeutiges Bild, denn es finden sich einige Studien, welche zwischen den Geschlechtern der Kinder keine Unterschiede feststellten (Harrison et al. 1999, Wiecker et al. 2003, Autier et al. 2001).

Es fanden sich zum Zeitpunkt der Einschulung bei den Kindern des hellen Hauttyps I die meisten NZN. Diese Kinder erwarben anschließend im Intervall tendenziell auch die meisten Nävi. Zahlreiche Studien bestätigen diese Beobachtung (Green und Swerdlow 1989, Sigg und Pelloni 1989, Gallagher et al. 1990 b, Brogelli et al. 1991, English und Armstrong 1994, McLean und Gallagher 1995, Rivers et al. 1995, Carli et al. 2002, Valiukeviciene et al. 2005).

In dieser Arbeit finden sich bei den 6jährigen Kindern mit der Haarfarbe `rot` tendenziell weniger NZN im Vergleich zu den anderen Haarfarben. In der Literatur finden sich diesbezüglich widersprüchliche Ergebnisse. Einerseits fanden sich im Vergleich zu anderen Haarfarben teilweise geringere Nävuszahlen (Pope et al. 1992, Kelly et al. 1994, Fritschi et

al. 1994, English und Armstrong 1994, Carli et al. 2002, Dulong et al. 2002, Uter et al. 2002, Synnerstad et al. 2004, Valiukeviciene et al. 2005), teilweise aber auch höhere (Gallagher et al. 1990 b, Brogelli et al. 1991). Die geringe Anzahl an Kindern mit einer roten Haarfarbe sowohl in dieser Arbeit (n= 14, 3,6%) als auch in den angeführten Studien ist ein mögliche Ursache für das insgesamt heterogene Ergebnisbild.

Weiterhin sind die blonden Haarfarben in der vorliegenden Arbeit mit den höchsten Nävuszahlen bei der Einschulung und den stärksten Pigmentmalneubildungen in den ersten vier Schuljahren assoziiert. Dieses entspricht der Erwartung einer höheren Empfindlichkeit dieser Kinder gegenüber der Sonneneinwirkung nach Studie der Literatur. In einer deutschen Querschnittsstudie präsentierten Kinder mit blondem Haar die meisten NZN im Vergleich zu allen anderen Haarfarben (Wiecker et al. 2003) und wiesen in vergleichbaren Longitudinalstudien auch die stärksten Pigmentmalzunahmen auf (Luther et al. 1996, Bauer et al. 2005 c). Die Augenfarbe `blau´ erweist sich in dieser Arbeit im Vergleich zu den anderen Augenfarben als Merkmal mit den höchsten Pigmentmalzahlen bei der Einschulung und passt damit in das Gesamtbild des hellen Phänotyps, welcher zu einer verstärkten Nävusbildung prädisponiert.

Bereits das Vorhandensein weniger Sommersprossen erweist sich in den Analysen als phänotypisches Merkmal, welches mit einer höheren Anzahl NZN bei der Einschulung einhergeht und mit einer signifikant erhöhten Neubildung von NZN im Verlauf assoziiert ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen damit im Einklang mit Ergebnissen aus der Literatur (Sigg und Pelloni 1989, Gallagher et al. 1990 b, English und Armstrong 1994, Rivers et al. 1995, McLean und Gallagher 1995, Luther et al. 1996, Bauer et al. 2005 c, Valiukeviciene et al. 2005). Eine noch höhere Dichte von Sommersprossen war hingegen entgegen der Erwartung nicht mit einer noch stärker steigenden Gesamtnävuszahl assoziiert. Es ist nicht auszuschließen, dass bei einzelnen Kindern mit zahlreichen Epheliden vorhandene NZN übersehen oder als Sommersprossen falsch klassifiziert wurden und zu einer Ergebnisverfälschung geführt haben. Ebenfalls zu erwähnen ist die Anzahl von n= 35 Kindern ohne Angaben in dieser Kategorie. In keiner der anderen phänotypischen Kategorien war der Datenverlust derart groß und könnte Einfluss auf das Ergebnis genommen haben.

4.3.2 Sonnenexposition als Umweltrisikofaktor

Die Haut in der Funktion als den Körper von der Umwelt abgrenzendes und schützendes Organ befindet sich in ständiger Wechselwirkung und Auseinandersetzung mit einer Vielzahl von Umwelteinflüssen. Sie ist unter der Einwirkung dieser Umwelteinflüsse auch der Entstehung benigner und maligner Veränderungen unterworfen. Eine entscheidende Rolle in

diesem Zusammenhang nimmt der ultraviolette Anteil der Sonnenstrahlung ein (kurz auch als UV-Strahlung bezeichnet). UV-Strahlung besteht aus drei Komponenten: UVC (Wellenlänge 100-290 nm), UVB (290-320 nm) und UVA (320-400 nm). UVC-Strahlen werden bereits in der Atmosphäre absorbiert und erreichen die Erdoberfläche nicht. UVB- und UVA-Strahlung hingegen erreichen in biologisch wirksamen Dosen die Erdoberfläche. UVB-Strahlung dringt nur wenige Millimeter tief in die Haut ein und führt bei maßvoller Exposition zur Ausbildung des dermatologischen UV-Eigenschutzes (Hautpigmentierung durch Melaninsynthese, Akanthose= „Lichtschwiele“). Der UVA-Anteil des Spektrums dringt tiefer in die Haut ein und verursacht weniger akute Prozesse, als vielmehr chronisch degenerative Veränderungen des Gewebes (Moloney et al. 2002).

Die karzinogene Wirkung der UV-Strahlung auf die Entstehung maligner Melanome ist anhand zahlreicher Studien belegt (Elwood und Jopson 1997). Melanozytäre Nävi stehen im engen Zusammenhang mit dem malignen Melanom, da sie zum einen als sein wichtigster Risikoindikator gelten und zum anderen im Rahmen einer malignen Entartung selbst in ein malignes Melanom übergehen können. Die nävusinduzierende Wirkung der UV-Strahlung wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht und die Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert.

4.3.2.1 Sonnenbrände

Die akute Folge übermäßiger Sonneneinstrahlung ist die Dermatitis solaris, der Sonnenbrand, welcher unter Umständen bereits nach einer Expositionsdauer von weniger als 20 Minuten auftreten kann. Obwohl einzelne Wirkungszusammenhänge noch nicht bis ins letzte Detail geklärt sind, spielen von den Keratinozyten unter UVB-Strahleneinwirkung produzierte Zytokine eine entscheidende pathophysiologische Rolle (Schwarz et al. 1995, Schwarz 1998).

In der hier vorliegenden Arbeit führten Sonnenbrände nach der Einschulung zu einer signifikanten Zunahme der Nävuszahlen im Untersuchungsintervall. Dieser Effekt konnte für Sonnenbrände im Vorschulalter nur in der univariaten Analyse gezeigt werden und verlor sich in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse. In der Literatur ist jedoch der Effekt von Sonnenbränden auch im Kleinkindalter belegt (Whiteman et al. 2005), so dass davon auszugehen ist, dass auch in diesem Kollektiv ein Einfluß bestand. Dieser führte sehr wahrscheinlich bereits vor der Einschulung zu einer Nävusinduktion und zu erhöhten Nävuszahlen bei Studienbeginn. Durch Adjustierung nach der Gesamtnävuszahl bei der Einschulung verlor sich dieser Effekt möglicherweise dann in der multivariaten Analyse.

Das naevogene Potential von Sonnenbränden im Kindesalter bestätigen die Ergebnisse einer weiterführenden Analyse (Seite 29, Tabelle 10). Hier führte ein schädliches Maß an

Sonnenstrahlung in beiden Lebensabschnitten der Schulkinder zu einer maximalen Entstehung von NZN und verdeutlicht einen kumulativen Charakter des naevogenen Effekts von Sonnenbränden, welcher auch in der Literatur beschrieben wird (Richard et al. 1993). Der Einfluss von Sonnenbränden auf die Neubildung von Nävi ist anhand einer Vielzahl von epidemiologischen Studien bestätigt worden (Bauer und Garbe 2003) und wird ergänzt durch Ergebnisse am Tiermodell (Menzies et al. 1998). So zeigten Studien eine signifikante Zunahme der Nävuszahlen bei zunehmender Anzahl und Schwere von Sonnenbränden in der Anamnese (Carli et al. 2002, Dulong et al. 2002, Wiecker et al. 2003, Bauer et al. 2005 c, Dodd et al. 2007). Eine Fall-Kontroll-Studie verdeutlichte den Zusammenhang zwischen schmerzhaften Sonnenbränden vor dem 20. Lebensjahr und der Entstehung von Nävi (Kennedy et al. 2003). In einer Longitudinalstudie zeigte sich ein Trend mit zunehmender Anzahl von stattgehabten Sonnenbränden vermehrt NZN zu erwerben (Luther et al. 1996).

4.3.2.2 Badeurlaube im Süden

Badeurlaube in südlichen Breiten stellen aus verschiedenen Gründen eine Situation mit erhöhtem solarem Schädigungspotential dar. Die Haut von Kindern aus nördlichen Breiten besitzt nur einen schwach ausgebildeten UV-Eigenschutz und erfährt hohe UV-Strahlenbelastungen durch die südliche geographische Lage des Urlaubsortes und den saisonal bedingten Sonnenhöchststand. Darüber hinaus wird die solare Belastung erhöht durch die häufig nahezu unbedeckte Aktivitäten im Freien und den lang andauernden Aufenthalt in der Nähe des Wassers, dessen Oberfläche die Strahlung reflektiert und verstärkt.

Es konnte in der vorgelegten Arbeit eine tendenzielle Steigerung der Nävuszahlen mit zunehmender Urlaubshäufigkeit in der multivariaten Analyse aufgezeigt werden. Dieses entspricht den Ergebnissen anderer Studien an deutschen Kindern, welche ebenfalls eine kontinuierliche Zunahme der Gesamtnävuszahlen mit steigender Urlaubsanzahl erkennen ließen (Luther et al. 1996, Wiecker et al. 2003, Bauer et al. 2005 c). Interessanterweise wird der Stellenwert der temporären exzessiven Sonnenexposition im Urlaub in der Literatur unterschiedlich bewertet und scheint von den studierten Populationen abhängig zu sein. Studien aus Zentraleuropa und Kanada betonten wiederholt die Signifikanz der Urlaubsaufenthalte für die Nävusentstehung (Gallagher et al. 1990 b, Pope et al. 1992, Luther et al. 1996, Dulong et al. 2002). Hingegen sehen Studien an Populationen südlicher Breitengrade im Gegensatz zu den Urlauben andernorts eine dominante Rolle in der starken kontinuierlichen Einwirkung der Sonne in den Heimatländern (English und Armstrong 1994, Darlington et al. 2002, Kelly et al. 1994, Harrison et al. 1999). Die kontinuierliche Sonnenexposition der nördlicheren Breitengrade scheint bei Kindern keinen signifikanten

Nävuszuwachs zu induzieren, sondern die bereits angeführte Konstellation des nur temporären Aufenthalts dieser Kinder in südlichen Breiten, an deren Sonnenexposition sie nicht gewöhnt sind. Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch in den Ergebnissen der vorgelegten Arbeit wider.

4.3.2.3 Sonnenschutzmittel

Die Wirksamkeit moderner Sonnenschutzmittel gegenüber der ultravioletten Strahlung basiert auf einer Kombination von chemischen, strahlenabsorbierenden und physikalischen, strahlenreflektierenden Inhaltsstoffen. Sie besitzen einen nachgewiesenen Nutzen zur Vermeidung von Sonnenbrand (Moloney et al. 2002).

In der hier vorliegenden Arbeit konnte weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse ein signifikant protektiver Effekt auf die Entstehung von NZN bei Verwendung von Sonnenschutzpräparaten nachgewiesen werden. Auch unter Anwendung eines differenzierten Lichtschutzmittel-Scores, welcher die Kombination von Anwendungsverhalten und verwendeten Lichtschutzfaktoren zu beiden Untersuchungszeitpunkten beinhaltete, ließ sich kein schützender Effekt verdeutlichen.

Eine europäische Querschnittsstudie konnte anhand von 6-7jährigen Kindern ebenfalls keinen protektiven Effekt für die Verwendung von Lichtschutzpräparaten ermitteln (Autier et al. 1998). Auch eine deutsche Querschnittsstudie an n= 1812 Kindern im Alter zwischen zwei und sieben Jahren konnte keine schützende Wirkung feststellen (Bauer et al. 2005 a). Im Rahmen von Interventionsstudien wurden Kinder und Eltern mit Lichtschutzmittel versorgt und gezielt in ihrer Anwendung geschult. Die Ergebnisse wurden nach einer definierten Studiendauer ausgewertet und mit denen einer Kontrollgruppe verglichen. In einer kanadischen Studiengruppe entwickelten Kinder in der Interventionsgruppe signifikant weniger Nävi (Gallagher et al 2000, Lee et al. 2005). Dieses mag im Vergleich zu der hier vorgelegten Arbeit an Unterschieden zwischen den angewandten Lichtschutzfaktoren liegen. Die zitierte Studie wurde durchgängig mit stärkeren Lichtschutzmitteln des Lichtschutzfaktors (LSF) 30 durchgeführt. Hingegen benutzten nur 48,4% aller Kinder dieser vorgelegten Arbeit Präparate mit einem LSF > 10 bei der Einschulung und nur 52,6% verwendeten einen LSF \geq 20 in der vierten Klasse (Ergebnisse nicht dargestellt). Zwei weitere australische und deutsche Interventionsstudien konnten keinen protektiven Effekt der Lichtschutzmittel aufzeigen (Milne et al. 2002, Bauer et al. 2005 b).

Mögliche Ursachen für die Unwirksamkeit von Lichtschutzpräparaten als Protektoren vor der Nävusentstehung ergeben sich aus dem Anwendungsverhalten. Individuen, die Lichtschutzpräparate verwenden, setzen sich länger der Sonne aus als solche, die ungeschützt sind, in der Annahme sie seien besser geschützt (Bauer et al. 2005 a). Außerdem neigen

Personen am Strand dazu, nicht ausreichend Lichtschutzmittel zu benutzen und sie bei starkem Schwitzen oder nach dem Schwimmen nicht wieder aufzutragen (Garbe und Büttner 2000, Wright et al. 2001, Moloney et al. 2002). Derartige Einflüsse erklären zwar nicht die Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den Studien, da anzunehmen ist, dass derartige Verhaltensweisen in allen untersuchten Populationen in ähnlicher Weise vorhanden sind. Sie könnten aber im Falle dieser Arbeit die Aufdeckung eines potentiell schützenden Effekts der Sonnencremes verhindert haben.

4.3.2.4 Freizeitaktivität im Freien

Hamburg liegt in der europäischen gemäßigt-maritimen Klimazone (53,5° nördliche Breite). Die über das ganze Jahr einwirkende Sonnenexposition ist nach Ergebnissen der vorgelegten Arbeit nicht ausreichend um signifikante Unterschiede in der Pigmentmalbildung zwischen Kindern durch unterschiedliches Freizeitverhalten hervorzurufen.

Dieses Ergebnis ist konform mit Erkenntnissen von Studien, welche die Nävusinduktion in Abhängigkeit von der geographischen Breite des Heimatortes heraus gearbeitet haben (English und Armstrong 1994, Kelly et al. 1994, Harrison et al. 1999, Darlington et al. 2002, Whiteman et al. 2005). Vergleichende Studien zwischen Orten unterschiedlicher geographischer Breite ermittelten höhere Nävuszahlen bei Kindern, deren Heimatorte näher am Äquator lokalisiert waren und dadurch in ihrer Freizeit verhältnismäßig stärker durch UV-Strahlung belastet waren (Fritschi et al. 1994, Kelly et al. 1994, Harrison et al. 2000, MacLennan et al. 2003). Interessanterweise ergaben zwei Studien an deutschen Kindern einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Sonnenexposition in Deutschland und der Entwicklung von NZN (Wiecker et al. 2003, Bauer et al. 2005 c). In einer differenzierten Evaluation des Freizeitverhaltens fanden allerdings nur speziell ausgewählte Aktivitäten Berücksichtigung mit zum Teil besonders hohen UV-Belastungen. Aufgrund dieser Selektion sind die Ergebnisse dieser Arbeiten nicht uneingeschränkt mit den Ergebnissen der hier vorgelegten Arbeit vergleichbar.

4.4 Atypische Nävi bei der Nachuntersuchung und assoziierte Risikofaktoren

4.4.1 Geschlecht und phänotypische Charakteristika

Atypische Nävi sind im Zusammenhang mit der Prävention maligner Melanome von großer Bedeutung, denn sie determinieren das individuelle Melanomrisiko (Grob et al. 1990, Halpern et al. 1991, Halpern et al. 1993, Schneider et al. 1994, Garbe et al. 1994 a, Nijsten et al. 2005, Snoo et al. 2007).

Anhand einer Querschnittsanalyse im 10. Lebensalter wurden in der vorgelegten Arbeit die Einflüsse von phänotypischen Eigenschaften und Umweltfaktoren auf die Entwicklung atypischer Nävi untersucht. Das Risiko atypische NZN zu erwerben zeigte keine geschlechtsspezifische Signifikanz. Dieses Ergebnis ist konform mit den Ergebnissen zweier Studien (Weinstock et al. 1991, Augustsson et al. 1991). Garbe et al. hingegen konnten ein signifikant erhöhtes Risiko für das männliche Geschlecht zeigen (Garbe et al. 1994 b).

Die Analyse der Hauttypen ergab kein erhöhtes Risiko für sonnenempfindliche Hauttypen vermehrt atypische NZN zu bilden. Rötliche und dunklere Haarfarben zeigten einen tendenziell stärkeren Nävuserwerb als Individuen mit hellem Haar. Sommersprossen führen zu einer tendenziellen Erhöhung des Risikos atypische NZN zu erwerben und geben einen Hinweis auf die Gefährdung von Kindern mit sonnenempfindlichen konstitutiven Eigenschaften. Im Gegensatz zu den bereits angeführten Analysen der Gesamtnävuszahlen lassen sich diese Ergebnisse nicht eindeutig einem zusammenfassenden phänotypischen Risikoprofil zuzuordnen, welches zur Bildung atypischer NZN prädisponiert. Über diese Zusammenhänge gibt es in der Epidemiologie deutscher Kinder bisher noch keine Erkenntnisse. Nach Studie der Literatur sind Unterschiede im phänotypischen Risikoprofil in der vorgelegten Arbeit möglicherweise aufgrund des geringen Alters des Kollektivs noch nicht erkennbar. Nach Einschätzung C. Garbes manifestieren sich atypische NZN bei deutschen Kindern hauptsächlich erst ab dem 10. Lebensalter (Garbe 1999). Studien an Erwachsenen zeigen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von atypischen NZN im fortgeschrittenen Lebensalter bei sonnenempfindlicher phänotypischer Konstitution (Carli et al. 1998, Weinstock et al. 1991). Da sich die Pigmenteigenschaften eines Menschen im Laufe des Lebens nicht ändern, lassen diese Ergebnisse vermuten, dass phänotypische Charakteristika bereits in jungen Jahren eine Prädisposition darstellen, sich die Entwicklung atypischer NZN jedoch mit einer gewissen Latenz vollzieht und daher im Beobachtungszeitraum dieser Arbeit zu keinen messbaren Ergebnissen geführt hat.

4.4.2. Anamnestische Angaben zur Sonnenexposition

Sonnenbrände hatten weder im Vorschulalter noch in der Zeit danach im untersuchten Kollektiv signifikante Auswirkungen auf die Neubildung atypischer NZN. Vergleiche mit Studien an der deutschen Population beschränken sich aktuell auf retrospektiv erhobene anamnestische Daten erwachsener Personen des Deutschen Melanomregisters. Diese Daten belegen ein signifikant erhöhtes Risiko 5 oder mehr atypische NZN im Laufe des Lebens zu erwerben in Abhängigkeit von der Sonnenbrandanzahl im Alter unter 20 Jahren (Garbe et al. 1994 b, Breitbart et al. 1997). Die induktiven Eigenschaften der UV-Strahlung werden jedoch von Rampen et al. bezweifelt (Rampen et al. 1988). Möglicherweise ist in der

hier vorgelegten Arbeit aufgrund des geringen Alters des Studienkollektivs und einer daraus resultierenden schwachen Dynamik der Neubildung atypischer NZN die Aufdeckung eines induktiven Effekts der Sonnenbrände noch nicht detektierbar gewesen.

Es konnte mit zunehmender Anzahl von Urlaubstagen am Strand ein Trend zur vermehrten Bildung atypischer Nävi aufgezeigt werden. Dieses Ergebnis ist konform mit der Datenanalyse des Deutschen Melanomregisters und gibt einen deutlichen Hinweis auf den Einfluss der UV-Exposition auf die Nävusentstehung (Breitbart et al. 1997).

Die Verwendung von Lichtschutzfaktoren (LSF) hoher Stärke schützte im Vergleich zu niedrigen LSF-Werten nicht signifikant vor der Neubildung atypischer NZN. Eine regelmäßige Anwendung von Lichtschutzmitteln erniedrigte hingegen tendenziell das Risiko für die Entstehung atypischer NZN. Möglicherweise führten nicht kontrollierte Effekte im vergleichsweise kleinen Untersuchungskollektiv (n= 39 Kinder mit ≥ 1 atypischen NZN bei der Nachuntersuchung) zur Beeinflussung der Ergebnisse und deren Diskrepanz. Beispielsweise können Kinder durch die Verwendung von Lichtschutzmitteln gegenüber der Sonnenstrahlung sensibilisiert sein und die direkte Exposition meiden. In gleicher Weise stellen auch der Einfluss der Eltern und die Erziehung des Kindes nicht zu kontrollierende Einflüsse dar. In der Literatur finden sich aktuell bezüglich dieser Zusammenhänge bei atypischen NZN keine Daten.

Unterschiede im Freizeitverhalten führten zu keinem signifikanten Einfluss auf die Entwicklung atypischer Nävi. Angaben in der Literatur finden sich diesbezüglich aktuell nicht. Dieses Ergebnis steht jedoch im Einklang mit dem bereits in dieser Arbeit dargestellten Zusammenhang für die Zunahme der Gesamtnävuszahlen.

Unter den Gesichtspunkten eines relativ kleinen Untersuchungskollektivs, der geringen Entwicklungsdynamik atypischer NZN im Kindesalter, einer univariaten Auswertung und einer schwachen Datenlage in der Literatur sind die ermittelten Ergebnisse insgesamt mit Sorgfalt zu betrachten.

4.5 Verteilung der Nävi auf der Körperoberfläche

Jungen wiesen im Vergleich zu den Mädchen hochsignifikant höhere Nävusdichten im Kopf- und Halsbereich auf. Mädchen hingegen präsentierten mehr NZN an den Extremitäten mit einem statistisch hochsignifikanten Unterschied für die oberen Extremitäten. Diese Beobachtungen entsprechen den Angaben der internationalen Literatur (Gallagher et al. 1990 a, Augustsson et al. 1992, Harrison et al. 1999, Whiteman et al. 2003, Synnerstad et al. 2004). Es zeigt sich eine Parallele zu der geschlechtsspezifischen Verteilung maligner Melanome auf der Körperoberfläche. Bei Männern ist der Kopf- und Stammbereich häufiger

von malignen Melanomen befallen. Bei Frauen sind hingegen die Extremitäten häufiger betroffen (Nicholls 1973, Elwood und Gallagher 1983, Bulliard et al. 1997). Unterschiede im Bekleidungs- und Freizeitverhalten zwischen Männern und Frauen und die daraus resultierenden unterschiedlichen UV-Strahlenbelastungen der Körperteile werden verantwortlich gemacht für diese Beobachtung (Bulliard et al. 1997, Elwood und Jopson 1997).

Es zeigte sich in dieser Arbeit ein deutlicher Einfluss des Sonnenexpositionsmusters auf die Induktion von NZN. Sowohl intermittiert als auch chronisch exponierte Areale wiesen höhere Pigmentmaldichten auf als selten exponierte Körperstellen. Die Dichteunterschiede zwischen chronisch und selten exponierten Bereichen waren bei beiden Geschlechtern höchst signifikant. Die vorliegende Arbeit untersucht nach derzeitigem Kenntnisstand erstmalig diese Zusammenhänge an deutschen Kindern. In der Literatur besteht kein eindeutiges Bild, welches der speziellen Expositionsmuster verantwortlich ist für die Nävusentstehung. Einige Autoren beobachteten stärkste Nävusbildungen an intermittiert exponierten Körperstellen (Gallagher et al. 1990 a, Augustsson et al. 1992, Synnerstad et al. 2004). Die vorliegende Arbeit bestätigt diese Beobachtung und zeigt für Jungen eine höchst signifikant höhere Nävusdichte in intermittiert belasteten Körperbereichen im Vergleich zu selten strahlenbelasteten Körperstellen. Insgesamt erschweren Unterschiede in der Methodik, Altersunterschiede zwischen den studierten Populationen sowie Untersuchungen an Orten unterschiedlicher geographischer Breite die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen und lassen nur eingeschränkt allgemeingültige Schlüsse zu.

4.6 Nävuswachstum und Vergrößerung der Körperoberfläche

Nach derzeitigem Kenntnisstand wurde bisher der Zusammenhang von Nävuswachstum und Zunahme der Körperoberfläche noch nicht unter der Fragestellung betrachtet, ob zwischen diesen beiden Vorgängen ein Zusammenhang besteht und wie dieser zu charakterisieren ist. In der Analyse der vorliegenden Arbeit zeigte sich keine Korrelation zwischen diesen beiden Wachstumsvorgängen.

Kritisch zu bewerten sind die Ergebnisse aufgrund des hohen Datenverlustes. Durch fehlende Daten konnten nur 60,6% der insgesamt 254 Kinder mit dokumentierten NZN bei Erst- und Zweituntersuchung in diese Analyse eingeschlossen werden.

Im Vergleich der Wachstumsraten zwischen erworbenen und angeborenen Nävi konnte eine tendenziell stärkere Wachstumsdynamik für die melanozytären Neubildungen gezeigt werden. Zum einen wuchsen sie stärker als angeborene Pigmentmale. Zum anderen

Diskussion

überschritten sie das Wachstum der Körperoberfläche. Angeborene Nävi hingegen wiesen im Verhältnis zur Vergrößerung der Körperoberfläche ein gleich starkes Wachstum auf. Eine Studie von Kittler et al. beobachtet einen mittleren Wachstumsfaktor von 1,3 für erworbene NZN (Kittler et al. 2000). Zu berücksichtigen ist jedoch im Vergleich zu den Ergebnissen der vorgelegten Arbeit eine ältere Studienpopulation und eine andere Vermessungstechnik.

Im Vergleich der Wachstumsraten angeborenen gegenüber erworbener NZN sind in der Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit die deutlichen Unterschiede in der Anzahl der beiden Nävistypen zu beachten. Auch Fehler beim Vermessen der NZN sind zu berücksichtigen. Darüber hinaus beruhen die Berechnungen der Nävuswachstumsfaktoren auf der Annahme eines linearen Wachstums. Tatsächlich vollzieht sich Zellvermehrung jedoch durch Zellteilung und somit exponentiell. Da die Beobachtung des Wachstums in dieser Arbeit jedoch nicht kontinuierlich über einen Zeitraum geschah, sondern lediglich das Wachstum zwischen zwei Zeitpunkten ermittelte, ist die Verwendung eines linearen Wachstumsmodells für diesen Zweck hinreichend genau.

5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, anhand der Daten von norddeutschen Grundschulkindern Einflüsse von phänotypischen Eigenschaften und Umweltfaktoren auf die Entstehung melanozytärer Nävi, ihrer Verteilung auf der Körperoberfläche und ihr Wachstum zu analysieren.

Bei der Einschulung waren ein männliches Geschlecht, ein sonnenempfindlicher Hauttyp I und blondes Haar tendenziell, Sommersprossen hingegen signifikant, mit den höchsten Gesamtnävuszahlen assoziiert. Diese konstitutiven Charakteristika prädisponierten im Verlauf auch zur stärksten Neubildung von NZN. Sonnenbrände in den ersten vier Schuljahren stellten einen unabhängig signifikanten Einfluss auf den Zuwachs der Gesamtnävuszahlen dar. Die Verwendung von Sonnenschutzmitteln konnte die Neubildung von NZN nicht signifikant verringern. Häufige Badeurlaube im Süden erhöhten in der Tendenz das Risiko für die Entstehung von NZN, jedoch stellte eine erhöhte Freizeitaktivität im Freien am Heimatort kein erhöhtes Risiko dar, vermehrt NZN neu zu bilden.

Erstmals wurde an einheimischen Kindern prädisponierende Faktoren für die Entstehung atypischer NZN untersucht. Kinder mit Sommersprossen hatten ein tendenziell erhöhtes Risiko atypische NZN zu entwickeln. Die Analyse des Geschlechts und weiterer phänotypischer Eigenschaften ergab keine signifikanten Risikoprofile. Im Zusammenhang mit der Sonnenexposition zeigte sich ein Trend für die Neubildung atypischer NZN mit ansteigender Anzahl von Badeurlauben im Süden. Die Verwendung hoher Lichtschutzfaktoren bot keinen Schutz vor ihrer Entstehung. Insgesamt sind aufgrund eines relativ kleinen Untersuchungskollektivs, der geringen Entwicklungsdynamik atypischer NZN im Kindesalter und einer schwachen Datenlage in der Literatur aus den Ergebnissen dieser Arbeit nur vorläufige Schlüsse möglich.

In Hinblick auf die körperliche Distribution der NZN wiesen im Geschlechtervergleich Jungen hoch signifikant mehr NZN an Kopf und Hals auf. Bei den Mädchen bestand für die oberen Extremitäten im Vergleich zu den Jungen eine erhöhte Nävusdichte mit höchstem Signifikanzniveau. Chronisch und intermittiert sonnenexponierte Körperstellen boten bei beiden Geschlechtern höhere Nävusdichten auf im Vergleich zu selten exponierten Körperstellen. Bei Jungen war dieser Unterschied für intermittiert belastete Areale höchst signifikant.

Es bestand keine Korrelation zwischen dem Nävuswachstum und dem Wachstum der Körperoberfläche. Erworbene Nävi wiesen ein tendenziell stärkeres Wachstum auf als angeborene Nävi, welche ein im Verhältnis zur Körperoberflächenvergrößerung identisches Wachstum boten.

6 Literaturverzeichnis

Abdel-Malek ZA, Knittel J, Kadekaro AL, Swope VB, Starner R (2008): The melanocortin 1 receptor and the UV response of human melanocytes – a shift in paradigm. *Photochem Photobiol* 84 (2): 501-508

Augustsson A, Stiernér U, Rosdahl I, Suurküla M (1990): Melanocytic naevi in sun-exposed and protected skin in melanoma patients and controls. *Acta Derm Venereol* 71: 512-517

Augustsson A, Stiernér U, Suurküla M, Rosdahl I (1991): Prevalence of common and dysplastic naevi in a Swedish population. *Br J Dermatol* 124: 152-156

Augustsson A, Stiernér U, Rosdahl I, Suurküla M (1992): Regional distribution of melanocytic naevi in relation to sun exposure, and site-specific counts predicting total number of naevi. *Acta Derm Venereol* 72: 123-127

Autier P, Doré J-F, Cattaruzza MS, Renard F, Luther H, Gentiloni-Silverj F, Zantedeschi E, Mezzetti M, Monjaud I, Andry M, Osborn JF, Grivegnée AR (1998): Sunscreen use, wearing clothes, and the number of nevi in 6- to 7-year-old European children. *J Natl Cancer Inst* 90: 1873-1880

Autier P, Boniol M, Severi G, Giles G, Cattaruzza MS, Luther H, Renard F, Grivegnée AR, Pedoux R, Doré JF (2001): The body site distribution of melanocytic naevi in 6-7 year old European children. *Melanoma research* 11: 123-131

Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD (2000): Genetics of risk factors for melanoma: an adult twin study of nevi and freckles. *J Natl Cancer Inst* 92: 457-463

Bauer J, Garbe C (2003): Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res* 16: 297-306

Bauer J, Büttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C (2005) a: Effect of sunscreen and clothing on the number of melanocytic nevi in 1,812 German children attending day care. *Am J Epidemiol* 161(7): 620-627

Literaturverzeichnis

Bauer J, Büttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C (2005) b: Interventional study in 1,232 young German children to prevent the development of melanocytic nevi failed to change sun exposure and sun protective behavior. *Int J Cancer* 116 (5): 755-761

Bauer J, Büttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C (2005) c: Risk factors of incident melanocytic nevi: a longitudinal study in a cohort of 1232 young German children. *Int J Cancer* 155: 121-126

Breitbart M, Métneki J, Weichenthal M, Thräne J, Béres J, Rott HD, Breitbart EW (1996): A study of Hungarian twins involving the influence of genetic and environmental factors on benign, melanocytic lesions. *Eur J Dermatol* 6: 548-551

Breitbart M, Garbe C, Büttner P, Weiß J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Breitbart EW, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, Tilgen W, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE (1997): Ultraviolet light exposure, pigmentary traits and the development of melanocytic naevi and cutaneous melanoma. A case-control study of the German central malignant melanoma registry. *Acta Derm Venereol* 77: 374-378

Brogelli L, de Giorgi V, Bini F, Giannotti B (1991): Melanocytic naevi: clinical features and correlation with the phenotype in healthy young males in Italy. *Br J Dermatol* 125: 349-352

Bulliard JL, Cox B, Elwood JM (1997): Comparison of the site distribution of melanoma in New Zealand and Canada. *Int J Cancer* 72: 231-235

Carli P, Biggeri A, Nardini P, de Giorgi V, Giannotti B (1998): Sun exposure and large numbers of common and atypical melanocytic naevi: an analytical study in a southern European population. *Br J Dermatol* 138: 422-425

Carli P, Naldi L, Lovati S, la Vecchia C (2002): The density of melanocytic nevi correlates with constitutional variables and history of sunburns: a prevalence study among Italian schoolchildren. *Int J Cancer* 101: 375-379

Castilla EE, da Graca Dutra M, Orioli-Parreiras IM (1981): Epidemiology of congenital pigmented naevi. I. Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol* 104: 307-315

Literaturverzeichnis

Clark Jr WH, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ (1978): Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions: the B-K mole syndrome. *Arch Dermatol* 114: 732-738

Crane LA, Mokrohisky ST, Dellevalle RP, Asdigian NL, Aalborg J, Byers TE, Zeng C, Barón AE, Burch JM, Moreli JG (2009): Melanocytic nevus development in Colorado children born in 1998: a longitudinal study. *Arch Dermatol* 145 (2): 148-156

Darlington S, Siskind V, Green L, Green A (2002): Longitudinal study of melanocytic nevi in adolescents. *J Am Acad Dermatol* 46: 715-722

Dodd AT, Morelli J, Mokrohisky ST, Asdigian N, Byers TE, Crane LA (2007): Melanocytic nevi and sun exposure in a cohort of Colorado children: anatomic distribution and site-specific sunburn. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16 (10): 2136-2143

Duffy DL, Macdonald AM, Easton DF, Ponder BAJ, Martin NG (1992): Is the genetics of moliness simply the genetics of sun exposure? A path analysis of nevus counts and risk factors in British twins. *Cytogenet Cell Genet* 59: 194-196

Dulon M, Weichenthal M, Blettner M, Breitbart M, Hetzer M, Greinert R, Baumgardt-Elms C, Breitbart EW (2002): Sun exposure and number of nevi in 5- to 6-year-old European children. *J Clin Epidemiol* 55: 1075-1081

Easton DF, Cox GM, Macdonald AM, Ponder BAJ (1991): Genetic susceptibility to naevi – a twin study. *Br J Cancer* 64: 1164-1167

Easton DF, Cox GM, Macdonald AM, Ponder BAJ (1992): The study of nevi in British twins: study design and description of the data set. *Cytogenet Cell Genet* 59: 165-166

Elwood JM, Gallagher RP (1983): Site distribution of malignant melanoma. *Can Med Assoc J* 312: 91-97

Elwood JM, Jopson J (1997): Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 73: 198-203

English DR, Armstrong BK (1994): Melanocytic nevi in children I. Anatomic sites and demographic and host factors. *Am J Epidemiol* 139: 390-401

Literaturverzeichnis

Evans RD, Kopf AW, Lew RA, Rigel DS, Bart RS, Friedman RJ, Rivers JK (1988): Risk factors for the development of malignant melanoma: I. Review of case-control studies. *Dermatol Surg Oncol* 14 (4): 393-408

Fitzpatrick TB (1988): The validity and practicability of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 124: 869-871

Fritschi L, McHenry P, MacKie R, Green L, Siskind V (1994): Naevi in schoolchildren in Scotland and Australia: *Br J Dermatol* 130: 599-603

Gallagher RP, McLean DI, Yang CP, Coldman AJ, Silver HKB, Spinelli JJ, Beagrie M (1990) a: Anatomic distribution of acquired melanocytic nevi in white children. A comparison with melanoma: the Vancouver mole study. *Arch Dermatol* 125: 466-471

Gallagher RP, McLean DI, Yang CP, Coldman AJ, Silver HKB, Spinelli JJ, Beagrie M (1990) b: Suntan, sunburn, and pigmentation factors and the frequency of acquired melanocytic nevi in children. Similarities to melanoma: the Vancouver mole study. *Arch Dermatol* 126: 770-776

Gallagher RP, McLean DI (1995): The epidemiology of acquired melanocytic nevi: a brief review. *Dermatol Clin* 13 (3): 595-603

Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DI, Coldman AJ (2000): Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children. A randomized controlled trial. *JAMA* 283: 2955-2960

Garbe C, Büttner P, Weiß J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, Tilgen W, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE (1994) a: Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the central malignant melanoma registry of the German dermatological society. *J Invest Dermatol* 102: 695-699

Garbe C, Büttner P, Weiß J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, Tilgen W, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE (1994) b: Association factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentigines: multicenter case-control study of the central

Literaturverzeichnis

malignant melanoma registry of the German dermatological society. *J Invest Dermatol* 102: 700-705

Garbe C (1999): Melanozytäre Nävi und maligne Melanome. In: Traupe H, Hamm H (Hrsg.) *Pädiatrische Dermatologie*: 145-167, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

Garbe C, Büttner P (2000): Predictors of the use of sunscreen in dermatological patients in central Europe. *Prev Med* 31: 134-139

Garbe C, Blum A (2001): Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14: 280-290

Green A, Swerdlow AJ (1989): Epidemiology of melanocytic nevi. *Epidemiologic Reviews* 11: 204-221

Green A, Siskind V, Hansen ME, Hanson L, Leech P (1989): Melanocytic nevi in schoolchildren in Queensland. *J Am Acad Dermatol* 20: 1054-1060

Green A, Siskind V, Green L (1995): The incidence of melanocytic naevi in adolescent children in Queensland, Australia. *Melanoma Research* 5: 155-160

Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano MH, Collet AM, Noe MC, Diconstanzo MP, Bonerandi JJ (1990): Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* 66: 387- 395

Halpern AC, Guerry IV D, Elder DE, Clark Jr WH, Synnestevdt M, Normann S, Ayerle R (1991): Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma. *Arch Dermatol* 127: 995-999

Halpern AC, Guerry IV D, Elder DE, Trock B, Synnestvedt M (1993): A cohort study of melanoma in patients with dysplastic nevi. *J Invest Dermatol* 100: 346- 349

Harrison SL, Buettner PG, MacLennan R (1999): Body-site distribution of melanocytic nevi in young Australian children. *Arch Dermatol* 135: 47-52

Harrison SL, MacKie RM, MacLennan R (2000): Development of melanocytic nevi in the first three years of life. *J Natl Cancer Inst* 92 (17): 1436-1438

Literaturverzeichnis

Harrison SL, MacLennan R, Buettner PG (2008): Sun exposure and the incidence of melanocytic nevi in young Australian children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17 (9): 2318-2324

Helmbold P, Rompel R, Petres J, Lübbe D, Marsch WC (1999): Kongenitale melanozytäre Nävi. *Hautarzt* 50: 779-784

Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH (1987): Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 17: 459-468

Holman CD, Armstrong BK (1984): Pigmentary traits, ethnic origin, benign nevi, and family history as risk factors for cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 72(2): 257-266

Karvonen SL, Vaajalahti P, Marenk M, Janas M, Kuokkanen K (1992): Birthmarks in 4346 Finnish newborns. *Acta Derm Venereol* 72: 55-57

Kelly JW, Rivers JK, MacLennan R (1994): Sunlight: a major factor associated with the development of melanocytic nevi in Australian schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 30: 40-48

Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, de Gruijl FR, Bouwes Bavnick JN (2003): The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol* 120: 1087-1093

Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M (2000): Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 136: 316-320

Kroon S, Clemmensen OJ, Hastrup N (1987): Incidence of congenital melanocytic nevi in newborn babies in Denmark. *J Am Acad Dermatol* 17: 422-426

Lee TK, Rivers JK, Gallagher RP (2005): Site-specific protective effect of broad-spectrum sunscreen on nevus development among white schoolchildren in a randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 52: 786-792

Levine N (1995): Pigmentary abnormalities. In: Schachner LA, Hansen RC (Hrsg.) *Pediatric Dermatology*. Second Edition, Volume 1: 263-346, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, San Francisco, Tokio

Literaturverzeichnis

Lund CC, Browder NC (1944): The estimation of area of burns. *Surg Gynecol Obstet* 79: 352-358

Luther H, Altmeyer P, Garbe C, Ellwanger U, Jahn S, Hoffmann K, Segerling M (1996): Increase of melanocytic nevus counts in children during 5 years of follow-up and analysis of associated factors. *Arch Dermatol* 132: 1473-1478

Lynch HT, Fritchot BC, Lynch JF (1978): Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. *J Med Genet* 15 (5): 352-356

MacKie RM (1998): Melanocytic naevi and malignant melanoma. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (Hrsg.) *Textbook of Dermatology*. Sixth Edition, Volume 2: 1717-1752, Blackwell Science, Oxford

MacLennan R, Kelly JW, Rivers JK, Harrison SL (2003): The eastern Australian nevus study: site differences in density and size of melanocytic nevi in relation to latitude and phenotype. *J Am Acad Dermatol* 48: 367-375

McLean DI, Gallagher RP (1995): "Sunburn" freckles, café-au-lait macules, and other pigmented lesions of schoolchildren: the Vancouver mole study. *J Am Acad Dermatol* 32: 567-570

Menzies S, Khalil M, Crotty K, Bonin A (1998): The augmentation of melanocytic nevi in Guinea pigs by solar-simulated light: an animal model for human melanocytic nevi. *Cancer Research* 58: 5361-5366

Milne E, Johnston R, Cross D, Giles-Corti B, English DR (2003): Effect of a school-based sun-protection intervention on the development of melanocytic nevi in children. *Am J Epidemiol* 155: 739-745

Moloney FJ, Collins S, Murphy GM (2002): Sunscreens. Safety, efficacy and appropriate use. *Am J Clin Dermatol* 3 (3): 185-191

Mones JM, Ackermann AB (2003): Melanomas in prepubescent children: review comprehensively, critique historically, criteria diagnostically, and course biologically. *Am J Dermatopathol* 25 (6): 502

Literaturverzeichnis

Mosteller RD (1987): Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 317(17): 1098

Nicholls EM (1973): Development and elimination of pigmented moles, and the anatomical distribution of primary malignant melanoma. *Cancer* 32: 191-195

NIH consensus statement (1992): Diagnosis and treatment of early melanoma. (no authors listed) *Jan 27-29; 10 (1): 1-26*

Nijesten T, Leys C, Verbruggen K, Verlinden V, Drieghe J, Stas M, Lambert J, De Greef H, Garmyn M (2005): Case-control study to identify melanoma risk factors in the Belgian population: the significance of clinical examination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19 (3): 332-339

Oliveria SA, Geller AC, Dusza SW, Marghoob AA, Sachs D, Weinstock MA, Buckminster M, Halpern AC (2004): The Framingham school nevus study. A pilot study. *Arch Dermatol* 140: 545-551

Peter RU, Worret WI, Nickolay-Kiesthardt J (1992): Prevalence of dysplastic nevi in healthy young men. *Int J Dermatol* 31 (5): 327-330

Pettijohn KJ, Asdigian NL, Aalborg J, Morelli JG, Mokrohisky ST, Dellavalle RP, Crane LA (2009): Vacations to waterside locations result in nevus development in Colorado children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18 (2): 454-463

Pope DJ, Sorahan T, Marsden JR, Ball PM, Grimley RP, Peck IM (1992): Benign pigmented nevi in children. Prevalence and associated factors: the West Midlands, United Kingdom mole study. *Arch Dermatol* 128: 1201-1206

Rampen FHJ, Fleuren BAM, de Boo TM, Lemmens WAJG (1988): Prevalence of common „acquired“ nevocytic nevi dysplastic nevi is not related to ultraviolet exposure. *J Am Acad Dermatol* 18: 679-683

Richard MA, Grob JJ, Gouvernet J, Culat J, Normand P, Zarour H, Bonerandi JJ (1993): Role of sun exposure on nevus. *Arch Dermatol* 129: 1280-1285

Literaturverzeichnis

Rivers JK, MacLennan R, Kelly JW, Lewis AE, Tate BJ, Harrison S, McCarthy WH (1995): The eastern Australian childhood nevus study: prevalence of atypical nevi, congenital nevus-like nevi, and other pigmented lesions. *J Am Acad Dermatol* 32: 957-963

Rodvall Y, Wahlgren CF, Ullén H, Wiklund K (2007): Common melanocytic nevi in 7-year-old schoolchildren residing at different latitudes in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16 (1): 122-127

Roesch A, Landthaler M, Vogt T (2003): Dysplastischer melanozytärer Nävus. Eigene Entität, Melanomvorläufer oder Verlegenheitsdiagnose? *Hautarzt* 54: 871-885

Rouzaud F, Kadekaro AL, Abdel-Malek ZA, Hearing VJ (2005): MC1R and the response of melanocytes to ultraviolet radiation. *Mutat Res* 571 (1-2): 133-152

Rudolph P (2002): Der dysplastische Nävus. Ein Ariadnefaden durch ein konzeptuelles Labyrinth. *Pathologe* 23: 128-134

Sagebiel RW (1993): Melanocytic nevi in histologic association with primary cutaneous melanoma of superficial spreading and nodular types: effect of tumor thickness. *J Invest Dermatol* 100: 322-325

Sander C, Tschochohei H, Hagedorn M (1989): Zur Epidemiologie des dysplastischen Nävus. *Hautarzt* 40: 758-760

Schneider JS, Moore II DH, Sagebiel RW (1994): Risk factors for melanoma incidence in prospective follow-up: the importance of atypical (dysplastic) nevi. *Arch Dermatol* 130: 1002-1007

Schwarz A, Bhardwaj R, Aragane Y, Mahnke K, Riemann H, Metze D, Luger TA, Schwarz T (1995): Ultraviolet-B-induced apoptosis of keratinocytes: evidence for partial involvement of tumor necrosis factor-alpha in the formation of sunburn cells. *J Invest Dermatol* 104 (6): 922-927

Schwarz T (1998): Origin and significance of „sunburn cells“. *Hautarzt* 49(6): 529-530

Sigg C, Pelloni F (1989): Frequency of acquired melanonevocytic nevi and their relationship to skin complexion in 939 schoolchildren. *Dermatologia* 179: 123-128

Literaturverzeichnis

Skender-Kalnenas TM, English DR, Heenan PJ (1995): Benign melanocytic lesions: risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 33: 1000-1007

Snoo de FA, Kroon MW, Bergman W, Huurne ter JAC, Houwing-Duistermaat JJ, Mourik van L, Snels DGCTM, Breuning MH, Willemze R, Frants RR, Gruis NA (2007): From sporadic atypical nevi to familial melanoma: risk analysis for melanoma in sporadic atypical nevus patients. *J Am Acad Dermatol* 56: 748-752.

Synnerstad I, Nilsson L, Fredrikson M, Rosdahl I (2004): Frequency and distribution pattern of melanocytic naevi in Swedish 8-9-year-old children. *Acta Derm Venereol* 84 (4): 271-276

Uter W, Pfahlenberg A, Kraus C, Wienecke WR, Reulbach U, Fischer S, Gefeller O, Kölmel KF (2002): Pigmentmaldichte bei Kindern im Einschulungsalter - wiederholte standardisierte Querschnittsuntersuchung zur Einschätzung des zu erwartenden Melanomrisikos in der Bevölkerung. *Gesundheitswesen* 64: 165-169

Valiukeviciene S, Miseviciene I, Gollnick H (2005): The prevalence of common acquired melanocytic nevi and the relationship with skin type characteristics and sun exposure among children in Lithuania. *Arch Dermatol* 141 (5): 579-586

Wachsmuth RC, Gaut RM, Barrett JH, Saunders CL, Randerson-Moor JA, Eldridge A, Martin NG, Bishop TD, Newton Bishop JA (2001): The heritability and gene-environment interactions for melanocytic nevus density examined in a U.K. adolescent twin study. *J Invest Dermatol* 117: 348-352. *J Invest Dermatol* 117: 348-352

Wachsmuth RC, Turner F, Barrett JH, Gaut R, Randerson-Moor JA, Bishop DT, Newton Bishop JA (2005): The effect of sun exposure in determining nevus density in UK adolescent twins. *J Invest Dermatol* 124: 56-62

Weinstock MA, Stryker WS, Stampfer MJ, Lew RA, Willett WC, Sober AJ (1991): Sunlight and dysplastic nevus risk. Results of a clinical-based case-control study. *Cancer* 67: 1701-1706

Whiteman DC, Brown RM, Purdie DM, Hughes MC (2003): Prevalence and anatomical distribution of naevi in young Queensland children. *Int J Cancer* 106: 930-933

Literaturverzeichnis

Whiteman DC, Brown RM, Purdie DM, Hughes MC (2005): Melanocytic nevi in very young children: the role of phenotype, sun exposure, and sun protection. *J Am Acad Dermatol* 52: 40-47

Wiecker TS, Luther H, Buettner P, Bauer J, Garbe C (2003): Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood. A risk factor study in 1812 kindergarten children. *Cancer* 97: 628-638

Wright MW, Wright ST, Wagner RF (2001): Mechanisms of sun-screen failure. *J Am Acad Dermatol* 44: 781-784

7 Anhang

7.1 Fragebogen der Erstuntersuchung

Identifikationsnummer: _____ / **GU 26** _____ / _____ / _____ /

1) Geschlecht des Kindes: _ männlich _ weiblich

2) Wo ist Ihr Kind aufgewachsen? (bei Mehrfachnennungen Anzahl der Jahre notieren)

 _ Deutschland
 _ andere Länder _____

3) Was für Urlaube haben Sie mit Ihrem Kind seit seiner Geburt verbracht?
 (bitte jeden einzelnen Urlaub notieren)

a) <u>Wo? (Land/Region)</u> (z.B. Nordsee, Alpen)	<u>Art des Urlaubs</u> (z.B. Baden, Wandern, Skifahren)	<u>Wie lange?</u> (in Wochen)

b) Wenn Sie regelmäßig zusätzlich oder anstatt von Urlauben am Wochenende zum Campen fahren/fester Wohnwagenplatz, notieren Sie dies bitte hier:

<u>Wo?</u> (z.B. Ostsee)	<u>Anzahl der Wochenenden im letzten Jahr</u>

4) Einstellungen Ihres Kindes zur Sonne: (bitte immer nur eine Antwort ankreuzen)

- Mein Kind hat keine Vorlieben.
- Mein Kind sucht überwiegend die Sonne auf.
- Mein Kind meidet die Sonne.
- weiß nicht

5) Wie viele Wochen war Ihr Kind durchschnittlich im letzten Jahr unbekleidet (mit Badehose/-anzug) der Sonne ausgesetzt? – Dies ist eine schwierige Frage, bitte grob schätzen!

_____ Wochen

6) Wieviel Zeit verbringt Ihr Kind im Freien?

- kaum oder nie
- Mein Kind spielt mehr drinnen als draußen.
- Mein Kind spielt mehr draußen als drinnen.
- Mein Kind spielt - wann immer es das Wetter zulässt – draußen.

7) Verwenden Sie bei Ihrem Kind Sonnenschutzmittel?

- nein
- gelegentlich
- regelmäßig im Urlaub/Badeurlaub
- regelmäßig auch bei Sonnenschein in Hamburg

8) Wenn ja, welchen Lichtschutzfaktor verwenden Sie am häufigsten?

- 2 - 4
- 5 - 10
- mehr als 10
- weiß nicht

9) Hat Ihr Kind einmal eine Höhensonne oder ein Solarium benutzt oder bekommt es eine Bestrahlungsbehandlung bei einem Arzt?

- nein ja, und zwar _____

10) Jetzt eine Frage an Sie persönlich unabhängig von Ihrem Kind:

In welcher der folgenden Aussagen finden Sie sich am ehesten wieder? Bitte nur eine Antwort ankreuzen.

- Ich liebe die Sonne und halte mich gerne in ihr auf.
- Ich vertrage die Sonne nicht und meide sie.
- Ich gehe in die Sonne, bin aber vorsichtig und vermeide Sonnenbrände.
- Ich halte die Sonne für gefährlich und meide sie.
- Ich meide die Sonne nicht, gehe aber auch nicht öfter in die Sonne.

Die folgenden Fragen bitte noch nicht beantworten. Sie werden Ihnen vom Arzt gestellt.

11 a) Anzahl und Schwere der Sonnenbrände:

Hatte Ihr Kind schon einmal einen Sonnenbrand, bei dem sich im nachhinein die Haut gepellt hat, der schmerzhaft war oder bei dem sogar Blasen auftraten?

- nein
- ja, einmal
- ja, 2 - 4 mal
- ja, 5 mal oder öfter
- weiß nicht

Wenn ja, bitte erinnerliche Lokalisationen angeben (z.B. Gesicht, Rücken, ganzer Körper):

11 b) Wie oft gab es leichtere Sonnenbrände (Hautrötungen)?

- nie
- einmal
- 2 - 4 mal
- 5 - 10 mal
- mehr als 10 mal
- weiß nicht

Bitte überwiegende Lokalisationen angeben: _____

BEFUND (vom Arzt einzutragen)

12) Hauttyp

- immer Sonnenbrand/nie Bräunung
- meist Sonnenbrand/schwache Bräunung
- gelegentlich Sonnenbrand/gute Bräunung
- nie Sonnenbrand/gute Bräunung

13) Sommersprossen

- keine
- wenige
- viele/dicht stehend

wenn 2 oder 3, dann bitte Lokalisation angeben:

- Nase (übergreifend auf Wangen)
- Gesicht
- Gesicht - Unterarme
- Gesicht - übriger Körper

14) Haarfarbe

- rötlich
- hellblond
- dunkelblond/braun
- braun
- schwarz

15) Augenfarbe

- blau
- gemischt
- braun

7.2 Fragebogen der Zweituntersuchung

Identifikationsnummer: _____ / **GU 26** _____ / _____ / _____ /

Voruntersuchung _

1) Geschlecht des Kindes: _ männlich _ weiblich

2) Wo ist Ihr Kind aufgewachsen? (bei Mehrfachnennungen Anzahl der Jahre notieren)

 _ Deutschland
 _ andere Länder _____

3) Was für Urlaube haben Sie mit Ihrem Kind seit dem Jahr der Einschulung verbracht?
 (bitte jeden einzelnen Urlaub notieren)

Jahr	a) Wo? (Land/Region) (z.B. Nordsee, Alpen)	Art des Urlaubs (z.B. Baden, Wandern, Skifahren)	Wie lange? (in Wochen)

4) Wie viele Wochen war Ihr Kind durchschnittlich im letzten Jahr unbekleidet (mit Badehose/-anzug) der Sonne ausgesetzt? – Dies ist eine schwierige Frage, bitte grob schätzen!

_____ Wochen

5) Verwenden Sie bei Ihrem Kind Sonnenschutzmittel?

- _ nein
- _ gelegentlich
- _ regelmäßig im Urlaub/Badeurlaub
- _ regelmäßig auch bei Sonnenschein in Hamburg

6) Wenn ja, welchen Lichtschutzfaktor verwenden Sie am häufigsten?

- 2 - 4
- 5 - 10
- 10 - 19
- Sunblocker/mehr als 20
- weiß nicht

7) Anzahl und Schwere der Sonnenbrände:

Hatte Ihr Kind seit dem Jahr der Einschulung schon einmal einen Sonnenbrand, bei dem sich im nachhinein die Haut gepellt hat, der schmerzhaft war oder bei dem sogar Blasen auftraten?

- nein
- ja, einmal
- ja, 2 - 4 mal
- ja, 5 mal oder öfter
- weiß nicht

Wenn ja, bitte erinnerliche Lokalisationen angeben (z.B. Gesicht, Rücken, ganzer Körper):

8) Wie oft gab es leichtere Sonnenbrände (Hautrötungen)?

- nie
- einmal
- 2 - 4 mal
- 5 - 10 mal
- mehr als 10 mal
- weiß nicht

Bitte überwiegende Lokalisationen angeben: _____

9) Sommersprossen

- keine
- wenige
- viele/dicht stehend

wenn 2 oder 3, dann bitte Lokalisation angeben:

- Nase (übergreifend auf Wangen)
- Gesicht
- Gesicht - Unterarme
- Gesicht - übriger Körper

10) Haarfarbe

- rötlich
- hellblond
- dunkelblond/braun
- braun
- schwarz

11) Augenfarbe

- blau
- gemischt
- braun

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei all denjenigen, die mir ihre Unterstützung bei der Anfertigung meiner Dissertation gewährt haben.

Mein ausgesprochener Dank gilt

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Michael Weichenthal,

Leiter der Abteilung Dokumentation und Statistik an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel,

für die Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Betreuung und die für meine Arbeit unentbehrlichen konstruktiven Anregungen.

Mein innigster Dank gilt meiner Mutter Ursula Bulicke, geb. Becker, die mir zu jeder Zeit und bedingungslos ihre Zuversicht und uneingeschränkte Unterstützung zuteil werden ließ.

In tiefer Dankbarkeit gedenke ich meinem Vater Reinhard Bulicke, der mir während meines Studiums und der Entstehung dieser Arbeit mit seinem Interesse für die Naturwissenschaft stets ein sowohl fürsorglicher als auch begeisterter Begleiter gewesen ist.

Meinen Eltern ist diese Arbeit gewidmet.

Lebenslauf

Name: Steffen Bulicke
Geburtsdatum: 08. Juli 1977
Geburtsort: Bückeburg
Familienstand: ledig

Schulausbildung

1984 - 1988 Grundschule Larrelt
1988 - 1990 Orientierungsstufe Wybelsum
1990 - 1997 Gymnasium am Treckfahrtstief
Juni 1997 Erlangen der allgemeinen Hochschulreife

Zivildienst

1997 - 1998 Ableistung des Zivildienstes am Hans-Susemihl-Krankenhaus Emden

Universität

September 1998 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

September 2000-
März 2001 Studium an der Universität Wien, Österreich im Rahmen eines Auslandssemesters

September 2001-
März 2002 Studium an der Universität Kuopio, Finnland im Rahmen eines Auslandssemesters

Mai 2005 Approbation als Arzt

Juli 2001-
Mai 2009 Arbeit an der Dissertation

Beruf

November 2005 -

November 2006 Assistensarzt an der Universitätsklinik Kuopio, Finnland, Klinik für Innere Medizin

Dezember 2006 -

Juni 2008 Assistensarzt an der Raphaelsklinik Münster, Abteilung für Innere Medizin I

Seit Juli 2008 Assistensarzt an der St. Franziskuslinik Ahlen, Abteilung für Innere Medizin I