

**Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Abteilung (Allgemeine Dermatologie und Poliklinik)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken**

**Verlaufskontrolle melanozytärer Nävi bei Kindern
mittels computergestützter Dermatoskopie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Eva Charlotte Andrä

aus

Stuttgart

2008

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Garbe

2. Berichterstatter: Professor Dr. H.-P. Schlemmer

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	iv
Tabellenverzeichnis.....	v
Verzeichnis der Abkürzungen.....	vi
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Bedeutung melanozytärer Nävi	1
1.1.1 Gewöhnliche melanozytäre Nävi	1
1.1.2 Atypische melanozytäre Nävi	1
1.1.3 Histologische Einteilung melanozytärer Nävi.....	3
1.2 Beziehung zum Melanomrisiko	3
1.2.1 Gewöhnliche melanozytäre Nävi als Risikofaktor	4
1.2.2 Atypische melanozytäre Nävi als Risikofaktor und atypisches Nävussyndrom	5
1.2.3 Genetische Aspekte	7
1.3 Melanozytäre Nävi bei Kindern	10
1.3.1 Entwicklung melanozytärer Nävi bei Kindern	10
1.3.2 Risikofaktoren für die Entwicklung melanozytärer Nävi	10
1.3.3 Größe und Wachstum von melanozytären Nävi bei Kindern	12
1.4 Dermatoskopie.....	13
1.4.1 Bedeutung der Dermatoskopie für die Diagnose melanozytärer Hautveränderungen	13
1.5 Fragestellung der Arbeit.....	15
2 Patienten und Methodik.....	16
2.1 Auswahl der Patienten	16
2.2 Fragebögen.....	17
2.3 Körperliche Untersuchung.....	17
2.3.1 Archivierung digitaler Bilder und digitale Bildanalyse	19
2.3.2 Datenerhebung und Dokumentation.....	20
2.3.3 Flächenmessung	23
2.3.4 Einteilung nach morphologischen Kriterien	23
2.4 Statistik	29

2.4.1	Analyse der durchschnittlichen Größenveränderungen der Nävi pro Kind bezogen auf Eigenschaften der Kinder und der Eltern und auf die Sonnenexposition.....	29
2.4.2	Analyse der Größenveränderungen aller einzelnen Nävi bezogen auf die Eigenschaften und die Morphologie der Nävi	31
2.4.3	Statistische Analysen	32
3	Ergebnisse	34
3.1	Ergebnisse der Analyse der durchschnittlichen Größenveränderungen der Nävi pro Kind bezogen auf Eigenschaften der Kinder und der Eltern und auf Sonnenexposition	34
3.1.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	34
3.1.2	Mittlere Größenveränderung der melanozytären Nävi.....	38
3.1.3	Ergebnisse der bivariaten Analyse	39
3.1.4	Ergebnisse der multivariaten linearen Analyse.....	40
3.2	Ergebnisse der Analyse der Größenveränderung aller einzelnen melanozytären Nävi bezogen auf Eigenschaften und Morphologie der Nävi	42
3.2.1	Dermatoskopische Muster.....	43
3.2.2	Ergebnisse der bivariaten Analyse	48
3.2.3	Ergebnisse der multivariaten linearen Regressionsanalyse	49
3.2.4	Ergebnisse der multinominalen logistischen Regressionsanalyse .	53
3.3	Exzision eines Nävus Spitz	56
4	Diskussion.....	57
4.1	Tauglichkeit der digitalen Dermatoskopie und des Programms Mole Analyzer zur Messung der Fläche melanozytären Nävi bei Kindern.....	57
4.2	Ausreichende Länge des Beobachtungszeitraum von einem Jahr	59
4.3	Anteil wachsender, regressiver und gleich bleibender Nävi	60
4.4	Risikofaktoren für das Wachstum melanozytärer Nävi.....	61
4.5	Risikofaktoren für eine Rückbildung melanozytärer Nävi	64
4.6	Einfluss genetischer Faktoren auf die Veränderung melanozytärer Nävi	64
4.7	Einfluss von Umweltfaktoren auf die Veränderung melanozytärer Nävi.	66

4.8	Einfluss von Sonnenschutz durch Kleidung und Sonnencreme auf das Wachstum melanozytärer Nävi	66
4.9	Korrelation bestimmter Strukturen der melanozytären Nävi mit Wachstum und Rückbildung	68
4.10	Schlüsse	69
4.11	Einschränkungen der Studie und Verbesserungsvorschläge für künftige Studien	71
4.12	Fazit	72
5	Zusammenfassung	74
5.1	Einleitung und Fragestellung	74
5.2	Ablauf der Studie	75
5.3	Auswertung der Analyse der durchschnittlichen Größenveränderungen der Nävi bezogen auf Eigenschaften der Kinder und der Eltern und auf Sonnenexposition	76
5.4	Auswertung der Analyse der Größenveränderungen aller einzelnen Nävi bezogen auf Eigenschaften und Morphologie der Nävi	76
5.5	Einschränkungen der Studie	77
5.6	Schlussfolgerung	77
6	Literaturverzeichnis	79
7	Danksagung	90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gerät FotoFinder Dermoscope	16
Abbildung 2: Übersichtsaufnahme.....	19
Abbildung 3: Aufnahme eines melanozytären Nävus in 20-facher Vergrößerung	20
Abbildung 4: Formular „Auswertung-Nävi“	22
Abbildung 5: Beispiele für morphologische Strukturen	26
Abbildung 6: Beispiele für die Einteilung der Pigmentierung	28
Abbildung 7: Flächenveränderungen bei 1929 melanozytären Nävi	39
Abbildung 8: Melanozytärer Nävus retikulär und unverändert.....	43
Abbildung 9: Melanozytärer Nävus globulär und unverändert.....	43
Abbildung 10: Melanozytärer Nävus retikulär-globulär-homogen unverändert .	44
Abbildung 11: Melanozytärer Nävus retikulär und wachsend	44
Abbildung 12: Melanozytärer Nävus globulär und wachsend	45
Abbildung 13: Melanozytärer Nävus retikulär-globulär und wachsend	45
Abbildung 14: Melanozytärer Nävus globulär-homogen und wachsend	46
Abbildung 15: Blauer wachsender melanozytärer Nävus	46
Abbildung 16: Melanozytärer Nävus homogen und regressiv	47
Abbildung 17: Melanozytärer Nävus globulär und regressiv	47
Abbildung 18: Spitz Nävus	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen atypischer Nävi	2
Tabelle 2: Definitionen des atypischen Nävussyndroms	6
Tabelle 3: Definitionen der morphologischen Mustertypen.....	24
.....	25
Tabelle 4: Einteilung und Definition anhand der Pigmentierung.....	27
Tabelle 5: Eigenschaften der Kinder	34
Tabelle 6: Sonnenexposition der Kinder.....	35
Tabelle 7: Sonnenschutzverhalten der Kinder 2003.....	36
Tabelle 8: Eigenschaften der Eltern	37
Tabelle 9: durchschnittliche Anzahl der Flächenänderungen der melanozytären Nävi pro Kind.....	38
Tabelle 10: Prädiktoren der mittleren Flächenänderung der melanozytärer Nävi	40
Tabelle 11: Prädiktoren der mittleren Flächenveränderung der melanozytären Nävi	41
Tabelle 12: Prädiktoren der kleiner werdenden melanozytären Nävi	50
Tabelle 13: Prädiktoren der wachsenden melanozytären Nävi	52
Tabelle 14: Merkmale der melanozytären Nävi	54
Tabelle 15: Merkmale der Kinder	55

Verzeichnis der Abkürzungen

et al.:	et alii
KI:	Konfidenzintervall
mN:	melanozytärer Nävi
SE:	Standard Error
IQR:	Interquartile Ranges
SD:	Standardabweichungen

1 Einleitung

1.1 Definition und Bedeutung melanozytärer Nävi

Als melanozytäre Nävi bezeichnet man gutartige Tumoren der Haut, die ihren Ursprung in den Melanozyten haben [Garbe 1999, Happle 1995]. Die Melanozyten produzieren das braun-schwarze Pigment Melanin, das durch Speicherung in den Keratinozyten die Farbe der Haut bewirkt [Pawelek et al. 1992]. Das Melanin schützt so die Kerne der Keratinozyten vor den schädlichen UV-Strahlen. Man unterscheidet zwischen angeborenen (kongenitalen) und erworbenen melanozytären Nävi. Die Prävalenz angeborener Nävi ist sehr gering und liegt circa bei einem auf 200 bis 400 Geburten. Erworbene melanozytäre Nävi entwickeln sich ab den ersten Lebensjahren [Garbe et al. 1994a, Harrison et al. 2000]. Durchschnittlich hat ein Erwachsener unserer Breitengrade 20 bis 40 melanozytäre Nävi [Garbe et al. 1994a]. Eine weitere morphologische Einteilung erfolgt in gewöhnliche typische und atypische oder auch dysplastische Nävi.

1.1.1 Gewöhnliche melanozytäre Nävi

Die Entwicklung gewöhnlicher melanozytärer Nävi beginnt mit einer Lentigo simplex. Diese erscheint klinisch als eine gleichmäßige, dunkle Makula mit einem Durchmesser von kleiner als einem Millimeter. Später geht die Lentigo simplex in eine nävoide Lentigo über. Histologisch zeigt sich eine Verlängerung der Reteleisten mit einer Hyperplasie der Melanozyten und einer Hyperpigmentierung in den basalen Schichten der Epidermis [Garbe 1999].

1.1.2 Atypische melanozytäre Nävi

Der atypische Nävus ist entsprechend den meisten Definitionen im Durchmesser größer als fünf Millimeter und polychromatisch (schwarz, braun, rosa). Oft ist keine klare Begrenzung sichtbar, die Ränder sind verwaschen und es finden sich asymmetrische Formen. Die Definitionen des atypischen Nävus

sind nicht einheitlich und unterscheiden sich von Autor zu Autor [Ackerman & Milde 1992].

Garbe et al. führen fünf verschiedene klinische Merkmale auf, von denen drei erfüllt sein müssen. Diese Merkmale sind unscharfe Begrenzung, unregelmäßige Begrenzung, Variationen in der Pigmentierung, Vorhandensein einer makulösen Komponente und ein Durchmesser der größer ist als fünf Millimeter [Garbe et al. 1994a, Garbe 1999].

Folgende Tabelle zeigt chronologisch die Definitionen atypischer Nävi:

Autor	Definition atypischer Nävus
1985 Nordlund et al.: alle drei Eigenschaften vorhanden:	unregelmäßige Begrenzung, unregelmäßige Farbverteilung, Durchmesser > 5mm
1987 Holly et al.: drei von sechs möglichen Kriterien vorhanden:	unregelmäßige Begrenzung, unscharfe Begrenzung, unregelmäßige Farbverteilung, Durchmesser \geq 5mm, Rötung, akzentuierte Hautfelderung
1989 MacKie et al.: Durchmesser \geq 5mm plus mindestens eines der Kriterien:	unregelmäßige Begrenzung, unregelmäßige Pigmentierung, Entzündung
1999 Garbe: mindestens drei der fünf Kriterien vorhanden	unscharfe Begrenzung, unregelmäßige Begrenzung unterschiedliche Pigmentierung makulöse Komponente Durchmesser > 5mm

Tabelle 1: Definitionen atypischer Nävi

[Garbe 1999, Holly et al. 1987, MacKie et al. 1989, Nordlund et al. 1985]

1.1.3 Histologische Einteilung melanozytärer Nävi

Sowohl die gewöhnlichen als auch die atypischen Nävi werden je nach Sitz ihrer melanozytären Zellnester in drei Gruppen unterteilt. Finden sich histologisch die Nävuszellnester im Bereich der basalen Epidermis, so spricht man vom Junktionsnävus. Sie imponieren klinisch überwiegend als punktförmige Makula mit homogener mittelbraun bis schwarzer Färbung. Finden sich neben den Zellnestern an der dermoepidermalen Grenze auch Zellnester im dermalen Bindegewebe, werden die Nävi als Compoundnävi definiert. Sie erscheinen eher papulös und hell- bis dunkelbraun gefärbt. Die Zellkerne werden kleiner und die Pigmentierung lässt nach. Dieser Entwicklungsgang wird auch als Ausreifung bezeichnet. Liegen die melanozytären Zellnester ausschließlich in der Dermis, bezeichnet man sie als dermale Nävi. Sie enthalten nur noch wenig Pigment und erscheinen deshalb oft als hautfarbener Knoten [Garbe 1999].

1.2 Beziehung zum Melanomrisiko

Das maligne Melanom bezeichnet den bösartigen Tumor der Melanozyten. Weltweit ist eine Steigerung der Inzidenz, vor allem bei der weißen Bevölkerung, festzustellen [Bevona & Sober 2002, Garbe & Blum 2001, Geller et al. 2002, MacKie et al. 2002]. Neben der Häufigkeit aktinischer Lentigenes und der Haut- und Haarfarbe sind die Anzahl der gewöhnlichen melanozytären Nävi sowie das Vorhandensein atypischer Nävi bekannte Risikofaktoren für eine Melanomkrankung [Bauer & Garbe 2003, Garbe 1995].

Sagebiel und Skender-Kalnensas et al. fanden in histologischen Untersuchungen von malignen Melanomen bei 20 bis 60% der Melanome Anteile gewöhnlicher oder atypischer Nävi [Sagebiel 1993, Skender-Kalnenas et al. 1995]. Man schätzt heute, dass etwa die Hälfte aller malignen Melanome aus melanozytären Nävi entsteht. Umgekehrt ist der Übergang eines melanozytären Nävi in ein malignes Melanom vergleichsweise selten [Bauer & Garbe 2003, Tsao et al. 2003].

1.2.1 Gewöhnliche melanozytäre Nävi als Risikofaktor

Holman und Armstrong veröffentlichten 1984 eine Studie, in der sie zeigten, dass das Vorhandensein und die Anzahl palpabler Nävi an den Armen die größten Risikofaktoren für das maligne Melanom darstellen [Holman & Armstrong 1984]. Personen mit ein bis vier palpablen Nävi an den Armen hatten, im Vergleich zu Personen ohne melanozytäre Nävi, ein erhöhtes relatives Risiko für ein Melanom von 2,0. Personen mit fünf bis neun hatten ein relatives Risiko von 4,0, ab zehn palpablen Nävi an den Armen stieg das relative Risiko auf 11,3. Weitere Studien zeigten ebenfalls ein erhöhtes relatives Risiko für ein Melanom bei Personen mit melanozytären Nävi an den Armen [Elwood et al. 1986, Elwood et al. 1990, Green et al. 1985, Loria & Matos 2001, Osterlind et al. 1988, White et al. 1994].

In zahlreichen Studien wurde auch die Anzahl der melanozytären Nävi am gesamten Körper, also nicht nur der an den Armen, als Risikofaktor untersucht. Garbe et al. zeigten, dass das adjustierte relative Risiko bezogen auf eine Anzahl von null bis zehn melanozytären Nävi am gesamten Integument für elf bis 50 melanozytäre Nävi bei einem Wert von 1,7 lag, bei 51 bis 100 nahm es einen Wert von 3,7 und bei einer Anzahl größer 100 einen Wert von 7,6 an. Insgesamt kamen alle Studien zu dem Schluss, dass eine eindeutig positive Beziehung zwischen der Anzahl melanozytärer Nävi am Integument und dem Risiko, an einem malignen Melanom zu erkranken, besteht [Augustsson et al. 1991, Bataille et al. 1998, Garbe et al. 1989, Garbe et al. 1994a, Halpern et al. 1991, Holly et al. 1987, MacKie et al. 1989, Swerdlow et al. 1986, Tucker et al. 1997, Weiss et al. 1991].

Diese Studien untersuchten vor allem Populationen der weißen Bevölkerung, wie in Schweden, England, Australien und Deutschland.

Interessant ist der Vergleich zu Ländern, in denen die Population überwiegend dunkelhäutig ist. Studien aus beispielsweise Italien, dem Südosten Frankreichs, Südspanien und Argentinien zeigten ebenso eine klar positive Korrelation zwischen der Anzahl melanozytärer Nävi und dem Risiko, ein malignes Melanom zu entwickeln [Grob et al. 1990, Loria & Matos 2001, Naldi et al. 2000, Rodenas et al. 1997].

1.2.2 Atypische melanozytäre Nävi als Risikofaktor und atypisches Nävussyndrom

1978 beschrieben Clark et al. das Vorkommen von besonders in Form, Pigmentierung und Anzahl auffälligen melanozytären Nävi bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese für das maligne Melanom. Sie verwendeten den Begriff BK-Mole-Syndrom [Clark et al. 1978]. Sowohl die Terminologie als auch die Definition dieses Syndroms ist nicht ganz einheitlich, heute wird es meist als dysplastisches oder atypisches Nävussyndrom bezeichnet [Kopf et al. 1990]. Mehrere Fallkontrollstudien zeigten die besondere Stellung atypischer Nävi, die nicht im Rahmen eines atypischen Nävussyndroms auftraten, gegenüber den gewöhnlichen Nävi als Risikofaktor [Garbe et al. 1989, Holly et al. 1987, MacKie et al. 1989]. Hierbei ist zu beachten, dass schon durch das Auftreten atypischer Nävi das relative Risiko für eine Melanomerkrankung steigt [Augustsson et al. 1991, Garbe et al. 1994a, Grob et al. 1990, Holly et al. 1987, MacKie et al. 1989, Tucker et al. 1997]. Mit zunehmender Anzahl stieg das relative Risiko in diesen Studien kontinuierlich an. Weniger als vier atypische Nävi sind nach Garbe nur mit einem gering erhöhten Risiko verbunden, bei Patienten mit fünf und mehr atypischen Nävi beschreibt er ein sechsfach erhöhtes Melanomrisiko [Garbe et al. 1994a, Garbe 1995].

Folgende Tabelle gibt einige Definitionen anderer Autoren chronologisch wieder.

Autor: Bezeichnung des Syndroms	klinische Definition des Syndroms
1978 Clark et al. : B-K Mole Syndrome	mindestens 10 mN von unterschiedlicher Größe (5mm bis 15mm), unregelmäßigem Umriss und verschiedenen Farbkombinationen an Stamm und Extremitäten
1978 Lynch et al.: FAMMM (familial atypical mole melanoma syndrome)	Viele große mN von unterschiedlicher Größe und Farbe mit Pigmentverlust
1980 Elder et al.: DNS (dysplastisches Nävussyndrom)	-Morphologie: oft > 5mm, unregelmäßiger Umriss, v. a. makulär, braun, evtl. rötlich -Anzahl: wenige bis > 100, v. a. am Stamm, im Gesicht, an den Armen -Ausreifung: reif, unreif -Alter der Läsion: selten vor der Pubertät
1990 Kopf: atypisches Nävussyndrom	Trias aus mehr als 100 mN, großen mN (einige von 8 mm Durchmesser) und atypischen mN
1993 Newton et al.: Punktesystem bei dem jedes erfüllte Kriterium 1 Punkt gibt: ab 3 Punkten liegt der Phänotyp des atypischen Nävussyndroms vor	mindestens 2 atypische Nävi, mehr als 100 mN > 2mm oder >50 mN wenn Patient zwischen 20 und 50 Jahre alt, mN abnormal verteilt, mN an der vorderen Kopfhaut, pigmentierte Iris

Tabelle 2: Definitionen des atypischen Nävussyndroms

[Clark et al. 1978, Elder et al. 1982, Kopf et al. 1990, Lynch et al. 1978, Newton et al. 1993]

1.2.3 Genetische Aspekte

Die gehäuft auftretenden Erkrankungen maligner Melanome innerhalb einiger Familien ließen auch auf genetische Komponenten wie Genmutationen in der Keimbahn schließen. Heute weiß man, dass zum Beispiel durchschnittlich in 40% der Patienten mit familiärem Melanom Mutationen im *Gen CDKN2A* nachweisbar sind [Piepkorn 2000]. Eben diese Familien zeigen häufig eine besonders hohe Anzahl an melanozytären Nävi, an dysplastischen Nävi oder das dysplastische Nävussyndrom [Bergman et al. 1992, Kraemer 1987, Wachsmuth et al. 1998].

Um den Zusammenhang zwischen genetischen Faktoren und melanozytären Nävi genauer zu erforschen, wurden Studien an Zwillingen durchgeführt. So untersuchten Bataille et al. 127 monozygote und 323 dizygoten weibliche Zwillingspaare. Sie ermittelten für die Gesamtzahl der melanozytären Nävi einen Korrelationskoeffizienten von 0,83 bei den monozygoten Zwillingen und von 0,51 bei den dizygoten Zwillingspaaren. Zusätzlich beobachteten sie mit zunehmendem Alter einen erhöhten Einfluss der genetischen Faktoren [Bataille et al. 2000]. Auch die Studie von Wachsmuth et al. verdeutlichte, dass die Entwicklung melanozytärer Nävi eine stark genetische Abhängigkeit zeigt. Der Korrelationskoeffizient für die Nävusdichte betrug bei den hier untersuchten monozygoten Zwillingen 0,94 und bei den dizygoten Zwillingen 0,61 [Wachsmuth et al. 2001]. Allerdings konnten nicht in allen erkrankten Familien diese genetischen Defekte nachgewiesen werden [Kamb et al. 1994, MacGeoch et al. 1994, Ohta et al. 1994]. Zusätzlich zu den Keimbahnmutationen, die die Melanomentwicklung erleichtern, spielen somatische Mutationen eine Rolle, die beim Melanom wahrscheinlich überwiegend direkt oder indirekt UV-Licht induziert sind. Inzwischen bekannte somatische Mutationen betreffen zum Beispiel die *BRAF-* oder *N-RAS-Gene* [Davies et al. 2002, Herlyn & Satyamoorthy 1996, Kumar et al. 2004].

Betrachtet man die Gene nach ihrer Funktion, so lassen sie sich in zwei Gruppen unterteilen: die Tumorsuppressorgene, die ihre Funktion innerhalb maligner transformierter Zellen verloren haben, und die Onkogene, deren Aktivität in Tumorzellen zunimmt [Piepkorn 2000]. Bei den Onkogenen sind

speziell die der *RAS-Familie*, vor allem *NRAS*, und die der *RAF-Familie*, besonders *BRAF*, von Bedeutung. Mutationen von *NRAS* fanden sich z.B. in bis zu 25% aller Melanomfälle [Herlyn & Satyamoorthy 1996, Kumar et al. 2004]. Davies et al. fanden in 66% ihrer untersuchten Melanomfälle Mutationen des *BRAF-Gens* [Davies et al. 2002].

Bis jetzt sind vor allem folgende drei zelluläre Proteine, die mit dem Risiko eines malignen Melanoms assoziiert sind, genauer erforscht. Alle drei Proteine haben Einfluss auf den regelrechten Ablauf des Zellzyklus. *INK4A* („Inhibitor A of cyclin-dependent kinase 4“) und *ARF* („alternative reading frame“) sind Proteine, die auf dem Chromosom 9p21 kodiert werden, und die die Zellproliferation hemmen [Bennett 2003]. Sie sind bereits als Tumorsuppressoren anderer maligner Erkrankungen bekannt. *CDK4* („Cyclin-dependent kinase 4“) wird auf Chromosom 12q13 kodiert und ist ebenfalls mit anderen Malignomen, insbesondere mit Gliomen assoziiert [Piepkorn 2000].

INK4A:

Es zeigte sich, dass Patienten, die eine Mutation in *INK4A*, auch p16 genannt, aufweisen, nicht nur ein höheres Risiko haben, an einem malignen Melanom zu erkranken, sondern auch eine höhere Anzahl an benignen melanozytären Nävi zeigen [Hayward 2000, Herlyn & Satyamoorthy 1996]. *INK4A* scheint eine wichtige Rolle bei der Kontrolle des Wachstums melanozytärer Nävi zu spielen. Es bewirkt eine kompetitive Hemmung der cyclinabhängigen Kinase 4, die ein notwendiger Bestandteil des Zellteilungszyklus ist [Piepkorn 2000]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass *INK4A* in melanozytären Nävi gut nachweisbar war, während es bei primären Melanomen erniedrigt gemessen wurde [Keller-Melchior et al. 1998].

ARF:

ARF, auch p14 genannt, ist ebenfalls ein Protein der Tumorsuppressorgene. Es unterdrückt die maligne Umwandlung der Zelle durch Aktivierung des p53-Reaktionsweges [Bennett 2003, Piepkorn 2000].

CDK4:

CDK4 kodiert die *cyclinabhängige Kinase 4*, sie aktiviert Tumorsuppressorgene

und wird normalerweise durch *p16* gehemmt [Bennett 2003]. Mutationen in diesem Bereich führen zu einem potenten Onkogen, das keiner Regulation mehr von *p16* unterliegt [Zuo et al. 1996]. Eine Studie von Wang et al zeigte, dass 58% der untersuchten Melanome das *CDK4-Protein* stark exprimierten, während es bei der Immunfärbung melanozytärer Nävi nicht nachweisbar war [Piepkorn 2000, Wang et al. 1996].

Allerdings scheinen diese einzelnen Mutationen allein nicht ausreichend zur Aktivierung einer Karzinogenese. Deshalb werden das Zusammentreffen mehrerer genetischer Veränderungen als Voraussetzung zur Melanomentwicklung diskutiert [Bennett 2003].

Normalerweise ist die Proliferation einer Zelle und damit ihr Wachstum durch ein Gleichgewicht von Genwirkungen gekennzeichnet. Überwiegt ein Onkogen oder geht ein Tumorsuppressorgen verloren, kommt es zu Wachstum. Tumorzellen haben diese limitierende Eigenschaft verloren und wachsen unkontrolliert. Der molekulare Mechanismus, der diese intrinsische replikative Lebensspanne einer Zelle bestimmt, ist die Kürzung der Telomere. Haben sich die Telomere bei jeder Zellteilung bis zu einem bestimmten Signal verkürzt, aktiviert dieses Signal Tumorsuppressorgene, wie z.B. p53 oder RB1, die den Zellzyklus und damit die Zellteilung anhalten lassen. Dieses Phänomen nennt man Seneszenz. Je länger also die Telomere zum Zeitpunkt der erworbenen Mutation, desto höher die Anzahl der folgenden Zellteilungen. Demnach ist die Unversehrtheit dieses Signals bedeutend dafür, ob ein Nävus begrenzt oder unbegrenzt proliferiert [Bastian 2003]. Allerdings kann dieses Signal durch verschiedene Mechanismen umgangen werden, so z.B. durch erhöhte Expression der katalytischen Untereinheit der Telomerase. Die Telomerase ist ein Enzym, das die Länge der Telomere aufrecht erhält [Bennett 2003, Rudolph et al. 2000]. Sie ist in den meisten Körperzellen nicht aktiv und auch nicht ohne weiteres aktivierbar. Es konnte gezeigt werden, dass ihr Aktivitätsniveau bei benignen melanozytären Nävi sehr niedrig oder gar nicht vorhanden war, während es aber bei malignen Melanomen und atypischen Nävi in hohem Maße gemessen wurde [Glaessl et al. 1999, Rudolph et al. 2000].

1.3 Melanozytäre Nävi bei Kindern

Die Entstehung und Entwicklung melanozytärer Nävi erfolgt überwiegend in der Kindheit [Harrison et al. 2000, Luther et al. 1996, Whiteman et al. 2003]. Da die Anzahl der erworbenen melanozytären Nävi der stärkste unabhängige Risikofaktor für die Entwicklung eines malignen Melanoms darstellt, hat die Entstehung melanozytärer Nävi bei Kindern große Bedeutung.

1.3.1 Entwicklung melanozytärer Nävi bei Kindern

Eine deutsche Studie ergab, dass Kinder im Alter von vier Jahren durchschnittlich vier melanozytäre Nävi mit einem Durchmesser von größer oder gleich zwei Millimeter aufweisen, fünf Jahre später wurden durchschnittlich sechzehn melanozytäre Nävi dieser Größe gezählt [Luther et al. 1996]. Diese Korrelation von Alter und Anzahl melanozytärer Nävi fand sich auch in der Studie von Whiteman an australischen Kindern [Luther et al. 1996, Whiteman et al. 2003]. Offensichtlich spielt die UV-Exposition eine wesentliche Rolle und kann als wichtigster unabhängiger signifikanter Umweltfaktor in der Entstehung melanozytärer Nävi angesehen werden [Gallagher et al. 1990, Harrison et al. 2000, Luther et al. 1996].

1.3.2 Risikofaktoren für die Entwicklung melanozytärer Nävi

Als Risikofaktoren für die Entwicklung neuer melanozytärer Nävi fanden sich folgende Faktoren, die in vielen Studien an Kindern untersucht wurden. Als Risikofaktoren konnten konstitutionelle Faktoren wie der Hauttyp nach Fitzpatrick, die Haar- und Augenfarbe, aber auch die Anzahl der melanozytären Nävi an den Armen der Mütter und Väter und die ethnische Abstammung ausgemacht werden. Des Weiteren wurden die Zahl der Sonnenbrände, das Verwenden von Sonnencreme und eine chronisch erhöhte Sonnenexposition als Risikofaktoren gefunden.

Zahlreiche Studien belegten ein erhöhtes Risiko bei Kindern mit heller Haut und blonden Haaren bzw. Sommersprossen im Gesicht [Bauer et al. 2005a, English

& Armstrong 1994, Gallagher et al. 1990, Green et al. 1989, Harrison et al. 1994, Wiecker et al. 2003].

Die Studie von Wiecker et al. zeigte bei Kindern von Eltern mit einer erhöhten Anzahl von melanozytären Nävi an den Armen eine ebenfalls erhöhte Anzahl melanozytärer Nävi bei deren körperlichen Untersuchung. Auch fand sie für Kinder, deren Eltern beide deutscher Abstammung waren, ein 3,6-fach erhöhtes Risiko verglichen mit Kindern, deren Eltern beide ausländischer Herkunft waren [Bauer et al. 2005a, Wiecker et al. 2003].

Die Zahl der Sonnenbrände als Risikofaktor für die Induktion neuer melanozytärer Nävi bei Kindern fand sich in folgenden Studien [Bauer et al. 2005a, Carli et al. 2002, Dulong et al. 2002, Gallagher et al. 1990, Harrison et al. 1994].

Die Verwendung von Sonnencreme ergab ebenfalls in einigen Studien eine positive Korrelation mit der Entwicklung neuer Nävi. Als Ursache wurde hier angenommen, dass Eltern, die ihre Kinder mit Sonnencreme schützten, ihre Kinder länger der Sonne aussetzten, als Eltern, die ihre Kinder nicht eincremten und sie dafür aber nur kurze Zeit in der Sonne spielen ließen [Autier et al. 1998, Azizi et al. 2000]. Andere Studien konnten diesen Zusammenhang allerdings nicht bestätigen [Bauer et al. 2005a, Bauer et al. 2005b].

Eine erhöhte Sonnenexposition als Risikofaktor zeigte sich einerseits in der Inzidenz neuer melanozytärer Nävi, sowie auch an der anatomischen Lage der neu entwickelten melanozytären Nävi, die vor allem an stark sonnenexponierten Arealen auftraten [Dulong et al. 2002, Harrison et al. 1994, Wiecker et al. 2003]. English et al. fanden an der Außenseite der Arme, im Gesicht und im Nacken vermehrt neue melanozytäre Nävi [English & Armstrong 1994]. Harrison et al. fanden der Reihenfolge nach mehr melanozytäre Nävi an der Außenseite der Unterarme, an der Außenseite der Oberarme, im Nacken und im Gesicht [Harrison et al. 1999]. Folgender Zusammenhang zeigt den Schutz vor der Sonnenexposition auf: je mehr Kleider im Freien getragen wurden, desto geringer war die Zahl der melanozytären Nävi [Bauer et al. 2005c].

1.3.3 Größe und Wachstum von melanozytären Nävi bei Kindern

Im Gegensatz zur Erforschung der Risikofaktoren für die Neuentstehung melanozytärer Nävi, wurden Faktoren, die ihre Größe und ihr Wachstum beeinflussen, noch in relativ wenigen Studien untersucht.

Autier et al. fanden für die Anzahl großer melanozytärer Nävi (definiert als größer oder gleich fünf Millimeter im Durchmesser) folgende drei positive Korrelationen: erstens die Anzahl kleiner melanozytärer Nävi (definiert mit einer Größe von zwei bis kleiner fünf Millimeter), zweitens die Anzahl vorangegangener Sonnenbrände und drittens der Gradient der geographischen Breite, der als Variable für die Strahlungsintensität gebildet wurde. Errechnet wurde dieser aus der Differenz der geographischen Breite des Urlaubsortes und der des Heimatortes. Da aber weder die Anzahl der Sonnenbrände noch der Gradient der geographische Breite im Zusammenhang mit dem Erwerb kleiner melanozytärer Nävi gefunden wurden, kamen sie zu der Schlussfolgerung, dass die Exposition von UVB-Strahlung nur in Zusammenhang mit der Entwicklung großer melanozytärer Nävi steht [Autier et al. 2003]. Ebenfalls einen Zusammenhang zwischen großen melanozytären Nävi (Durchmesser größer oder gleich fünf Millimeter) und dem Grad der ausgesetzten Strahlung fand die Arbeitsgruppe um Rivers [Rivers et al. 1995].

Ein weiterer wichtiger Punkt für die unterschiedliche Größe der Nävi scheint die anatomische Lage zu sein [MacLennan et al. 2003, Whiteman et al. 2003]. Whiteman et al. fanden heraus, dass die Dichte kleiner melanozytärer Nävi am höchsten auf sonnenexponierten Körperteilen wie dem Gesicht und den Extremitäten war. Die höchste Dichte großer melanozytärer Nävi (größer oder gleich fünf Millimeter) fanden sie am Stamm.

Weitere Studien, die sich mit dem Wachstum melanozytärer Nävi beschäftigten, untersuchten dies an Jugendlichen oder erwachsenen Probanden [McGregor et al. 1999, Siskind et al. 2002]. McGregor et al. fanden sowohl einen genetischen, als auch einen starken Umweltfaktor für die Veränderung melanozytärer Nävi. Siskind et al. fanden eine signifikante negative Korrelation zwischen der Unfähigkeit zu bräunen und der Neigung der Nävi ihre Größe zu verändern.

1.4 Dermatoskopie

Die Dermatoskopie hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten immer mehr als diagnostisches Mittel von Hauttumoren etabliert. Hierfür wurden verschiedene Algorithmen entwickelt. 1993 entwickelten Nachbar et al. den ABCD-Score, der heute vor allem dann Anwendung findet, wenn ein Pigmenttumor neu auftritt, wächst oder sich farblich verändert [Nachbar et al. 1994]. Menzies et al. etablierten 1996 den Menzies-Score, Argenziano und Kollegen 1998 die 7-Point-List und Dal Pozzo et al. die 7-Features-of-Melanoma [Argenziano et al. 1998, Dal-Pozzo et al. 1999, Menzies et al. 1996]. Insgesamt wurden sowohl Sensitivität als auch Spezifität nach und nach gesteigert.

1.4.1 Bedeutung der Dermatoskopie für die Diagnose melanozytärer Hautveränderungen

Durch die Etablierung der diagnostischen Kriterien, die immer handlicher werdenden Geräte, die allgemein gültige Terminologie, aber vor allem durch die verbesserte diagnostische Treffsicherheit, ist die Dermatoskopie aus dem heutigen Klinikalltag nur schwer wegdenkbar [Mayer 1997]. Besonders in der Früherkennung maligner Melanome konnte die Sensitivität durch die Dermatoskopie um 10-27% gesteigert werden [Mayer 1997]. Somit ist es möglich, maligne Melanome schon in einem früheren, und damit auch prognostisch günstigerem Stadium zu exzidieren. Klinische Kriterien und die dermatoskopische Untersuchung führten zu einer genaueren präoperativen Dickeneinschätzung und damit zu verbesserten Therapiemöglichkeiten [Argenziano et al. 1999]. Aber auch in der Verlaufskontrolle melanozytärer Nävi haben sich entscheidende Vorteile ergeben. So kann man die dermatoskopisch aufgenommenen Bilder speichern und Veränderungen in Größe, Form und Farbe exakter beobachten und vergleichen, ohne dass diese Methode sehr zeitaufwendig wäre. Die Zahl der unnötigen Exzisionen von Pigmentmalen kann so künftig gesenkt werden. Dies zeigte zum einen die Studie von Bauer et al., die Patienten mit atypischem Nävussyndrom oder malignen Melanomen über einen Zeitraum von durchschnittlichen 25 Monaten untersuchte [Bauer et al.

2005d]. Eine andere Studie, die von Oliveria et al. durchgeführt wurde, untersuchte erstmals benigne Nävi an Kindern mittels digitaler Dermatoskopie und befürwortete diese aufgrund ihrer einfachen Handhabung in der Durchführung von Verlaufskontrollen melanozytärer Nävi [Oliveria et al. 2003].

1.5 Fragestellung der Arbeit

Ziel der Arbeit war die Untersuchung von Ursachen für das Größenwachstum melanozytärer Nävi bei Kindern. Besonders wurde nach Zusammenhängen mit Eigenschaften der Kinder, mit Umweltfaktoren, mit der Sonnenexposition und mit genetischen Faktoren gesucht. Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

1. Eignet sich die digitale Dermatoskopie und das Programm Mole Analyzer zur Messung der Fläche der melanozytären Nävi bei Kindern und somit zur Verlaufskontrolle?
2. Ist der Beobachtungszeitraum von einem Jahr ausreichend, um das Wachstum und die Rückbildung von melanozytären Nävi zu erkennen und zu bewerten?
3. Wie hoch ist der Anteil wachsender, regressiver und gleich bleibender Nävi?
4. Welche Risikofaktoren finden sich für das Wachstum melanozytärer Nävi?
5. Gibt es Faktoren, die mit einer Rückbildung melanozytärer Nävi verbunden sind?
6. Welchen Einfluss haben familiäre Faktoren auf die Veränderung melanozytärer Nävi?
7. Welchen Einfluss haben Umweltfaktoren auf die Veränderung melanozytärer Nävi?
8. Welchen Einfluss hat der Sonnenschutz durch Kleidung und Sonnencreme auf das Wachstum melanozytärer Nävi?
9. Sind bestimmte Strukturen der melanozytären Nävi mit Wachstum oder Minderung der Größe korreliert?

2 Patienten und Methodik

2.1 Auswahl der Patienten

Bei diesem Abschnitt der Studie wurden Kinder untersucht, die bereits früher an der Studie zur Bedeutung von Sonnenexposition und genetischen Faktoren für die Entwicklung melanozytärer Nävi im Kindesalter teilgenommen hatten [Wiecker et al. 2003]. Zur Erstuntersuchung wurden vor allem Kinder eingeladen, die bei der Untersuchung 2001 der oben genannten Studie besonders viele melanozytäre Nävi hatten. Den Eltern dieser „Risiko“-Kinder wurde angeboten, mit ihrem Kind an dieser Verlaufskontrolle melanozytärer Nävi teilzunehmen. Daraufhin wurden telefonisch Termine für die Erstuntersuchung vereinbart. Ein Jahr später erfolgte die zweite Untersuchung zur Verlaufskontrolle.

Die Studie zur Untersuchung und Bedeutung von Sonnenexposition und genetischen Faktoren für die Entwicklung melanozytärer Nävi im Kindesalter bot den Vorteil, dass auch auf schon erhobene Daten, wie z.B. die Zahl melanozytärer Nävi an den Armen der Eltern, zurückgegriffen werden konnte. Insgesamt wurden bei der ersten Untersuchung 180 Kinder gesehen. 173 Kinder, also 96,1%, kamen nach einem Jahr zur Nachuntersuchung. Die Kinder waren zwischen sechs und elf Jahre alt.



Die Untersuchungen fanden in der Hautklinik in Tübingen statt, da hier das Gerät zur digitalen Dermatoskopie „FotoFinder Dermoscope“ (TeachScreen Software, Bad Birnbach, Deutschland) fest installiert war.

Abbildung 1: Gerät FotoFinder Dermoscope

Die Eltern beantworteten einen Fragebogen. Anschließend wurden die Kinder zur Bestimmung der Hautoberfläche gewogen und ihre Körpergröße gemessen. Die Werte wurden auf einem Untersuchungsbogen eingetragen. Der Fragebogen wurde nochmals mit den Eltern gemeinsam durchgesehen, um eventuelle Fragen und Unklarheiten zu beseitigen. Anschließend wurden die Kinder körperlich untersucht.

2.2 Fragebögen

Erfasst wurden Angaben zu den Urlaubsländern 2002 und 2003, zu der Länge der Urlaube mit Anzahl der täglich verbrachten Sonnenstunden, sowie zur Sonnenexposition zu Hause. Letzteres setzte sich aus der Dauer der Außenaktivitäten während des ganzen Sommers zu Hause zusammen. Nach Sonnenbränden im Jahr 2002 und 2003 wurde gefragt, mit genauer Angabe der Anzahl, des Schweregrads und der Ausdehnung. Auch die Verwendung von Sonnenschutzmitteln mit Angabe des Lichtschutzfaktors, der Häufigkeit und Lokalisation der Applikation, sowie sonstiger Schutz durch Kleidung wurde erfragt (siehe Anhang: Fragebogen 2003).

2.3 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung fand in einem Untersuchungsraum der Hautklinik statt, in welchem das Gerät zur digitalen Dermatoskopie installiert war.

Stets war eine Bezugsperson, meist die Mutter, anwesend. Mädchen wurden von einer Ärztin und Jungen von einem Arzt untersucht.

Zunächst wurden die Sommersprossen an Gesicht, Armen und Schultern mittels eines Scoringsystems von 0-100 geschätzt [Dubin et al. 1986]. Dann folgte die systematische Ganzkörperuntersuchung, bei der jeder melanozytäre Nävus entsprechend seiner Lokalisation und Größe auf einem schematisch dargestellten Körper aufgezeichnet wurde. Hierbei wurde folgende Legende

verwendet: ein Punkt bezeichnete einen melanozytären Nävi der Größe von null Millimeter bis kleiner oder gleich zwei Millimeter, ein Kreuz stand für die melanozytären Nävi von größer als zwei Millimeter bis kleiner oder gleich fünf Millimeter und alle melanozytären Nävi, die größer als fünf Millimeter waren, wurden durch ein Quadrat und die Angabe des entsprechenden Durchmessers dokumentiert (siehe Anhang: Untersuchungsbogen).

Zusätzlich wurde auch die Anzahl, Lokalisation und der Durchmesser kongenitaler Nävi festgehalten, sowie das Auftreten von Melanosis näviformis Becker, Nävi Spili, Café-au-lait-Flecken, Halo-Nävi und blauen Nävi. Diese flossen allerdings nicht mit in die Auswertung ein. Zuletzt erfolgte die Beurteilung des Pubertätsstadiums. Hierbei wurden für beide Geschlechter die Stadien der Pubarche PH I bis VI nach Tanner verwendet [Marshall & Tanner 1968].

Daraufhin wurde eine Auswahl der Nävi getroffen, die mit dem digitalen Dermatoskop aufgenommen werden sollten. Hierbei wurde folgendermaßen vorgegangen: bei Kindern mit bis zu zehn melanozytären Nävi wurde versucht alle Nävi aufzunehmen, bei Kindern mit über zehn Nävi wurden bis zu 20 Nävi aufgenommen, wobei die Auswahl zufällig erfolgte.

2.3.1 Archivierung digitaler Bilder und digitale Bildanalyse

Aufgrund der sehr guten Dokumentations- und Archivierungsmöglichkeit, sowie der guten Erfahrungen im Klinikalltag und der einfachen Handhabung wurde in dieser Studie das digitale Dermatoskopie-System FotoFinder Dermoscope zur Verlaufskontrolle eingesetzt.

Zunächst wurde von der betroffenen Körperregion der Kinder eine Übersichtsaufnahme angefertigt, auf der jeder schon ausgewählte Nävus markiert und durchnummeriert wurde. Zusätzlich wurde die Lokalisation für jeden melanozytären Nävus eingegeben. Bei der Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr waren aufgrund der oben genannten Eingaben das Auffinden und die entsprechende Zuordnung der Nävi pro Kind ohne Probleme möglich.

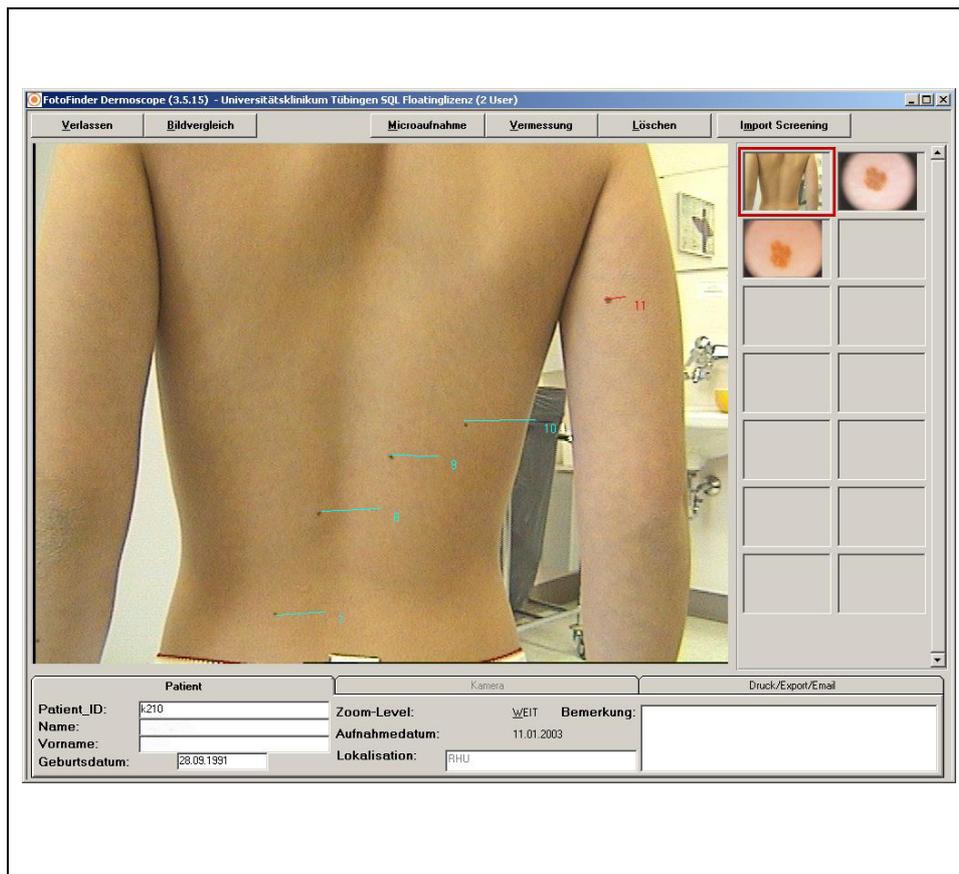


Abbildung 2: Übersichtsaufnahme

Nun erfolgte die Aufnahme der einzelnen melanozytären Nävi mit 20-facher Vergrößerung und Speicherung der Bilder im JPEG-Format. Die linke Aufnahme entstand bei der Erstuntersuchung, die rechte Aufnahme zeigt das Bild der Verlaufsuntersuchung.

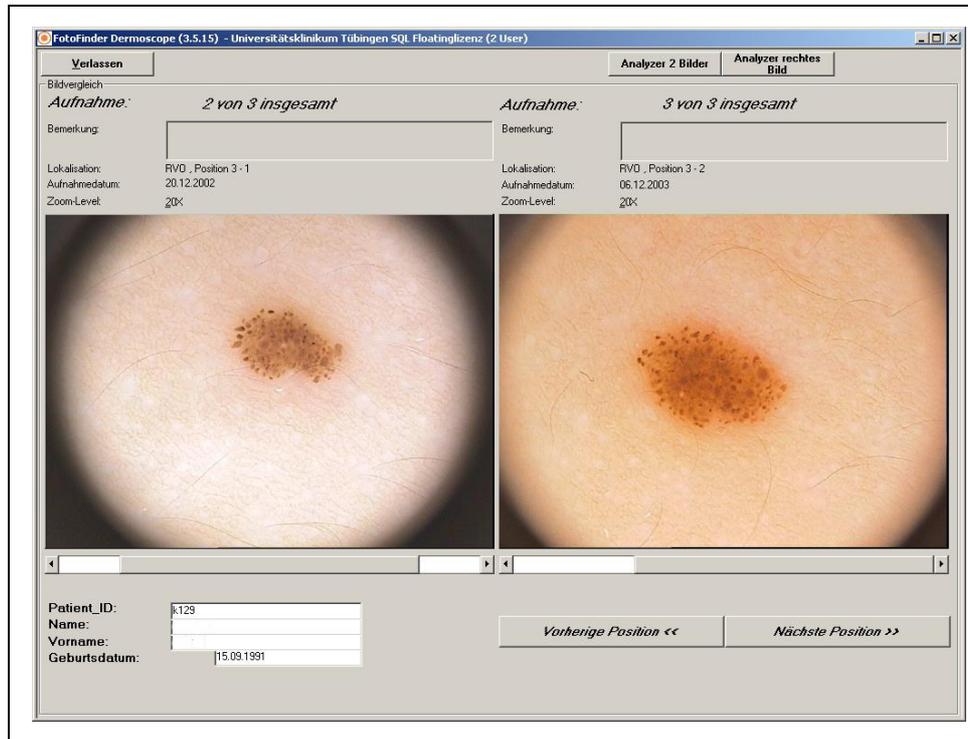


Abbildung 3: Aufnahme eines melanozytären Nävus in 20-facher Vergrößerung

2.3.2 Datenerhebung und Dokumentation

Mit dem Programm Access '97 wurde eine Datenbank erstellt, die auf vier Formularen basierte. Ein Formular entsprach den Fragebögen, ein weiteres den Untersuchungsbögen. In diese beiden Formulare wurden die Befunde der handschriftlich ausgefüllten Bögen übertragen. Das Formular „Patienten“ beinhaltete vor allem patientenspezifische Daten wie die Patientenidentifikationsnummer. Diese wurde aus der Studie „Untersuchung über die Bedeutung von Sonnenexposition und genetische Faktoren für die Entwicklung melanozytärer Nävi im Kindesalter“ übernommen [Wiecker et al. 2003]. Des Weiteren wurden das Vorliegen eines dysplastisches Nävussyndroms, die Zahl der eventuell bereits entnommenen Histologien sowie

das Vorliegen einer positiven Melanomanamnese in der Familie hier festgehalten. In das Feld „Kommentar“ wurden Besonderheiten, wie zum Beispiel atypische oder schwer einteilbare Nävi, eingetragen. Da die Identifikationsnummern der alten Studie übernommen wurden, die Datensätze damit also nicht fortlaufend nummeriert waren, wurde noch ein Fenster „Datensätze“ eingerichtet, das die Patienten dieser Studie fortlaufend durchnummerierte.

Das Formular „Auswertung-Nävi“ bezog sich auf jeden einzeln aufgenommenen Nävus. Hier wurde die Identifikationsnummer des Kindes und die Nävusnummer (Nävus-Lfd. Nr.) eingetragen. Die Nävusnummer wurde fortlaufend vom ersten Nävus des ersten Kindes bis zum letzten Nävus des letzten Kindes durchnummeriert. Um den Nävus wieder genau dem Kind zuordnen zu können, wurde zusätzlich die Nävus-Kennziffer festgelegt, die sich aus der Identifikationsnummer des Kindes und der Nummer des Nävus in der Übersichtsaufnahme (FotoFinder Dermoscope) ergab. Zum Beispiel ergab das Kind mit der Identifikationsnummer 25 und der auf der Übersichtsaufnahme mit Nummer sieben markierte Nävus die Nävus-Kennziffer 25-7. Das Formular teilte sich dann in zwei Abschnitte. Einen für die Anfangsuntersuchung zum Zeitpunkt t0 (Erstuntersuchung 2002) und einen für die Nachuntersuchung zum Zeitpunkt t1 (Verlaufsuntersuchung 2003).

Beide Abschnitte begannen mit der Einteilung der dermatoskopischen Strukturmerkmale (Graz Pattern) und der Pigmentierung (Graz Color) nach Hofmann-Wellenhof et al. [Hofmann-Wellenhof et al. 2001]. Anschließend folgte die Bewertung als atypisch oder nicht, entsprechend der Definition von Garbe et al. [Garbe et al. 1994a]. Des Weiteren wurden die einzelnen Strukturen und Farben entsprechend ihrer Einteilung festgehalten. Im Abschnitt Anfangsuntersuchung wurde die Lokalisation des Nävus (NZN Lokalisation) eingetragen. Hierbei wurde unterschieden in „Gesicht“, „Kapillitium“, „obere Extremität Streck-/Beugeseite“, „Hand dorsal/palmar“, „Stamm ventral“, „Rücken“, „gluteal“, „untere Extremität Streck-/Beugeseite“, „Füße dorsal/plantar“, „Hals“ und „sonstige“. Um die jeweilige Lokalisationsangabe zu

vervollständigen, wurde mit den Seitenbezeichnungen „links“, „rechts“ und „Mitte“ die entsprechende Seite definiert. Des Weiteren wurde in diesen Abschnitt eingetragen, ob es sich um einen kongenitalen Nävus handelte.

AA_Nävi Auswertung

Patient Lfd. Nr.
 Nävus-Lfd-Nr.
 Nävus-Name
 cong-JN (Ja=1; Nein = 2):

Anfangsuntersuchung t0

NNZ Lokalisation:
 Seite:
 Graz Pattern t0:
 Graz Color t0:
 Fläche t0 [mm2]:
 Umfang t0 [mm]:
 atypisch_t0:

Strukturen 1 t0:
 Strukturen 2 t0:
 Strukturen 3 t0:
 Strukturen 4 t0:
 Strukturen 5 t0:
 Farben 1 t0:
 Farben 2 t0:
 Farben 3 t0:
 Farben 4 t0:
 Farben 5 t0:

Nachuntersuchung t1

relevante Änderung 1=Ja; 2=Nein:
 Änderung 1=Symmetrisch; 2=Asymmetr:
 Graz Pattern t1:
 Graz Color t1:
 Fläche t1 [mm2]:
 Umfang t1 [mm]:
 atypisch t1:
 komplette Regression: 1=Ja; 2=Nein:

Strukturen 1 t1:
 Strukturen 2 t1:
 Strukturen 3 t1:
 Strukturen 4 t1:
 Strukturen 5 t1:
 Farben 1 t1:
 Farben 2 t1:
 Farben 3 t1:
 Farben 4 t1:
 Farben 5 t1:

Datensatz: von 2056

Abbildung 4: Formular „Auswertung-Nävi“

Im Abschnitt „Nachuntersuchung“ wurde zunächst eingetragen, ob sich für den Untersucher eine relevante Änderung ergeben hatte. Als relevante Änderung galt eine Veränderung der Graz Pattern zwischen den beiden Untersuchungen oder eine, mit bloßem Auge erkennbare, deutliche Flächenzu- oder Abnahme.

Falls eine Änderung feststellbar war, wurde diese in symmetrisch oder asymmetrisch unterschieden. War eine komplette Rückbildung vorhanden, wurde diese ebenfalls im dafür vorgesehenen Feld vermerkt.

2.3.3 Flächenmessung

Die Fläche wurde mit dem Programm Mole Analyzer [Blum et al. 2004] vermessen und in Quadratmillimeter im Formular „Auswertung-Nävi“ dokumentiert.

Hierbei zeigte sich, dass sich vor allem hautfarbene und sehr hellbraune Nävi aufgrund des geringen Kontrastes nicht zur digitalen Analyse eignen. Versagte die automatische Messung des Programms Mole Analyzer, wurde der Umriss manuell gemessen. Um die Übereinstimmung zwischen den automatisch und den manuell gemessenen Nävi zu prüfen, wurden die Umrisse von 30 melanozytären Nävi sowohl manuell von einem Untersucher als auch mittels Mole Analyzer gemessen. Die Übereinstimmung wurde durch den Korrelationskoeffizienten ausgedrückt. Dieser Betrag 0,994 (95%-Konfidenzintervall = [0,993, 0,995]).

Bei der Flächenmessung der aufgenommenen Nävi wurde das Wachstum der Kinder und somit die Zunahme der Oberfläche berücksichtigt und entsprechend angepasst. Die Berechnung erfolgte durch Messung der Größe und des Gewichtes der Kinder im Jahr 2002 und 2003 [U.S.Environmental Protection Agency 1989].

2.3.4 Einteilung nach morphologischen Kriterien

Dieser Arbeit liegen die morphologischen Kriterien nach Hoffmann-Wellenhof et al. zugrunde [Hofmann-Wellenhof et al. 2001]. Hierbei wurden einerseits die dermatoskopisch sichtbaren Strukturen, andererseits die Art der Pigmentierung bewertet.

An Strukturen wurden die Hauptgruppen globulär, retikulär und homogen unterschieden, beziehungsweise die Kombination zweier Strukturen, also retikulär-globulär, retikulär-homogen und globulär-homogen. Zusätzlich zu Hoffmann-Wellenhof et al. war in dieser Studie auch die Kombination aller drei Strukturen möglich, also retikulär-globulär-homogen. Ein Nävus mit dieser Kombination wurde immer als atypisch gewertet.

Morphologische Struktur	Definition
retikulär	pigmentiertes Netz
globulär	mehrere Globuli oder Dots
homogen	homogene Pigmentierung
retikulär-globulär	≥ 3 Maschen pigmentiertes Netz und ≥ 3 Globuli oder Dots
retikulär-homogen	≥ 3 Maschen pigmentiertes Netz mit mindestens $\frac{1}{4}$ homogener Pigmentierung des Nävus
globulär-homogen	≥ 3 Globuli oder Dots mit mindestens $\frac{1}{4}$ homogener Pigmentierung des Nävus
retikulär-globulär-homogen	≥ 3 Maschen pigmentiertes Netz und ≥ 3 Globuli oder Dots und mindestens $\frac{1}{4}$ homogene Pigmentierung des Nävus

Tabelle 3: Definitionen der morphologischen Mustertypen nach Hofmann-Wellenhof et al. [Hofmann-Wellenhof et al. 2001] und der zusätzlich möglichen Struktur retikulär-globulär-homogen

Folgende Bilder sollen die morphologischen Kriterien veranschaulichen:



globulär



retikulär



homogen



retikulär-globulär



retikulär-homogen



globulär-homogen



retikulär-globulär-homogen

Abbildung 5: Beispiele für morphologische Strukturen

nach Hofmann-Wellenhof et al. [Hofmann-Wellenhof et al. 2001] und der
zusätzlich möglichen Struktur retikulär-globulär-homogen

Die Einteilung der Pigmentierung erfolgte einerseits nach der unterschiedlichen Farbintensität innerhalb eines melanozytären Nävus, welche den größeren Anteil einnahm, also Hyper- und Hypopigmentierung. Andererseits wurde die Lokalisation der Pigmentierung innerhalb des Pigmentmals bestimmt. Es ergaben sich also folgende Kombinationen:

Bezeichnung der Pigmentierung	Definition
zentral hyperpigmentiert	zentral deutliche Dunkelfärbung
peripher hyperpigmentiert	peripher deutliche Dunkelfärbung
zentral hypopigmentiert	zentral deutliche Aufhellung
peripher hypopigmentiert	peripher deutliche Aufhellung
patchy	fleckige Verteilung von hyper- und hypopigmentierten Arealen

Tabelle 4: Einteilung und Definition anhand der Pigmentierung

Folgende Bilder dienen zur Veranschaulichung der Einteilung der Pigmentierung:



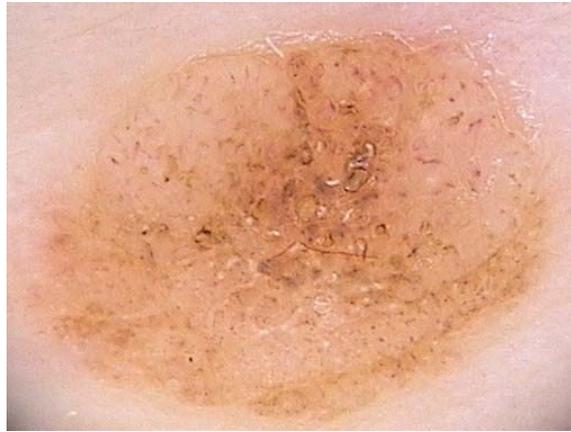
zentral hyperpigmentiert



peripher hyperpigmentiert



zentral hypopigmentiert



peripher hypopigmentiert



patchy

Abbildung 6: Beispiele für die Einteilung der Pigmentierung

2.4 Statistik

Die Auswertung erfolgte in zwei Ebenen. Einerseits wurden die durchschnittlichen Größenveränderungen der melanozytären Nävi pro Kind mit Eigenschaften der Kinder und der Eltern und mit der Sonnenexposition korreliert. Andererseits wurden die Größenveränderungen aller einzelnen melanozytären Nävi auf die Eigenschaften und die Morphologie der Nävi selbst untersucht.

2.4.1 Analyse der durchschnittlichen Größenveränderungen der Nävi pro Kind bezogen auf Eigenschaften der Kinder und der Eltern und auf die Sonnenexposition

2.4.1.1 Zielgröße

Als Zielgröße wurde die durchschnittliche Größenveränderung der Flächen der melanozytären Nävi in mm² pro Nävus je Kind errechnet. Zusätzlich wurden sowohl die Beträge der Größenabnahme als auch die der Größenzunahme der Nävi jeden Kindes addiert und daraus der Mittelwert gebildet. Dieser diente als Maß für die Wachstumsdynamik.

2.4.1.2 Unabhängige Variablen

Als unabhängige Variablen wurden folgende Eigenschaften und Verhaltensmuster der Kinder und ihrer Eltern verwertet:

Die Eigenschaften der Kinder waren: Alter in Jahren, Geschlecht, Pubertätsstadium nach Tanner (PH I bis PH VI) [Marshall & Tanner 1968], Hauttyp nach Fitzpatrick (Skala I bis IV) [Fitzpatrick 1988], Augenfarbe (Skala von 1 bis 10: blau 1-3, grün 4-5, grau 6-7 und braun 8-10), Haarfarbe (Skala von 1 bis 10: hell 1, blond 2-3, rot-blond 4-6, braun 7-8 und schwarz 9-10), Sommersprossen im Gesicht (Skala von 0 bis 100), Geburtsland (Deutschland/nicht Deutschland), längere Auslandsaufenthalte (ja/nein), Gesamtanzahl der melanozytären Nävi, die bei der Erstuntersuchung im Jahre 2002 gezählt wurde.

Die Eigenschaften der Eltern waren: Herkunft der Eltern (beide deutsch, ein Elternteil deutsch, beide nicht deutsch), Bildungsabschluss der Eltern (beide Hauptschule, mindestens ein Elternteil mit mittlerer Reife, mindestens ein Elternteil mit Abitur, mindestens ein Elternteil mit Hochschulabschluss), Anzahl der Nävi an beiden Armen der Mutter sowie an denen des Vaters, positive Melanomanamnese in der Familie (ja/nein/unbekannt), die Fähigkeit zur Bräunung der Haut bei der Mutter im Winter und im Sommer sowie der Haut des Vaters im Winter und im Sommer (keine Bräunung 0, leichte Bräunung 1, starke Bräunung 2), separater Score für Mutter und Vater im Sommer und im Winter, sowie kombinierter Score, bei dem die separaten Scores addiert wurden (die Scores reichten von 0 bis 4, getrennt für Mutter und Vater), Besuche im Solarium der Mutter und des Vaters (nie, 1-12 Mal pro Jahr, 13-24 Mal pro Jahr, 25-50 Mal pro Jahr, öfter).

Zur Sonnenexposition dienten folgende Angaben als unabhängige Variablen:

- das Alter der Kinder beim ersten Urlaub in südlichen Ländern,
- die Anzahl der Urlaubswochen in südlichen Ländern im Zeitraum zwischen 1998 und 2002 sowie von 2002 bis 2003,
- die Gesamtzahl der während des Urlaubs in südlichen Ländern in der Sonne verbrachten Stunden von 2002 bis 2003,
- Score der Außenaktivitäten während des Sommers zu Hause im Zeitraum zwischen 1998 und 2002 sowie von 2002 bis 2003 (Ball spielen, sonnenbaden, Freibadbesuche, spielen im Freien, spazieren gehen, Rad fahren, Aufenthalt im Freien; jede dieser Aktivitäten wurde bewertet für weniger als 1-2 Mal pro Woche = 0; 1-2 Mal oder öfter pro Woche = 1, diese Scores wurden addiert, um einen Gesamtscore für die Aktivität zu Hause im Freien zu erhalten, der von 0 bis 7 reichte),
- durchschnittliche Anzahl der Stunden, die zu Hause und im Freien verbracht wurden (weniger als 2 Stunden, 2 bis 3 Stunden, 3 bis 4 Stunden, 4 oder mehr Stunden pro Tag),
- Anzahl der Sonnenbrände vor 2002 und von 2002 bis 2003,
- Ausmaß und Schweregrad der Sonnenbrände von 2002 bis 2003 (Schweregrad der Sonnenbrände wurde kategorisiert in Erythem ohne Blasen

und Schuppung = 1, Erythem mit Schuppung = 2, schmerzhaftes Erythem mit Blasen und Schuppung = 3; das Ausmaß eines jeden Sonnenbrandes wurde durch Befragen, welches Körperteil betroffen war, abgeschätzt. Unterschieden wurde in Gesicht, Brust und Abdomen, Schultern und Rücken, Arme und Hände, Beine und Füße, oder gesamter Körper; der Score wurde aus der Summe aus dem Schweregrad des Sonnenbrandes und der Anzahl der betroffenen Körperpartien gebildet. Er lag zwischen 0 und 12),

- Verwendung von Sonnencreme von 2002 bis 2003 (ja/nein),
- Verwendung von Sonnencreme von 2002 bis 2003 (fast immer, nur zu Beginn des Sommers, manchmal, selten),
- das Tragen von T-Shirts, Badeanzug oder Badehose und kurzer Hose, (ja/nein, und kombinierter Score, der das Tragen von T-Shirts, Badeanzug oder Badehose und kurzer Hose addierte),
- das Tragen von Hut, Sonnenbrille am Strand oder im Freibad (beide ja/nein).

2.4.2 Analyse der Größenveränderungen aller einzelnen Nävi bezogen auf die Eigenschaften und die Morphologie der Nävi

2.4.2.1 Zielgröße

Als Zielgröße wurde die innerhalb eines Jahres beobachtete Veränderung der Fläche aller aufgenommenen Nävi definiert.

2.4.2.2 Unabhängige Variablen

Die folgenden Eigenschaften eines jeden Nävus wurden in der Analyse als unabhängig angenommen: anatomische Lage des Nävus, die Fläche des Nävus zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung 2002, die Einteilung als atypischer Nävus, innere Strukturen des Nävus (unterschieden wurde in Netz, Globuli, prominent und periphere Globuli, Dots und strukturlose Areale), die Anzahl der Strukturen, die Farbe des Nävus (unterschieden wurde in hellbraun, mittelbraun, dunkelbraun und restliche Farben), und die Anzahl der Farben.

Zusätzlich wurden ebenso die Eigenschaften der Kinder, die oben beschrieben wurden, in der Analyse eines jeden Nävus als unabhängige Variable festgelegt.

2.4.3 Statistische Analysen

Schief verteilte numerische Variablen wurden durch Mediane und Interquartile Ranges (IQR) beschrieben. Numerische Variablen, die annähernd normal verteilt waren, wurden durch ihre arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen (\pm SD) angegeben.

Analyse der durchschnittlichen Größenveränderungen der Nävi pro Kind bezogen auf Eigenschaften der Kinder und der Eltern und auf die Sonnenexposition: Als bivariate Analysen der unabhängigen Variablen mit der Zielvariablen wurden Standardtests wie t-Tests, 1-faktorielle Varianzanalysen, parameterfreie Wilcoxon-Tests und Korrelationskoeffizienten verwendet.

Multivariate lineare Regressionsanalysen dienten der Untersuchung von Eigenschaften der Kinder, die unabhängige Prädiktoren für die mittlere Flächenveränderung der melanozytären Nävi waren.

Analyse der Größenveränderungen aller einzelnen Nävi bezogen auf Eigenschaften und Morphologie der Nävi: Die Analyse wurde für alle melanozytären Nävus durchgeführt ohne den Mittelwert pro Kind zu bilden. Da die Nävi eines Kindes jeweils ein Cluster darstellten, wurden diese Analysen für die Cluster-Stichproben korrigiert. Die melanozytären Nävi eines Kindes wurden zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung gezählt.

Multivariate lineare Regressionsanalysen wurden verwendet, um den bivariaten Einfluss der unabhängigen Eigenschaften auf die kontinuierliche abhängige Variable zu prüfen. Zwei getrennte multivariate lineare Regressionsmodelle wurden auf der Ebene eines jeden einzelnen Nävus berechnet, um die Prädiktoren für 1) die Nävi, die kleiner wurden, und 2) die Nävi, die wuchsen, zu identifizieren. Für diese beiden multiplen linearen Regressionsanalysen wurde der natürliche Logarithmus der Zielvariablen verwendet, indem mit den

absoluten Werten der kleiner werdenden und der größer werdenden Flächen gerechnet wurde, da die Originalvariablen schief verteilt waren.

Alle klassifizierten Variablen waren in Vorbereitung für die multivariaten Statistikanalysen dummy-kodiert. Die Modelle sind Ergebnisse des stufenweise rückwärts gerichteten Selektionsprozesses. Die Ergebnisse wurden als Regressionskoeffizienten mit 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten ausgedrückt. Das Signifikanzniveau betrug 0,05. Alle anderen möglichen Einflussvariablen wurden auf eventuelles Confounding geprüft und die Werte wurden dann adjustiert, wenn sich die Regressionskoeffizienten dadurch um mehr als zehn Prozent veränderten.

Multivariate logistische Regressionsanalysen dienten der Abschätzung der univariaten Einflüsse der Eigenschaften der melanozytären Nävi und der Eigenschaften der Kinder auf die in ihrer Fläche veränderten melanozytären Nävi. Zur Berechnung der logistischen Regressionsanalyse wurde die Zielvariable der multinominalen logistischen Regressionsanalyse kategorisiert. Die Einstufung erfolgte in Nävi, die kleiner wurden, in Nävi, die größer wurden und in Nävi, die in ihrer Größe als unverändert galten. Dabei galt eine Veränderung von weniger als zehn Prozent in der Größe der Fläche im Vergleich zum Vorjahr als unverändert. Diese Differenz wurde dann mit Null gleich gesetzt.

Die statistischen Analysen und Commands for Survey Data (SVY) wurden unter Benutzung der Programme SSPS für Windows, Release 12 in STATA und Release 8, durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Analyse der durchschnittlichen Größenveränderungen der Nävi pro Kind bezogen auf Eigenschaften der Kinder und der Eltern und auf Sonnenexposition

3.1.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Bei der Erstuntersuchung im Jahre 2002 wurden insgesamt 180 Kinder gesehen, 173 (96,1%) Kinder kamen nach einem Jahr zur Nachuntersuchung. 53,2 % dieser Kinder waren Jungen. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Jahre 2002 waren die Kinder zwischen 6 und 11 Jahre alt. Der Median der Anzahl der melanozytären Nävi betrug 62 (IQR [41,5; 80,5]) zu diesem Zeitpunkt. Fast alle Kinder (98,8%) wurden in Deutschland geboren.

Durchschnittsalter in Jahren (\pm SD)	8,8 Jahre (\pm 1,1)
% männlich	53,2%
% ohne Pubertätszeichen 2002 (45 ohne Angaben)	63,3%
% geboren in Deutschland	98,8%
% mit längeren Auslandsaufenthalten	1,7%
% mit Hauttyp I	16,8%
% mit braunen Augen	28,9%
% mit braunen oder schwarzen Haaren	18,5%
medianer Score: Sommersprossen im Gesicht 2002 [IQR]	10 [0; 20]
Median: Gesamtzahl mN 2002 [IQR]	62 [41,5; 80,5]

Tabelle 5: Eigenschaften der Kinder

IQR = Interquartile Ranges; SD = Standardabweichungen

Durchschnittlich erlitt ein Kind dieser Studie bis zum Jahr 2002 einen, und von 2002 bis 2003 keinen Sonnenbrand. Im Urlaubsverhalten zeigte sich, dass die Kinder bis zum Jahr 2002 insgesamt durchschnittlich 13 und im Jahr 2003 durchschnittlich zwei Ferienwochen in südlichen Ländern verbrachten. Die mediane Anzahl aller Sonnenstunden des Urlaubsjahres 2002 bis 2003 ergab 70 Stunden pro Kind.

medianer Score: Außenaktivitäten zu Hause vor 2002 [IQR]	5 [4,3; 5,7]
medianer Score: Außenaktivitäten 2003 [IQR]	5 [4; 6]
% die mehr als 4h/Tag zu Hause draußen spielen 2003	9,2%
mediane Anzahl der Sonnenbrände vor 2002 [IQR]	1 [0; 2]
mediane Anzahl der Sonnenbrände 2003 [IQR]	0 [0; 1] max. = 10
medianer Score der Ausdehnung und Schweregrade der Sonnenbrände 2003 [IQR]	0 [0; 1] max. = 12
Durchschnittsalter bei den ersten Ferien im Süden (\pm SD)	1,9 (\pm 1,2)
mediane Anzahl aller Ferienwochen in südlichen Ländern vor 2002 [IQR]	13 [8; 19]
mediane Anzahl der Urlaubswochen im Süden 2003 [IQR]	2 [1; 2,75]
mediane Anzahl aller im Urlaub im Süden und in der Sonne verbrachte Stunden 2003 [IQR]	70 [28; 98]

Tabelle 6: Sonnenexposition der Kinder

IQR = Interquartile Ranges; SD = Standardabweichungen

Alle Kinder benützten Sonnencreme, dabei wählten 86,1% die Angabe „fast immer“. Ungefähr die Hälfte der Kinder trug im Freibad oder am Strand T-Shirts oder einen Sonnenhut. Fast 15% trugen dort zusätzlich zu den Badeanzügen/-hosen T-Shirts und kurze Hosen.

% die Sonnencreme benützen	100%
% die „fast immer“ Sonnencreme benützen	86,1%
% mit Badeanzügen/-hosen im Freibad oder am Strand	100%
% mit T-Shirt im Freibad oder am Strand	50,9%
% mit kurzen Hosen im Freibad oder am Strand	18,5%
% mit Badeanzüge/-hosen, T-Shirts und kurze Hosen im Freibad oder am Strand	14,5%
% mit Hut im Freibad oder am Strand	52,0%
% mit Sonnenbrillen im Freibad oder am Strand	23,7%

Tabelle 7: Sonnenschutzverhalten der Kinder 2003

Die folgenden Eigenschaften wurden aus den schon vorhandenen Daten der vorangegangenen Studie [Wiecker et al. 2003] übernommen. Sie wurden bereits 1998 bzw. 2001 erhoben und nun vor allem im Hinblick auf genetische Aspekte erneut ausgewertet. 8,4% der Kinder hatten in ihrer Familie eine positive Melanomanamnese. An den Armen der Mütter wurden durchschnittlich 30 und an den Armen der Väter durchschnittlich 23,5 melanozytäre Nävi gezählt.

% beide Eltern mit Hochschulabschluss	20,0%
% beide Eltern deutscher Herkunft	82,1%
% mit positiver Melanomanamnese in der Familie	8,4%
mediane Anzahl: mN an den Armen der Mutter [IQR]	30 [18,5; 52]
mediane Anzahl: mN an den Armen der Väter [IQR]	23,5 [8; 48,75]
% mit Müttern mit starker Bräunung im Sommer (Winter)	19,7% (1,2%)
% mit Vätern mit starker Bräunung im Sommer (Winter)	28,0% (2,5%)
% mit Müttern, die nie ein Solarium besuchten	74,4%
% mit Vätern, die nie ein Solarium besuchten	95,0%

Tabelle 8: Eigenschaften der Eltern

IQR = Interquartile Ranges

3.1.2 Mittlere Größenveränderung der melanozytären Nävi

Durchschnittlich wurden 11,2 Nävi pro Kind (SD \pm 4,0; Spannweite 3 bis 27) auf ihre Größenzu- und Abnahme untersucht. In die Kategorie „in seiner Fläche unverändert“ wurde ein melanozytärer Nävus eingeteilt, wenn sich seine Fläche im Jahr 2003 nicht mehr als zehn Prozent von der im Jahr 2002 gemessenen Fläche unterschied. Dabei ergaben sich folgende Werte pro Kind: durchschnittlich veränderte ein Nävus seine Größe um 0,14 mm² (SD \pm 0,37; Spannweite -1,21 bis 1,32). Der aus den Beträgen aller Flächenänderungen gebildete Mittelwert ergab 0,47mm² (SD \pm 0,35; Spannweite 0,02 bis 2,01).

Veränderung der Fläche	durchschnittliche Anzahl der mN/ Kind
Flächenabnahme	2,0 (SD \pm 2,0; Spannweite 0 bis 10)
unverändert	5,2 (SD \pm 2,8; Spannweite 0 bis 15)
Flächenzunahme	3,9 (SD \pm 2,7; Spannweite 0 bis 11)

Tabelle 9: durchschnittliche Anzahl der Flächenänderungen der melanozytären Nävi pro Kind

SD = Standardabweichungen

Von diesen durchschnittlich 11,2 Nävi pro Kind zeigten im Durchschnitt 5,2 Nävi weder Wachstum noch Größenabnahme, 3,9 Nävi wuchsen und 2,0 Nävi wurden kleiner. Insgesamt fand sich von den 1929 untersuchten Nävi bei 17 Nävi eine komplette Rückbildung.

Die Abbildung zeigt die prozentuale Veränderung im Verhältnis zur Fläche zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Insgesamt zeigten 17 Nävi eine komplette Rückbildung (= -100%).

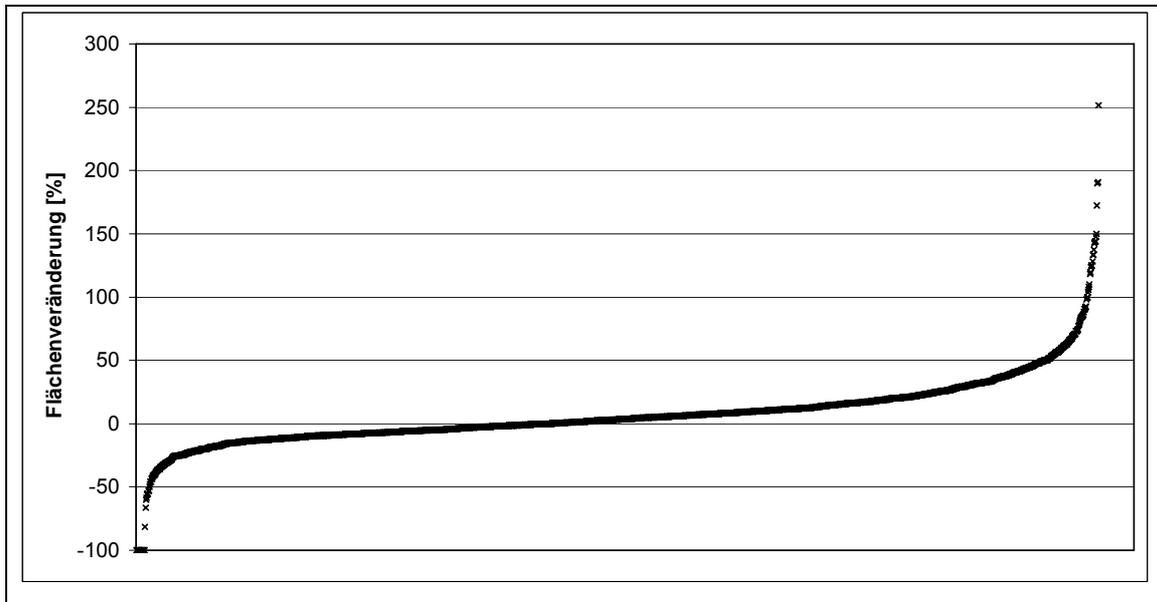


Abbildung 7: Flächenveränderungen bei 1929 melanozytären Nävi

3.1.3 Ergebnisse der bivariaten Analyse

Die mittlere Flächenveränderung der Nävi pro Kind war bei den Jungen höher (Mittelwert 0,20mm², SD \pm 0,38), als bei den Mädchen (Mittelwert 0,08mm²; SD \pm 0,36) ($p = 0,039$).

Signifikant positive Korrelationen fanden sich zwischen der Gesamtzahl melanozytärer Nävi zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung 2002 und ihrer mittleren Flächenveränderung (Spearman'sche Korrelationskoeffizient $r_s = 0,20$; $p = 0,010$). Eine ebenfalls positive Beziehung zeigte sich zwischen der Gesamtzahl der im Urlaub in südlichen Ländern verbrachten Sonnenstunden 2002/2003 und der mittleren Flächenveränderung der Nävi pro Kind ($r_s = 0,14$), allerdings war diese Korrelation nicht signifikant ($p = 0,076$). Auch die Anzahl der melanozytären Nävi an den Armen der Väter zeigte eine signifikante positive Beziehung zur mittleren Flächenveränderung der melanozytären Nävi

($r_s = 0,17$; $p = 0,031$). Die Eltern von drei Kindern gaben an, dass ihr Kind eine bedeutende Zeit im Ausland gelebt habe. Bei diesen drei Kindern (Mittelwert $-0,39$; $SD \pm 0,23$) zeigte sich im Vergleich zu den anderen Kindern (Mittelwert $0,15$; $SD \pm 0,37$) eine signifikant größere Flächenabnahme ($p = 0,013$).

3.1.4 Ergebnisse der multivariaten linearen Analyse

Die multivariate lineare Regressionsanalyse in der die durchschnittliche Größenveränderung der Flächen der Nävi pro Kind als Zielvariable festgelegt wurde (siehe Kapitel 2.4.1.1), zeigte ein signifikant höheres Risiko für das männliche Geschlecht ($p = 0,0257$). Auch die Gesamtzahl der melanozytären Nävi bei der Erstuntersuchung 2002 erwies sich als unabhängiger signifikanter Risikofaktor ($p = 0,0282$). Der zunächst als negativ identifizierte Effekt von längeren Auslandsaufenthalten konnte durch Confounding erklärt werden. Keine andere unabhängige Variable konnte als signifikanter Vorhersagewert für das mittlere Wachstum der melanozytären Nävi auf der Analyse der Veränderung der Nävi bezogen auf die Eigenschaften der Kinder ausgemacht werden.

Eigenschaften	Regressionskoeffizient	95%-KI	p-Wert
männliches Geschlecht	0,13	0,02 – 0,24	0,0257
Gesamtzahl der mN 2002	0,002	0,0002 – 0,004	0,0282
längere Auslandsaufenthalte	-0,26	-0,77 – 0,25	0,3091*

Tabelle 10: Prädiktoren der mittleren Flächenänderung der melanozytärer Nävi

* längere Auslandsaufenthalte waren vor der Berichtigung für Confounding ein signifikanter Faktor in diesem Modell. Das Modell wurde für die Effekte des Confounding auf der Ebene des Bildungsgrades der Eltern und der Anzahl der melanozytären Nävi an den Armen der Väter angepasst. Der multiple Korrelationskoeffizient des Modells betrug 0,34.

Die multivariate lineare Regressionsanalyse in der die Zielvariable der Mittelwert, der aus der Addition der Beträge der Größenabnahme als auch der der Größenzunahme der Nävi jedes Kindes gebildet wurde (siehe Kapitel 2.4.1.1) kam zu diesen Ergebnissen: es fanden sich blonde Haare ($p = 0,0098$), die Gesamtzahl der melanozytären Nävi bei der Erstuntersuchung 2002 ($p = 0,0495$) und die Gesamtzahl der in den südlichen Ländern verbrachten Ferienwochen zwischen 1998 und 2002 ($p = 0,0360$) als signifikante Prädiktoren. Da der Mittelwert aus den Beträgen der Flächenveränderung gebildet wurde, gibt dieser zwar besser die Variabilität der Größe an, allerdings gehen Informationen von Wachstum gegenüber Verkleinerung verloren.

Eigenschaften	Regressions- koeffizient	95%-KI	p-Wert
blonde Haare	0,15	0,04 – 0,27	= 0,0098
Gesamtzahl mN im Jahr 2002	0,002	0,00003 – 0,003	= 0,0459
Anzahl im Süden verbrachten Urlaubswochen (1998 – 2002)	0,005	0,0003 – 0,010	= 0,0360

Tabelle 11: Prädiktoren der mittleren Flächenveränderung der melanozytären Nävi

KI = Konfidenzintervall

Dieses Modell wurde für die Confounder Zahl der melanozytären Nävi an den Armen der Väter berichtigt. Der multiple Korrelationskoeffizient betrug 0,34.

3.2 Ergebnisse der Analyse der Größenveränderung aller einzelnen melanozytären Nävi bezogen auf Eigenschaften und Morphologie der Nävi

Die Anzahl der insgesamt auflichtmikroskopisch untersuchten melanozytären Nävi pro Kind lag zwischen drei und 27. Die meisten melanozytären Nävi waren am Rücken lokalisiert (29,1%), gefolgt von 20% am vorderen Stamm, und von 16,3% auf den Schultern. Die ursprüngliche mediane Fläche eines Nävus betrug 2,9mm² (IQR = [1,7; 5,25]), 4% wurden als atypisch eingestuft. Als häufigste Struktur fanden sich Globuli (86,6%). Die meisten Nävi (55,6%) besaßen zwei Strukturen und 8,5% zeigten drei oder mehr Strukturen. Die meisten melanozytären Nävi waren von hellbrauner Farbe (76,7%), 20,3% waren mittelbraun, 2,8% dunkelbraun und fünf zeigten unterschiedliche Farbtöne.

Im Ganzen zeigten 17 Nävi (0,9%) eine komplette Rückbildung bei der Verlaufskontrolle nach einem Jahr.

3.2.1 Dermatoskopische Muster

Im Folgenden seien einige Beispiele dermatoskopischer Muster aufgeführt, die im linken Bild den Nävus zum Zeitpunkt der Erstaufnahme 2002 und im rechten Bild zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung im Jahr 2003 zeigen. Es folgen zunächst Nävi mit unterschiedlicher Struktur, die sich in ihrer Größe, Form und Farbe nicht veränderten.



Abbildung 8: Melanozytärer Nävus retikulär und unverändert



Abbildung 9: Melanozytärer Nävus globulär und unverändert



Abbildung 10: Melanozytärer Nävus retikulär-globulär-homogen unverändert

3.2.1.1 Wachstum und Rückbildung

Nun folgen einige Beispielbilder für das Wachstum und für die Rückbildung melanozytärer Nävi unterschiedlicher Strukturen. Das letzte Bilderpaar zeigt einen Nävus, der sich während des Beobachtungszeitraumes von einem Jahr vollständig zurückentwickelt hatte.

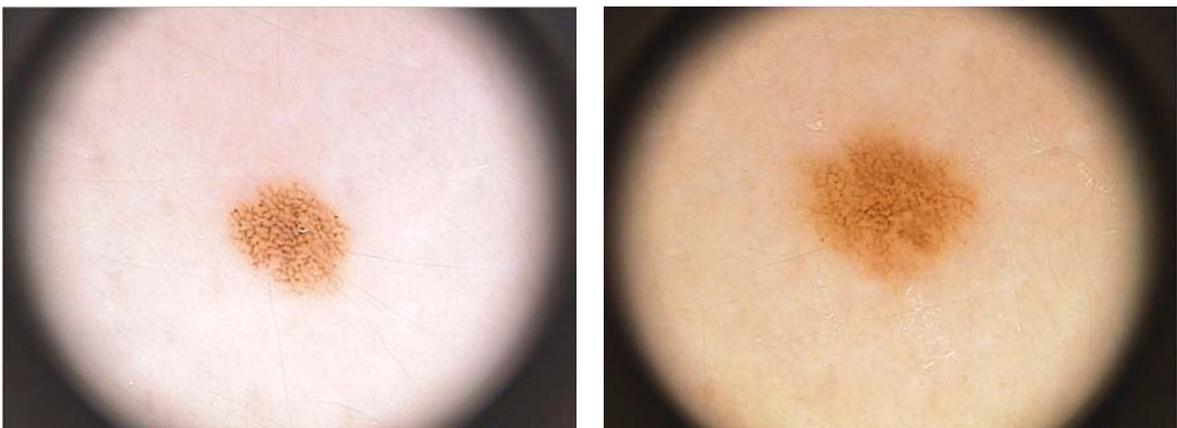


Abbildung 11: Melanozytärer Nävus retikulär und wachsend



Abbildung 12: Melanozytärer Nävus globulär und wachsend

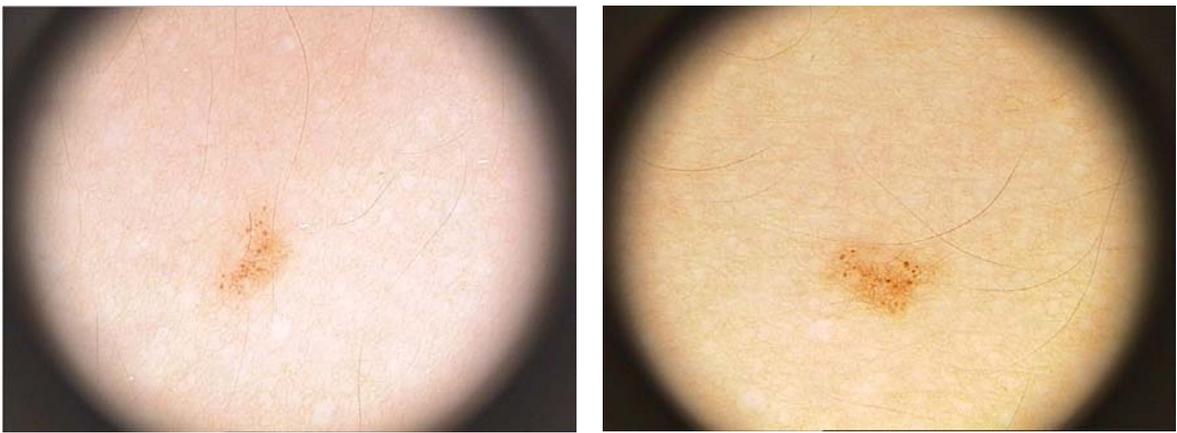


Abbildung 13: Melanozytärer Nävus retikulär-globulär und wachsend

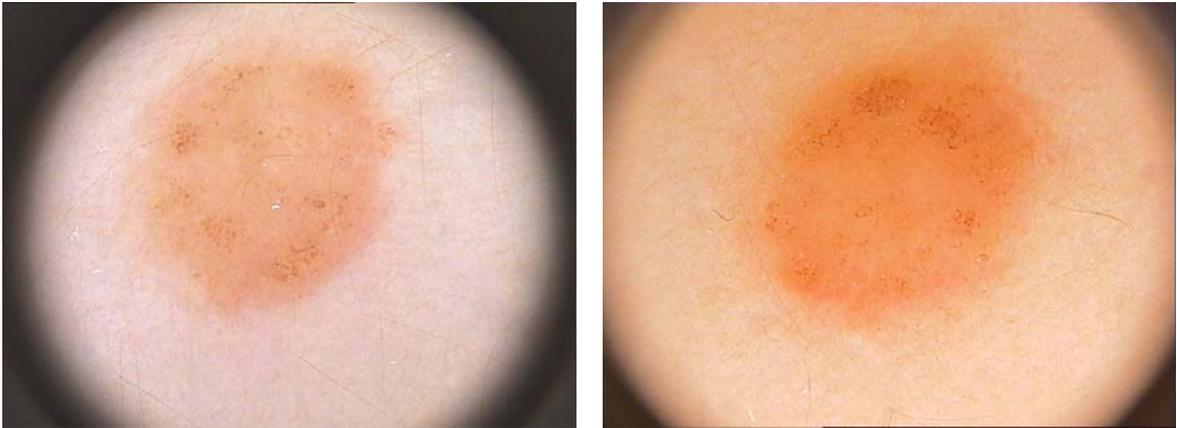


Abbildung 14: Melanozytärer Nävus globulär-homogen und wachsend



Abbildung 15: Blauer wachsender melanozytärer Nävus

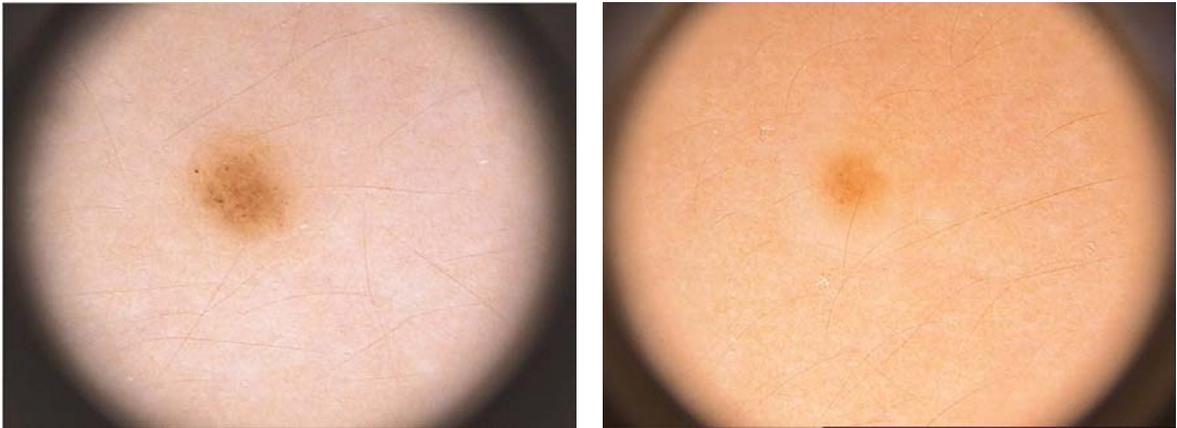


Abbildung 16: Melanozytärer Nävus homogen und regressiv

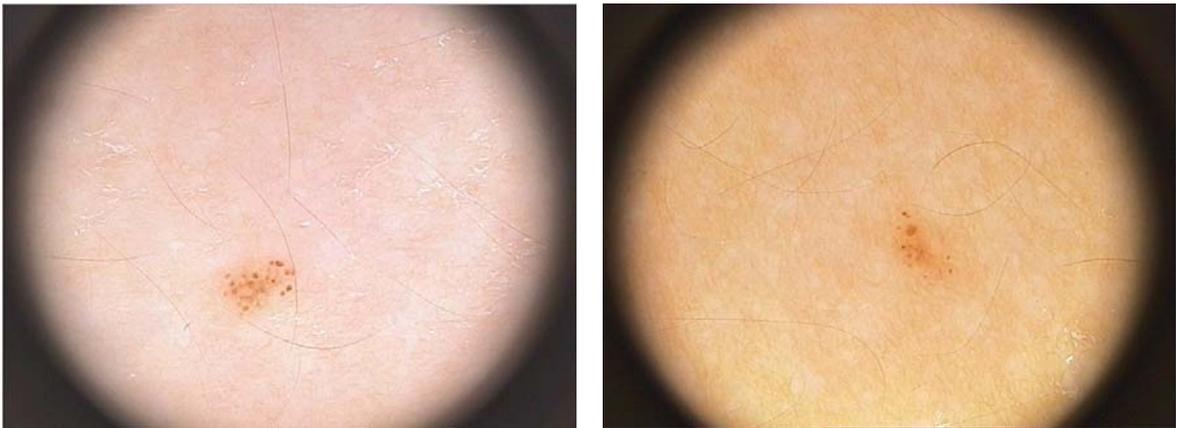


Abbildung 17: Melanozytärer Nävus globulär und regressiv



Abbildung 18: Melanozytärer Nävus globulär mit kompletter Rückbildung

3.2.2 Ergebnisse der bivariaten Analyse

Signifikant stärker wuchsen die Nävi, die am vorderen Stamm lokalisiert waren ($p = 0,004$) oder die prominent und periphere Globuli als Struktur zeigten ($p < 0,001$). Während Nävi von Kindern, die die gesamte Zeit in Deutschland lebten, mehr an Größe zunahmen ($p < 0,001$), zeigten Nävi von Kindern, die für eine gewisse Zeit im Ausland lebten eher eine Größenabnahme ($p < 0,001$). Melanozytäre Nävi von Kindern, deren Mütter eine starke Bräunung während des Winters nannten, schienen mehr an Fläche abzunehmen ($p < 0,001$) als Nävi von Kindern, deren Mütter angaben, mindestens einmal pro Monat ins Solarium zu gehen ($p = 0,006$). Eigenschaften der Kinder, insbesondere kürzliche Sonnenexposition und Pigmenteigenschaften, zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der Fläche eines Nävus. Die Fläche zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Flächenveränderung während des Jahres der Verlaufsbeobachtung ($p = 0,422$), und es wurde wegen des statistischen Problems der „Regression zum Durchschnitt“ kein weiterer Versuch gemacht, diese Variable zu untersuchen.

3.2.3 Ergebnisse der multivariaten linearen Regressionsanalyse

Bei der multivariaten linearen Regressionsanalyse wurden direkt die gemessenen und für das Körperwachstum korrigierten Größenunterschiede der 1929 untersuchten melanozytären Nävi analysiert. 823 melanozytäre Nävi zeigten eine Flächenabnahme und 1106 eine Flächenzunahme. Dabei zeigte ein Großteil der Nävi nur eine geringfügige Flächenänderung innerhalb eines Jahres (siehe Abbildung 7 in Kapitel 3.1.2).

3.2.3.1 Melanozytäre Nävi mit Flächenabnahme

Multivariate lineare Regressionsanalysen der Nävi, die an Größe abnahmen, zeigten, dass melanozytäre Nävi, die entweder an der oberen Extremität ($p < 0,010$) oder am vorderen Stamm ($p = 0,001$) lokalisiert waren oder aber Netzstruktur aufwiesen ($p = 0,043$), im Vergleich zu melanozytären Nävi anderer Körperstellen oder mit anderen Strukturen signifikant weniger an Fläche abnahmen. Während des einen Jahres der Verlaufskontrolle wurden atypische Nävi ($p = 0,008$), Nävi mit zwei ($p = 0,003$) oder mit mehr inneren Strukturen ($p = 0,036$) oder aber Nävi mit einer anderen Farbe als braun ($p < 0,001$) erheblich kleiner. Nävi von Kindern mit Hauttyp I, II oder III schienen ebenso deutlich in ihrer Fläche abzunehmen ($p = 0,001$), während melanozytäre Nävi von Kindern, die früher für eine gewisse Zeit im Ausland lebten, dies weniger zeigten ($p = 0,001$).

Die Tabelle auf der folgenden Seite stellt die Ergebnisse der multivariaten linearen Regressionsanalyse für die in ihrer Fläche abnehmenden melanozytären Nävi dar.

Eigenschaften	Regressions- koeffizient	95%-KI	p-Wert
mN an der oberen Extremität	-0,102	[-0,180; -0,025]	= 0,010
mN am vorderen Stamm	-0,109	[-0,171; -0,047]	= 0,001
atypische mN	0,267	[0,072; 0,462]	= 0,008
Netz als Struktur	-0,160	[-0,314; -0,005]	= 0,043
Globuli als Struktur	-0,170	[-0,349; -0,009]	= 0,063*
2 Strukturen	0,087	[0,030; 0,143]	= 0,003
> als 2 Strukturen	0,114	[0,007; 0,222]	= 0,036
nicht braune mN	0,154	[0,099; 0,210]	< 0,001
mN mit 2 Farben	0,200	[-0,008; -0,409]	= 0,059*
Hauttyp I,II oder III	0,168	[0,066; 0,269]	= 0,001
längere Auslandsaufenthalte	-0,147	[-0,234; -0,059]	= 0,001
> als 4h/Tag zu Hause draußen spielen	-0,093	[-0,190; 0,004]	= 0,061*

Tabelle 12: Prädiktoren der kleiner werdenden melanozytären Nävi

Ergebnisse der multivariaten linearen Regressionsanalyse, die für die Cluster der Nävi adjustiert wurde, basierten auf 773 Nävi von 159 Kindern. Die Zahl der Nävi war wegen fehlender Angaben von 823 auf 773 Nävi reduziert. Für die kleiner werdenden Nävi wurde der natürliche Logarithmus der absoluten Werte der Zielvariablen gebildet. * Waren ein signifikanter Faktor in diesem Modell vor der Korrektur des Confounding. Das Modell wurde für den Confoundingeffekt des Bildungsstandes der Eltern korrigiert. Der multiple Korrelationskoeffizient betrug 0,10.

3.2.3.2 Melanozytäre Nävi mit Flächenzunahme

Multivariate lineare Regressionsanalysen der Nävi, die an Größe zunahmen, zeigten, dass Nävi von der oberen oder unteren Extremität im Vergleich zu denen aller anderen Körperstellen signifikant stärker wuchsen. Atypische Nävi ($p = 0,001$), melanozytäre Nävi mit Dots ($p = 0,047$), mit prominenten und peripheren Globuli ($p < 0,001$) oder mit strukturlosen Arealen ($p < 0,001$) nahmen ebenfalls stärker an Größe zu. Bei Nävi von Kindern, die „fast immer“ bei der Benutzung von Sonnencreme im Freien im Fragebogen angegeben hatten, zeigte sich ebenfalls ein klareres Wachstum ($p = 0,017$).

Eigenschaften	Regressions-koeffizient	95%-KI	p-Wert
mN an Kopf + Hals	0,141	[0,049; 0,233]	= 0,003
mN am vorderen Stamm	0,121	[0,059; 0,182]	< 0,001
mN auf den Schultern	0,125	[0,059; 0,191]	< 0,001
mN am hinteren Stamm	0,157	[0,104; 0,210]	< 0,001
atypische mN	0,311	[0,123; 0,500]	= 0,001
Dots als Struktur	0,042	[0,001; 0,084]	= 0,047
strukturlose Areale	0,201	[0,133; 0,269]	< 0,001
prominent + periphere Globuli	0,190	[0,105; 0,276]	< 0,001
Hauttyp I oder II	0,052	[-0,003; 0,108]	= 0,062*
Verwendung von Sonnencreme „fast immer“ 2003	0,088	[0,016; 0,160]	= 0,017
Score: Ausdehnung und Schweregrad der Sonnenbrände '03	0,008	[-0,0002; 0,017]	= 0,058*
mindestens leichte Hautbräunung der Mutter im Winter	-0,059	[-0,108; -0,009]	= 0,020

Tabelle 13: Prädiktoren der wachsenden melanozytären Nävi

Die Ergebnisse der multivariaten linearen Regressionsanalyse, die für die Cluster der Nävi adjustiert wurde, basierten auf 1049 Nävi von 162 Kindern. Die Zahl der Nävi war wegen fehlender Angaben von 1106 auf 1049 Nävi reduziert. Für die wachsenden Nävi wurde der natürliche Logarithmus der Werte der Zielvariablen erstellt. * Waren ein signifikanter Faktor in diesem Modell vor der Anpassung für Confounding. Das Modell wurde entsprechend für die Confoundingeffekte des Bildungsstandes der Eltern und der Anzahl und Farben der melanozytären Nävi angepasst. Der multiple Korrelationskoeffizient betrug 0,17.

3.2.4 Ergebnisse der multinominalen logistischen Regressionsanalyse

Zur weiteren Überprüfung der Ergebnisse der multivariaten linearen Regressionsanalyse wurde eine multinominale logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hierfür wurden die melanozytären Nävi in wachsend, in ihrer Größe unverändert und in ihrer Größe kleiner werdend klassifiziert. Als in seiner Größe unverändert wurde ein Nävus gewertet, wenn seine Flächenzu- oder Abnahme nicht mehr als zehn Prozent im Vergleich zum Vorjahr betrug.

3.2.4.1 Eigenschaften der melanozytären Nävi

Bei der multinominalen logistischen Regressionsanalyse wurden die Nävi eines Kindes jeweils als Cluster betrachtet. Als Vergleichsgruppe für die wachsenden und die kleiner werdenden melanozytären Nävi dienten die Nävi, die als in ihrer Größe unverändert klassifiziert wurden, das heißt also die, die weniger als zehn Prozent Flächenveränderung zeigten. Die melanozytären Nävi, die nach einem Jahr keine Veränderung ihrer Fläche zeigten, waren zu Beginn der Studie größer als diejenigen, die kleiner wurden ($p = 0,015$) und als diejenigen, die wuchsen ($p < 0,001$). Der Zusammenhang zwischen der Größe eines melanozytären Nävus zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und der Veränderung seiner Fläche war nicht signifikant ($p = 0,551$). Auch hier zeigten wachsende melanozytären Nävi am häufigsten die Struktur „prominent periphere Globuli“ als andere melanozytären Nävi ($p < 0,001$ für die kategorisierte und die kontinuierliche abhängige Variable).

Eigenschaften der mN	Insgesamt (n = 1929)	Kleiner werdend (n = 352)	Unverändert (n = 900)	Wachsend (n = 677)	p-Wert
mN am Rücken	29,1%	30,5%	26,9%	31,2%	=0,308
durchschnittliche Anfangsfläche [IQR]	2,9mm ² [1,7; 5,25]	2,8mm ² [1,6; 5,6]	3,4mm ² [2,1; 6,1]	2,3mm ² [1,4; 4,1]	=0,015* ¹ <0,001* ²
% atypische	4,0%	3,7%	4,0%	4,3%	=0,890
% mit retikulärer Struktur	16,5%	13,7%	18,3%	15,6%	=0,194
% mit globulärer Struktur	86,6%	87%	86,5%	86,6%	=0,974
% mit prominent peripherer globulärer Struktur	15,5%	12,0%	12,7%	21,0%	<0,001
% mit Dots	55,8%	54,8%	58,1%	53,2%	=0,223
% mit homogener Struktur	13,1%	13,2%	12,5%	13,9%	=0,731
% mit nur einer Struktur	35,9%	38,3%	33,4%	38,1%	=0,357
% mit heller oder hellbrauner Farbe	76,7%	78,0%	75,5%	77,8%	=0,464
% mit 2 Farben	2,3%	3,1%	2,1%	2,2%	=0,620

Tabelle 14: Merkmale der melanozytären Nävi

IQR = Interquartile Ranges

*Die p-Werte sind Ergebnisse der multinominalen logistischen Regressionsanalyse, die der Cluster-Stichprobe mit den Nävi eines jeden Kindes als Cluster angepasst wurden. Die melanozytären Nävi mit unveränderter Fläche dienten als Vergleichsgruppe. Die p*¹-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der Gruppe von melanozytären Nävi, die kleiner wurden, die p*²-Werte auf den Vergleich mit der Gruppe, die Wachstum zeigte.

3.2.4.2 Eigenschaften der Kinder

Eigenschaften der Kinder	Insgesamt (n = 1929)	kleiner werdend (n = 352)	unverändert (n = 900)	wachsend (n = 677)	p-Wert
Durchschnittsalter 2002 (\pm SE)	9,1 (\pm 0,1)	9,1 (\pm 0,1)	9,1 (\pm 0,1)	9,1 (\pm 0,1)	=0,924* ¹ =0,896* ²
mediane Zahl der mN 2002 [IQR]	69 [47; 84]	64 [42; 81]	70,5 [49; 85]	70 [49; 84]	=0,475* ¹ =0,963* ²
medianer Score: Außenaktivitäten zu Hause (1998 – 2002) [IQR]	5 [4,3; 5,7]	5 [4,3; 5,7]	5 [4,3; 5,7]	5 [4,3; 5,7]	=0,099* ¹ =0,593* ²
medianer Score: Außenaktivitäten zu Hause (2003) [IQR]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	=0,418* ¹ =0,943* ²
mediane Anzahl: Urlaubswochen im Süden (1998 – 2002) [IQR]	8 [4; 12]	8 [4; 12]	8 [4; 11,5]	8 [5; 11,5]	=0,573* ¹ =0,943* ²
mediane Anzahl: Urlaubswochen im Süden (2003) [IQR]	2 [1; 3]	2 [0; 3]	2 [1; 2,5]	2 [2; 3]	=0,458* ¹ =0,569* ²
mediane Anzahl: Sonnenbrände (1998 – 2002) [IQR]	2 [1; 4]	2 [1; 4]	2 [1; 3]	2 [1; 4]	=0,280* ¹ =0,422* ²
% mit Sonnenbränden (2003)	31,1%	37,4%	29,7%	30,1%	=0,2597

Tabelle 15: Merkmale der Kinder

SE = Standarderror; IQR = Interquartile Ranges;

*Die p-Werte sind Ergebnisse der multinominalen logistischen Regressionsanalyse, die der Cluster-Stichprobe mit den Nävi eines jeden Kindes als Cluster angepasst wurden. Die melanozytären Nävi mit unveränderter Fläche dienten als Vergleichsgruppe. Die p*¹-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der Gruppe von mN, die kleiner wurden, die p*²-Werte auf den Vergleich mit der Gruppe, die Wachstum zeigte.

Aus der vorangehenden Tabelle gehen die Eigenschaften der Kinder bezogen auf die Nävi die kleiner wurden, auf die Nävi, die als unverändert klassifiziert wurden und auf die Nävi, die wuchsen hervor. Insbesondere die häufige Sonnenexposition zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Flächenveränderung der melanozytären Nävi (kategorisiert und kontinuierlich).

3.3 Exzision eines Nävus Spitz

Bei der Verlaufsuntersuchung 2003 fiel bei einem elfjährigen Mädchen am rechten Handrücken ein neu aufgetretener Nävus auf. Dieser hatte sich innerhalb eines Jahres neu gebildet und war bei der Erstuntersuchung 2002 noch nicht vorhanden, und dementsprechend nicht auf dem Untersuchungsbogen eingetragen.



Abbildung 18: Spitz Nävus

Klinisch zeigte sich ein rotbrauner, knapp einen Zentimeter im Durchmesser großer, symmetrischer melanozytärer Tumor. Unter dem Dermatoskop zeigten sich globuläre Strukturen mit Dots. Auffällig erschien jedoch das „negative“ Pigmentnetz, das sich zwischen den Globuli ergab. Die Exzision mit folgender histologischen Untersuchung bestätigte die Diagnose eines Nävus Spitz.

4 Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Längsschnittstudie war es, Faktoren zu untersuchen, die das Wachstum melanozytärer Nävi bei Kindern beeinflussen. Im Abstand von einem Jahr wurden die melanozytären Nävi gemessen und die Verhältnisse zwischen den wachsenden, den kleiner werdenden und den melanozytären Nävi, die ihre Größe um weniger als zehn Prozent im Vergleich zum Vorjahr änderten, ausgewertet. Anschließend wurden diese Gruppen auf Korrelationen mit den Eigenschaften der Kinder, der Eltern und der Sonnenexposition untersucht. Aber auch Zusammenhänge der Strukturen der melanozytären Nävi wurden mit den Größenveränderungen der Fläche korreliert. Es interessierte ebenfalls die Frage, ob sich innerhalb eines Jahres deutliche Größenveränderungen melanozytärer Nävi ergaben und wie groß diese waren. Die digitale Dermatoskopie und das Programm Mole Analyzer eigneten sich sehr gut für die Verlaufskontrolle melanozytärer Nävi. Der Beobachtungszeitraum von einem Jahr war ausreichend, um Veränderungen festzustellen. Die Hälfte der durchschnittlich elf auflichtmikroskopisch aufgenommenen melanozytären Nävi pro Kind zeigte keine relevanten Änderungen ihrer Fläche nach einem Jahr, durchschnittlich vier melanozytäre Nävi wuchsen und zwei wurden kleiner. Als Risikofaktoren für Wachstum und Rückbildung zeigten sich vor allem morphologische Eigenschaften der Nävi selbst, wie das Vorhandensein von prominenten und peripheren Globuli, was klar mit Wachstum assoziiert war. Die hier untersuchten Umwelteinflüsse und genetischen Faktoren schienen keine signifikante Rolle in der Veränderung der Fläche der melanozytären Nävi zu spielen.

4.1 Tauglichkeit der digitalen Dermatoskopie und des Programms Mole Analyzer zur Messung der Fläche melanozytären Nävi bei Kindern

Die hier vorliegende Studie hat gezeigt, dass sich die digitale Auflichtmikroskopie und das Programm Mole Analyzer zur Messung der Fläche melanozytärer Nävi sehr gut für die Verlaufskontrolle melanozytärer Nävi eignete und in der Praxis gut durchführbar war. Dies zeigte sich in der deutlich

messbaren Flächenveränderung der Nävi. Durchschnittlich betrug die Veränderung der Fläche eines melanozytären Nävi $0,14\text{mm}^2$ innerhalb eines Jahres, der aus den Beträgen der Flächenänderungen gebildete Mittelwert ergab $0,47\text{mm}^2$. Hierzu liegen momentan noch keine vergleichbaren Werte anderer Studien vor.

Des Weiteren konnten die morphologischen Strukturen der Nävi mit der digitalen Dermatoskopie exakt bestimmt werden. Als häufigste Struktur fand sich in 86,6% der Nävi die globuläre Struktur, 16,5% zeigten die retikuläre Struktur und bei circa 13% wurde die homogene Struktur festgestellt. Die diesbezüglich am ehesten vergleichbare Studie von Oliveria et al., erfasste Daten von 42 Kindern im Alter von durchschnittlich 12,5 Jahren. Untersucht wurde ausschließlich der Rücken der Kinder, hiervon wurde eine digitale Übersichtsaufnahme und eine Aufnahme mittels digitaler Dermatoskopie des größten melanozytären Nävus angefertigt. Dieser wurde dann nach seinen klinischen Gesichtspunkten wie Asymmetrie, Farbe und Begrenzung sowie nach seinen dermatoskopisch sichtbaren Mustern in globulär, retikulär, strukturlos oder eine Kombination von mehreren Mustern eingeteilt. Ihre Strukturauswertung fand am häufigsten das globuläre und das strukturlose Muster (jeweils mit 38%). Allerdings können die Prozentangaben nicht direkt mit denen der vorliegenden Studie verglichen werden, da bei den 86,6% der melanozytäre Nävi mit globulärer Struktur der vorliegenden Studie alle Kategorien zählten, bei denen globuläre Strukturen vorhanden waren, also „globulär“, „retikulär-globulär“, „globulär-homogen“ und „retikulär-globulär-homogen“. Die Studie von Oliveria wertete bei den von ihnen angegebenen 38% nur die Struktur „globulär“. Wie die vorliegende Studie kamen sie zu dem Schluss, dass die digitale Fotografie und Dermatoskopie sich für die Verlaufskontrolle von melanozytären Nävi bei Kindern als gut durchführbar und sinnvoll erwies [Oliveria et al. 2004].

Eine andere Studie von Bauer et al., die vor allem auflichtmikroskopische Veränderungen untersuchte, ging von anderen Voraussetzungen bei den Patienten aus. Es wurden dort melanozytäre Nävi von überwiegend Patienten untersucht, die entweder am dysplastischen Nävussyndrom litten oder an

einem malignen Melanom erkrankt waren. Bei diesen Risikopatienten zeigten nach einer Beobachtungszeit von 25 Monaten 6,4% aller untersuchten melanozytären Nävi Veränderungen in ihrer Größe oder ihrer Struktur. Auch Bauer et al. befürworteten die digitale Dermatoskopie, vor allem zur Kontrolle von Risikopatienten [Bauer et al. 2005d]. Sowohl in der Studie von Bauer et al., als auch in der vorliegenden Studie fand sich eine hohe Übereinstimmung in der Fläche, die durch den Computer berechnet wurde, und der Fläche, die von einem Untersucher manuell gemessen wurde. Der berechnete Korrelationskoeffizient der Übereinstimmung in der vorliegenden Studie betrug 0,0994 (95%-Konfidenzintervall = [0,993; 0,995]).

4.2 Ausreichende Länge des Beobachtungszeitraum von einem Jahr

Zunächst scheint der Beobachtungszeitraum von einem Jahr relativ kurz. Dennoch zeigten bei den durchschnittlich elf aufgenommenen melanozytären Nävi pro Kind durchschnittlich vier eine Flächenzunahme und zwei eine Flächenabnahme. Von den insgesamt 1929 untersuchten Nävi verschwanden 17 Nävi sogar komplett. Die vorliegende Studie zeigte somit eine große Dynamik in der Größenveränderung von melanozytären Nävi im Kindesalter. Der Beobachtungszeitraum von einem Jahr zur Untersuchung und Feststellung von Veränderungen melanozytärer Nävi mittels auflichtmikroskopisch gespeicherter Bilder war ausreichend.

Die schon oben erwähnte Studie von Oliveria et al. verlief ebenfalls über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr. Sie machte zwar keine Aussage über die Flächenveränderungen der melanozytären Nävi, stellte aber bei 9,6% der bei der Erstuntersuchung aufgenommenen Nävi Veränderungen der Strukturen fest [Oliveria et al. 2004]. Sie klassifizierten allerdings die dermatoskopischen Strukturen anders als die vorliegende Studie. Sie teilten die melanozytären Nävi anhand ihrer Strukturen in folgende vier Gruppen ein: in die „retikuläre“, in die „globuläre“, in die „strukturlose“ und in die „komplexe“ Gruppe. Letztere beinhaltete melanozytäre Nävi mit mindestens zwei verschiedenen Strukturen. In der vorliegenden Studie wurde diese Gruppe genauer definiert und zwar in die „retikulär-globuläre“, in die „retikulär-homogene“, in die „globulär-homogene“

und in die „retikulär-globulär-homogene“, es wurden also insgesamt sieben Gruppen unterschieden. Damit waren genauere Veränderungen erfassbar, wie zum Beispiel die Veränderung eines melanozytären Nävus der Gruppe globulär-homogen zur Gruppe retikulär-globulär-homogen. Letzterer war in der Studie von Oliveria et al. jeweils in der Gruppe „komplex“ erfasst und wurde somit in seiner Struktur als unverändert gewertet, was die geringe Angabe von 9,6% veränderten melanozytären Nävi erklären könnte. Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass nicht nur Größenveränderungen innerhalb eines Jahres auftraten, sondern auch morphologische Veränderungen.

4.3 Anteil wachsender, regressiver und gleich bleibender Nävi

Von durchschnittlich elf auflichtmikroskopisch aufgenommenen melanozytären Nävi pro Kind zeigte die Hälfte keine relevanten Änderungen ihrer Fläche nach einem Jahr, durchschnittlich vier melanozytäre Nävi wuchsen und zwei, also ungefähr 18%, wurden kleiner. Siskind et al. kamen in ihrer Studie zu folgendem Ergebnis. Sie untersuchten Kinder zwischen 12 und 14 Jahren, der Erstuntersuchung folgten vier Verlaufskontrollen im Abstand von jeweils einem Jahr. Sie beobachteten ausschließlich melanozytäre Nävi im Gesicht und am Nacken. Siskind et al. klassifizierten das Profil (erhaben/ nicht erhaben) und die Größe der melanozytären Nävi. Die Größe wurde nicht stetig gemessen, sondern jedes Jahr in drei Kategorien eingeteilt, nämlich „klein“ (definiert als kleiner als zwei Millimeter), „mittel“ (zwischen zwei und fünf Millimeter) und „groß“ (größer als fünf Millimeter). So ermittelten sie, ob ein Nävus seine Klassifizierung änderte. Nach dem ersten Jahr waren zwei Drittel der untersuchten Nävi noch in der gleichen Kategorie von Größe und Profil, also in ihrer Größe relativ unverändert. In den darauf folgenden Jahren war der Prozentsatz mit 84% und 78% sogar noch höher. Über den ganzen Beobachtungszeitraum fanden sie, dass ungefähr die Hälfte der untersuchten Nävi in die Kategorie „klein“ eingeordnet werden konnte, und 16% der melanozytären Nävi sich zurückbildeten [Siskind et al. 2002].

4.4 Risikofaktoren für das Wachstum melanozytärer Nävi

Bei der multivariaten linearen Regressionsanalyse wurden die gemessenen und für das Körperwachstum korrigierten Größenunterschiede der 1929 untersuchten melanozytären Nävi analysiert.

Die an den wachsenden Nävi durchgeführte multivariate lineare Regressionsanalyse ergab bestimmte morphologische Merkmale, bestimmte Lokalisationen und genetisch bedingte Einflüsse als Risikofaktoren für stärkeres Wachstum.

Morphologische Merkmale waren melanozytäre Nävi mit Dots ($p = 0,047$), mit prominenten und peripheren Globuli ($p < 0,001$), mit strukturlosen Arealen ($p < 0,001$) oder die Einteilung als atypischen Nävus ($p = 0,001$). Auf die morphologischen Merkmale wird in Kapitel 4.9 genauer eingegangen.

Bestimmte *Lokalisationen*, wie Kopf, Hals und Schultern waren positiv mit Wachstum der untersuchten Nävi assoziiert. Bedenkt man, dass English et al. besonders an der Außenseite der Arme, im Gesicht und im Nacken die höchste Dichte melanozytärer Nävi am Körper der Kinder entdeckten, so zeigten sich fast die gleichen Lokalisationen, die in der vorliegenden Studie positiv mit Wachstum assoziiert waren [English & Armstrong 1994]. Diese Körperstellen scheinen also nicht nur eine besonders hohe Zahl von Nävi aufzuweisen, sondern auch besonders viele, die wachsen. Da diese Körperstellen außerdem besonders der Sonne ausgesetzt sind, lässt sich nicht klar abgrenzen, ob das vermehrte Wachstum durch die anatomische Lage, durch die erhöhte UV-Exposition oder womöglich durch beide Komponenten ausgelöst wird. Folgende Arbeiten waren Querschnittsstudien und damit weniger geeignet, dynamische Parameter in der Entwicklung melanozytärer Nävi zu messen. Sie gehen aber auf die unterschiedliche Größe der Nävi an unterschiedlichen Körperstellen ein. Autier et al. untersuchten Zusammenhänge zwischen der Sonnenexposition im Urlaub und kleinen (ab zwei und kleiner fünf Millimeter) und großen (größer oder gleich fünf Millimeter) melanozytären Nävi. Insgesamt untersuchten sie

628 Kinder im Alter von sechs bis sieben Jahren und sahen 5933 melanozytäre Nävi. Hierbei fielen 95% der melanozytären Nävi in die Kategorie klein, 39% dieser Kategorie fanden sich am Stamm und an den Schultern. 69% der unter die Kategorie groß eingeordneten melanozytären Nävi fanden sich ebenfalls an Stamm und Schultern. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Höhe der Breitengrade, in denen der Urlaub verbracht wurde, und die Anzahl der Sonnenbrände eine wichtige Rolle in der Entwicklung großer, aber nicht kleiner melanozytärer Nävi spielen. Andererseits waren die Dauer und die Anzahl der Ferientage mit einer erhöhten Anzahl kleiner, aber nicht großer melanozytärer Nävi korreliert. Daraus schlossen sie, dass UVB-Strahlen, deren Anteil sich mit zunehmender geographischen Breite erhöht und deren Bedeutung bei der Entstehung von Sonnenbränden bei empfindlichen Hauttypen als gesichert gilt, in engem Zusammenhang mit der Entstehung großer melanozytärer Nävi stehen, während andere Strahlungen oder andere biologische Begebenheiten für die Entwicklung kleiner melanozytärer Nävi verantwortlich sein müssen [Autier et al. 2003]. Eine weitere Studie an 1123 australischen Schulkindern fand Unterschiede in der Lokalisation großer (größer oder gleich fünf Millimeter) und kleiner (zwei bis vier Millimeter) melanozytärer Nävi. Es stellte sich heraus, dass kleine melanozytärer Nävi vor allem an den Armen, und große melanozytärer Nävi vor allem am Rücken in hoher Dichte zu finden waren. Letztere wurden unter anderem in Zusammenhang mit dem Alter, mit dem männlichen Geschlecht und mit Sommersprossen gebracht. Als Kernaussage stellten sie die Hypothese auf, dass das Potential eines Nävus zur Proliferation stark von seiner anatomischen Lage abhängt [MacLennan et al. 2003]. Auch Whiteman et al. kamen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass die anatomische Lage der melanozytären Nävi eine erhebliche Rolle für ihre Entwicklung spielt. Sie teilten die Nävi der Größe nach in drei Kategorien (kleiner als zwei Millimeter, von größer oder gleich zwei Millimeter bis kleiner fünf Millimeter, größer oder gleich fünf Millimeter) und zählten diese bei ein- bis dreijährigen Kindern. Die absolute Dichte der Nävi schien niedriger am Stamm als im Gesicht, an den Ohren, im Nacken und an den Extremitäten zu sein. Bei den Einjährigen war die Dichte der melanozytären Nävi allgemein niedriger und es

zeigte sich keine lagebedingte Abhängigkeit. Eine solche Beziehung fand sich allerdings bei den Dreijährigen [Whiteman et al. 2003]. Die Lokalisation eines melanozytären Nävus scheint also wichtig. Erstens scheinen je nach anatomischer Lage Unterschiede in der Dichte und des proliferativen Potentials der melanozytären Nävi vorzuliegen und zweitens hängt von ihr die Sonnenexposition des jeweiligen Nävus ab.

Genetische Faktoren zeigten sich in der positiv signifikanten Korrelation zwischen der Gesamtzahl der melanozytären Nävi im Jahre 2002 und der mittleren Flächenveränderung in der bivariate Analyse (Spearman'sche Korrelationskoeffizient $r_s = 0,23$; $p = 0,002$). Dies zeigte auch die multivariate lineare Regressionsanalyse ($p = 0,0282$). Bei Kindern, die bei der Erstuntersuchung 2002 besonders viele melanozytäre Nävi hatten, wuchsen die aufgenommenen melanozytären Nävi überdurchschnittlich. Siskind et al. beschrieben zwar keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der melanozytären Nävi bei der Erstuntersuchung und der Flächenzunahme, jedoch zwischen der Anzahl der melanozytären Nävi bei der Erstuntersuchung und der Anzahl der melanozytären Nävi bei der Abschlussuntersuchung. Kinder mit einer hohen Anzahl an melanozytären Nävi bei der Erstuntersuchung zeigten bei der Abschlussuntersuchung eine größere Zunahme der Anzahl melanozytärer Nävi als Kinder mit wenigen melanozytären Nävi zu Beginn der Studie. Dieses Ergebnis war jedoch nur schwach signifikant ($p < 0,01$). Kinder mit einer höheren Zahl von melanozytären Nävi scheinen also zu einer verstärkten Bildung neuer Nävi und zu einem verstärkten Wachstum ihrer melanozytären Nävi zu neigen. Gründe hierfür könnten genetische Faktoren sein, zum Beispiel eine Veranlagung, die durch eine höhere Aktivität in den Melanozyten gekennzeichnet ist.

4.5 Risikofaktoren für eine Rückbildung melanozytärer Nävi

Die multivariate lineare Regressionsanalyse der kleiner werdenden Nävi ergab Merkmale in der Lokalisation, wie der vordere Stamm ($p = 0,001$) und die obere Extremität ($p = 0,010$) als signifikante Faktoren. Auch fanden sich morphologische Kriterien wie das Vorhandensein von zwei Strukturmerkmalen ($p = 0,003$), Nävi mit einer anderen Farbe als braun ($p < 0,001$) oder atypische Nävi ($p = 0,008$) als positive Vorhersagewerte. Siskind et al. fanden als morphologisches Kriterium für die Rückbildung melanozytärer Nävi die Eigenschaft „klein und flach“. 70% der kleiner werdenden Nävi fielen in diese Kategorie [Siskind et al. 2002].

Nävi von Kindern mit Hauttyp I, II oder III schienen auch deutlich in ihrer Fläche abzunehmen ($p = 0,001$). Ebenfalls fand sich eine positive Korrelation bezüglich des Hauttyps I, II und der Anzahl der melanozytären Nävi, was auch schon die Studie von Wiecker et al. herausfand [Wiecker et al. 2003]. Hellhäutige Kinder scheinen also eine erhöhte Dynamik in der Inzidenz, aber auch in der Rückbildung melanozytärer Nävi zu haben. Die Studie von Siskind et al. kam zu dem Ergebnis, dass sich die Größe der melanozytären Nävi bei sehr hellhäutigen Kindern kaum veränderte [Siskind et al. 2002].

Atypische Nävi waren sowohl in der an Größe zunehmenden, als auch in der an Größe abnehmenden Gruppe statistisch überrepräsentiert. Vielleicht ist dies Ausdruck dessen, dass in atypischen Nävi mehr Umbauprozessen sowohl in Richtung Wachstum, als auch in Richtung Rückbildung stattfinden.

4.6 Einfluss genetischer Faktoren auf die Veränderung melanozytärer Nävi

Vorliegend fanden sich für das durchschnittliche Flächenwachstum der melanozytären Nävi die Gesamtzahl der melanozytären Nävi bei der Erstuntersuchung 2002 und das männliche Geschlecht als signifikante Vorhersagewerte.

Einige Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Jungen mehr melanozytäre Nävi entwickeln als Mädchen [Azizi et al. 2000, Carli et al. 2002, English & Armstrong 1994, Siskind et al. 2002]. Man kann spekulieren, dass beim männlichen Geschlecht eine erhöhte Aktivität der Melanozyten vorliegt, die sich in einer erhöhten Inzidenz und im vermehrten Wachstum der melanozytären Nävi widerspiegelt. Oliveria et al fanden zwar einen positiven Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und Anzahl der melanozytären Nävi, dieser war allerdings nicht signifikant [Oliveria et al. 2004].

Als Zeichen der Dynamik für Wachstum und Rückbildung eines melanozytären Nävus wurde der mediane Betrag der Flächenänderung gemessen. Für einen höheren medianen Betrag der Flächenänderung, also eine erhöhte Dynamik in Wachstum und Rückbildung, zeigten sich als genetisch bedingte Vorhersagewerte: blonde Haare und die Anzahl der melanozytären Nävi zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung 2002.

Das phänotypische Merkmal „blonde Haare“ geht meist mit einem hellen Hauttyp (Hauttyp I, II) einher [Fitzpatrick 1988]. Bei Kindern mit einem hellen Hauttyp wurde in mehreren Studien eine erhöhte Anzahl melanozytärer Nävi beobachtet [Coombs et al. 1992, English & Armstrong 1994, Harrison et al. 1994, Luther et al. 1996, MacLennan et al. 2003, Pope et al. 1992, Wiecker et al. 2003, Harrison et al. 1994]. Kinder mit blonden Haaren und hellem Hauttyp scheinen eine erhöhte Dynamik in der Größe ihrer melanozytären Nävi zu haben und zur Neubildung melanozytärer Nävi zu neigen.

Kein Zusammenhang zeigte sich in dieser Studie zwischen der Anzahl der Nävi auf den Armen der Eltern und der Dynamik im Wachstum der Nävi bei den Kindern. Es wurden allerdings weder die Größe der elterlichen Nävi noch die Anzahl ihrer atypischen Nävi festgestellt. Vielleicht wurden also wichtige morphologische Faktoren der Eltern nicht untersucht oder aber es gibt genetische Faktoren, die nicht mit den Pigmentierungseigenschaften in Bezug stehen.

Eine Longitudinalstudie, die besonders genetische Faktoren im Vergleich zu Umwelteinflüssen erforschte, war eine Studie an jugendlichen Zwillingen. Hier

wurde ein Computersystem entwickelt, das die Größe, Farbe und Form der pigmentierten Läsionen quantitativ maß. Gefunden wurde eine starke genetische Abhängigkeit der Größe und Farbe sowie eine Abhängigkeit von Umwelteinflüssen. Faktoren, die das Wachstum betreffen, wertete die Studie nicht aus [McGregor et al. 1999].

4.7 Einfluss von Umweltfaktoren auf die Veränderung melanozytärer Nävi

Umweltfaktoren schienen keinen signifikanten Einfluss auf die Veränderung melanozytärer Nävi zu haben. Einzig zeigten Kinder, die für eine gewisse Zeit im Ausland gelebt hatten, relativ wenig kleiner werdende Nävi ($p = 0,001$). Alle anderen Umweltfaktoren zeigten keine Abhängigkeiten auf die Veränderung melanozytärer Nävi.

4.8 Einfluss von Sonnenschutz durch Kleidung und Sonnencreme auf das Wachstum melanozytärer Nävi

Bei Kindern, die zur Sonnencremeverwendung „fast immer im Sommer“ angaben, zeigte sich ein verstärktes Wachstum der melanozytären Nävi ($p = 0,017$). Die deutsche Kinderstudie zum Risiko für die Entwicklung melanozytärer Nävi, die eine größere Kohorte als die der vorliegenden Studie untersuchte, fand klar positive Korrelation verschiedener Umweltfaktoren mit der Neuentstehung melanozytärer Nävi. Die Anzahl und die Intensität der Sonnenexposition während des Urlaubs in sonnigen Regionen oder das Spielen im Freien während des Sommers in Deutschland bewirkten eine zunehmende Anzahl von melanozytären Nävi [Bauer et al. 2005b, Wiecker et al. 2003]. Im Gegensatz zu den klaren Korrelationen zwischen der Anzahl der Nävi und der Sonnenexposition scheint die Nävusgröße von ihr unabhängig zu sein.

Die Auswertungen, die das Sonnenschutzverhalten dieser Studie erarbeiteten, ergaben, dass alle Eltern ihre Kinder mit Sonnencreme schützten. Der größte Teil, nämlich 86,1%, bezifferte die Häufigkeit mit „fast immer“. Dies zeigte, dass die Eltern ihre Kinder vor Sonnenbränden beziehungsweise vor hoher

Sonnenexposition schützen wollten und der Lichtschutz dabei mittels Sonnencreme betrieben wurde. Die Vorstudie von Bauer et al. ermittelte mit 79,8% eine nur etwas geringere Häufigkeit [Bauer et al. 2005a]. Bei der Studie von Severi et al., die das Verhalten von Kindern in der Sonne während der Ferien von 1995 bis 1997 untersuchte, liegt der am ehesten vergleichbare Wert mit „immer“ sogar nur bei 25% der Kinder [Severi et al. 2002]. Wahrscheinlich war die Aufmerksamkeit der Eltern in der vorliegenden Studie durch die Teilnahme an der Studie, durch Werbung, und durch das Thema Hautkrebs, das immer mehr in der Öffentlichkeit diskutiert wird, bereits besser auf den Sonnenschutz gerichtet.

Weitere Angaben zum Sonnenschutz, wie das Tragen von Kleidern, zeigten, dass die Hälfte der Kinder T-Shirts oder einen Sonnenhut im Freibad bzw. am Strand trug. Nur 14,5% trugen zu den Badeanzügen bzw. Badehosen noch T-Shirts und kurze Hosen. Bei Bauer et al. war diese Zahl mit 13,9% ähnlich gering [Bauer et al. 2005a]. In der Studie von Severi et al. gaben sogar nur die Eltern von 8% der Kinder diese Form des Sonnenschutzes an [Severi et al. 2002]. Sowohl die Ergebnisse dieser Studie, als auch derer von Bauer et al. und Severi et al. lassen also den Schluss zu, dass die meisten Eltern Sonnencreme für einen ausreichenden Schutz halten. Bedenkt man aber, dass einige Autoren eine positive Korrelation zwischen dem Gebrauch von Sonnencreme und der Höhe der Anzahl melanozytärer Nävi fanden [Autier et al. 1998, Azizi et al. 2000, English & Armstrong 1994, Luther et al. 1996], so lässt ein dieses Ergebnis aufhorchen. Allerdings gibt es auch Studien, die zeigten, dass der Gebrauch von Sonnencreme mit Lichtschutzfaktor 30 die Inzidenz melanozytärer Nävi verringert [Gallagher et al. 2000]. Diese unterschiedlichen Ergebnisse lassen verschiedene Schlüsse zu. Zum einen geht ein vermehrter Sonnencremegebrauch wahrscheinlich mit einer erhöhten Sonnenexposition einher. Kinder, die häufiger am Strand spielen, werden öfter eingecremt. Zum anderen ist die ausreichende und richtige Applikation zu hinterfragen. Autier et al. fanden heraus, dass die Sonnencreme ohne Effekt war, möglicherweise ist die Ursache hierfür unsachgemäße Anwendung [Autier et al. 2001, Gallagher et al. 2000]. Darlington et al. führten die

widersprüchlichen Ergebnisse, die die Sonnenexposition und ihren Einfluß auf melanozytäre Nävi anbelangen, auf unentdecktes Confounding zurück [Darlington et al. 2002]. Allgemein scheint eine gründlichere Aufklärung über richtigen und ausreichenden Sonnenschutz, insbesondere durch das Meiden der Mittagssonne und das Tragen von Kleidung nötig. So wurde in der Studie von Milne et al. in Australien an den Kindern der Interventionsgruppe, die mit ausführlicher Information über Sonnenschutz versorgt wurden, eine etwas geringere Anzahl melanozytärer Nävi festgestellt als in der Gruppe ohne diese ausführliche Information. Das Ergebnis war allerdings nicht signifikant [Milne et al. 2002].

4.9 Korrelation bestimmter Strukturen der melanozytären Nävi mit Wachstum und Rückbildung

Die multivariate lineare Regressionsanalyse ergab, dass melanozytäre Nävi mit bestimmten morphologischen Kriterien wie strukturlosen Arealen ($p < 0,001$) und prominenten peripheren Globuli ($p < 0,001$) in ihrer Fläche stark wuchsen. Letzteres Kriterium fand auch die Studie von Kittler et al., die melanozytäre Nävi von 385 erwachsenen Probanden untersuchte und das dermatoskopische Muster „prominent und periphere Globuli“ als Zeichen wachsender Nävi beschrieb. Fast 80% mit einem Randsaum aus Globuli wuchsen. Sie fanden für Nävi mit einem Rand aus Globuli ein 28-fach erhöhtes Risiko an Größe zuzunehmen als für Nävi ohne eben diesen Rand (95% Konfidenzintervall, 20 bis 39-mal höher) [Kittler et al. 2000]. Histopathologisch erkannten andere Studien diesen Randsaum als große Nävuszellnester an der dermoepidermalen Junktionszone, der bei schnell wachsenden Nävi gefunden wurde [Guillod et al. 1997, Yadav et al. 1993]. Folglich scheinen die morphologischen Kriterien eher die Entwicklungsstufe der Nävi widerzuspiegeln als das Vorhandensein von Risikofaktoren.

Bezüglich der Auswertung dermatoskopischer Muster ist die Studie von LaVigne et al. von besonderem Interesse, da hier die digital gespeicherten Bilder der oben genannten Studie von Oliveria et al. ausgewertet wurden. Hier zeigten 50% der dermatoskopisch aufgenommenen Nävi eine Veränderung,

wobei davon 85% eine nur geringe Änderung, wie zum Beispiel Zu- oder Abnahme der Anzahl der Globuli aufwiesen. Bei 25% änderte sich der Durchmesser. Eine weitere Auswertung bezüglich der Flächenänderung fand nicht statt und all diese Auswertungen erfolgten ohne Untersuchung statistischer Zusammenhänge mit Risikofaktoren [LaVigne et al. 2005].

Atypische Nävi ($p = 0,008$), melanozytäre Nävi mit einem Netz als Struktur ($p = 0,043$) oder mit zwei Strukturen ($p = 0,003$) nahmen signifikant in ihrer Fläche ab. Wie schon in Kapitel 4.5 erwähnt scheint die Atypie von melanozytären Nävi eher Ausdruck dessen, dass hier mehr Umbauprozessen stattfinden. Ein melanozytärer Nävus mit drei Strukturen wurde immer als atypische gewertet. Es scheint aber, dass auch zwei verschiedenen Strukturen auf Umbauvorgänge bezüglich der Flächenveränderung innerhalb eines melanozytären Nävus hinweisen.

4.10 Schlüsse

Die Studie zeigte, dass die hier untersuchten genetisch bedingten Merkmale, wie zum Beispiel Geschlecht, Haarfarbe, Pigmentierungseigenschaften der Kinder oder Anzahl der melanozytären Nävi auf den Armen der Eltern in nur geringem Maße und äußere Umwelteinflüsse in noch geringerer Weise für das Wachstum und die Rückbildung melanozytärer Nävi verantwortlich sind. Somit scheinen die Risikofaktoren für das Wachstum andere zu sein als für die Entstehung melanozytärer Nävi [Wiecker et al. 2003].

Genetische bedingte Merkmale:

Einige Studien belegten, dass Jungen deutlich mehr melanozytäre Nävi entwickeln als Mädchen [Azizi et al. 2000, Carli et al. 2002, English & Armstrong 1994, Green et al. 1989]. Die vorliegende Studie beobachtete bei Jungen stärkeres Wachstum der melanozytären Nävi. Das männliche Geschlecht könnte also ein Risikofaktor für eine erhöhte Anzahl und für ein durchschnittlich stärkeres Wachstum melanozytärer Nävi sein. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern könnte allerdings auch durch den ungleichen

körperlichen Entwicklungszustand der Jungen und Mädchen zum Zeitpunkt der Untersuchung erklärt werden.

Blonde Haare, die auch genetisch bestimmt sind, konnten als Vorhersagewert für den aus den Beträgen der Flächenänderungen gebildeten Mittelwert ausfindig gemacht werden. Dies kann in Übereinstimmung mit Studien gebracht werden, die vor allem einen hellen Hauttyp mit einer erhöhten Anzahl an melanozytären Nävi fanden. Die Pigmentierungseigenschaften scheinen also nicht nur eine wichtige Rolle bei der Entstehung, sondern auch beim Wachstum melanozytärer Nävi zu spielen.

Die Anzahl der melanozytären Nävi zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung 2002 erwies sich als positiv signifikant mit der durchschnittlichen Flächenveränderung korreliert. Hier sollten sowohl die genetische Komponente mit Neigung zu vielen und sich stark verändernden Nävi beachtet werden, als auch die äußeren Faktoren, wie z. B. die Sonnenexposition. Ein Kind, das bis zum Jahr 2002 durchschnittlich häufiger und mit weniger Sonnenschutz draußen spielte, wird dies im Vergleich zu anderen Kindern auch in der Zeit von 2002 bis 2003 getan haben.

Umweltfaktoren:

In der multivariaten linearen Analyse zeigte sich als Risikofaktor für eine große mittlere Flächenänderung der melanozytären Nävi eine erhöhte Anzahl von Urlaubswochen im Süden zwischen 1998 und 2002. Die mittlere Flächenänderung diente dazu die Dynamik, vor allem von Wachstum, innerhalb eines melanozytären Nävus zu beschreiben.

4.11 Einschränkungen der Studie und Verbesserungsvorschläge für künftige Studien

Im Verlauf der Studie wurden folgende Einschränkungen festgestellt.

Die Anzahl der Kinder mit 173 Probanden stellte eine relativ kleine Stichprobe dar, und diente im Wesentlichen dazu, die Methode zu etablieren. Auf Grund der zahlreichen Einflussfaktoren, wie zum Beispiel die Sonnenexposition, die Sonnenbrände oder Pigmentierungseigenschaften der Kinder und ihrer Eltern, ist für eine detaillierte Untersuchung aller relevanten Risikofaktoren für das Wachstum melanozytärer Nävi bei Kindern eine deutlich größere Zahl von Probanden erforderlich. Die Studie erfolgte retrospektiv an einer Auswahl von Kindern mit besonders vielen melanozytären Nävi. Für eine Studie zu Risikofaktoren für das Wachstum wäre ein prospektives Studiendesign erforderlich.

Die Auswahl der melanozytären Nävi geschah nicht rein zufällig, sondern war abhängig vom Untersucher. Obwohl die Zahl aller Nävi eines Kindes erfasst wurde, wäre es zeitlich zu aufwendig gewesen, alle Nävi auch mit dem digitalen Dermatoskop aufzunehmen. Also legte der Untersucher fest, welche Nävi dermatoskopisch aufgenommen wurden. Es wurde versucht, eine möglichst zufällige Stichprobe zu erhalten, soweit dies subjektiv möglich ist. Zur Beseitigung dieses Problems könnte die Auswahl der aufzunehmenden Nävi beispielsweise so erfolgen, dass man bei jedem Kind alle melanozytären Nävi durchnummeriert und dann aus einer Zufallszahlentabelle so lange Zahlen zieht bis die Stichprobe voll ist oder beispielsweise jeden zehnten Nävus aufnimmt. Durch dieses Verfahren würde sich allerdings die Untersuchungszeit erheblich verlängern. Alle melanozytären Nävi von nur einer bestimmten Körperpartie, zum Beispiel dem Rücken, zu beiden Untersuchungszeitpunkten aufzunehmen, wäre wohl ein guter Kompromiss. Allerdings gehen hier Informationen darüber verloren, an welchen Stellen des Körpers, wie zum Beispiel besonders der Sonne ausgesetzten Arealen, welche Entwicklung der melanozytären Nävi beobachtet werden kann.

Leider trat im Verlauf der Untersuchung folgendes Problem auf: Bei der Aufnahme der einzelnen melanozytären Nävi zeigte sich, dass das Programm hautfarbene und sehr helle melanozytäre Nävi nicht oder nur sehr schwer erkennen, und deshalb die Fläche nicht oder nur sehr ungenau berechnen konnte. Diese Nävi fielen aus der Auswertung heraus, oder wurden gar nicht erst aufgenommen. Es fand also eine Selektion zugunsten dunklerer melanozytärer Nävi statt. Es wurde dennoch versucht, eine möglichst zufällige Auswahl der Nävi zu treffen, die mit dem Fotofinder aufgenommen wurden, allerdings müssen die vorliegenden Ergebnisse aufgrund des oben genannten Problems eher als explorativ angesehen werden.

4.12 Fazit

Anhand der vorliegenden Studie lässt sich zusammenfassend sagen, dass Veränderungen in der Größe melanozytärer Nävi weitgehend unabhängig von Umweltfaktoren sind und eher von erblich bedingten Einflüssen abhängen. Das Wachstum melanozytärer Nävi unterscheidet sich damit von ihrer Inzidenz. Anderen Studien, die die Inzidenz melanozytärer Nävi untersuchten, zeigten dabei signifikante Zusammenhänge zur Sonnenexposition, zu Pigmentierungseigenschaften sowie zu genetischen Eigenschaften.

Aufgrund der zufälligen Auswahl der untersuchten Nävi müssen die hier vorliegenden Ergebnisse eher explorativ betrachtet werden, dennoch ergibt sich der Eindruck, dass die Größe eines melanozytären Nävus nicht im Zusammenhang mit seiner Sonnenexposition steht.

Insgesamt wurde deutlich, dass sich die Methode der digitalen Dermatoskopie mit anschließender Speicherung der Bilder sehr gut für weitere Studien in diesem Bereich eignet. Der Zusammenhang zwischen Größe und Wachstum einerseits, sowie der Einteilung in atypische Nävi und dem Melanomrisiko andererseits, rechtfertigt ein weiteres Forschen an diesem Thema. Die Risikofaktoren für das Wachstum melanozytärer Nävi gelten möglicherweise auch für die Entwicklung atypischer Nävi und somit indirekt auch für die Entstehung eines malignen Melanoms.

Die Dauer des Untersuchungsabstandes von einem Jahr hat sich als ausreichend dargestellt, ungefähr die Hälfte der untersuchten melanozytären Nävi pro Kind zeigte eine große Dynamik, von starkem Wachstum bis hin zur kompletten Rückbildung.

5 Zusammenfassung

5.1 Einleitung und Fragestellung

Melanozytäre Nävi sind gutartige Tumoren der Haut, die ihren Ursprung in den Melanozyten haben. Durchschnittlich hat ein Erwachsener unserer Breitengrade 20 bis 40 melanozytäre Nävi [Garbe et al. 1994a]. Eine große Anzahl gewöhnlicher melanozytärer Nävi ist ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung maligner Melanome [Bauer & Garbe 2003, Garbe et al. 1994b]. Das relative Risiko steigt mit zunehmender Anzahl kontinuierlich an [Augustsson et al. 1991]. Als dysplastische Nävi bezeichnet man Nävi ab einem Durchmesser größer als fünf Millimeter mit unscharfer und unregelmäßiger Begrenzung und verschiedenen Farben. Ihr Auftreten erhöht bereits das Risiko für die Entstehung maligner Melanome. Ab einem Schwellenwert von fünf atypischen Nävi steigt das Risiko deutlich an [Garbe et al. 1994a, Grob et al. 1990, Holly et al. 1987, MacKie et al. 1989, Tucker et al. 1997, Garbe et al. 1994a]. Die Entstehung und Entwicklung der melanozytären Nävi läuft überwiegend in der Kindheit ab und ist ihrerseits wiederum von bestimmten Risikofaktoren, wie erhöhter Sonnenexposition, genetischen und konstitutionellen Einflüssen abhängig [Carli et al. 2002, Dulon et al. 2002, Gallagher et al. 1990, Harrison et al. 1994, Luther et al. 1996]. Die vorliegende Studie wurde als Längsschnittstudie angelegt. Zunächst sollte untersucht werden wie viele melanozytäre Nävi innerhalb eines Jahres wuchsen, in ihrer Fläche unverändert blieben oder sich zurückbildeten. Dies geschah durch Messung der Fläche. Auch auflichtmikroskopisch sichtbare Strukturen wurden erfasst und mit der Größenzunahme und Größenabnahme der Nävi korreliert, um Eigenschaften, die sich so zum Beispiel bei wachsenden oder aber bei kleiner werdenden Nävi zeigen, zu identifizieren. Bisher wurde diese Thematik überwiegend in Querschnittstudien behandelt, bei denen Parameter für Größenveränderungen nur schlecht erfasst werden konnten [English & Armstrong 1994, Gallagher et al. 1990, Green et al. 1989, Harrison et al. 1994]. Auch stand im Interesse der vorliegenden Studie, ob die Länge des Beobachtungszeitraumes von einem

Jahr ausreichend für die Messung von Größenunterschieden bei melanozytären Nävi ist. Ein weiteres Ziel dieser Studie war, die Durchführbarkeit der Untersuchung mittels Auflichtmikroskopie und der Bemessung der Fläche der Nävi mit dem Programm Mole Analyzer zu prüfen.

5.2 Ablauf der Studie

Im Rahmen der Studie wurden Kinder untersucht, die schon an der deutschen Kinderstudie zum Risiko für die Entwicklung melanozytärer Nävi teilgenommen hatten, und dort bei der Untersuchung im Jahre 2001 vor allem besonders viele melanozytäre Nävi aufwiesen [Wiecker et al. 2003]. Der Ablauf der Studie teilte sich in zwei Abschnitte. Zuerst wurde ein Fragebogen zur Sonnenexposition durch die Eltern ausgefüllt und die Pigmentmale der 180 Kinder auf dem Untersuchungsbogen eingetragen. Anschließend wurden möglichst zufällig durchschnittlich elf melanozytäre Nävi ausgewählt, die mit dem digitalen Dermatoskopie-System Fotofinder Dermoscope in 20-facher Vergrößerung aufgenommen und gespeichert wurden. Nach einem Jahr erfolgten die Verlaufsuntersuchungen. Insgesamt beendeten 173 Kinder mit einem Durchschnittsalter von 8,8 Jahren diese zweite Untersuchung und 1929 melanozytäre Nävi wurden aufgenommen.

Die Auswertung erfolgte auf zwei Ebenen, wobei die Änderungen der Nävusflächen für das Wachstum der Kinder korrigiert wurden [U.S.Environmental Protection Agency 1989]. Die erste Analyse untersuchte Zusammenhänge zwischen den durchschnittlichen Größenveränderungen der melanozytären Nävi und Eigenschaften der Kinder und der Eltern sowie der Sonnenexposition der Kinder. Die zweite Analyse ermittelte die Größenveränderungen aller einzelnen Nävi bezogen auf die Eigenschaften und die Morphologie der Nävi.

5.3 Auswertung der Analyse der durchschnittlichen Größenveränderungen der Nävi bezogen auf Eigenschaften der Kinder und der Eltern und auf Sonnenexposition

Pro Kind wurden durchschnittlich 11,2 (SD \pm 4,0; Spannweite 3 bis 27) Nävi auf ihre Größenzu- und Abnahme untersucht. Davon zeigte sich bei 2,0 Nävi eine deutliche Flächenabnahme (SD \pm 2,0 Spannweite 0 – 10). 5,2 Nävi veränderten ihre Größe um weniger als zehn Prozent im Vergleich zum Vorjahr und wurden so als in ihrer Größe unverändert klassifiziert (SD \pm 2,8 Spannweite 0 – 15) und 3,9 Nävi wuchsen deutlich (SD \pm 2,7 Spannweite 0 – 11). Insgesamt konnte bei 17 aller digital gespeicherten melanozytären Nävi eine komplette Rückbildung festgestellt werden. Die Auswertung der durchschnittlichen Größenveränderung betrug 0,14 mm². Die Dynamik konnte genauer durch den Mittelwert, der aus den Beträgen der Flächenänderungen gebildet wurde, beschrieben werden. Dieser betrug 0,47mm². Hier zeigte sich, dass auch nach dem relativ kurzen Untersuchungsabstand von nur einem Jahr eine deutliche Änderung der Fläche der Nävi messbar war.

Die multivariate lineare Analyse zeigte einerseits für Jungen ein signifikant höheres Risiko für ein durchschnittlich größeres Flächenwachstum ($p < 0,05$), zum anderen erwies sich die Gesamtzahl der melanozytären Nävi bei der Untersuchung 2002 als weiterer unabhängiger Risikofaktor für die mittlere Flächenveränderung ($p < 0,05$).

5.4 Auswertung der Analyse der Größenveränderungen aller einzelnen Nävi bezogen auf Eigenschaften und Morphologie der Nävi

Bei der multivariaten linearen Regressionsanalyse wurden direkt die gemessenen und für das Körperwachstum korrigierten Größenunterschiede der 1929 untersuchten melanozytären Nävi analysiert.

Für die kleiner werdenden Nävi zeigten sich hauptsächlich morphologische Eigenschaften der melanozytären Nävi selbst als signifikante Vorhersagewerte. Diese waren zum Beispiel das Vorliegen von zwei Strukturen ($p < 0,001$) und

die Einteilung in jede andere Farben als braun ($p < 0,001$). Bei Kindern mit Hauttyp I bis III, also einem hellen Hauttyp, wurden etwas häufiger Nävi beobachtet, die kleiner wurden ($p = 0,001$).

Für die größer werdenden Nävi wurden in der multivariaten linearen Analyse ebenfalls überwiegend morphologische Prädiktoren gefunden, so zum Beispiel das Vorhandensein prominenter und peripherer Globuli. Zu diesem Ergebnis kam auch schon die Arbeitsgruppe um Kittler et al. [Kittler et al. 2000]. Es kann angenommen werden, dass es sich dabei um große Melanozytenester handelt, die in der Peripherie wachsender Nävi liegen.

Sowohl für Wachstum als auch für Rückbildung zeigte sich die Einstufung als atypischer Nävus als signifikanter Vorhersagewert, was als erhöhte Dynamik und Vorliegen verstärkter Umbauvorgänge in diesen Nävi interpretiert werden kann.

5.5 Einschränkungen der Studie

Die Auswahl der aufzunehmenden melanozytären Nävi geschah nicht rein zufällig. Sie erfolgte abhängig vom Untersucher, der jedoch versuchte, eine möglichst zufällige Stichprobe zu erhalten. Alle Nävi eines Kindes aufzunehmen, hätte jedoch den Rahmen der Untersuchung bei Weitem überschritten.

5.6 Schlussfolgerung

Die Größe melanozytärer Nävi spielt für die Definition atypischer Nävi eine wichtige Rolle. Atypische Nävi wiederum sind ein bekannter Risikofaktor für das Melanom. Die vorliegende Studie zeigte schon innerhalb eines Jahres eine deutliche Dynamik der Nävusgröße bei Kindern. Die Hälfte der melanozytären Nävi änderte ihre Größe um mehr als zehn Prozent. Bei elf aufgenommenen Nävi pro Kind wuchsen durchschnittlich vier, aber es wurden auch durchschnittlich zwei kleiner, das heißt, es war auch eine klare Tendenz zur Größenabnahme sichtbar.

Für Umweltfaktoren konnte kein signifikanter Einfluss auf die Größenentwicklung der Nävi gezeigt werden. Die Schlussfolgerung liegt nahe, dass exogene Faktoren das Wachstum der Nävi wohl nicht oder nur in geringem Maße mitbestimmen. Andere Studien, die die Inzidenz melanozytärer Nävi untersuchten, zeigten signifikante Zusammenhänge zur Sonnenexposition, aber auch zu Pigmentierungseigenschaften der Kinder und der Eltern. Die Einflussfaktoren für das Wachstum melanozytärer Nävi scheinen sich damit von denen ihrer Inzidenz zu unterscheiden. Vielleicht spielen jedoch andere, trotzdem genetisch bedingte Eigenschaften der Eltern, wie zum Beispiel besonders viele atypische Nävi, eine Rolle, die hier jedoch nicht untersucht wurden.

Indes zeigte sich, dass vor allem bestimmte morphologische Eigenschaften der Nävi selbst mit Wachstum oder Rückbildung assoziiert waren. Vielleicht spiegeln diese allerdings eher die Entwicklungsstufe der melanozytäre Nävi wieder. Die Erkenntnis über bestimmte Strukturen, die zum Beispiel mit Wachstum der Nävi assoziiert sind, könnte zu einem besseren Verständnis der Wachstumsdynamik melanozytärer Nävi in klinischen Verlaufskontrollen und Hautkrebsvorsorgeuntersuchungen beitragen.

6 Literaturverzeichnis

1. Ackerman AB, Milde P (1992) Naming acquired melanocytic nevi. Common and dysplastic, normal and atypical, or Unna, Miescher, Spitz, and Clark? *Am J Dermatopathol* 14: 447-453
2. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De-Giorgi V, Delfino M (1999) Clinical and dermoscopic criteria for the preoperative evaluation of cutaneous melanoma thickness. *J Am Acad Dermatol* 40: 61-68
3. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De-Giorgi V, Sammarco E, Delfino M (1998) Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 134: 1563-1570
4. Augustsson A, Stierner U, Rosdahl I, Suurkula M (1991) Common and dysplastic naevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in a Swedish population. *Acta Derm Venereol* 71: 518-524
5. Autier P, Boniol M, Severi G, Dore JF (2001) Quantity of sunscreen used by European students. *Br J Dermatol* 144: 288-291
6. Autier P, Dore JF, Cattaruzza MS, Renard F, Luther H, Gentiloni-Silverj F, Zantedeschi E, Mezzetti M, Monjaud I, Andry M, Osborn JF, Grivegne A (1998) Sunscreen use, wearing clothes, and number of nevi in 6- to 7-year-old European children. European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 90: 1873-1880
7. Autier P, Severi G, Pedoux R, Cattaruzza MS, Boniol M, Grivegne A, Dore JF (2003) Number and size of nevi are influenced by different sun exposure components: implications for the etiology of cutaneous melanoma (Belgium, Germany, France, Italy). *Cancer Causes Control* 14: 453-459
8. Azizi E, Iscovich J, Pavlotsky F, Shafir R, Luria I, Federenko L, Fuchs Z, Milman V, Gur E, Farbstein H, Tal O (2000) Use of sunscreen is linked with elevated naevi counts in Israeli school children and adolescents. *Melanoma Res* 10: 491-498
9. Bastian BC (2003) The longer your telomeres, the larger your nevus? *Am J Dermatopathol* 25: 83-84

10. Bataille V, Grulich A, Sasieni P, Swerdlow A, Newton BJ, McCarthy W, Hersey P, Cuzick J (1998) The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: a joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. *Br J Cancer* 77: 505-510
11. 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
12. Bauer J, Blum A, Strohacker U, Garbe C (2005d) Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol* 152: 87-92
13. Bauer J, Buttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C (2005c) Effect of sunscreen and clothing on the number of melanocytic nevi in 1,812 German children attending day care. *Am J Epidemiol* 161: 620-627
14. Bauer J, Buttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C (2005b) 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: 755-761
15. Bauer J, Buttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C (2005a) Risk factors of incident melanocytic nevi: a longitudinal study in a cohort of 1,232 young German children. *Int J Cancer* 115: 121-126
16. 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
17. Bennett DC (2003) Human melanocyte senescence and melanoma susceptibility genes. *Oncogene* 22: 3063-3069
18. Bergman W, Gruis NA, Frants RR (1992) The Dutch FAMMM family material: clinical and genetic data. *Cytogenet Cell Genet* 59: 161-164
19. Bevona C, Sober AJ (2002) Melanoma incidence trends. *Dermatol Clin* 20: 589-95, vii
20. Blum A, Luedtke H, Ellwanger U, Schwabe R, Rassner G, Garbe C (2004) Digital image analysis for diagnosis of cutaneous melanoma. Development of a highly effective computer algorithm based on analysis of 837 melanocytic lesions. *Br J Dermatol* 151: 1029-1038

21. 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
22. Clark WHJ, 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
23. Coombs BD, Sharples KJ, Cooke KR, Skegg DC, Elwood JM (1992) Variation and covariates of the number of benign nevi in adolescents. *Am J Epidemiol* 136: 344-355
24. Dal-Pozzo V, Benelli C, Roscetti E (1999) The seven features for melanoma: a new dermoscopic algorithm for the diagnosis of malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 9: 303-308
25. Darlington S, Siskind V, Green L, Green A (2002) Longitudinal study of melanocytic nevi in adolescents. *J Am Acad Dermatol* 46: 715-722
26. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA (2002) Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417: 949-954
27. Dubin N, Moseson M, Pasternack BS (1986) Epidemiology of malignant melanoma: pigmentary traits, ultraviolet radiation, and the identification of high-risk populations. *Recent Results Cancer Res* 102: 56-75
28. 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
29. Elder DE, Green MH, Guerry D, Kraemer KH, Clark WH, Jr. (1982) The dysplastic nevus syndrome: our definition. *Am J Dermatopathol* 4: 455-460

30. Elwood JM, Whitehead SM, Davison J, Stewart M, Galt M (1990) Malignant melanoma in England: risks associated with naevi, freckles, social class, hair colour, and sunburn. *Int J Epidemiol* 19: 801-810
31. Elwood JM, Williamson C, Stapleton PJ (1986) Malignant melanoma in relation to moles, pigmentation, and exposure to fluorescent and other lighting sources. *Br J Cancer* 53: 65-74
32. English DR, Armstrong BK (1994) Melanocytic nevi in children. I. Anatomic sites and demographic and host factors. *Am J Epidemiol* 139: 390-401
33. Fitzpatrick TB (1988) The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol JID* - 0372433 124: 869-871
34. Gallagher RP, McLean DI, Yang CP, Coldman AJ, Silver HK, Spinelli JJ, Beagrie M (1990) 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
35. 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
36. Garbe C (1995) [Risk factors for the development of malignant melanoma and identification of risk groups in German-speaking regions]. *Hautarzt* 46: 309-314
37. Garbe C (1999) Melanozytäre Nävi und maligne Melanome. In: Traupe H, Hamm H (eds) *Pädiatrische Dermatologie*. Springer-Verlag edn. Berlin Heidelberg: 145-167
38. Garbe C, Blum A (2001) Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14: 280-290
39. Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F (1994b) Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentiginos: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 102: 700-705
40. Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F (1994a) 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

41. Garbe C, Kruger S, Stadler R, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE (1989) Markers and relative risk in a German population for developing malignant melanoma. *Int J Dermatol* 28: 517-523
42. Geller AC, Miller DR, Annas GD, Demierre MF, Gilchrest BA, Koh HK (2002) Melanoma incidence and mortality among US whites, 1969-1999. *JAMA* 288: 1719-1720
43. Glaessl A, Bosserhoff AK, Buettner R, Hohenleutner U, Landthaler M, Stolz W (1999) Increase in telomerase activity during progression of melanocytic cells from melanocytic naevi to malignant melanomas. *Arch Dermatol Res* 291: 81-87
44. Green A, MacLennan R, Siskind V (1985) Common acquired naevi and the risk of malignant melanoma. *Int J Cancer* 35: 297-300
45. Green A, Siskind V, Hansen ME, Hanson L, Leech P (1989) Melanocytic nevi in schoolchildren in Queensland. *J Am Acad Dermatol* 20: 1054-1060
46. 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
47. Guilloid JF, Skaria AM, Salomon D, Saurat JH (1997) Epiluminescence videomicroscopy: black dots and brown globules revisited by stripping the stratum corneum. *J Am Acad Dermatol* 36: 371-377
48. Halpern AC, Guerry D, Elder DE, Clark WHJ, Synnestvedt M, Norman S, Ayerle R (1991) Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma. A case-control study. *Arch Dermatol* 127: 995-999
49. Happle R (1995) What is a nevus? A proposed definition of a common medical term. *Dermatology* 191: 1-5
50. Harrison SL, Buettner PG, MacLennan R (1999) Body-site distribution of melanocytic nevi in young Australian children. *Arch Dermatol* 135: 47-52
51. Harrison SL, MacKie RM, MacLennan R (2000) Development of melanocytic nevi in the first three years of life. *J Natl Cancer Inst* 92: 1436-1438

52. Harrison SL, MacLennan R, Speare R, Wronski I (1994) Sun exposure and melanocytic naevi in young Australian children. *Lancet* 344: 1529-1532
53. Hayward N (2000) New developments in melanoma genetics. *Curr Oncol Rep* 2: 300-306
54. Herlyn M, Satyamoorthy K (1996) Activated ras. Yet another player in melanoma? *Am J Pathol* 149: 739-744
55. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, Soyer HP (2001) Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). *Arch Dermatol* 137: 1575-1580
56. 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
57. 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: 257-266
58. Kamb A, Shattuck-Eidens D, Eeles R, Liu Q, Gruis NA, Ding W, Hussey C, Tran T, Miki Y, Weaver-Feldhaus J, . (1994) Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nat Genet* 8: 23-26
59. Keller-Melchior R, Schmidt R, Piepkorn M (1998) Expression of the tumor suppressor gene product p16INK4 in benign and malignant melanocytic lesions. *J Invest Dermatol* 110: 932-938
60. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M (2000) Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol* 43: 467-476
61. Kopf AW, Friedman RJ, Rigel DS (1990) Atypical mole syndrome. *J Am Acad Dermatol* 22: 117-118
62. Kraemer KH (1987) Dysplastic nevus syndrome and cancer risk--response. *J Am Acad Dermatol* 17: 850-851
63. Kumar R, Angelini S, Snellman E, Hemminki K (2004) BRAF mutations are common somatic events in melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 122: 342-348

64. LaVigne EA, Oliveria SA, Dusza SW, Geller AC, Halpern AC, Marghoob AA (2005) Clinical and dermoscopic changes in common melanocytic nevi in school children: the Framingham school nevus study. *Dermatology* 211: 234-239
65. Loria D, Matos E (2001) Risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study in Argentina. *Int J Dermatol* 40: 108-114
66. 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
67. Lynch HT, Fritchot BC3, Lynch JF (1978) Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. *J Med Genet* 15: 352-356
68. MacGeoch C, Bishop JA, Bataille V, Bishop DT, Frischauf AM, Meloni R, Cuzick J, Pinney E, Spurr NK (1994) Genetic heterogeneity in familial malignant melanoma. *Hum Mol Genet* 3: 2195-2200
69. MacKie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, Nicolson M, Evans A, Doherty V, Vestey J (2002) Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet* 360: 587-591
70. MacKie RM, Freudenberger T, Aitchison TC (1989) Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma. *Lancet* 2: 487-490
71. MacLennan R, Kelly JW, Rivers JK, Harrison SL (2003) The Eastern Australian Childhood Nevus Study: site differences in density and size of melanocytic nevi in relation to latitude and phenotype. *J Am Acad Dermatol* 48: 367-375
72. Marshall WA, Tanner JM (1968) Growth and physiological development during adolescence. *Annu Rev Med* 19: 283-300
73. Mayer J (1997) Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. *Med J Aust* 167: 206-210
74. McGregor B, Pfitzner J, Zhu G, Grace M, Eldridge A, Pearson J, Mayne C, Aitken JF, Green AC, Martin NG (1999) Genetic and environmental contributions to size, color, shape, and other characteristics of melanocytic naevi in a sample of adolescent twins. *Genet Epidemiol* 16: 40-53

75. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH (1996) Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol* 132: 1178-1182
76. Milne E, Johnston R, Cross D, Giles-Corti B, English DR (2002) Effect of a school-based sun-protection intervention on the development of melanocytic nevi in children. *Am J Epidemiol* 155: 739-745
77. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cagnetta AB, Vogt T, Landthaler M, Bilek P, Braun-Falco O, Plewig G (1994) The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 30: 551-559
78. Naldi L, Lorenzo IG, Parazzini F, Gallus S, La Vecchia C (2000) Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population: results of a collaborative case-control study. *Cancer* 88: 2703-2710
79. Newton JA, Bataille V, Griffiths K, Squire JM, Sasieni P, Cuzick J, Bishop DT, Swerdlow A (1993) How common is the atypical mole syndrome phenotype in apparently sporadic melanoma? *J Am Acad Dermatol* 29: 989-996
80. Nordlund JJ, Kirkwood J, Forget BM, Scheibner A, Albert DM, Lerner E, Milton GW (1985) Demographic study of clinically atypical (dysplastic) nevi in patients with melanoma and comparison subjects. *Cancer Res* 45: 1855-1861
81. Ohta M, Nagai H, Shimizu M, Rasio D, Berd D, Mastrangelo M, Singh AD, Shields JA, Shields CL, Croce CM, . (1994) Rarity of somatic and germline mutations of the cyclin-dependent kinase 4 inhibitor gene, CDK4I, in melanoma. *Cancer Res* 54: 5269-5272
82. 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
83. Oliveria SA, Sachs D, Belasco KT, Halpern AC (2003) Adoption of new technologies for early detection of melanoma in dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol* 49: 955-959
84. Osterlind A, Tucker MA, Hou-Jensen K, Stone BJ, Engholm G, Jensen OM (1988) The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. I. Importance of host factors. *Int J Cancer* 42: 200-206

85. Pawelek JM, Chakraborty AK, Osber MP, Orlow SJ, Min KK, Rosenzweig KE, Bologna JL (1992) Molecular cascades in UV-induced melanogenesis: a central role for melanotropins? *Pigment Cell Res* 5: 348-356
86. Piepkorn M (2000) Melanoma genetics: an update with focus on the CDKN2A(p16)/ARF tumor suppressors. *J Am Acad Dermatol* 42: 705-722
87. 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
88. 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
89. Rodenas JM, Delgado-Rodriguez M, Farinas-Alvarez C, Herranz MT, Serrano S (1997) Melanocytic nevi and risk of cutaneous malignant melanoma in southern Spain. *Am J Epidemiol* 145: 1020-1029
90. Rudolph P, Schubert C, Tamm S, Heidorn K, Hauschild A, Michalska I, Majewski S, Krupp G, Jablonska S, Parwaresch R (2000) Telomerase activity in melanocytic lesions: A potential marker of tumor biology. *Am J Pathol* 156: 1425-1432
91. 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: 322S-325S
92. Severi G, Cattaruzza MS, Baglietto L, Boniol M, Dore JF, Grivegnee AR, Luther H, Autier P (2002) Sun exposure and sun protection in young European children: an EORTC multicentric study. *Eur J Cancer* 38: 820-826
93. Siskind V, Darlington S, Green L, Green A (2002) Evolution of melanocytic nevi on the faces and necks of adolescents: a 4 y longitudinal study. *J Invest Dermatol* 118: 500-504
94. 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

95. Swerdlow AJ, English J, MacKie RM, O'Doherty CJ, Hunter JA, Clark J, Hole DJ (1986) Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 292: 1555-1559
96. Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T (2003) The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma. A populationbased estimate. *Arch Dermatol* 139: 282-288
97. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, Guerry D, Clark WHJ (1997) Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 277: 1439-1444
98. U.S.Environmental Protection Agency (1989) Exposure factors handbook. Final report. EPA/600/8-89/043. Office of Health and Environmental Assessment, Washington DC:
99. Wachsmuth RC, Gaut RM, Barrett JH, Saunders CL, Randerson-Moor JA, Eldridge A, Martin NG, Bishop TD, Newton BJ (2001) Heritability and gene-environment interactions for melanocytic nevus density examined in a U.K. adolescent twin study. *J Invest Dermatol* 117: 348-352
100. Wachsmuth RC, Harland M, Bishop JA (1998) The atypical-mole syndrome and predisposition to melanoma. *N Engl J Med* 339: 348-349
101. Wang YL, Uhara H, Yamazaki Y, Nikaido T, Saida T (1996) Immunohistochemical detection of CDK4 and p16INK4 proteins in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 134: 269-275
102. Weiss J, Bertz J, Jung EG (1991) Malignant melanoma in southern Germany: different predictive value of risk factors for melanoma subtypes. *Dermatologica* 183: 109-113
103. White E, Kirkpatrick CS, Lee JA (1994) Case-control study of malignant melanoma in Washington State. I. Constitutional factors and sun exposure. *Am J Epidemiol* 139: 857-868
104. 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
105. 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. *Cancer* 97: 628-638

106. Yadav S, Vossaert KA, Kopf AW, Silverman M, Grin-Jorgensen C (1993) Histopathologic correlates of structures seen on dermoscopy (epiluminescence microscopy). *Am J Dermatopathol* 15: 297-305
107. Zuo L, Weger J, Yang Q, Goldstein AM, Tucker MA, Walker GJ, Hayward N, Dracopoli NC (1996) Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat Genet* 12: 97-99

7 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während meiner Arbeit an dieser Studie tatkräftig unterstützt haben, und die somit alle zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herr Prof. Dr. med. Claus Garbe, Hautklinik des Universitätsklinikum Tübingen danke ich besonders für die Vergabe des Themas, die tatkräftige Unterstützung zu jedem Zeitpunkt meiner Promotion, die Überarbeitung des Entwurfs und die Interpretation der Ergebnisse.

Herr Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Bauer, Hautklinik des Universitätsklinikum Tübingen danke ich für die hervorragende Betreuung, für die Einarbeitung, die Hilfe bei der Durchführung der Studie, sowie für die vielfachen Anregungen, Denkanstöße und seine unermüdliche Unterstützung.

Frau Dr. Petra G Büttner, Townsville, Australien danke ich für die sehr umfangreiche statistische Berechnung der Daten und die dadurch entstandenen vielfachen Anregungen.

Frau Dr. med. Diana Berner, Hautklinik des Universitätsklinikum Tübingen danke ich für die große Unterstützung bei der Untersuchung der Kinder.

Herr Prof. Dr. med. Andreas Blum, Konstanz danke ich für die Unterstützung bei der Auswertung der dermatoskopischen Bilder.

Frau M.A Kommunikationswissenschaftlerin Franziska Andrä, Köln danke ich für das Korrekturlesen und für die vielen Anregungen.

Frau Diplom-Wirtschaftsmathematikerin Christine Klink, Winterthur danke ich für die Hilfe bei der Auswertung und Interpretation der Statistik.

Frau Wirtschaftsinformatikerin Christine Fischer, Stuttgart danke ich für die guten Ratschläge bei allen Dingen rund ums Formatieren.