Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Dermatologie

Direktor: Univ. - Prof. Dr. med. T. A. Luger

Prädisponierende Faktoren von aktinischen Keratosen bei einer westfälisch – niedersächsischen Bevölkerung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentinum

der Medizinischen Fakultät der

der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

vorgelegt von

Haschemi, Ramin

aus Recklinghausen

2007

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms – Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. V. Arolt

1. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. M. Schiller
2. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. B. Suwelack

Tag der mündlichen Prüfung: 09.11.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Direktor: Univ. - Prof. Dr. T. A. Luger

Referent: Priv.- Doz. Dr. M. Schiller
Korreferent: Priv.- Doz. Dr. B. Suwelack

Zusammenfassung

Prädisponierende Faktoren von aktinischen Keratosen bei einer westfälisch – niedersächsischen Bevölkerung

Ramin Haschemi

Hintergrund: Die wachsende Inzidenzrate von Hautkrebserkrankungen bei Kaukasiern weist auf ein weltweit relevantes gesundheitliches Problem hin. Die aktinische Keratose (AK) stellt das Carcinoma in Situ des Plattenepithelkarzinom der Haut dar. Das Erstellen eines Risikoprofils für die Entstehung von AKs ist für zukünftige Präventionsprogramme von großer Bedeutung.

Methode: Die Datenerhebung dieser multizentrischen Fall–Kontroll–Studie erfolgte im Zeitraum von Oktober 2005 bis Oktober 2006. Es wurden 331 Patienten mit AKs und 383 Kontrollpersonen aus Nordwest-Deutschland in Hinblick auf Faktoren, die zur Entstehung von AKs beitragen, analysiert. Die Diagnose AK wurde durch dermatologische Fachärzte gestellt. Die Datenerhebung erfolgte anonymisiert mittels eines standardisierten Fragebogens.

Ergebnis: Die Lokalisation der Läsionen fand sich überwiegend an lichtexponierten Stellen im Gesicht und Kopfbereich mit signifikanten Unterschieden im geschlechtbezogenen Vergleich. Für das Auftreten von AKs wurde auf Basis logistischer Regressionsanalysen (stepwise-forward-Modell) ein klinisches Risikoprofil ermittelt: Männlich (OR 3,92; 95% CI 2,42-6,36), Hauttumoren in der Eigenanamnese (OR 6,47; 95% CI 3,21-13,03), heller Hauttyp (2,5; 95% CI 1,53-4,06) und berufliche Sonnenexposition (OR 1,72; 95% CI 1,01-2,92). Weitere Analysen im Rahmen der logistischen Regressionsanalysen (Entry-Modell) zeigten folgende Variablen, als schwache Risikofaktoren: Personen mit hellen Haaren (OR 1,61), mit Sommersprossen (OR 2,10), keine Verwendung von Sonnencreme (OR 1,81) und Hautkrebs in der Familienanamnese (OR 1,85).

Schlussfolgerung: Die vorliegende Untersuchung präsentiert erstmalig prädisponierende Faktoren für die Entstehung von aktinischen Keratosen in einer zentraleuropäischen Bevölkerungsgruppe. Sowohl Genetische bzw. konstitutionelle Faktoren als auch durch die Lebensweise bedingte Faktoren haben einen Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung. Die Früherkennung und Unterstützung von Präventionsprogrammen wird in Zukunft helfen, die steigenden Inzidenzraten von Hautkrebs zu senken.

Tag der mündlichen Prüfung: 09.11.2007

INHALTSVERZEICHNIS

1 Die aktinische Keratose 1

1.1 Allgemeines 1

1.2 Epidemiologie 1

1.3 Pathogenese 2

1.4 Klinik 4

1.5 Histologie 5

1.6 Therapie 8

1.6.1 Überblick 8

1.6.2 Physikalische und operative Therapie 8

1.6.3 Pharmakotherapie 11

2 Fragestellung 14

3 Material und Methoden 15

3.1 Durchführung 15

3.2 Datensammlung 16

3.3 Der Fragebogen 17

3.4 Statistische Methoden 19

4 Ergebnisse 22

4.1 Deskriptiver Teil 22

4.1.1 Geschlechterverteilung 22

4.1.2 Altersverteilung 23

4.1.3 Lebenszeit in Deutschland und Herkunftsland 25

4.1.4 Konstitutionelle Merkmale 26

4.1.5 AK-Lokalisation 28

4.1.6 AK und Exposition 31

4.1.7 AK und toxische Substanzen 34
4.1.8 Hautmerkmale und Hauterkrankungen 35
4.1.9 AK und Transplantation 37
4.1.10 AK und Hautkrebs 37

4.2 Multivariate Analyse 39

4.3 Logistische Regression 43

4.4 Wahrscheinlichkeitskurven 44

5 Diskussion 46

5.1 Diskussion der Methodik 46

5.2 Beurteilung der Ergebnisse 48

5.3 Schlussfolgerung 53

6 Literaturverzeichnis 56

7 Lebenslauf 63

8 Danksagung 65

9 Anhang ..... I - VI

Abkürzungsverzeichnis

AK	aktinische Keratose
BCC	Basalzellkazinom
CI	Konfidenzintervall
CIN	zervikale intraepitheliale Neoplasie
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
HPV	Humanpapillomaviren
MM	malignes Melanom
OR	Odds Ratio
PDT	photodynamische Therapie
PUVA	Psoralen plus UVA
SCC	Plattenepithelkarzinom

1 Die aktinische Keratose

1.1 Allgemeines

Die aktinische Keratose stellt ein Carcinoma in Situ des Plattenepithelkarzinom der Haut dar [31]. Im Bereich der Epidermis kommt es zu einer Proliferation zytologisch atypischer Keratinozyten [23]. Im Verlauf der Tumorprogression können neoplastische Epithelzellen ins Korium eindringen und damit ein invasives Wachstum einleiten. Bei etwa 10-15% aller Patienten mit aktinischen Keratosen wird im weiteren Verlauf das Auftreten eines invasiven Plattenepithelkarzinoms beobachtet [34].

1.2 Epidemiologie

In sonnenreichen Ländern mit hellhäutiger Bevölkerung treten aktinische Keratosen am häufigsten auf. In Queensland in Australien wurde in einer epidemiologischen Studie bei Kaukasiern in 46% der Fälle mindestens eine aktinische Keratose festgestellt, wobei die Prävalenz mit dem Alter stark zunahm. 12 Monate später hatten vor allem diejenigen Personen weitere AKs entwickelt, bei denen bereits in der Eingangsuntersuchung Läsionen diagnostiziert worden waren [22]. Für die Prävalenz in den USA zeigt eine Studie aus Tennessee, dass von 100 Männern 26,5% und von 100 Frauen 10,2% an einer aktinischen Keratose erkrankten [80]. Andere Studien aus Australien und den USA berichteten über Prävalenzen von 11 bis 26 Prozent der erwachsenen Bevölkerung [61].

Für Europa gibt es nur wenige epidemiologische Studien. Memon et al. berichten von einer Prävalenz von 15% bei Männern und bei Frauen von 6% bei der über 40-jährigen britischen Bevölkerung. Bei Menschen über dem siebzigsten Lebensjahr betrug die Prävalenz der AKs bei Männern 34% und bei Frauen 18% [48]. In Italien wurde bei Personen im Alter zwischen 49 und 79 Jahren eine Prävalenz der aktinischen Keratose von 11% ermittelt [56].

Für Deutschland, Österreich und die Schweiz schätzt man ein Vorkommen von 250.000 neuen Fällen von aktinischen Keratosen und eine Inzidenzrate von 250 neuen Fällen unter 100.000 Einwohnern pro Jahr. Bei einer Prävalenz der nördlichen Hemisphäre von approximativ 15% der über 40-jährigen sind allein in Deutschland 10 Mio. Menschen von AK betroffen [3]. Für Deutschland fehlen belastbare Zahlen zur Epidemiologie chronischer Hautschäden. Vermutlich werden Prävalenz und Inzidenz von aktinischen Keratosen, Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen unterschätzt.

Hellhäutige, blauäugige Individuen mit hoher chronischer Sonnenexposition haben ein deutlich erhöhtes Risiko, aktinische Keratosen zu entwickeln. Bei dunkel pigmentierten Menschen werden praktisch keine AKs beobachtet. Männer entwickeln häufiger AKs als Frauen [47] und sie entstehen meistens ab dem 40. Lebensjahr [78].

Menschen, die unter chronischer Immunsuppression stehen (z.b. nach einer Organtransplantation) haben ein deutlich erhöhtes Risiko, AKs zu entwickeln [70]. Auch stellen Erkrankungen wie Albinismus und Xeroderma pigmentosum eine genetische Prädisposition zur Ausbildung von AKs dar [65]. Infolge eines erblichen Stoffwechselblocks kommt es beim Albinismus zur Störung der Melaninbildung und somit ist die Haut stärker lichtempfindlich [44]. Das Xeroderma pigmentosum ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung mit gesteigerter Lichtempfindlichkeit, Lichtschäden, schweren Augenschäden und häufig frühem Tod infolge von Malignomen. Der Lichtempfindlichkeit liegen Defekte von Enzymen, die für die DNS-Reperatur verantwortlich sind, zugrunde [40].

Kontrovers wird die Rolle der HPV dahingehend diskutiert, ob sie in der malignen Transformation der aktinischen Keratose mitwirken. So wiesen Meyer et al. bei 41% der untersuchten AK- und 69% der untersuchten SCC-Patienten HPV-DNS nach [50].

1.3 Pathogenese

Die wesentliche Ursache für das Auftreten aktinischer Keratosen ist die chronische Exposition gegenüber UVB–Licht (280-320 mm). Aber auch UV-A-Licht (320-400 mm), insbesondere in Kombination mit Psoralen (PUVA–

Therapie), und auch ionisierende Strahlung sowie Infrarotstrahlung können aktinische Keratosen auslösen [23]. Überwiegendes Korrelat dieser Schädigungen sind Thymidin-Dimere in der DNS, die aus dem UVB-Spektrum entstehen. Sind DNA-Reparatur oder andere antitumorigene Mechanismen intakt, wird der Schaden entweder effektiv repariert und die Zelle wieder in den Pool der gesunden Keratinozyten integriert oder die geschädigte Zelle wird einem programmierten Apoptose zugeführt. Sind DNA-Reparaturen oder andere antitumorigene Mechanismen dagegen nicht intakt, resultiert eine dauerhafte Veränderung im Erbgut der Zelle (Mutation). Für die Weichenstellung ist im Wesentlichen das für die Zellzyklusregulation zuständige Tumorsuppressorgen p53 verantwortlich [81]. So weisen etwa 80% der aktinischen Keratosen p53-Mutationen auf, die damit die häufigste genetische Veränderung in dieser Präkanzerose darstellt [74].

Zusätzlich fanden sich bei aktinischen Keratosen an verschiedenen Stellen im Genom Chromosomenaberrationen an den Chromosomen 7, 9 und 18. Kommt es im weiteren Verlauf der Pathogenese zu einem Plattenepithekarzinom, dann entstehen Mutationen von RAS-Genen und es kommt zu Chromosomenaberrationen von 3q, 9q und 11q oder, was aber noch nicht hinreichend belegt ist, von 3p und 9p. Eine genetische Instabilität zeigt sich auch bei dem Chromosomenarm 8q verstärkt durch das Vorhandensein des Proto-onkogens c-myc. Dies ergab sich bei 50% der SCCs von Patienten mit einer Organtransplantation [85]. Zusätzlich findet sich bei SCCs häufig eine Aktivierung des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR), die entweder durch eine Amplifikation des EGFR-Gens oder durch eine verstärkte Expression seines Liganden, des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF), bedingt ist [16]. Weitere Untersuchungen erbrachten Hinweise, dass die Aktivierung des EGFR-Systems möglicherweise zum Metastasierungspotenzial der Tumoren beiträgt [66].

An der malignen Transformation sind bei aktinischen Keratosen kutane humane Papillomviren (HPV) beteiligt. In aktinischen Keratosen wurde eine Prävalenz von HPV bei Organtransplantierten zwischen 40 bis 90 Prozent versus 35 bis 85 Prozent bei Immunkompetenten gefunden [20; 30; 51; 72]. Bei den HPV-

Typen handelt es sich meist um EV-Typen (Epidermodysplasia verruciformis). Eine tumorigene Wirkung konnte für das virale E6-Protein kutaner HPVs gezeigt werden. Das virale Protein interagiert mit dem pro-apoptotischen Bak-Protein und hemmt somit die Apoptose [35; 36].

1.4 Klinik

Aktinische Keratosen manifestieren sich als raue, schuppende Maculae, Papeln oder Plauques, die hautfarben bis rötlich-braun imponieren. Die Größe kann dabei von etwa einem Millimeter bis zu etwa zwei Zentimetern im Durchmesser reichen. Klinisch werden verschiedene Subtypen unterschieden, die auch histologisch unterschiedliche Merkmale aufweisen. Unterschieden werden können der hyperkeratotische, der atrophische, der verruköse, der Cornu cutaneum-artige und der pigmentierte Typ.

Aktinische Keratosen treten nahezu ausschließlich in UV-exponierten Hautarealen auf, insbesondere an Kopf und Hals, Dekolleté, Armen, Handrücken sowie am Lippenrot (Übergangsepithel), hier als Cheilitis actinica. AKs treten oft multipel in größeren Arealen auf wie an der Stirn oder am Dekolleté [65]. Die Tatsache, dass eine gesamte Region in multiple Läsionen transformierte Keratinozyten in verschiedenen Graduierungen, einschließlich subklinischer Läsionen, aufweist, war der Grund, den Begriff „Feldkanzerisierung“ oder „field cancerisation“ einzuführen [6]. Die Patienten sind in der Regel beschwerdefrei, klagen aber teilweise über ein Spannungsgefühl, Brennen oder einen Juckreiz. Es bestehen zumeist allgemeine Zeichen der chronischen - lichtexponierten Altershaut mit aktinischer Elastose, Hyper- und Depigmentierungen und Teleangiektasien.

Die aktinische Keratose tritt vor allem bei älteren Patienten auf, da sie erst mehrere Jahre nach der Sonnenexposition entsteht. In der Regel kommt es nach einer Latenzzeit von 10 bis 20 Jahren zur Ausbildung der AK auf der aktinisch geschädigten Altershaut [23]. Bei 20% der AKs werden Spontanremissionen beobachtet [46].

1.5 Histologie

In der Histologie sind die frühen Veränderungen durch eine Vermehrung basaler Keratinozyten („Crowding“-Phänomen) und das Vorhandensein einzelner atypischer Keratinozyten in der basalen Zone gekennzeichnet. Im weiteren Verlauf der Pathogenese beobachtet man atypische Keratinozyten in höheren Epidermislagen und schließlich findet man eine Beteiligung der gesamten Epidermis (bowenoides Bild). Dyskeratotische Zellen und Mitosen finden sich häufig. Charakteristisch ist auch das Vorliegen einer alternierenden Para- und Orthokeratose („Flaggenzeichen“). Die Adnexstrukturen (Infundibulum und Akrosyrinigium) sind von dem pathologischen Prozess nicht betroffen. Die Epidermis zeigt häufig eine Hyperkeratose wie beim Cornu cutaneum. Bei der pigmentierten aktinischen Keratose beobachtet man eine übermäßige basale Hyperpigmentierung. In der oberen Dermis liegen meist eine ausgeprägte solare Elastose und lymphozytäre Infiltrate vor. Bei aktinischen Keratosen, assoziiert mit Immunsuppression, kann die solare Elastose fehlen.

Mittels klinischer und histopathologischer Merkmale ist eine Einteilung aktinischer Keratosen nach ihrem Schweregrad möglich. Eine Einteilung in Anlehnung an die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) wurde von Fu & Cockerell et al. vorgelegt [23].

Man unterscheidet drei Schweregrade:

Bei der leichten Dysplasie (CIN I) sind lediglich im basalen Drittel atypische Keratinozyten vermehrt aufzufinden. Klinisch zeigen sich die Hautveränderungen als flache, rosa farbende Maculae oder Plaques an Sonnen bedingt geschädigter Haut, der Hintergrund ist gefleckt und es zeigen sich keine Rauigkeiten oder Hyperkeratosen.

Bei der mäßigen Dysplasie (CIN II) sind zwei Drittel des Epithels durch atypische Zellen ersetzt. Es sind Parakeratosen im Wechsel mit Orthokeratosen vorhanden. Weiter finden sich eine ausgeprägte Akanthose und Knospen von Keratinozyten, diese bilden Ausbuchtungen bis in die papilläre Dermis.

Bei der schweren Dysplasie (CIN III) zeigt sich klinisch eine rote, schuppige Haut mit verhärteten Plaques. Histologisch erkennt man keine

Epithelschichtung mehr. Die gesamte Epidermis besteht fast aus nur atypischen Zellen und es zeigen sich Akantholysen und Parakeratosen in der Nähe der intraepidermalen Adnexanteile.

In der unteren Abbildung ist der Verlauf der aktinischen Keratose dargestellt. Es zeigt sich, dass der Verlauf davon abhängig ist, im welchen Dysplasiegrad sich die AK befindet. Im Geringgradigen Stadium kann es zu einer Regression kommen oder aber es kommt zu einem mäßigen bis schweren Stadium, in diesen Stadien kann es zur Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms kommen bis hin zur Ausbildung von Metastasen.

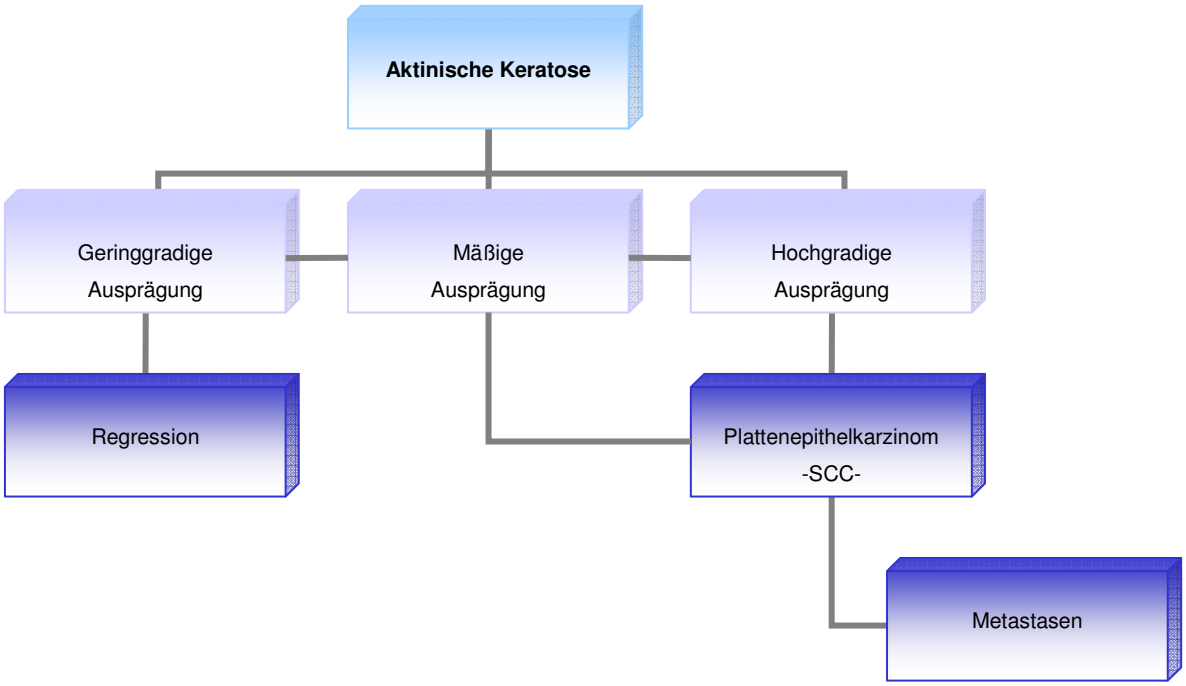

Abbildung 1: Verlauf der aktinischen Keratose je nach Ausprägung.

1.6 Therapie

1.6.1 Überblick

Da die aktinische Keratose ein Carcinoma in situ des Plattenepithelkarzinom darstellt, ist eine frühzeitige Behandlungsindikations gegeben. Folgende Faktoren spielen bei der Therapieentscheidung eine Rolle: Bestandsdauer und Verlauf der Erkrankung, Lokalisation und Ausdehnung, Alter und Komorbidität, Leidensdruck und Compliance des Patienten, vorbestehender (Haut-)Krebs sowie weitere Risikofaktoren (v.a. Immunsuppression).
Je nach Lokalisation, Größe und Zahl steht der gegebenen Vielfalt der klinischen Manifestation aktinischer Keratosen eine Vielzahl unterschiedlicher anerkannter Behandlungsverfahren gegenüber. Auch bei Verwendung von Verfahren, die keine histologische Sicherung der Diagnose erlauben, kann es sinnvoll sein, repräsentative Läsionen zur histologischen Sicherung zu exzidieren. Die Therapie kann nach ihrem Wirkungsprinzip in physikalische, chemische, immunologische und kombinierte Verfahren eingeteilt werden.

1.6.2 Physikalische und operative Therapie

- Kryotherapie:

Die physikalische Therapie ist lokal destruktiv und bietet sich insbesondere zur Behandlung von Einzelherden an. Die Kryotherapie ist ein häufig eingesetztes physikalisch destruierendes Behandlungsverfahren [15; 17]. Die Therapie ist einfach, es handelt sich um ein Sprayverfahren oder, im geschlossenen Kontaktverfahren, um eine Behandlung mit flüssigem Stickstoff. Während bei der Behandlung einzelner Läsionen der einfache Gefrierauftauzyklus zum Einsatz kommt, ist das Kryopeeling bei ausgedehnten, disseminierten aktinischen Keratosen zusätzlich zu empfehlen [10]. Die Kryotherapie ist bezüglich Häufigkeit, Dauer, Intensität und definitiver Spezifizierung der Temperatur im Behandlungsgebiet nicht endgültig standardisiert, das Therapieergebnis hängt von der Erfahrung des Therapeuten ab. Während und

nach der Therapie können Schmerz, Rötung, Ödem- und Blasenbildung auftreten. Als negative Effekte werden Hypo- und Hyperpigmentierung sowie seltener Narbenbildung beobachtet.
Obwohl die Kryotherapie zur Behandlung aktinischer Keratosen oft eingesetzt wird, fehlen größere kontrollierte Studien. Die Rezidivraten liegen zwischen 1,2 bis 12 Prozent innerhalb eines 1-Jahres-Nachbeobachtungszeitraums [10; 45].

- Kürettage mit oder ohne Elektro-Desikkation:

Ein weiteres häufig eingesetztes Verfahren ist die mechanische Abtragung der Hautveränderungen mit der (Ring-)Kürette oder dem scharfen Löffel. Die Kürettage kann mit einer Elektro-Desikkation kombiniert werden. Bei der Elektro-Desikkation kann es wie auch bei der Kryotherapie zur Narbenbildung kommen. Sie wird insbesondere bei ausgeprägt hyperkeratotischen Veränderungen angewendet, des Weiteren nach Biopsie und bei Versagen anderer Behandlungsmodalitäten [18; 8].

- Exzisionstherapie:

Die Exzision wird vor allem dann gewählt, wenn eine histopathologische Aufarbeitung des Präparates zum Ausschluss invasiven Wachstums erfolgen soll. Insbesondere bei multiplen Läsionen und reduziertem Allgemeinzustand kann die oberflächliche Shave-Exzision erwogen werden [8]. Das Präparat kann auch bei der Shave-Exzision histopathologisch befundet werden und somit ist die Vollständigkeit der Entfernung beurteilbar.

- Lasertherapie:

Ablative Lasersysteme mit dem CO2 oder Erbium-YAG bieten weitere Behandlungsmöglichkeiten bei Einzelläsionen. Ein Laser-Peeling im swift-mode ist bei der Behandlung von multiplen aktinischen Keratosen (Feldkanzerisierung) auch möglich. Mögliche unerwünschte Wirkungen der Laserbehandlung können kurzzeitige Schmerzen, lokale Entzündungen, Pigmentveränderungen und Narbenbildung sein. Ein vollständiges Entfernen der aktinischen Keratosen ist in 90 bis 100 Prozent der Fälle dokumentiert, Rezidivraten liegen bei etwa 10 bis 15 Prozent für Einzelläsionen drei bis sechs Monate nach der Behandlung [77; 79].

- Röntgen-Weichstrahltherapie:

In Ausnahmenfällen ist die Röntgentherapie indiziert, da bei dieser Methode bereits aktinisch geschädigte Haut zusätzlich ionisierenden Strahlen mit kanzerogenem Potenzial ausgesetzt wird. Bei sehr alten Patienten mit großen aktinischen Keratosen, die weder operativ noch durch andere therapeutische Maßnahmen beherrscht werden können, kann die Röntgen-Weichstrahltherapie als Behandlungsoption erwogen werden. Dennoch sind akute und chronische Strahlenschäden zu bedenken [27].

- Chemisches Peeling:

Beim chemischen Peeling kommt es zu Gewebsdestruktionen. Hier werden kaustisch wirksame Agenzien wie Trichloressigsäure, hochprozentige Alpha-Hydroxy-Säuren, Phenol und Zinkchlorid angewendet. Bei keiner der genannten Substanzen handelt es sich um ein für diese Indikation zugelassenes Arzneimittel. Das chemische Peeling kann eine therapeutische Alternative bei ausgedehnten aktinischen Keratosen im Gesichtsbereich sowie teilweise bei Patienten mit geringer Compliance sein [76]. Die Wirksamkeit chemischer Peeling-Verfahren ist abhängig vom applizierten Medikament und wird mit einer Reduktion der aktinischen Keratosen von etwa 75 Prozent angegeben, Rezidivraten differieren von 25 bis 30 Prozent innerhalb eines Jahres nach Therapie. Bekannte Nebenwirkungen bestehen in Schmerzen, Entzündungsreaktionen und selten Narbenbildung [41].

- Photodynamische Therapie:

Die photodynamische Therapie (PDT) ist eine weitere Behandlungsform, sie beruht auf einer Photoaktivierung photosensibler Porphyrine, die sich selektiv im Bereich der neoplastischen Zellen anreichern und durch Abgabe zytotoxischer Substanzen unter Schonung des umgebenden, normalen Gewebes die neoplastischen Zellen zerstören. Die am häufigsten eingesetzten photosensibilisierenden Substanzen sind Vorläufer von Protoporphyrin IX 5-Aminolävulinsäure (ALA) und Derivate wie das neu entwickelte lipophile Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (MAOP). Für Europa hat die European Medical Evaluation Agency (EMEA) die Substanz MAOP in Kombination mit einer geeigneten Lichtquelle für die Indikation aktinische Keratose zugelassen. Die

klinischen Daten zeigen eine komplette Abheilung mit MAOP-PDT bei 70 bis 78 Prozent nach einer einzigen Anwendung und 90 Prozent nach einer zweiten weiteren Behandlung eine Woche später. Bei entsprechender Nachkontrolle scheint heute eine einmalige Anwendung in den meisten Fällen ausreichend zu sein. Negative Effekte der PDT sind lokaler Schmerz bei der Bestrahlung, das Risiko der Photosensitivität sowie die Zeitverzögerung zwischen Auftragen der Creme und Behandlung. Im Vergleich zur Kryotherapie wurde die photodynamische Therapie bezüglich des kosmetischen Ergebnisses sowohl von den Patienten als auch den behandelnden Ärzten als signifikant besser bewertet [54; 57; 64].

1.6.3 Pharmakotherapie

- Diclofenac-Hyaluronsäure:

Diclofenac ist ein nichtsterioidales Antiphlogistikum und wird zweimal täglich auf die erkrankten Stellen aufgetragen; die Behandlungszeit beträgt mindestens drei Monate. Die Wirkweise wird über die Hemmung der Prostaglandine-E2-Synthese erklärt, für welche tumorfördernde Eigenschaften wie Angiogeneseinduktion und Immunsuppression postuliert werden. Als unerwünschte Wirkungen von 3-prozentigem Diclofenac-Gel mit 2,5 Prozent Hyaluronsäure sind lokale Irritationen (Pruritus, Rötung, trockene Haut, Hyp- und Paraesthesie, Typ IV-Sensibilisierungen) bekannt [38; 24].

- 5-Fluorouracil:

5-Fluorouracil (5-FU) ist ein Zytostatikum, das die DNS-Synthese und somit die Zellteilung beeinflusst. Die Wirkung von 5-FU beruht auf einer Interferenz mit der Synthese von DNS wie RNS über die Hemmung der Thymidylsynthetase [49]. Der Einsatz einer 5-prozentigen 5-FU-Salbe bei aktinischen Keratosen ist seit vielen Jahren etabliert [41]. Weitere Studien zeigten, dass eine 0,5-prozentige Zubereitung von 5-FU zur topischen Anwendung zu vergleichbaren Ergebnissen führt wie die 5-prozentigen Präparate [37; 43]. Gegenwärtig ist

jedoch in Deutschland nur die 5-prozentige Zubereitung zur topischen Anwendung verfügbar.

Zweimal täglich wird 5-FU über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen. Nebenwirkungen sind Erythemen, Trockenheit, Juckreiz, Brennen und Schmerzen sowie Erosion, gegebenenfalls Ulzeration. Die unerwünschten Reaktionen korrelieren mit der Ausprägung der aktinischen Schädigung. Eine zweimal tägliche Applikation von 5-prozentiger 5-FU-Creme führte bei Patienten mit multiplen aktinischen Keratosen zu einer Verminderung der mittleren Zahl an Läsionen. Eine vollständige Beseitigung von aktinischen Keratosen war in 43 Prozent der Fälle zu verzeichnen [37]. Die Abheilungsrate liegt bei etwa 50 Prozent und Rezidive treten in bis zu 55 Prozent der Fälle nach der Anwendung bei aktinischen Keratosen auf [28; 43].

- Imiquimod:

Imiquimod ist ein Immunmodulator. Es ist ein spezifischer TLR-7-Agonist und gehört zu der neuen Klasse der Immune Response Modifier (IRM) [32]. Nach der Rezeptorbindung bewirkt es eine Induktion von Zytokinen (IFN-alpha, Interleukin (IL)-1, IL-6, IL-12 und Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha), die vor allem die zelluläre Immunität (Th1) steigern und dadurch antivirale und antitumorale Eigenschaften besitzen [52]. In neuerer Zeit wird 5-prozentige Imiquimod-Creme zur Therapie von aktinischen Keratosen eingesetzt [59]. Im Rahmen der induzierten Immunreaktion kann es durch Imiquimod im Wesentlichen zu folgenden unerwünschten Wirkungen kommen: Rötung, Juckreiz, Schmerzen, Brennen, Erosion, Krustenbildung. Beschrieben sind auch systemische Nebenwirkungen wie Gelenk-, Muskel-, Kopfschmerzen und selten Fieber. Bei Patienten mit vielen aktinischen Keratosen sind durchaus starke Ausprägungen der genannten Nebenwirkungen im Sinne einer stärkeren Immuninduktion bekannt.

- Retinoide:

Retinaldehyd ist ein natürliches Derivat von Vitamin A und hat ähnliche Effekte wie Retinsäuren [63]. Topisches Retinaldehyd besitzt neben dem des Ausgleichs der UV-induzierten epidermalen Vitamin A-Defizienz antioxidative Effekte und senkt die Anzahl von „Sonnenbrand-Zellen" [71]. Moriarty et al.

zeigten in einer placebokontrollierten randomisierten Studie, dass systemisches Etretinat aktinische Keratosen um etwa 85% reduzieren kann [53]. Sander et al. behandelten 27 Patienten mit multiplen, disseminierten aktinischen Keratosen mit zweimal täglich 5-Fluorouracil und parallel mit systemisch 20 mg Isotretinoin (unabhängig vom Körpergewicht) über 21 Tage. Bei allen Patienten kam es zur Reduktion der aktinischen Keratosen, eine komplette Abheilung zeigte sich bei fast 82%. Als lokale Nebenwirkungen wurden ausgeprägte Erytheme, Erosionen sowie Brennen und Schmerzen dokumentiert [62]. Andere Studien zeigen, dass topisch appliziertes Retinaldehyd nur einen geringen Einfluss auf die Abheilung von aktinischen Keratosen hat und wenig prophylaktische Effekte auf die Entwicklung von aktinischen Keratosen [9; 69]. Bei Organtransplantatempfängern mit multiplen oder rezidivierenden Hauttumoren kann die Anwendung von systemischen Retinoiden (z.B. low-dose Acitretin) für Monate bis Jahre morbostatische Effekte auf die aktinischen Keratosen, aber auch auf andere nicht-melanozytäre Hauttumoren haben [67]. Voraussetzung hierfür ist natürlich, dass die Retinoide gut toleriert werden (Leberfunktion, Sicca-Symptomatik), wenn möglich sollte die immunsuppressive Therapie niedrig dosiert werden [14]. Retinoide werden für die Indikation aktinische Keratose außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches angewendet.

2 Fragestellung

Anhand einer Fall-Kontroll-Studie sollen Risikofaktoren für die Entstehung von aktinischen Keratosen in einer Bevölkerungsgruppe Westfalens und Niedersachsens ermittelt werden. Zweck dieser Studie ist es, klinische, demographische und verhaltensrelevante Merkmale, die mit der Entstehung einer aktinischen Keratose in Verbindung stehen zu erkennen. Darüber hinaus sollen die Ergebnisse ein Risikoprofil ergeben, um präventivmedizinische Maßnahmen zu erhalten.

3 Material und Methoden

3.1 Durchführung

Diese Fall-Kontroll-Studie begann im Oktober 2005 und endete im Oktober 2006. Es wurden Personen ab dem 40. Lebensjahr ausgewählt. Ausschlusskriterium war eine bestehende Hautkrebs-Krankheit. Die Studie wurde in Form einer Multicenter-Studie durchgeführt. An der Rekrutierung der Fall- und Kontrollgruppe waren die Klinik für Hautkrankheiten der Universitätsklinik Münster und fünf dermatologische Kooperationspraxen beteiligt. Die Praxen lagen im Raum Westfalen und Niedersachsen und repräsentierten jeweils den Einzugsbereich eines Landkreises.

Folgende Zentren waren an der Studie beteiligt:

1. **Dr. med. Joachim Bockhorst, Dermatologe, Lüdinghauser Str. 9, 48249 Dülmen (Landkreis Coesfeld)**
2. **Dr. med. Brigitte Wigbels, Dermatologin, Eper Str. 48, 48599 Gronau (Landkreis Borken)**
3. **Dr. med. Karl-Heinz Vehring u. Dr. med. Udo Amann, Dermatologen, Georgstr. 51, 49809 Lingen (Landkreis Elmshorn)**
4. **Dr. med. M. Ständer, Dermatologe, Am Bade 1, 48455 Bad Bentheim (Landkreis Nordhorn)**
5. **Dr. med. Rolf Tentrup, Dermatologe, Weberstr. 42, 49477 Ibbenbüren (Landkreis Steinfurt)**
6. **Klinik und Poliklinik für Dermatologie der Universitätsklinik Münster (Landkreis Münster)**

3.2 Datensammlung

Folgendermaßen wurden die Fälle und Kontrollen ausgewählt:

1. Fälle:

Die Fälle der Hautklinik der Universitätsklinik Münster wurden, bei denen die Diagnose aktinische Keratose histologisch und klinisch gesichert war. Diese Patienten bekamen ein Fragebogen-Set zugesendet. Dieses Fragebogen-Set bestand aus einem Anschreiben zum Zweck der Studie und einem bereits frankierten Rückumschlag, um Kosten für die Patienten zu vermeiden. Bei den Kooperationspraxen bekamen die Patienten direkt ein Fragebogen-Set ausgehändigt, wenn bei ihnen klinisch die Diagnose aktinische Keratose gestellt worden war. Die klinische Diagnose wurde von erfahrenen Dermatologen gestellt, dadurch kann man von einer großen Genauigkeit ausgehen.

2. Kontrollen:

Die Kontrollpatienten wurden aus der Ambulanz der Hautklinik des UKM Münster ausgewählt. Nachdem der behandelnde Arzt durch eine klinische Untersuchung eine aktinische Keratose und einen Hautkrebs ausschließen konnte, bekamen diese Patienten ebenfalls einen Fragebogen. Vonseiten des behandelnden Arztes erfolgte eine Aufklärung über den Zweck der Studie.

Die Kontrollpatienten aus den Kooperationspraxen wurden auf die gleiche Art und Weise wie an der Hautklinik der Universitätsklinik Münster ausgewählt. Nachdem eine aktinische Keratose und ein bestehender Hautkrebs ausgeschlossen werden konnten, bekamen die Patienten ebenfalls ein Fragebogen-Set.

Alle gesammelten Daten sowohl von den Patienten der Universitätsklinik Münster als auch denen der Kooperationspraxen wurden anonym verwaltet. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Die Eingabe der Daten erfolgte in einem gängigen Datenbankformat.

3.3 Der Fragebogen

Die Datengrundlage bildete ein anonymisierter zweiseitiger Fragebogen. Für die aktinischen Keratose-Patienten bestand dieser Fragebogen aus 23 Items und für die Kontrollpatienten aus 22 Items. Der Fragenbogen der Patienten hat eine zusätzliche Frage in Bezug auf die Lokalisation der aktinischen Keratose. Die vollständigen Fragebögen befinden sich im Anhang.

Dabei bezogen sich die Fragen im Einzelnen auf folgende Bereiche:

- Angaben zur Person mit Berücksichtigung von Geschlecht, Geburtsdatum, aus welcher Bevölkerungsgruppe stammend, ob die Person mehr als 80% ihrer Lebenszeit in Deutschland gelebt hat. Weiter wurde nach Augenfarbe, Sommersprossen und Haarfarbe gefragt.

- Die Anamnese der Sonnenexposition umfasste zum einen das Berufsleben. Hierbei interessierten die chronische Sonnenexposition sowie eine kontinuierliche, tägliche Sonnenexposition während der übrigen Tätigkeiten. Es interessierte nicht nur die Freizeitgestaltung, sondern auch die Sonnenexposition im Urlaub.

- Weitere Fragen bezogen sich auf bekannte Risikofaktoren für eine Hautkrebserkrankung: Fragen zum Hauttyp I - IV (Typ I: keine Bräunung, schneller starker Sonnenbrand, Typ II: schlechte Bräunung, selten Sonnenbrand, Typ III: gute Bräunung, selten Sonnenbrand, Typ IV: dunkler Teint) und zur Anzahl der Sommersprossen. Weiter sollte die Anzahl der Sonnenbrände in der Kindheit bzw. Jugend (bis zu einem Alter von 20 Jahren) und nach dem Überschreiten der Altersgrenze von 20 Jahren angegeben werden. Zudem wurde nach der Verwendung von Sonnenschutzmitteln gefragt, ob in der Vergangenheit eine Organtransplantation durchgeführt worden war oder ob die befragten Personen in der Vergangenheit mit Arsen in Kontakt gekommen waren.

- Anamnestische Angaben erfassten außerdem Fragen zu dermatologischen Erkrankungen wie Psoriasis, Vitiligo und dem Auftreten von Warzen.

- Weiter wurden Angaben zu den Lebensgewohnheiten der Patienten, etwa über den Alkohol- und Nikotinkonsum, erbeten.

- Die Personen aus der Fallgruppe mussten Angaben zur Lokalisation und Anzahl der Keratosen machen.

- Schließlich beinhaltete die Anamnese die Frage, ob in der Vergangenheit in der Familie (Eltern, Geschwister, Kinder) eine Form von Hautkrebs diagnostiziert worden ist und ob bei der befragten Person selbst eine Form von Hautkrebs in der Vergangenheit diagnostiziert worden ist.

3.4 Statistische Methoden

Die Analyse der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 14.0. und gliedert sich in drei Schritte.

Der erste Teil besteht aus der deskriptiven Analyse und aus einer Odds Ratio Schätzung. Die Ergebnisse der deskriptiven, bivariaten Analyse sind in Abschnitt 4.1 dargestellt. Zur Beschreibung der Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierenden Variabeln (Fall- und Kontrollgruppe) wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. In der Datenbank kann hiermit z.B. eine Abhängigkeit des Hauttyps von Fall- und Kontrollgruppe überprüft werden. Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, wurden Signifikanzwerte (p-Wert) berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wird als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wird als wesentlich interpretiert.

Nach der deskriptiven Analyse wurde eine multivariate Analyse vorgenommen. Zuerst erfolgte eine erste Schätzung des relativen Risikos in Form von (Crude) Odds Ratio (Tab. 13/Abschnitt 4.2).

Variablen wurden in die multivariate Analyse eingeben, wenn sich eine statistische Bedeutung im vorangehenden Chi-Quadrat-Test ergeben hatte oder sie aus medizinischer Sicht von Interesse sind. Dadurch wurden Wertepaare erfasst und folgend dargestellt: Haarfarbe: hell (blond oder rot), dunkel (braun oder schwarz); Augenfarbe: hell (blau oder grau), dunkel (grün oder braun); Hauttyp: blass (Hauttyp I oder Hauttyp II), dunkel (Hauttyp III oder IV); Sommersprossen: wenige (keine oder wenige), einige; Alkoholkonsum: kein Alkohol (nie oder selten), Alkohol (regelmäßig oder sehr oft); Nikotinkonsum: Nicht-Raucher (< 5 Jahre), Raucher (> 5 Jahre); Sonnenexposition im Beruf oder in der Freizeit: Exposition (oft oder sehr oft), keine Exposition (nie oder selten); schmerzhafte Sonnenbrände: Nein (nie oder selten), Ja (oft oder sehr oft); Gebrauch von Sonnencreme: Nein (nie oder selten), Ja (oft oder immer); Hautkrebs in der Vorgeschichte: Ja (Melanom oder anderer Hautkrebs), Nein; Hautkrebs in der Familienanamnese: Ja (Eltern, Geschwister oder Kinder), Nein.

Im zweiten Schritt erfolgte die Logistische Regression. Zuerst wurden die adjustierten Odds Ratio-Werte (Tab.13/Abschnitt 4.2) berechnet, die ein Entry-

Modell für die darauf folgende stepwise forward Methode darstellen. Die adäquate Adjustierung für Störgrößen (Confunder) ist unerlässlich, um unverzerrte Schätzungen für Odds Ratios zu erhalten. Hier fand eine Adjustierung in Form einer Restriktion statt, so flossen die Fragebögen von 247 Fällen und 215 Kontrollen in die Auswertung. Diese Ergebnisse sind in einer gemeinsamen Tabelle in Abschnitt 4.2 dargestellt. Die Odds Ratio ist in einer retrospektiven Studie eine geeignete Maßzahl zur Darstellung der Wahrscheinlichkeit für den Eintritt eines Ereignisses. Hier eignete sie sich zur vorläufigen Schätzung von Risikofaktoren für die Entstehung von aktinischen Keratosen. Die Odds Ratios (Adjusted und Crude OR) und die korrespondierenden 95%-Konfidenzintervalls wurden errechnet und dargestellt.
Im weiteren Verlauf (Abschnitt 4.3) flossen die Daten aus dem Entry-Modell in einen zweiten Rechengang für die multivariate Datenanalyse in Form der stepwise forward Methode. Eine Variable wird in das Modell aufgenommen, wenn ihre Signifikanz (p) < 0,05 ist. Sie wird aus dem Modell entfernt, wenn p > 0,10 ist. Die stepwise forward Methode ist ein kombiniertes Analyseverfahren aus der vorwärts gerichteten und der rückwärts gerichteten Datenanalyse. Diese Methode beginnt mit der vorwärts gerichteten Analyse, hier sind zunächst keine Variablen vorhanden. Bei jedem Schritt wird die wichtigste Variable hinzugefügt, bis keine signifikanten Variablen vorhanden sind. Danach wird die rückwärts gerichtete Analyse angewendet, hier sind alle Variablen im ersten Schritt vorhanden, danach werden bei jedem Schritt alle Variablen entfernt, die einen p > 0,10 haben. Dieses Verfahren wird solange durchgeführt, bis alle verbliebenen Variablen signifikant sind. Die letzte Tabelle (Tab. 14) stellt dann das Ergebnis dar. Ausgegeben werden in dieser Tabelle die Variablen mit deren Beta-Gewicht, die multivariaten Odds Ratios mit ihrem Vertrauensbereich und die Signifikanz der entsprechenden Variablen aufgeführt. Beta ist ein Maß für den Einfluss, den die Variable auf die Ergebnis-Variable hat. Odds Ratio ist das Risikoverhältnis, d.h. das Verhältnis Kranke zu Gesunden ohne die Risiko-Variable bezogen auf das Verhältnis Kranke zu Gesunden bei Vorliegen des Risikos. Somit wird in der logistischen Regression die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Ereignisses geschätzt.

Um die Parameter auf ihre Modellgüte zu schätzen, wurde die Maximum Likelimethode angewendet innerhalb der multivariaten Analyse (Logistische Regression).

Im dritten Schritt (Abschnitt 4.4) sind Wahrscheinlichkeitskurven erstellt worden. Aus dem logistischen Regressionsmodell ergibt sich folgende Formel:

$$p = \left[\frac{1}{1 + e^{-z}} \right]$$

p= Wahrscheinlichkeit, z= Regressionskoeffizient

Die mit dieser Funktion dargestellten Wahrscheinlichkeitskurven sind in Abbildung 5 (Abschnitt 4.4) abgebildet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptiver Teil

Diese Auswertung beruht auf insgesamt 714 Fragebögen, 331 von Patienten (46,4%) und 383 (53,6%) von Kontrollen. Auf 16 Bögen der Kontrollgruppe fehlten die Geburtsdaten, daher wurden diese nicht verwendet.

4.1.1 Geschlechterverteilung

Von dem gesamten Befragungskollektiv waren 368 Personen (51,8%) männlich und 343 (48,2%) weiblich. Davon waren 331 Patienten, von denen wiederum 106 (32,2%) weiblich und 223 (67,8%) männlich waren. Auf drei Bögen, davon auf zwei Patientenbögen, war das Geschlecht nicht angegeben.

In der Kontrollgruppe waren 237 (62%) Personen weiblich und 145 (38%) männlich. Bei der Analyse der Geschlechterverteilung ergab sich in der Therapiegruppe eine deutlich und damit signifikant ($p<0,0001$) höhere Anzahl an männlichen Patienten. Dagegen war in der Kontrollgruppe das gegenteilige Verhältnis mit einem höheren Anteil an weiblichen Probanden vorhanden (s. Tab. 1).

Tabelle 1: *Geschlechterverteilung in der Therapie- und Kontrollgruppe. Anzahl und Prozentsatz der Befragten. p aus dem Chi-Quadrat-Test.*

		Gruppe				
		Patienten (n=331)		*Kontrollen (n=383)*		
		n	*%*	*n*	*%*	*p*
Geschlecht	*männlich*	223	67,8%	145	38,0%	<0,0001
	weiblich	106	32,2%	237	62,0%	

4.1.2 Altersverteilung

In der Fallgruppe wurde ein Durchschnittsalter von 71,3 Jahren mit einer Standardabweichung von 8,9 Jahren ermittelt (Tab. 2). Bei der genauen Analyse der Altersverteilung ergab sich in der Fallgruppe, dass sieben Patienten (2,1%) im Alter von 40 - 49 Jahren, 20 (6,0%) im Alter von 50 - 59 Jahren, 116 (35,0%) im Alter von 60 - 69, 118 (35,6%) im Alter von 70 - 79 Jahren und 65 (19,6%) Patienten älter als 79 Jahre waren. In fünf Fällen fehlten die Angaben zum Geburtsdatum.

Der Altersdurchschnitt betrug in der Kontrollgruppe 58,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 11,4 Jahren (Tab. 2). Von denen wiederum waren 102 Personen (26,6%) im Alter von 40 - 49 Jahren, 98 (25,6%) im Alter von 60 - 69 Jahren, 73 (19,1%) im Alter von 70 - 79 Jahren und sieben (1.8%) Personen waren älter als 79 Jahre.

Tabelle 2: *Alter in der Kontroll- und Therapiegruppe. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung.*

		Alter [Jahre]		
		n	*MW*	*ST*
Gruppe	*Patienten*	326	71,3	8,9
	Kontrollen	383	58,8	11,4

Die Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen ist in Abbildung 2 als Säulendiagramm dargestellt, unterteilt nach Fall- und Kontrollgruppe.

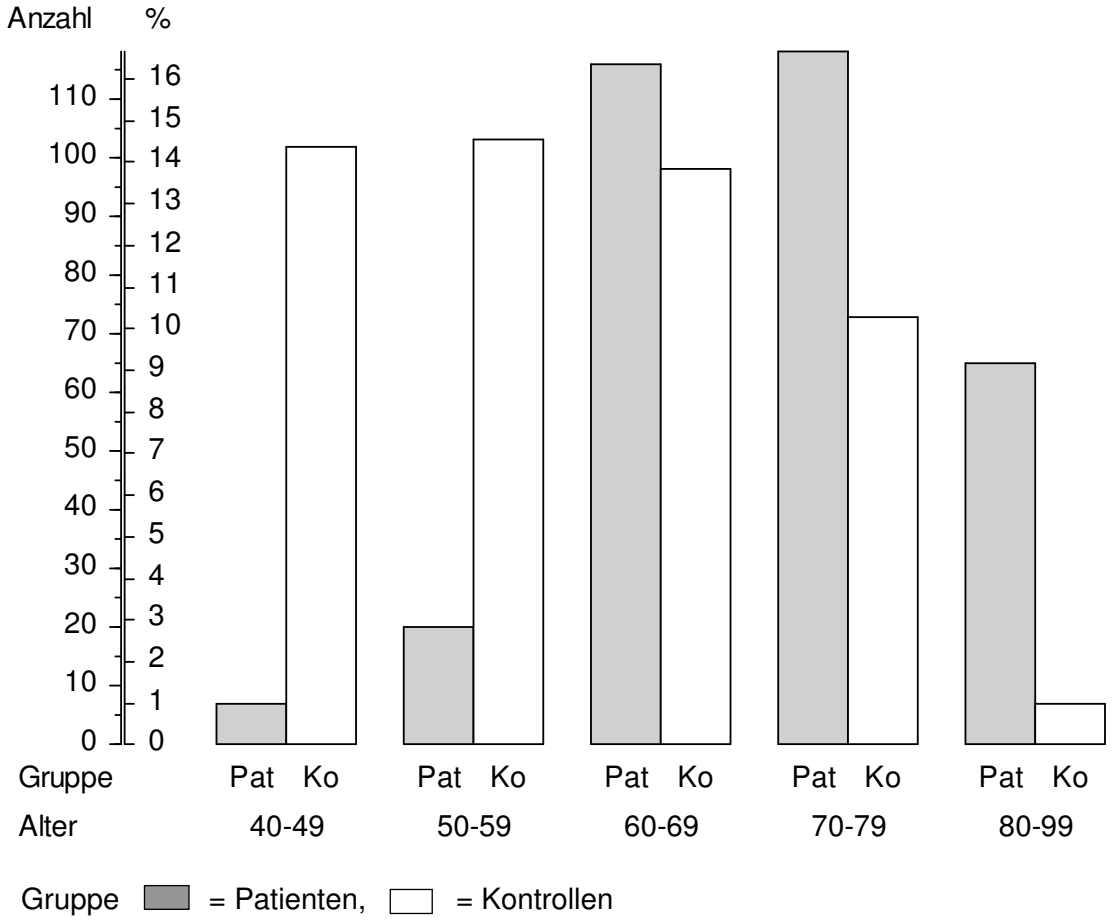

Abbildung 2: Histogramm: *Alter und Gruppe. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der Befragten in den Altersgruppen dar. Die Säulen sind nach Patienten und Kontrollen unterteilt.*

Nach Randomisierung erkennt man, dass bis zum Alter von 59 Jahren fast nur Kontrollen vorkommen und erst ab 60 Jahren die Patienten gegenüber den Kontrollen in der Überzahl waren. Zwischen Kontroll- und Patientengruppe zeigte sich ein deutlicher und signifikanter Unterschied in der Alterverteilung, die Personen der Kontrollgruppe wiesen ein geringeres Durchschnittsalter (58,7Jahre) verglichen mit der Patientengruppe auf.

4.1.3 Lebenszeit in Deutschland und Herkunftsland

Tabelle 3: *Verteilung der Lebenszeit in Deutschland: mehr als 80% ihrer Lebenszeit in Deutschland, und ethnische Herkunft in der Therapie- und Kontrollgruppe. Anzahl und Prozentsatz der Befragten. p aus dem Chi-Quadrat-Test.*

		Gruppe				
		Patienten (n=331)		*Kontrollen (n=383)*		
		n	*%*	*n*	*%*	*p*
Lebenszeit (> 80%)	*Deutschland*	325	98,5%	365	95,3%	0,056
	woanders	4	1,2%	15	3,9%	
Ethn.Herk.	*deutsch*	321	97,3%	362	94,5%	0,003
	andere	4	1,2%	20	5,2%	

Bei der Angabe zur Lebenszeit in Deutschland zeigte sich keine statistische Signifikanz, die meisten Personen in beiden Gruppen haben mehr als 80% ihrer Lebenszeit in Deutschland verbracht (Fallgruppe: 98,5% / Kontrollgruppe: 95,3%). Auf die Frage nach dem Herkunftsland gaben vier Patienten der Therapiegruppe und 20 Patienten der Kontrollgruppe ein anderes Herkunftsland an. Diese Verteilung ist signifikant aber nicht beurteilbar, da eine zu geringe Fallzahl vorhanden ist (s. Tabelle 3).

4.1.4 Konstitutionelle Merkmale

Tabelle 4: *Haar- und Augenfarbe und Hauttyp in Kontroll- und Therapiegruppe. Anzahl und Prozentsatz der Befragten. Die Prozente beziehen sich auf die jeweilige Spalte. p aus dem Chi-Quadrat-Test*

	Gruppe				
	Patienten (n=331)		*Kontrollen (n=383)*		
	n	*%*	*n*	*%*	*p*
Haarfarbe					
Blond	204	61,8%	171	44,6%	
Rot	18	5,5%	4	1,0%	<0,0001
Braun	79	23,9%	165	43,1%	
Schwarz	26	7,9%	40	10,4%	
Augenfarbe					
Blau	158	47,9%	151	39,4%	
Grau	90	27,3%	79	20,6%	<0,0001
Grün	23	7,0%	61	15,9%	
Braun	53	16,1%	85	22,2%	
Hauttyp					
I: keltisch	12	3,7%	4	1,1%	
II: germanisch	210	65,0%	161	42,5%	<0,0001
III: Mischtyp	96	29,7%	191	50,4%	
IV: mediterran	5	1,5%	23	6,1%	

Die meisten Patienten der Fallgruppe wiesen blonde Haare (61.8%) auf, hingegen war in der Kontrollgruppe der Anteil der Personen mit blonden (44,6%) und braunen (43,1%) Haaren fast gleich (s. Tabelle 4). Diese Verteilung ist statistisch signifikant.

Die Fallgruppenpatienten hatten fast zur Hälfte blaue Augen (47,9%). Auch die Kontrollpersonen hatten meist blaue Augen (39,4), jedoch war der Anteil der blauen und grauen Augen in der Kontrollgruppe geringer ($p<0,0001$).

Bei der Analyse der Hauttypverteilung ergab sich in der Patientengruppe gegenüber den Kontrollen eine erhöhte Anzahl von Patienten mit dem Hauttyp II (65,0%), darauf folgten die Patienten mit dem Hauttyp III (29,7%). Dagegen

zeigte sich in der Kontrollgruppe, dass dort die meisten Personen den Hauttyp III (50,4%) und den Hauttyp II (42,5%) hatten. Auch diese Korrelation ist statistisch signifikant (p<0,0001).

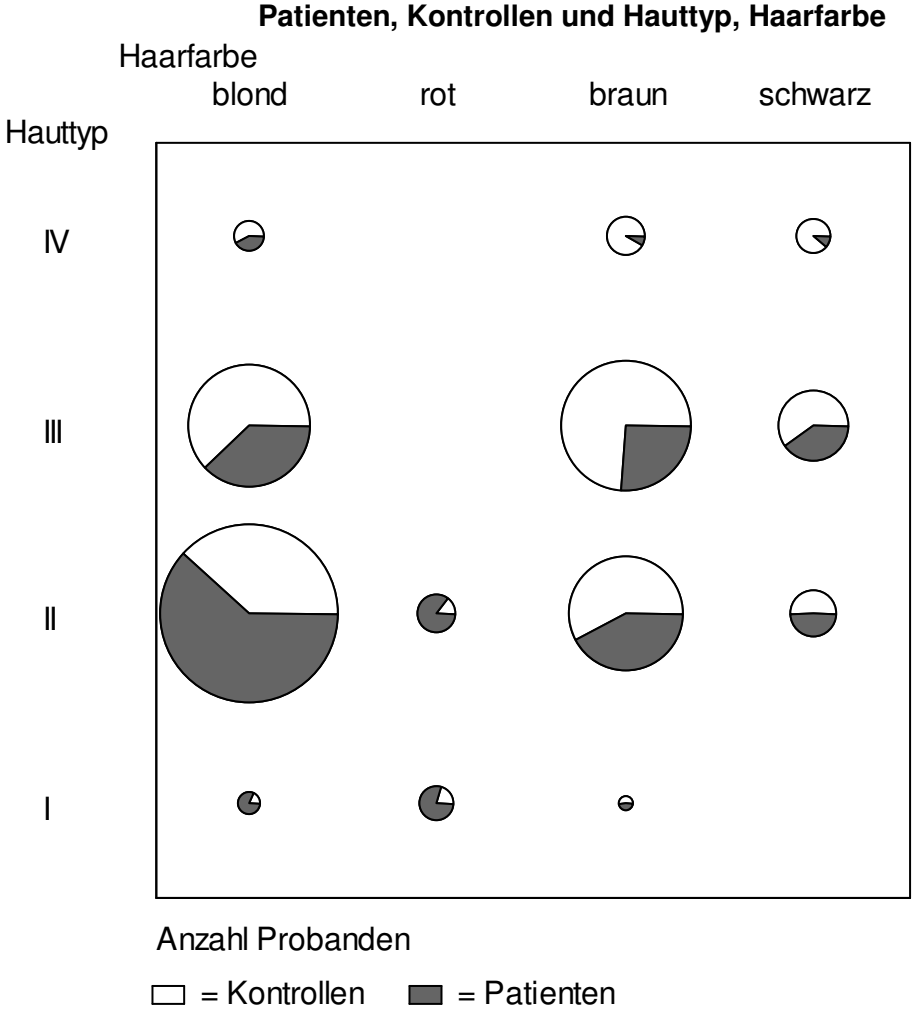

Abbildung 3: *Patientengruppen und Haarfarbe und Hauttyp. Die Kreise entsprechen der Anzahl von Befragten in den genannten Gruppen und sind nach Kontrollen und Patienten unterteilt.*

Abbildung 3 zeigt, dass in dem Kollektiv die meisten Personen mit blonden Haaren und dem Hauttyp II zu der Fallgruppe gehörten. Die Kontrollpatienten hatten meistens entweder den Hauttyp III und braune bzw. blonde Haare oder Hauttyp II und braune Haare.

4.1.5 AK-Lokalisation

Aus Tabelle 5 ergibt sich, dass bei knapp ¾ der Patienten die aktinische Keratose vornehmlich im Gesichts- und Kopfbereich auftrat. Bei insgesamt 285 Patienten zeigten sich hier Läsionen. Davon hatten 109 der Patienten (32,9%) eine und 176 (53,2%) mehrere Läsionen. 46 (13,9%) der Befragten hatten keine Läsion im Gesicht oder auf dem Kopf.

Tabelle 5: *Lokalisation und Anzahl der aktinischen Keratose (AK)-Läsionen. Anzahl und Prozentsatz der 331 Patienten. Körper gesamt ist eine Zusammenfassung von Rumpf und Extremitäten.*

Lokalisation	***AK-Läsionen***	***Anzahl***	***%***
Gesicht	*keine*	46	13,9 %
	eine	109	32,9 %
	mehrere	176	53,2 %
obere Extremitäten	*keine*	283	85,5 %
	eine	18	5,4 %
	mehrere	30	9,1 %
Rumpf	*keine*	305	92,2 %
	eine	11	3,3 %
	mehrere	15	4,5 %
Untere Extremitäten	*keine*	306	92,5 %
	eine	14	4,2 %
	mehrere	11	3,3 %
Körper gesamt	*keine*	258	78,0 %
	eine	26	7,9 %
	mehrere	47	14,2 %

Aus Tabelle 6 ergibt sich, dass die meisten Patienten, die Läsionen im Kopf- und Gesichtsbereich angaben, Männer (70,5%) waren, dieses Ergebnis ist statistisch signifikant.

Tabelle 6: *Geschlecht und Lokalisation der Aktinischen-Keratose-Läsionen. Anzahl und Prozent der 284 Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf das Geschlecht. p aus dem Chi-Quadrat-Test.*

Läsionen	***Geschlecht***				
	männlich		*weiblich*		
	n	*%*	*n*	*%*	*p*
Gesicht					
eine/mehrere	200	70,5%	84	29,5%	<0,0001

Tabelle 7: *Lokalisation der Aktinische-Keratose-Läsionen, Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit den genannten Kombinationen*

Gesicht	***obere E***	***Rumpf***	***untere E***	***n***	***%***
+	–	–	–	238	71,9%
+	+	–	–	18	5,4%
+	–	+	–	11	3.3%
+	–	–	+	6	1,8%
+	+	+	–	6	1,8%
+	+	–	+	2	0,6%
+	+	+	+	4	1,2%
–	+	–	–	10	3,0%
–	–	+	–	3	0,9%
–	–	–	+	5	1,5%
–	+	–	+	6	1,8%
–	+	+	+	2	0,6%
–	–	–	–	20	6,0%

Tabelle 7 stellt dar, in welcher Kombination die AK-Läsionen am Körper des Studienkollektives auftraten. Dabei hatten 238 Patienten nur Läsionen am Kopf bzw. im Gesicht, 47 Personen hatten Läsionen am Kopf bzw. im Gesicht in Kombination mit oberen Extremitäten oder Rumpf oder unteren Extremitäten. Es gaben 4 Patienten an, Läsionen am ganzen Körper zu haben, inklusive Kopf bzw. Gesicht, 26 Patienten hatten Läsionen am Körper, aber nicht am Kopf bzw. im Gesicht. Schließlich hatten 20 Patienten keine Bögen ausgefüllt und daher liegen für diese keine Angaben zu Läsionen vor.

4.1.6 AK und Exposition

Tabelle 8: *Aktinische Keraose und Sonnenexposition. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die jeweilige Spalte. p aus dem Chi-Quadrat-Test.*

	Aktinische Keratose				
	Patienten (n=331)		*Kontrollen (n=383)*		
	n	*%*	*n*	*%*	*P*
Sonnenbrand vor dem 20. Lebensjahr					
Nie	64	19,4%	97	25,3%	0,006
eher selten (1/a)	189	57,3%	236	61,6%	
einige (2-3/a)	58	17,6%	41	10,7%	
viele (über 3/a)	7	2,1%	3	0,8%	
Sonnenbrände nach dem 20. Lebensjahr					
Nie	64	19,4%	92	24,0%	0,09
eher selten (1/a)	202	61,2%	240	62,7%	
einige (2-3/a)	58	17,6%	42	11,0%	
viele (über 3/a)	1	0,3%	3	0,8%	
Berufliche Sonnenexposition					
nicht im Freien	119	36,0%	149	38,9%	0,001
Selten	79	23,9%	133	34,7%	
Oft	85	25,7%	67	17,5%	
sehr viel	35	10,6%	20	5,2%	
Sonnenexposition in der Freizeit					
Nie	25	7,6%	29	7,6%	0,057
Selten	122	36,9%	142	37,1%	
Oft	129	39,0%	175	45,7%	
sehr oft	44	13,3%	32	8,4%	
Benutzung von Sonnencreme					
Nie	91	27,5%	76	19,9%	<0,0001
Selten	151	45,6%	143	37,4%	
Häufig	62	18,7%	106	27,7%	
Immer	20	6,0%	51	13,4%	
Nein	4	1,2%	15	3,9%	

Bei der Frage nach Sonnenbranderlebnissen als Kind gaben die meisten Patienten in der Fallgruppe „eher selten“ an (57,3%). In der Kontrollgruppe gaben auch hier die meisten Patienten „eher selten“ an (61,6%). Die Befragten der Kontrollgruppe gaben signifikant seltener „viele“ oder „einige“ Sonnenbrände an als die der Patientengruppe (s. Tab. 8).

Eine ähnliche Verteilung zeigte sich angesichts der Frage zu Sonnenbränden nach dem 20. Lebensjahr. In der Fallgruppe hatten die meisten Personen (61,2%) nach dem 20. Lebensjahr eher selten einen Sonnenbrand. In der Kontrollgruppe zeigte sich das gleiche Ergebnis (62,7%). Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,044$), auch hier hatten die Patienten mit aktinischer Keratose mehr Sonnenbrände (s. Tab. 8).

Bei der Frage nach der Sonnenexposition in der Freizeit gaben die meisten Patienten sowohl in der Fallgruppe als auch in der Kontrollgruppe an, regelmäßig in der Sonne zu sein (Fallgruppe 39,0%, Kontrollgruppe 45,7%). Die Analyse ergab eine Signifikanz von $p = 0,057$, damit zeigt dieser Vergleich keinen statischen Unterschied.

Bei der Frage nach der Sonnenexposition im Beruf zeigte sich, dass in der Fallgruppe 36% von 318 befragten Patienten nicht im Freien tätig waren, darauf folgte die Gruppe, die „oft im Freien“ angab (25,7%). In der Kontrollgruppe ergab sich eine ähnliche Verteilung, 38,9% waren nicht im Freien und 34,7% waren selten im Freien tätig. Diese Ergebnisse hatten eine statistische Signifikanz ($p<0,0001$) (s. Tab. 8).

Die Analyse bezüglich des Gebrauchs von Sonnenschutzmitteln vor der Hauterkrankung (mit einem Lichtschutzfaktor über 15) ergab, dass 45,6% in der Therapiegruppe selten und 27,5% nie Sonnenschutz benutzt hatten. In der Kontrollgruppe gaben 37,4% an, selten Sonnenschutz zu benutzen. Dagegen gaben 27,7% an, regelmäßig Sonnenschutzmittel verwenden. In Abbildung erkennt man deutlich, dass unter den Befragten, die selten oder nie Sonnenschutz verwendeten, mehr Patienten mit aktinischen Keratosen waren. Auch hier waren die Ergebnisse signifikant ($p<0,0001$) (s. Tab. 8).

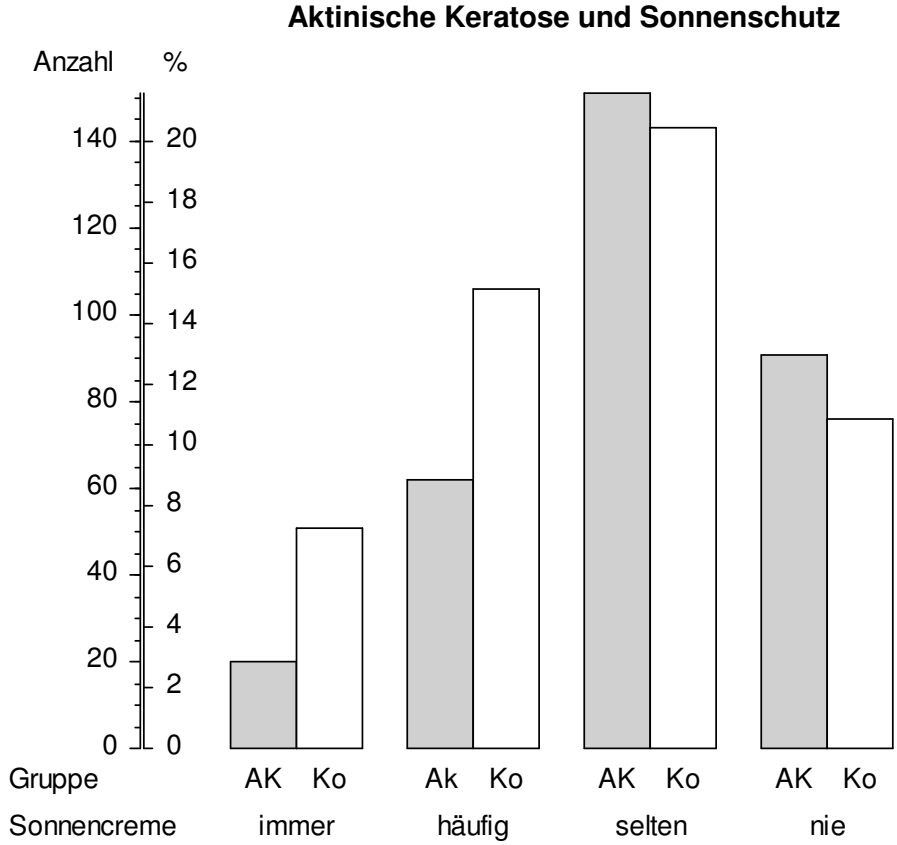

Abbildung 4: *Aktinische Keratose und Verwendung von Sonnencreme. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der befragten AK-Patienten und Kontrollen in den Sonnencreme-Klassen dar.* ▭ *= Patienten (AK),* □ *= Kontrollen (Ko).*

Aus Abbildung 4 ergibt sich, dass unter den Befragten, die immer oder häufig Sonnenschutzcremes verwandten, mehr Kontrollen als Patienten mit aktinischer Keratose waren, die Fallpatienten dagegen selten und nie Sonnencreme benutzt haben.

4.1.7 AK und toxische Substanzen

Patienten und Kontrollen zeigten keinerlei Unterschiede bezüglich Alkoholgenuss und Rauchen (s. Tabelle 9).

Zwar waren in der Gruppe, die angab, nie Alkohol zu trinken, mehr AK-Patienten, ebenso wie in der Gruppe derer, die nie geraucht hatten, aber beides ist nicht signifikant.

Tabelle 9: *Aktinische Keratose und Alkohol, Rauchen, Arsenhaltige Medikamente. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die jeweilige Spalte. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (Arsen) aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates.*

	Aktinische Keratose				
	Patienten (n=331)		*Kontrollen (n=383)*		
	n	*%*	*n*	*%*	*p*
Alkohol					
Nie	57	17,3%	45	11,7%	
Selten	225	68,2%	284	74,2%	0,126
Regelmäßig	45	13,6%	52	13,6%	
Viel	1	0,3%	2	0,5%	
Rauchen					
Nie	169	51,1%	165	43,1%	
weniger als 5 Jahre	32	9,7%	40	10,4%	
5-20 Jahre	70	21,1%	85	22,2%	0,189
über 20 Jahre	56	16,9%	89	23,2%	
Arsen					
ja	7	2,1 %	5	1,3%	0,003
Nein	175	52,9%	254	66,3%	

Wie aus Tabelle 9 ersichtlich, wurden sieben Therapiepatienten und fünf Kontrollpatienten mit Arsen behandelt. Hier zeigte sich zwischen beiden

Gruppen ein signifikantes, aber wegen der geringen Fallzahl nicht beurteilbares Ergebnis.

Den Nikotinkonsum betreffend, zeigte sich in der Fallgruppe, dass die Hälfte der Patienten nicht rauchte (51,1%). Bei den Rauchern gaben die meisten Patienten einen Nikotinkonsum zwischen 5 - 20 Jahren an (21,4%). In der Kontrollgruppe zeigt sich, dass 43,1% nicht rauchten. Auch hier ergab sich, dass die meisten Raucher über einen längeren Zeitraum von 5 - 20 Jahren (22,4%) bzw. sogar noch länger Nikotin konsumiert hatten (23,2%). Tabelle 9 zeigt die genaue Verteilung.

4.1.8 Hautmerkmale und Hauterkrankungen

Bei der Untersuchung ergab sich, dass die meisten Patienten keine Sommersprossen hatten, darauf folgte die Gruppe mit wenigen Sommersprossen. Bei der Kontrollgruppe hatten auch hier die meisten befragten Personen keine Sommersprossen. Es zeigte sich zwischen beiden Gruppen keine statistische Signifikanz (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: *Aktinische Keratose und Hautfehler, Hauterkrankungen. Anzahl und Prozentsatz der Befragten. Die Prozente beziehen sich auf die Spalte. p aus dem Chi-Quadrat-Test.*

	Aktinische Keratose				
	Patienten (n=331)		*Kontrollen (n=383)*		
	n	*%*	*n*	*%*	*p*
Sommersprossen					
Keine	168	53,0%	214	58,0%	
Wenige	110	34,7%	128	34,7%	0,075
Viele	39	12,9%	27	7,3%	
Psoriasis					
Nein	260	78,5%	301	78,6%	
Gering	33	10,0%	38	9,9%	0,043
Schwer	3	0,9%	15	3,9%	
Vitiligo					
Ja	11	3,3%	10	2,6%	0,001
Nein	176	53,2%	255	66,6%	
Warzen					
Nie	142	42,9%	175	45,7%	
Hände oder Füße	115	34,7%	123	32,1%	0,859
flache Warzen	52	15,7%	60	15,7%	
Anogenitale Warzen	4	1,2%	7	1,8%	

Bei den Befragungen zeigte sich, dass die meisten Patienten beider Gruppen nicht an Psoriasis und Vitiligo leiden. In beiden Gruppen ergab sich eine Signifikanz. Aufgrund der zu geringen Fallzahl von Psoriasis und Vitiligo sind die signifikanten Ergebnisse nicht beurteilbar.

Knapp die Hälfte der Befragten hatte keine Warzen, dies sowohl in der Therapie- als auch in der Kontrollgruppe. Die meisten Patienten mit Warzen gaben normale Warzen an Händen und Füßen an. 34,7% davon zählten zu der

Therapiegruppe und 32,1% zu der Kontrollgruppe. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p=0,859) zwischen den Gruppen (s. Tab. 10).

4.1.9 AK und Transplantation

Die meisten der befragten Personen beider Gruppen hatten in der Vergangenheit keine Organtransplantation. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied, der aber aufgrund der geringen Fallzahl nicht beurteilbar ist. Die genaue Verteilung ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: *Aktinische Keratose und Organtransplantation in der Anamnese, im Vergleich von Patienten mit Kontrollpersonen. Anzahl und Prozentsatz der Befragten, die Prozente beziehen sich auf die jeweilige Spalte. p aus dem Chi-Quadrat-Test.*

	Aktinische Keratose				
	Patienten (n=331)		*Kontrollen (n=383)*		
Transplantation	*n*	*%*	*n*	*%*	*p*
Ja	9	2,7%	3	0,8%	0,040
Nein	319	96,7%	380	99,2%	

4.1.10 AK und Hautkrebs

Bei der Frage nach anderen bösartigen Hauttumoren ergab sich statistisch signifikant (p<0,0001), dass 32,2% der Patienten in der Fallgruppe vor der aktinischen Keratose andere Hautkrebs-Erkrankungen aufwiesen, in der Kontrollgruppe aber nur 6,2% (s. Tab. 12).

Tabelle 12: *Aktinische Keratose und Hautkrebs in der Eigen- und Familienanamnese. Anzahl und Prozentsatz der Befragten. Die Prozente beziehen sich auf die jeweilige Spalte. p aus dem Chi-Quadrat-Test*

	Aktinische Keratose				
	Patienten (n=331)		*Kontrollen (n=383)*		
	n	*%*	*n*	*%*	*p*
Hautkrebs in der Eigenanamnese					
Nein	215	67,8%	354	93,7%	
Melanom	24	7,6%	9	2,4%	<0,0001
anderer Hautkrebs	78	24,6%	15	4,0%	
Hautkrebs in der Familienanamnese					
Nein	283	85,5%	352	91,9%	
Eltern	28	8,5%	17	1,05%	0,0031
Geschwister	10	3,0%	9	43,42%	
Kinder	4	1,2%	0	0,0%	

Tabelle 12 zeigt die Verteilung bezüglich der Hautkrebserkrankungen in der Eigenanamnese, ob ein malignes Melanom oder ein anderer Hauttumor vorlag. Bei 7,6% der Personen in der Fallgruppe lag ein Melanom und bei 24,6% ein anderer Hautkrebs vor. In der Kontrollgruppe ergab sich, dass 2,4% an einem Melanom und 4,0% an einem anderen Hautkrebs leiden. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. In der Fallgruppe haben deutlich mehr Personen angegeben, einen anderen Hauttumor zu haben.

Im Bezug auf Hautkrebs in der Familienanamnese ergab sich zwischen den beiden Gruppen ebenfalls ein signifikanter Unterschied. Hier gaben die

Patienten häufiger an, dass Hautkrebs in ihrer Familie vorgekommen ist. Die genaue Verteilung ist in Tabelle 12 dargestellt.

4.2 Multivariate Analyse

In Tabelle 13 ist der erste Schritt der multivariaten Datenanalyse (Logistische Regression) dargestellt in Form von Odds Ratio-Werten, einmal mit Adjustierung (adjusted OR) und einmal ohne Adjustierung (Crude OR).

Tabelle 13: *Multivariante Analyse in Form von Odds Ratio mit Adjustierung (adjusted OR) und ohne Adjustierung (Crude OR) mit ihren entsprechenden Konfidenzintervallen (95%).*

		Crude odds ratios				***Adjusted odds ratios***	
Variable		*Fall-gruppe*	*Kontroll-gruppe*	*OR*	*(95% CI)*	*OR*	*(95% CI)*
Geschlecht							
	männlich	223	145	3,44	(2,52, 4,69)	3,95	(2,37, 6,58)
	weiblich	106	237				
Haarfarbe							
	blond	222	175	2,48	(1,82, 3,37)	1,61	(0,93, 2,79)
	dunkel	105	205				
Augenfarbe							
	hell	248	230	2,07	(1,49, 2,88)	1,11	(0,62, 1,98)
	dunkel	76	146				
Hauttyp							
	blass	222	165	2,85	(2,09, 3,89)	2,15	(1,23, 3,75)
	dunkel	101	214				
Sommersprossen							
	einige	39	27	1,78	(1,06, 2,98)	2,10	(0,85, 5,22)
	wenige	278	342				
Alkoholkonsum							
	Nicht-Trinker	282	329	1,01	(0,66, 1,54)	1,03	(0,48, 2,21)
	Trinker	46	54				
Rauchgewohnheit							
	Nichtraucher	169	165	1,26	(0,90, 1,76)	1,02	(0,60, 1,74)
	Raucher	102	125				

Variable		Crude odds ratios				Adjusted odds ratios	
		Fall-gruppe	*Kontroll-gruppe*	*OR*	*(95% CI)*	*OR*	*(95% CI)*
Sonnenexposition im Beruf							
	Im Freien	120	87	1,96	(1,41, 2,73)	1,57	(0,90, 2,73)
	nicht im Freien	198	282				
Sonnenexposition in der Freizeit							
	ja	173	207	0,97	(0,72,1,31)	1,22	(0,71, 2,10)
	nein	147	171				
Schmerzhafte Sonnenbrände vor dem 20. Lebensjahr							
	ja	65	44	1,94	(1,28, 2,95)	1,21	(0,53, 2,80)
	nein	253	333				
Schmerzhafte Sonnenbrände nach dem 20. Lebensjahr							
	ja	59	45	1,64	(1,08, 2,49)	1,38	(0,60, 3,18)
	nein	266	332				
Verwendung von Sonnencreme							
	ja	242	219	2,12	(1,53, 2,92)	1,81	(1,04, 3,16)
	nein	82	157				
Hautkrebs in der Eigenanamnese							
	ja	102	24	7,00	(4,35, 11,26)	4,79	(2,29, 10,04)
	nein	215	354				
Hautkrebs in der Familienanamnese							
	ja	38	26	1,82	(1,08, 3,07)	1,85	(0,76, 4,53)
	nein	283	352				

In Tabelle 13 sind zusammenfassend die statistisch signifikanten Ergebnisse, die sich in der deskriptiven Analyse (Abschnitt 4.2) ergeben haben, zwischen Fall- und Kontrollgruppe aufgelistet. Es wurde unter den Merkmalen

unterschieden, die einen p-Wert von weniger als 0,05 hatten, welcher sich aus der deskriptiven Analyse ergeben hat.

So wurden folgende Merkmale einbezogen: Geschlecht, Herkunftsland, Haarfarbe, Hauttyp, Organtransplantation, Psoriasis, Vitiligo, Arsenbehandlung, Sonnenexposition im Beruf, Sonnenbrände vor dem 20. Lebensjahr, Benutzung von Sonnencreme und Hautkrebs in der Eigenanamnese. Die Merkmale Herkunftsland, Organtransplantation, Psoriarsis, Behandlung mit Arsen und Vitiligo wurde aus dieser Berechnung entfernt, da die Fallzahl zu gering war. Obwohl sich für die Merkmale Sommersprossen, Alkoholkonsum, Sonnenbrände nach dem 20. Lebensjahr und Sonnenexposition in der Freizeit keine signifikanten Ergebnisse ergeben haben, wurden sie dennoch in die weitere Datenanalyse einbezogen, da sie von klinischem Interesse sind in Bezug auf die Pathogenese von Hautkrebs.

Die Ergebnisse sind in Form von Crude Odds Ratio und Adjusted Odds Ratio in der Tabelle dargestellt, jeweils mit dem zugehörigen Konfidenzintervall von 95%. Signifikante Ergebnisse stellten sich für fast alle Punkte dar, außer für die Merkmale Alkoholkonsum und Rauchgewohnheiten.

Für die folgenden Merkmale ergab sich ein adjustiertes Odds Ratio von >2. Die männlichen Personen hatten ein höheres Risiko (adj. OR 3,95) gegenüber den Frauen an einer AK zu erkranken. Bei den körperspezifischen Merkmalen zeigte sich, dass die Patienten mit heller Haut eine erhöhte Erkrankungschance (adj. OR 2,15) haben gegenüber Patienten mit dunkler Haut. Personen mit einigen Sommersprossen haben ein höheres Risiko (adj. OR 2,10) als Personen mit wenigen Sommersprossen. Zu der Risikogruppe gehören auch Personen, die in ihrer Eigenanamnese einen anderen Hautkrebs angaben (adj. OR 4,79).

Schwächere Ergebnisse (OR <2) ergaben sich für Personen mit hellen Haaren gegenüber Personen mit dunklen Haaren (adj. OR 1,61). Bei der Augenfarbe ergab sich, dass die Patienten mit dunklen Augen ein geringeres Risiko aufweisen, an einer aktinischen Keratose zu erkranken (adj. OR 1,11). Bei der Sonnenexposition in der Freizeit folgte ein adj. OR von 1,22 und bei Sonnenexposition im Beruf ein OR von 1,57. Die Nichtverwendung von

Sonnencreme zeigte ein OR (adj.) von 1,81 und schmerzhafte Sonnenbrände vor dem 20. Lebensjahr ein OR (adj.) von 1,21 und nach dem 20. Lebensjahr ein OR (adj.) von 1,38. Personen mit Hautkrebs in der Familienanamnese hatten ein OR (adj.) von 1,85.

4.3 Logistische Regression

In Tabelle 14 sind die Ergebnisse der logistischen Regression aufgeführt. In diese Analyse flossen alle signifikanten Werte aus der Häufigkeitsverteilung ein. So ergaben sich fünf Risikofaktoren für die Pathogenes der aktinischen Keratose. Das Geschlecht (OR 3,92; 95% CI 2,42-6,36), Hautkrebs in der Vorgeschichte (OR 6,47; 95% CI 3,21-13,03), ein heller Hauttyp (OR 2,5; 95% CI 1,53-4,06) und Sonnenexposition im Beruf (OR 1,72; 95% CI 1,01-2,92) erschienen in der logistischen Regression als signifikante Risikofaktoren für die aktinische Keratose.

Tabelle 14: *Logistische Regression*

	Merkmale	***Beta***	***OR***	***(95% CI)***	***p-Wert***
1	Alter	0,104	1,11	(1,08, 1,14)	<0,0001
2	Geschlecht	1,367	3,92	(2,42, 6,36)	<0,0001
3	Hautkrebs in der Eigenanamnese	1,867	6,47	(3,21,13,03)	<0,0001
4	Hauttyp	0,914	2,50	(1,53, 4,06)	<0,0001
5	Sonnenexposition im Beruf	0,541	1,72	(1,01, 2,92)	0,045

4.4 Wahrscheinlichkeitskurven

In der folgenden Abbildung (s. Abb. 5 A/B) sind Funktionskurven, die sich aus der logistischen Regression ergeben, dargestellt.

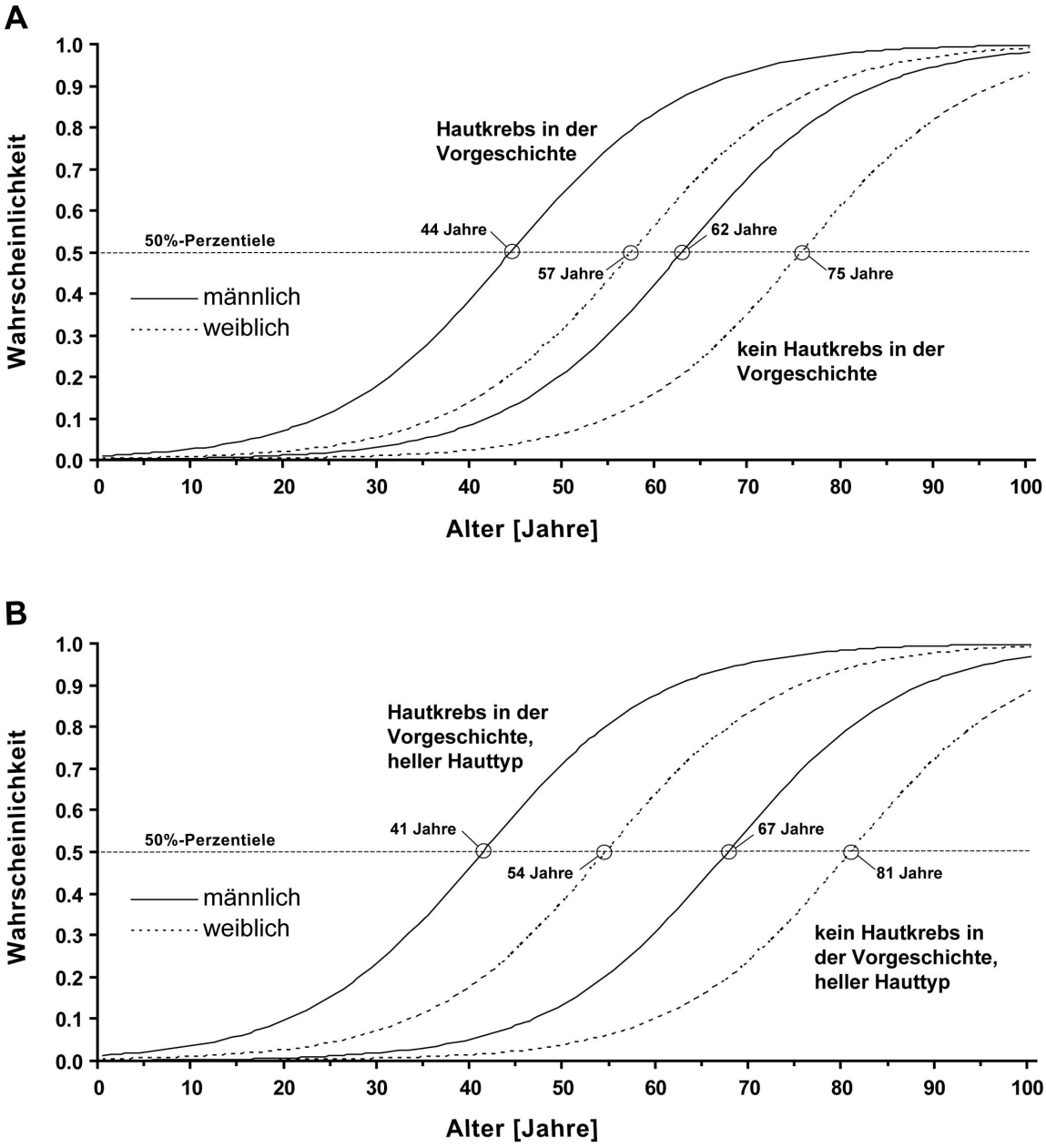

Abbildung 5: *Wahrscheinlichkeitskurven* ***(A/B)*** *für das Auftreten von AK während des Lebens.* ***A:*** *mit und ohne Hautkrebs in der Vorgeschichte von Mann und Frau.* ***B:*** *heller Hauttyp mit und ohne Hautkrebs in der Vorgeschichte.*

In Abbildung 5 sind logistische Wahrscheinlichkeitskurven dargestellt. Diese s-förmigen Kurven haben einen Wendepunkt, welcher immer bei p = 0,5 (auf der y-Achse) liegt.
Abgetragen ist hier die Wahrscheinlichkeit des Eintretens der Ausprägung in Bezug zum Alter (x-Achse). In beiden Abbildungen sind jeweils vier Kurven dargestellt. Im ersten Diagramm sind die Kurven für Männer und Frauen mit Hautkrebs in der Vorgeschichte abgebildet. Der Wendepunkt befindet sich bei den Patienten mit Vorerkrankung im jüngeren Alter als bei Patienten ohne Vorerkrankung. Das besagt, dass Männer mit Hautkrebs in der Vorgeschichte im Alter von 44 Jahren einer 50%igen Wahrscheinlicht unterliegen, an einer AK zu erkranken. Bei einer Frau liegt die 50%ige Wahrscheinlichkeit bei 57 Jahren. Wenn keine Vorerkrankung besteht, liegt dieser Wendepunkt im höheren Alter (Männer 62 Jahre und Frauen 75 Jahre).
Im zweiten Diagramm (B) sind die Variablen (bzw. Risikofaktoren) Hautkrebs in der Vorgeschichte und heller Hauttyp gegen heller Hauttyp und kein Hautkrebs in der Vorgeschichte abgebildet. Männer unterliegen einer 50%igen Wahrscheinlichkeit, im Alter von 41 Jahren und Frauen im Alter von 54 Jahren an einer aktinischen Keratose zu erkranken, wenn sie einen hellen Hauttyp und einen anderen Hautkrebs in der Vorgeschichte haben. Weisen sie keinen Hautkrebs in der Eigenanamnese vor, liegt der Wendepunkt deutlich im höheren Alter (Männer 67 Jahre und Frauen 81 Jahre).

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

Diese Fall-Kontroll-Studie stellt erste Datenmengen über Risikofaktoren für die Entstehung einer aktinischen Keratose in einer Bevölkerungsgruppe innerhalb Westfalens und Niedersachsens zur Verfügung. Zweck dieser Studie war es, klinische, demographische und Verhaltensmerkmale, die mit der Entstehung einer aktinischen Keratose in Verbindung stehen, zu erkennen, um so anhand dieser Ergebnisse ein Risikoprofil für eine zentraleuropäische Bevölkerung erstellen zu können.

Als Studientyp wurde eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie ausgewählt, die in Form einer Multizenterstudie durchgeführt wurde. Vor allem bei seltenen Erkrankungen wie AK werden primär Fall-Kontroll-Studien eingesetzt, weil die Rekrutierung über bereits manifeste Fälle erfolgt. Die Datenerhebung kann retrospektiv aus vorhandenen Datenquellen (hier UKM und Kooperationspraxen) erfolgen, derartige Studien sind schnell und kostengünstig durchzuführen, auch deshalb, weil sie relativ weniger Studien- und Kontrollpersonen bedürfen.

Die Nachteile von Fall-Kontroll-Studien bestehen in der Gefahr von möglichen Verzerrungen. Für diese sind drei Faktoren verantwortlich: 1. Informationsbias: Unterschied in der Genauigkeit der erhaltenen Information. Man ist auf die Genauigkeit der Information vonseiten der Patienten angewiesen. Die Fälle hatten bereits Zeit, sich mit den bekannten Risikofaktoren auseinanderzusetzen und sich so an diese besser zu erinnern als die Kontrollen. 2. Selektionsbias: Unterschiede in der Auswahl der Fälle und Kontrollen. Kontrollen kommen aus den gleichen Einrichtungen und es ist unklar, ob die Ergebnisse anders ausgefallen wären, wenn die Kontrollen aus (verschieden) anderen Einrichtungen gekommen wären. 3. Störgrößen (Confunder): Ein systematischer Fehler kann durch die mangelnde Berücksichtigung von Störgrößen (Confunder) entstehen.

Um einen Selektionsbias zu vermeiden, war es das Ziel der vorliegenden Studie, mehrere Kliniken (bzw. dermatologische Praxen) an der Studie zu

beteiligen, also die Studie multizentral durchzuführen. Da in der vorliegenden Studie neben dem UKM Münster mehrere dermatologische Praxen beteiligt waren, konnte man versuchen, den Selektionsbias gering zu halten.
Zur vollen Kontrolle der Störgrößen (Confunder) wurden die Daten mit einer multivariaten Datenanalyse, der logistischen Regression, ausgewertet. Hierbei fand eine Adjustierung der Störgrößen statt.
Die hier verwendete stepwise forward Methode hat den Vorteil, dass man mit einer geringen Anzahl von Variablen prädisponierende Faktoren für die Entstehung einer aktinischen Keratose und damit das gewünschte Risikoprofil erhält.
Unser Patientenkollektiv setzte sich aus Personen einer Bevölkerungsgruppe aus dem Raum Westfalen und Niedersachsen zusammen. Damit repräsentiert dieses Kollektiv eine in Zentraleuropa lebende Bevölkerungsgruppe. Wichtig war es, dass die Kontrollgruppe aus dem gleichen Einzugsgebiet wie die Fallgruppe kommt. Dieses Kriterium wurde bei unserem Kontrollkollektiv erfüllt.

Die aktinische Keratose ist eine Hautdermatose des mittleren Alters, gehäuft auftretend bei Patienten über 40 Jahren. Die in unserem Kollektiv vorhandene Altersstruktur entspricht den allgemeinen epidemiologischen Daten für Deutschland, Europa und andere Kontinenten wie z.B. Australien. In Großbritannien zeigten Memon et al. in ihrer Fall-Kontroll-Studie ein Durchschnittsalter von 70 Jahren in der Fallgruppe [48]. In Italien wurde bei Personen im Alter zwischen 49 und 79 Jahren die Prävalenz der aktinischen Keratose auf 11% geschätzt [56]. Bei der Befragung einer Stichprobe von 3.660 Italienern im Alter von über 45 Jahren gaben allerdings nur 0,3% aktinische Keratosen an [55].
Bei der australischen Fall-Kontroll-Studie von Forst et al. waren 77% der Männer und 64% der Frauen im Alter von 60 - 69 Jahren [22].
Auch in unserem Kollektiv zeigt sich eine gleiche Altersverteilung innerhalb der Fallgruppe, hier waren die Patienten im Durchschnitt 71 Jahre.
Verlässliche epidemiologische Daten in Bezug zur aktinischen Keratose in der deutschen Bevölkerung fehlen.

Walter et al. machten eine Fall-Kontroll-Studie mit einem süddeutschen Kollektiv über Risikofaktoren für das Basalzellkarzinom, hier ergab sich ein Durchschnittalter von 69 Jahren des Patientenkollektivs [75].
Der Altersdurchschnitt in der Kontrollgruppe betrug 59 Jahre, somit waren diese jünger als die Personen in der Fallgruppe. Es wurde keine Stratifizierung nach dem Alter vorgenommen und daher folgt das Alter der Kontrollgruppe eher dem der Gesamtpopulation.

5.2 Beurteilung der Ergebnisse

Aus der multivariaten Datenanalyse ergaben sich fünf entscheidende Risikofaktoren für die Entstehung der aktinischen Keratose bei einer deutschen Bevölkerungsgruppe, die im Nordwesten Deutschlands lebt. Danach ergaben sich folgende Risikoprofile: Geschlecht (OR 3,92), Hautkrebs in der Eigenanamnese (OR 6,47); heller Hauttyp (OR 2,5) und Sonnenexposition im Beruf (OR 1,72). Außerdem ergaben sich aus der Odds Ratio-Analyse (Abschnitt 4.3) statistisch signifikante Ergebnisse für Sommersprossen (OR 2,10), die Haarfarbe (OR 1,61), die Nichtverwendung von Sonnencreme (OR 1,81) und für Hautkrebs in der Familienanamnese (OR 1,85). Diese Ergebnisse wurden aber durch die stepwise forward Methode nicht bestätigt, sie können daher nur als schwache Risikofaktoren im Bezug auf die aktinische Keratose angesehen werden.
Obwohl man bei aktinischen Keratosen von einem Carcinoma in Situ ausgeht, gibt es nur wenige Daten bzw. Studien vor allem aus Europa über die Entstehung einer aktinischen Keratose. In der Vergangenheit bestand vermehrt Interesse daran, Studien durchzuführen und die Risikofaktoren zu finden, die verantwortlich sind für Hautkrebsarten wie Melanome, BCC und SCC. Da die AK in der Pathogenese mit der SCC in Verbindung steht, kann man die Ergebnisse auf die AK beziehen. Vor allem die Rolle der UV-Strahlung, welche bei allen Hautkrebsarten eine Rolle spielt, ist in der Pathogenese beider Krebsarten vergleichbar.

Die Tabelle 15 (s. Anhang) stellt Vergleichbarkeiten der Risikofaktoren, die sich aus unserer Studie ergeben haben, mit den Ergebnissen von Studien bei anderen Hautkrebsarten (SCC, BCC, malignes Melanom) dar.
Aus der Odds Ratio-Analyse (Abschnitt 4.3) folgten statistisch signifikante Ergebnisse, die sich aber nicht in dem stepwise forward Modell ergeben haben. Somit können diese Ergebnisse in unserer Studie nur als schwache Risikofaktoren interpretiert werden.
Personen mit hellen Haaren haben ein höheres Risiko (OR 1,61; 95%) als Personen mit dunklen Haaren. Keine andere AK-Studie konnte diesen Zusammenhang bestätigen, nur in Bezug auf andere Hautkrebsarten besteht zwischen der Erkrankung und einer hellen Haarfarbe ein Zusammenhang. Bei den Fall-Kontroll-Studien von Naldi et al. und Walther et al. aus Europa ergab sich ein erhöhtes Risiko für Personen mit hellen Haaren, an einem Basalzellkarzinom zu erkranken [56; 75]. Bei beiden dieser Studien wurden Risikofaktoren analysiert für die Entstehung eines Basalzellkarzinoms. Bei Naldi ergab sich ein hoher Risikofaktor für Rothaarige (OR 9,1) und bei Walther für Personen mit roten und blonden Haaren (OR 4,3). Aus der Literatur ist bekannt, dass bei Hellhaarigen ein malignes Melanom öfter vorkommt als bei Dunkelhaarigen [5].
Bei der Frage nach den Sommersprossen haben unsere Analysen ergeben, dass Personen mit vielen Sommersprossen ein höheres (OR 2,10) Risiko aufweisen als Personen mit wenigen. Zu dem Risikofaktor Sommersprossen hat sich keine weitere Studie in Bezug auf aktinische Keratose oder Plattenepithelkarzinom gefunden. English et al. beschrieben in ihrer Arbeit, dass Personen mit Sommersprossen häufig unter den Basalzellkarzinom-Patienten vorkommen [19]. Dieses ergab sich auch bei Patienten mit einem malignen Melanom [5].
Die Nichtverwendung von Sonnencreme stellt in unserer Studie einen schwachen Risikofaktor dar (OR 1,81). Aus einer Reihe von tierexperimentellen Studien folgt eindeutig, dass topische Lichtschutzmittel kanzeropräventive Eigenschaften aufweisen. Die Studie an haarlosen Mäusen erwies die schützende Wirkung von topischen Lichtschutzmitteln vor induzierter

Tumorinduktion, aber auch Tumorpromotion [4; 21; 33]. In einer prospektiven Studie zeigten Thomson et al., dass die regelmäßige Anwendung einer Sonnencreme auch bei Menschen chronische aktinische Keratosen vermindern kann [73].

Hautkrebs in der Familienanamnese ergab ein 1,85 -faches Risiko für die Pathogenese einer AK. Für Melanome wird geschätzt, dass ca. 8 - 12% aller malignen Melanome bei Personen mit einer familiären Prädisposition auftreten. Bei diesen Personen liegt ein außerordentlich stark erhöhtes Risiko für die Melanomentwicklung vor [25]. Bezüglich nicht-melanotischen Hautkrebses und familiärer Prädisposition fanden sich nur zu dem Basalzellkarzinom Referenzen [25; 11; 56].

Nach der Datenanalyse ergab sich, dass Männer ein höheres Risiko als Frauen haben, eine AK zu bekommen. Aus anderen Studien resultierte das gleiche Ergebnis. Für Europa wurde eine Studie aus Großbritannien veröffentlicht, welche in der erwachsenen Bevölkerung über eine Prävalenz aktinischer Keratosen von 15 Prozent bei Männern und von 6 Prozent bei Frauen berichtet. Die Prävalenz der Hautveränderungen erhöht sich ab dem 70. Lebensjahr, bei Männern auf 34 Prozent und bei Frauen auf 18 Prozent [48]. In Queensland, Australien, ergab sich in einer Fall-Kontroll-Studie eine Prävalenz von 55% bei den Männern und von 37% bei den Frauen hinsichtlich solarer Keratosen in einer Altersgruppe von 30 - 70 Jahren [22].

Bei nicht-melanozytärem Hautkrebs wie dem Plattenepithelkarzinom und dem Basalzellkarzinom sind sowohl die Neuerkrankungen als auch die Sterberate bei Männern deutlich höher als bei Frauen [7]. Auch beim malignen Melanom zeigt sich im weltweiten Vergleich, dass Männer häufiger erkranken und sterben als Frauen [5]. Diese Ergebnisse können im Zusammenhang damit stehen, dass eher Männer Berufe ausüben, die mit einer höheren Sonnenexposition in Verbindung stehen (Gärtner, Maurer, Landwirte etc.).

Die wesentliche Ursache für das Auftreten von aktinischen Keratosen ist die UV-Exposition. In unserer Studie zeigte sich, dass die Sonnenexposition im Beruf ein Risikofaktor ist und nicht die Sonnenexposition in der Freizeit. Es scheint so, dass für die Entstehung von AK und SCC dieser Faktor sehr

bedeutend ist. Auch in einer japanischen Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren für die Entstehung von aktinischen Keratosen stellte sich heraus, dass Arbeit unter ständiger Sonnenexposition ein Risikofaktor ist. Hier ergab sich, dass Personen, die den Hauttyp I haben und einen Beruf im Freien ausüben, ein höheres Risiko haben an einer aktinischen Keratose zu erkranken [2].
Auch die australische Studie von Frost et al. zeigt, dass Arbeit im Freien ein erhöhter Risikofaktor für die Entstehung von AKs ist [22]. Aus einer jüngeren Fall-Kontroll-Studie bei einer repräsentativen italienischen Bevölkerung folgt, dass die Anzahl der AKs mit der Sonnenexposition in Stunden/Woche wächst [55]. Arbeiter in Deutschland haben im Durchschnitt eine 40-Stundenwoche, daher kann man Arbeiter wie Maurer, Dachdecker, Feldarbeiter, Gärtner oder Postbeamte etc., die vornehmlich draußen arbeiten, zu den Risikopersonen zählen. Hier kann auch ein Zusammenhang bestehen zu der Lokalisation der Läsionen (Kopf und Gesicht). Auch bei der japanischen Fall-Kontroll-Studie erfolgte die anatomische Lokalisation an den sonnenexponierten Arealen wie Kopf und Hals [2].
An vielen Arbeitsplätzen ist eine erhöhte Exposition gegenüber natürlicher (auch künstlicher) ultravioletter Strahlung nicht zu vermeiden und dennoch werden bis heute Erkrankungen durch ultraviolette Strahlung nicht in der Liste der Berufskrankheiten berücksichtigt. Insbesondere für das Plattenepithelkarzinom lässt sich derzeit auch epidemiologisch gut belegen, dass der Beruf zu einer Risikoverdopplung führen kann [12; 68]. Somit müssten Berufe, die mit einer erhöhten UV-Exposition verbunden sind, auf die Liste.
Für die anderen Hautkrebsformen wie das Plattenepithelkarzinom, das Basalzellkarzinom und das maligne Melanom berichten Han et al. über gleiche Ergebnisse. Zahlreiche Sonnenbrände im Leben und chronische Sonnenexposition stehen hier signifikant in Verbindung mit allen drei Hautkrebsarten [2]. Hier bezog sich die chronische Sonnenexposition auf Beruf und Freizeit, in unserer Studie ergab sich für Sonnenexposition in der Freizeit kein erhöhtes Risiko. Dieses wird auch in anderen Studien belegt [75; 61; 5; 19].

Unsere Studienuntersuchung ergab ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (OR 2,5) für den hellen Hauttyp gegenüber dem dunklen Hauttyp. Die meisten AK-Patienten hatten Hauttyp I und blonde Haare, diese Verteilung ist in Abschnitt 4.1.2 in Abbildung 2 dargestellt.

Frost et al. zeigten in Australien ein 14,1-faches Risiko für einen hellen Hauttyp und ein 6,5-faches Risiko für den mittleren Hauttyp, an einer AK zu leiden [22]. Für Europa erwiesen Naldi et al. in Italien eine höhere Prävalenz für Personen mit hellerem Hauttyp [55], bei Memon et al. ergab sich das gleiche Ergebnis [48].

Auch für andere Hautkrebstypen wie das maligne Melanom, das Plattenepithelkarzinom und das Basalzellkarzinom stellt der Hauttyp einen Risikofaktor dar [5; 55; 1] Diese Studien zeigen, dass phänotypische Charakteristika wie der helle Hauttyp bei Patienten mit epithelialen Tumoren häufiger vorkommen. Personen mit einem stark pigmentierten Hauttyp wie in Afrika oder Asien haben eine geringere Inzidenz an malignen Hauttumoren. Eine Studie aus Tansania belegt, dass Personen, die eine sehr geringe Pigmentierung der Haut haben und in Ländern mit hoher UV-Exposition leben, in frühen Lebensjahren multiple aktinische Keratosen aufweisen. In dieser Studie handelte es sich um Personen mit Albinismus [42].

Andere Hauttumoren in der Eigenanamnese sind Risikofaktoren für die Entstehung von BCC, SCC und das maligne Melanom. Aus den Studien von Salasche et al., Alam et al. und English et al. resultierte dieser Risikofaktor für das Spinozellulärkarzinom [61; 1; 19] und für das Basalzellkarzinom beschrieben Walther et al., Naldi et al. und English et al. diesen Risikofaktor [75; 56; 19]. Blum et. al. beschreiben in ihrem Paper Review einen Zusammenhang zwischen Hautkrebs in der Vorgeschichte und dem Auftreten eines malignen Melanoms. Auch in der vorliegenden Studie gehört Hautkrebs in der Eigenanamnese zu dem Risikoprofil für die Entstehung einer aktinischen Keratose. In Abschnitt 4.4 sind Wahrscheinlichkeitskurven abgebildet. Hieraus erkennt man, dass bei den Patienten mit Hautkrebs in der Eigenanamnese in früheren Lebensjahren an einer aktinschen Keratose erkranken als Patienten ohne Hautkrebs in der Eigenanamnese. Wenn die Patienten einen hellen

Hautyp und einen Hautkrebs in der Eigenanamnese haben, erkranken sie in noch jüngeren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit. In anderen Studien ergab sich diesbezüglich kein Zusammenhang. Nur bei den anderen Hautkrebsarten ergab sich wie bereits oben beschrieben ein Zusammenhang. Somit bedarf dieser Bezug weiterer Untersuchungen.

5.3 Schlussfolgerung

Wegen des ungebrochenen Trends zur vermeintlich gesunden Bräune, der Abnahme der Ozonschicht, dies in Verbindung mit einer immer älter werdenden Bevölkerung, darf davon ausgegangen werden, dass das Vorkommen von Hautkrebs zahlenmäßig weiter zunehmen, aber auch schon in jüngeren Jahren auftreten wird. Stuart J. Salasche prognostizierte in seiner Arbeit: “Wir befinden uns mitten in einer laufenden Hautkrebs-Epidemie“ [61].

Das erstellte Risikoprofil für die Pathogenese einer aktinischen Keratose einer zentraleuropäischen Bevölkerungsgruppe gibt eine erste Basis für weitere Forschungen. Weiter können mit diesen Ergebnissen Verbesserungen in Bezug auf die Früherkennung (Diagnostik bzw.) von aktinischen Keratosen umgesetzt werden. Für Hausärzte, Ärzten mit Risikopatienten wie z.B. immunsupprimierten Patienten, Betriebsärzten oder in der Arbeitsmedizin kann dieses Risikoprofil eine präventivmedizinische Bedeutung bekommen. Neben dem persönlichen anamnestischen Gespräch zwischen Arzt und Patient kann der Patient im Vorfeld einen allgemeinen Anamnesebogen ausfüllen, welcher dann elektronisch ausgewertet werden kann, um das Vorhandensein von Risikofaktoren ein- oder auszuschließen. Wenn zum Beispiel der Patienten männlich ist, einen hellen Hauttyp hat, im Freien arbeitet und bereits älter ist oder einen Hautkrebs in der Eigenanamnese zählt diese Personen zu dem von uns erstellten Risikoprofil. So benötigt dieser Patient eine genaue klinische Befundung, um klinisch eine aktinische Keratose auszuschließen. Weiter müssen diese Patienten vonseiten des behandelnden Arztes über das erhöhte Risiko eine mögliche Hautveränderung zubekommen aufgeklärt werden. Es

sollte eine Aufklärung zu präventivem Verhalten stattfinden, um eine Erkrankung zu vermeiden, bei einem Verdacht einer bereits entstandenen Veränderung der Haut sollte eine konsiliarische Überweisung zu einem Dermatologen oder in eine Fachklinik erfolgen. Auch im Bereich der Telemedizin könnte dieses Risikoprofil Anwendung finden. Bei der Telemedizin existiert eine räumliche Trennung von Arzt und Patienten oder Arzt und Facharzt.

Der kontinuierliche Anstieg der Inzidenz von Hautkrebserkrankungen, damit auch verbunden die aktinische Keratose, in Deutschland, Europa und weltweit macht Maßnahmen notwendig zur primären und sekundären Prävention, um das Auftreten und den Verlauf günstig zu beeinflussen. Wichtig ist bei solch einer Aufklärung, in der Bevölkerung Aufmerksamkeit für das spezifische Problem zu erzeugen. Dazu muss über eine Bewusstseinsbildung eine Änderung des sozialen Verhaltens im Umgang mit der UV-Strahlung so früh als möglich erreicht werden. Dies schließt auch eine Wissensvermittlung über die Möglichkeiten der Hautkrebsfrüherkennung ein. Hier könnte ein Risikoprofil für die Entstehung einer Präkanzerose wie die aktinische Keratose eine Hilfe sein. Die primäre Prävention zielt auf die Vermeidung von Risikofaktoren für die Entstehung von Hautkrebs oder auch von AKs. Im Mittelpunkt steht die Vermittlung von Wissen über die Risiken, um so bei der Bevölkerung eine Bewusstseinsveränderung zu erzielen, die dann in eine Ursachenvermeidung mündet. Es werden schon viele Aufklärungsaktionen in Deutschland durchgeführt, etwa von der Krebsgesellschaft, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft oder von verschiedenen Kliniken. Nur durch kontinuierliche Weiterführung dieser Maßnahmen kann es langfristig zum Erfolg kommen, um die Inzidenzrate von epithelialen Hauttumoren zu senken. Vor allem sollte innerhalb der jungen Bevölkerung eine verstärkte Aufklärung erfolgen, um diese früh für dieses Thema zu sensibilisieren. Puntnam und Yanagisako untersuchten auf Hawaii den Nutzen eines „Hautkrebs-Comicbuchs“ und stellten positive Veränderungen des Sonnenverhaltens als ein direktes Resultat fest [60]. Auch ist es wichtig, dass von Seiten der Berufsverbände und Berufsgenossenschaften in Verbindung mit Betriebsärzten

und mit Arbeitsmedizinern gezielte Aufklärungsaktionen stattfinden. Da ein wichtiges Ergebnis unserer Studie ist, dass die Sonnenexposition im Beruf ein Risikofaktor ist. An vielen Arbeitsplätzen ist eine erhöhte Exposition gegenüber natürlicher ultravioletter Strahlung nicht zu vermeiden. Daher müssen zum einen Berufe, die mit einer erhöhten UV-Exposition verbunden sind auf die Liste der Berufskrankheiten gesetzt werden und es müssen primäre Präventionsprogramme durchgeführt werden.

Die sekundäre Prävention zielt auf die Erkennung von Erkrankungen im Frühstadium und die damit verbundenen besseren Heilungschancen. Neben Maßnahmen zur Hautkrebsfrüherkennung ist die Selbstbeobachtung entscheidend, um Veränderungen der Haut frühzeitig zu entdecken und bei Verdacht einen Arzt aufzusuchen. Die höhere Mortalität bei Männern bei allen Hautkrebsarten spricht dafür, dass diese sich der rechzeitigen Früherkennung entziehen. Daher sollte die Motivation zu einer höheren Inanspruchnahme von Hautkrebsfrüherkennungsuntersuchungen bei Männern und auch bei älteren Personen in Zukunft gefördert werden.

Durch all diese Präventionsmaßnahmen kann man die Wahrscheinlichkeit eines operativen chirurgischen Eingriffes vermindern und die damit verbundene Traumatisierung des Körpers vermeiden. Notwendig sind weitere Studien zur Erstellung eines genauen Risikoprofils für die Entstehung der aktinischen Keratose. Im Bereich der AK findet sich in der Literatur zu wenig über dieses Thema, für Deutschland fehlen belastbare Zahlen zur Epidemiologie von aktinischen Keratosen [13]. Vermutlich werden Prävalenz und Inzidenz von AKs unterschätzt.

6 Literaturverzeichnis

1. Alam M and Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N.Engl.J.Med.* 344 (13):975-983, 2001.

2. Araki K, Nagano T, Ueda M, Washio F, Watanabe S, Yamaguchi N, and Ichihashi M. Incidence of skin cancers and precancerous lesions in Japanese-risk factors and prevention. *J.Epidemiol.* 9 (6 Suppl):S14-S21, 1999.

3. Babilas P, Landthaler M and Szeimies MR. [Actinic keratoses]. *Hautarzt* 54 (6):551-560, 2003.

4. Bestak R and Halliday GM. Sunscreens protect from UV-promoted squamous cell carcinoma in mice chronically irradiated with doses of UV radiation insufficient to cause edema. *Photochem.Photobiol.* 64 (1):188-193, 1996.

5. Blum A, Grabe C, and Bauer J. Epidemiologie und Risikofaktoren des malignen Melanoms. *Onkologie* 10:688-700, 2004.

6. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, and Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res.* 63 (8):1727-1730, 2003.

7. Breitbart EW, Wende A, Mohr P, Greinert R und Volkmer B. Gesundheitberichterstattung des Bundes, Heft 22 Hautkrebs. Robert Koch-Institut,2004.

8. Breuninger H. Double butterfly suture for high tension: a broadly anchored, horizontal, buried interrupted suture. *Dermatol.Surg.* 26 (3):215-218, 2000.

9. Campanelli A and Naldi L. A retrospective study of the effect of long-term topical application of retinaldehyde (0.05%) on the development of actinic keratosis. *Dermatology* 205 (2):146-152, 2002.

10. Chiarello SE. Cryopeeling (extensive cryosurgery) for treatment of actinic keratoses: an update and comparison. *Dermatol.Surg.* 26 (8):728-732, 2000.

11. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G, Chinni LM, Gobello T, Mazzanti C, Puddu P, and Pasquini P. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch.Dermatol.* 137 (9):1162-1168, 2001.

12. Diepgen TL and Drexler H. [Skin cancer and occupational disease]. *Hautarzt* 55 (1):22-27, 2004.

13. Diepgen TL. [Epidemiology of chronic UV-damage]. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 3 Suppl 2:S32-S35, 2005.

14. Digiovanna JJ. Retinoid chemoprevention in patients at high risk for skin cancer. *Med.Pediatr.Oncol.* 36 (5):564-567, 2001.

15. Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J.Am.Acad.Dermatol.* 42 (1 Pt 2):25-28, 2000.

16. Dlugosz A, Merlino G, and Yuspa SH. Progress in cutaneous cancer research. *J.Investig.Dermatol.Symp.Proc.* 7 (1):17-26, 2002.

17. Drake LA, Ceilley RI, R. Cornelison RL, Dobes WL, Dorner W, R. Goltz W, Graham GF, Lewis CW, Salasche SJ, Turner ML, Lewery BJ. Guidelines of care for actinic keratoses. Committee on Guidelines of Care. *J.Am.Acad.Dermatol.* 32 (1):95-98, 1995.

18. Emmett AJ and Broadbent GD. Shave excision of superficial solar skin lesions. *Plast.Reconstr.Surg.* 80 (1):47-54, 1987.

19. English DR, Armstrong BK, Kricker A, Winter MG, Heenan PJ, and Randell PL. Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. *Int.J.Cancer* 76 (5):628-634, 1998.

20. Euvrard S, Kanitakis J, and Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N.Engl.J.Med.* 348 (17):1681-1691, 2003.

21. Flindt-Hansen H, Thune P, and Eeg-Larsen T. The effect of short-term application of PABA on photocarcinogenesis. *Acta Derm.Venereol.* 70 (1):72-75, 1990.

22. Frost C, Williams G, and Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J.Invest Dermatol.* 115 (2):273-277, 2000.

23. Fu W and Cockerell CJ. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch.Dermatol.* 139 (1):66-70, 2003.

24. Gebauer K, Brown P, and Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Australas.J.Dermatol.* 44 (1):40-43, 2003.

25. Goldstein AM and Tucker MA. Genetic epidemiology of familial melanoma. *Dermatol.Clin.* 13 (3):605-612, 1995.

26. Green A, Whiteman D, Frost C, and Battistutta D. Sun exposure, skin cancers and related skin conditions. *J.Epidemiol.* 9 (6 Suppl):S7-S13, 1999.

27. Griep C, Davelaar J, Scholten AN, Chin A, and Leer JW. Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 32 (5):1347-1350, 1995.

28. Gupta AK. The management of actinic keratoses in the United States with topical flourouracil: a pharmacoconomic evaluation. *Cutis* 2002; 41: 443-448.

29. Han J, Colditz A, and Hunter DJ. Risk factors for skin cancers: a nested case-control study within the Nurses' Health Study. *Int.J.Epidemiol.* 35 (6):1514-1521, 2006.

30. Harwood CA and Proby CM. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. *Curr.Opin.Infect.Dis.* 15 (2):101-114, 2002.

31. Heaphy MR, Jr., and Ackerman AB. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. *J.Am.Acad.Dermatol.* 43 (1 Pt 1):138-150, 2000.

32. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, Horiuchi T, Tomizawa H, Takeda K, and Akira S. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat.Immunol.* 3 (2):196-200, 2002.

33. Horiki S, H. Miyauchi-Hashimoto, Tanaka K, Nikaido O, and Horio T. Protective effects of sunscreening agents on photocarcinogenesis, photoaging, and DNA damage in XPA gene knockout mice. *Arch.Dermatol.Res.* 292 (10):511-518, 2000.

34. Hurwitz RM, Monger LE, solare keratosis: an evoling squamous cell carcinoma. Benign or malignant? Dermatol.surg 1995; 21:183.

35. Jackson S and Storey A. E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. *Oncogene* 19 (4):592-598, 2000.

36. Jackson S, Harwood C, Thomas M, Banks L, and Storey A. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev.* 14 (23):3065-3073, 2000.

37. Jorizzo J, Stewart D, Bucko A, Davis SA, Espy P, Hino P, Rodriguez D, Savin R, Stough D, Furst K, Connolly M, and Levy S. Randomized trial evaluating a new 0.5% fluorouracil formulation demonstrates efficacy after 1-, 2-, or 4-week treatment in patients with actinic keratosis. *Cutis* 70 (6):335-339, 2002.

38. Jung YJ, Isaacs JS, Lee S, Trepel J, and Neckers L. IL-1beta-mediated up-regulation of HIF-1alpha via an NFkappaB/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. *FASEB J.* 17 (14):2115-2117, 2003.

39. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, and Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J.Invest Dermatol.* 120 (6):1087-1093, 2003.

40. Lambert WC, H. Kuo R, and Lambert MW. Xeroderma pigmentosum. *Dermatol.Clin.* 13 (1):169-209, 1995.

41. Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman RG, and Cruz PD, Jr. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch.Dermatol.* 131 (2):176-181, 1995.

42. Lookingbill DP, Lookingbill GL, and Leppard B. Actinic damage and skin cancer in albinos in northern Tanzania: findings in 164 patients enrolled in an outreach skin care program. *J.Am.Acad.Dermatol.* 32 (4):653-658, 1995.

43. Loven K, Stein L, Furst K, and Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin.Ther.* 24 (6):990-1000, 2002.

44. Luande J, Henschke CI, and Mohammed N. The Tanzanian human albino skin. Natural history. *Cancer* 55 (8):1823-1828, 1985.

45. Lubritz RR and Smolewski SA. Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. *J.Am.Acad.Dermatol.* 7 (5):631-632, 1982.

46. Marks R, Rennie G, and Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1 (8589):795-797, 1988.

47. Marks R. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses in Australia. A review. *Eur J Epidemiol* 1985;**1**:319-22.

48. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, and Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br.J.Dermatol.* 142 (6):1154-1159, 2000.

49. Merk HF, Bickers DR Immunsuppressive und zytotoxische Arzneimittel. In: Dermatotherapie, Blackwell, Berlin, 1992, pp. 180-183.

50. Meyer T, Arndt R, Beckmann ER, Padberg B, Christophers E, and Stockfleth E. Distribution of HPV 53, HPV 73 and CP8304 in genital epithelial lesions with different grades of dysplasia. *Int.J.Gynecol.Cancer* 11 (3):198-204, 2001.

51. Meyer T, Arndt R, Nindl I, Ulrich C, Christophers E, and Stockfleth E. Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients. *Transpl.Int.* 16 (3):146-153, 2003.

52. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, and Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int.J.Immunopharmacol.* 21 (1):1-14, 1999.

53. Moriarty M, Dunn J, Darragh A, Lambe R, and Brick I. Etretinate in treatment of actinic keratosis. A double-blind crossover study. *Lancet* 1 (8268):364-365, 1982.

54. Morton CA, Brown SB, Collins S, S. Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, Langmack K, McKenna K, Moseley H, Pearse AD, Stringer M, Taylor DK, Wong G, and Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br.J.Dermatol.* 146 (4):552-567, 2002.

55. Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, Piccitto R, Chatenoud L, and Vecchia C. La. Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population. *Dermatology* 208 (1):38-42, 2004.

56. Naldi L, DiLandro A, D'Avanzo B, and Parazzini F. Host-related and environmental risk factors for cutaneous basal cell carcinoma: evidence from an Italian case-control study. *J.Am.Acad.Dermatol.* 42 (3):446-452, 2000.

57. Pariser DM, N. Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, and S. Yamauchi PS. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J.Am.Acad.Dermatol.* 48 (2):227-232, 2003.

58. Pelisson, Soler C, Chardonnet Y, Euvrard S, and Schmitt D. A possible role for human papillomaviruses and c-myc, c-Ha-ras, and p53 gene alterations in malignant cutaneous lesions from renal transplant recipients. *Cancer Detect.Prev.* 20 (1):20-30, 1996.

59. Persaud AN, Shamuelova E, Sherer D, Lou W, Singer G, Cervera C, Lamba S, and Lebwohl MG. Clinical effect of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratosis. *J.Am.Acad.Dermatol.* 47 (4):553-556, 2002.

60. Putnam GL and Yanagisako KL. Skin cancer comic book: evaluation of a public educational vehicle. *J.Audiov.Media Med.* 8 (1):22-25, 1985.

61. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J.Am.Acad.Dermatol.* 42 (1 Pt 2):4-7, 2000.

62. Sander CA, Pfeiffer C, Kligman AM, and Plewig G. Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J.Am.Acad.Dermatol.* 36 (2 Pt 1):236-238, 1997.

63. Sass JO, Didierjean L, Carraux P, Plum C, Nau H, and Saurat JH. Metabolism of topical retinaldehyde and retinol by mouse skin in vivo: predominant formation of retinyl esters and identification of 14-hydroxy-4, 14-retro-retinol. *Exp.Dermatol.* 5 (5):267-271, 1996.

64. Schmook T and Stockfleth E. Current treatment patterns in non-melanoma skin cancer across Europe. *J.Dermatolog.Treat.* 14 Suppl 3:3-10, 2003.

65. Schwartz RA. The actinic keratosis. A Perspective and update. *Dermatol Surg* 1997;23:1009- 19.

66. Shimizu T, Izumi H, Oga A, Furumoto H, Murakami T, Ofuji R, Muto M, and Sasaki K. Epidermal growth factor receptor overexpression and genetic aberrations in metastatic squamous-cell carcinoma of the skin. *Dermatology* 202 (3):203-206, 2001.

67. Shuttleworth D, Marks R, Griffin PJ, and Salaman JR. Treatment of cutaneous neoplasia with etretinate in renal transplant recipients. *Q.J.Med.* 68 (257):717-725, 1988.

68. Silverberg E, Boring CC, and Squires TS. Cancer statistics, 1990. *CA Cancer J.Clin.* 40 (1):9-26, 1990.

69. Smit JV, de Sevaux RG, Blokx WA, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ, and de Jong EM. Acitretin treatment in (pre)malignant skin disorders of renal transplant recipients: Histologic and immunohistochemical effects. *J.Am.Acad.Dermatol.* 50 (2):189-196, 2004.

70. Sontheimer RD, Bergstresser PR, Gailiunas P, Jr., Helderman JH, and Gilliam JN. Perturbation of epidermal Langerhans cells in immunosuppressed human renal allograft recipients. *Transplantation* 37 (2):168-174, 1984.

71. Sorg O, Tran C, and Saurat JH. Cutaneous vitamins A and E in the context of ultraviolet- or chemically-induced oxidative stress. *Skin Pharmacol.Appl.Skin Physiol* 14 (6):363-372, 2001.

72. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, and Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res.* 160:251-258, 2002.

73. Thompson SC, Jolley D, and Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N.Engl.J.Med.* 329 (16):1147-1151, 1993.

74. Tsao H. Genetics of nonmelanoma skin cancer. *Arch.Dermatol.* 137 (11):1486-1492, 2001.

75. Walther U, Kron M, Sander S, Sebastian G, Sander R, Peter RU, Meurer M, G. Krahn G, and Kaskel P. Risk and protective factors for sporadic basal cell carcinoma: results of a two-centre case-control study in southern Germany. Clinical actinic elastosis may be a protective factor. *Br.J.Dermatol.* 151 (1):170-178, 2004.

76. Witheiler DD, Lawrence N, S. Cox SE, Cruz C, Cockerell CJ, and Freemen RG. Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol.Surg.* 23 (3):191-196, 1997.

77. Wollina U, Konrad H, and Karamfilov T. Treatment of common warts and actinic keratoses by Er:YAG laser. *J.Cutan.Laser Ther.* 3 (2):63-66, 2001.

78. Yaar and Gilchrest BA. Ageing and photoageing of keratinocytes and melanocytes. *Clin.Exp.Dermatol.* 26 (7):583-591, 2001.

79. Yu TC, Rahman Z, and Ross BS. Actinic keratoses-surgical and physical therapeutic modalities. *Cutis* 71 (5):381-384, 2003.

80. Zagula-Mally ZW, Rosenberg EW, and Kashgarian M. Frequency of skin cancer and solar keratoses in a rural southern county as determined by population sampling. *Cancer* 34 (2):345-349, 1974.

81. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, Remington L, Jacks T, and Brash DE. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 372 (6508):773-776, 1994.

7 Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN:

- Name: Ramin Haschemi
- Familienstand: ledig
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Geburtsdatum: 17.05.1974
- Geburtsort: Recklinghausen

WERDEGANG

1980 – 1982	Grundschule Kohlkamp, Recklinghausen
1982 – 1985	Grundschule August-Hermann-Francke, Waltrop
1985 – 1995	Theodor-Heuss-Gymnasium, Waltrop
Juni 1995	Allgemeine Hochschulreife
1995 – 1998	Ausbildung zum Zahntechniker in Datteln
1998 – 1999	Zivildienst an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Knappschaftskrankenhaus Recklinghausen
1999	Beginn des Studiums an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
2000	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
2002	Zahnärztliche Vorprüfung
2005	Staatsexamen an der westfälischen Wilhelms-Universität Münster

August 2005	Vorbereitungsassistent in allgemeinzahnärztlicher und oralchirurgischer Praxis in Recklinghausen - Stadtmitte
Oktober 2006 - Januar 2007	Entwicklungshilfe im Rahmen einer zahnärztlichen Tätigkeit auf Jamaica (Junction Health Center) für Portland Dental Care e.V.
Juni 2007	Weiterbildungsassistent bei Herrn St. Uhlenbruch, Arzt für MKG-Chirurgie in Castrop-Rauxel

Münster, 14.06.07 Ramin Haschemi

8 Danksagung

Ich danke

Herrn Prof. Dr. med. Th. Luger für die Möglichkeit zur Promotion an der Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten sowie Herrn Priv.-Doz. Dr. med. P. Hensen und Herrn Priv.- Doz. Dr. med. M. Schiller für die Bereitstellung des Themas und für die stets tatkräftige und freundliche Unterstützung während meiner Tätigkeit als Doktorand.

Herrn Dr. med. J. Bockhorst , Dülmen; Frau Dr. med. B. Wigbels, Gronau (Westf.); Dr. med. K.-H. Vehring , Dr. med. U. Amann, Lingen; Dr. med. M. Ständer, Bad Bentheim; Dr. med. R. Tentrup, Ibbenbüren. Ohne die Mitbeteiligung dieser dermatologischen Fachpraxen wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Herrn A. Kern und Herrn M. Müller, Freiburg für die statistische Analyse und Frau Stoll, die mir bei organisatorischen und logistischen Dingen hilfreich war.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinem Bruder und meinen Freunden die mir stetigen Rat und Motivation gaben.

9 Anhang

Seite I – II: Tabelle 15

Seite III – IV: Fragebogen der Kontrollen

Seite V – VI: Fragebogen der Patienten

Tabelle 15: *Vergleichbarkeiten von Risikofaktoren verschiedener Hautkrebstypen (SCC / BCC / AK / malignes Melanom) aus verschieden Studien.*

Risikofaktoren	***SCC***	***BCC***	***AK***	***Malignes Melanom***
Geschlecht	RKI [7]	RKI [7]	Schwartz et al. [65] Marks et al. [47]	Blum et al. [5]
Hauttyp	Salasche et al. [61] Alam et al. [1]		Schwartz et al. [65] Marks et al. [47]	Blum et al. [5]
Vorherige andere Hauttumore	Salasche et al. [61] Alam et al. [1] English et al. [19]	Walther et al.[75] Naldi et al. [56] English et al.[19]		English et al. [19]
UV-Exposition Beruf	Salasche et al. [61] Alam et al. [1] English et al. [19]	Walther et al. [75] Green et al. [26] English et al. [19] Kennedy et al.[39]	Forst et al. [22] Araki et al. [2]	
Chronische Sonnenexposition (Beruf u. Freizeit)	Salasche et al. [61] Kennedy et al. [39] English et al. [19] Green et al. [26] Han et al. [29]	Han et al. [29]	Forst et al. [22] Kennedy et al. [39] Han et al. [29]	Blum et al. [5] Green et al. [26]
Haarfarbe		Walther et al. [75] Naldi et al. [56]		Blum et. al. [5]
Augenfarbe		Naldi et al. [56]	Schwartz et al. [65]	

Genetische Prädisposition		Walther et al. [75] Corona et al. [11] Naldi et al. [56]		Blum et al. [5] Glodstein et al. [25]
Syndrome	Alam et al.[1] (Albinismus/xeroderma . Pigmentosum)		Schwartz et al. [65]	
Sonstiges	Alam et al.[1] (Sommersprossen u. facial telangiectasia)		Thompson et al. [73] (Sonnencreme schützt vor AK)	Blum et al. [5] (Sommersprossen)

Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
- Allgemeine Dermatologie und Venerologie -
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Th. A. Luger

UKM
Universitätsklinikum Münster

Fragebogen zu Risikofaktoren für das Auftreten von Aktinischen Keratosen

Diese Erhebung erfolgt vollständig anonym ohne Namensangaben oder anderen personenbezogenen Informationen.

1. Sie stellen sich freundlicherweise als Kontrollperson für diese wissenschaftliche Untersuchung zur Verfügung. Sie haben keine Verhornungsstörungen (Aktinische Keratosen), so dass wir Ihre anonymen Angaben statistisch vergleichen können.

Bitte beginnen Sie daher das Ausfüllen bei Punkt Nr. 2:

Interner Schlüssel:
(Dieses Feld bitte nicht ausfüllen)

2. **Nennen Sie uns bitte Ihr Geburtsdatum:** _____

3. **und Ihr Geschlecht:** ❑ **männlich** ❑ **weiblich**

4. **Welcher ethnischen Bevölkerungsgruppe würden Sie sich zuordnen?**
(Falls Ihre Eltern nicht aus Deutschland stammen, bitte nennen Sie uns das Land, aus dem Ihre Eltern stammen)

❑ **aus Deutschland stammend**	❑ **Andere Herkunft:**

5. **Haben Sie überwiegend (mehr als 80% Ihrer Lebenszeit) in Deutschland gelebt?**

❑ **ja**	❑ **woanders:**

6. **Was ist Ihre natürliche Haarfarbe?**
(Bitte ordnen Sie sich einer der genannten Farben zu, auch wenn Ihre Farbe eine Mischung verschiedener Töne ist)

❑ **blond**	❑ **rot**	❑ **braun**	❑ **schwarz**

7. **Was ist Ihre natürliche Augenfarbe?**
(Bitte ordnen Sie sich einer der genannten Farben zu, auch wenn Ihre Farbe eine Mischung verschiedener Töne ist)

❑ **blau**	❑ **grau**	❑ **grün**	❑ **braun**

8. **Welchem der hier genannten Hauttypen würden Sie sich näherungsweise zuordnen?**

„keltischer Typ“	*„germanischer Typ“*	*Mischtyp*	*„mediterraner Typ“*
❑ **Typ I**	❑ **Typ II**	❑ **Typ III**	❑ **Typ IV**
rote Haare, extrem helle Haut, niemals Bräunung, aber immer Sonnenbrände nach Sonnenbad	helle Haut, geringe Bräunungsneigung und häufig Sonnenbrände nach Sonnenbad	helle bis leicht vorgebräunte Haut, immer Bräunung und selten Sonnenbrand nach Sonnenbad	vorgebräunte Haut, immer Bräunung und niemals Sonnenbrände nach Sonnenbad

9. **Hatten Sie in Ihrer Kindheit und Jugend bis zu einem Alter *unter* 20 Jahren schwere, schmerzhafte Sonnenbrände?**

❑ **niemals**	❑ **eher selten**	❑ **einige**	❑ **viele**
Sonne immer gemieden	1 Sonnenbrand / Jahr	2-3 Sonnenbrände / Jahr	mehr als 3 Sonnenbrände / Jahr

10. **Hatten Sie *nach* Überschreiten der Altersgrenze von 20 Jahren schwere, schmerzhafte Sonnenbrände?**

❑ **niemals**	❑ **eher selten**	❑ **einige**	❑ **viele**
Sonne immer gemieden	1 Sonnenbrand / Jahr	2-3 Sonnenbrände / Jahr	mehr als 3 Sonnenbrände / Jahr

11. **Trinken Sie Alkohol oder haben Sie in der Vergangenheit regelmäßig Alkohol getrunken?**
(Es sind leichte und schwere alkoholische Getränke eingeschlossen)

❑ **nie**	❑ **selten**	❑ **regelmäßig, aber wenig**	❑ **regelmäßig und viel**
konsequenter Verzicht auf alkoholische Getränke	gelegentlich ein Glas oder einige Gläser alkoholischer Getränke, gelegentlich Rausch oder Vollrausch	täglicher Konsum einiger Gläser alkoholischer Getränke, gelegentlich Rausch oder Vollrausch	täglicher Konsum mehrerer Gläser alkoholischer Getränke, häufig Rausch oder Vollrausch

12. **Haben Sie am Körper Sommersprossen?** ❑ **keine** ❑ **wenige** ❑ **viele**

Anschrift:
Von Esmarch-Str. 58, 48149 Münster
Fax: 0251-83-56522, Tel: 0251-83-55676

→ bitte wenden

13. Hatten Sie in der Vergangenheit eine Organtransplantation?

❑ nein	❑ Niere	❑ Leber	❑ Herz	❑ Anderes Organ:

Wenn ja, wann war die Transplantation? _____

14. Üben Sie oder haben Sie einen Beruf ausgeübt, der Tätigkeiten im Freien vorsieht?
(Wenn Sie sich nicht einer Kategorie zuordnen können, schreiben Sie doch einfach Ihren Beruf auf)

❑ **nicht im Freien**	❑ **selten im Freien**	❑ **oft im Freien**	❑ **sehr viel im Freien**
alle Tätigkeiten, die überwiegend in einem Gebäude ausgeübt werden, keine Tätigkeit außerhalb (z.B. Bankangestellte, Krankenschwestern, Apotheker, usw.)	alle Tätigkeiten, die überwiegend in einem Gebäude ausgeübt werden, gelegentlich Tätigkeiten im Freien (z.B. Hausfrauen, Außendienstmitarbeiter, Botanikprofessoren, usw.)	alle Tätigkeiten, die sowohl im Freien als auch im Gebäude ausgeübt werden (z.B. Hausfrauen, Gebäudereiniger, Anstreicher, Vermessungstechniker, usw.)	alle Tätigkeiten, die überwiegend im Freien ausgeübt werden (z.B. Postboten, Forstarbeiter, Dachdecker, Stadtreiniger, Politessen, usw.)

15. Sind Sie in Ihrer Freizeit dem Sonnenlicht ausgesetzt?
(Wenn Sie sich nicht einer Kategorie zuordnen können, schreiben Sie doch einfach Ihre Hobbys auf)

❑ **nie in der Sonne**	❑ **selten in der Sonne**	**oft in der Sonne**	**sehr oft in der Sonne**
nur freizeitliche Aktivitäten, die überwiegend in einem Gebäude ausgeübt werden, äußerst selten Aktivitäten im Freien, kein Solarium	freizeitliche Aktivitäten überwiegend in einem Gebäude, auch gelegentlich tagsüber Aktivitäten im Freien oder gelegentlich Solarium	❑ tagsüber oft freizeitliche Aktivitäten (1x/Woche) ❑ Urlaube mit überwiegend Sonnenschein (2-6 Wochen) ❑ häufige Solarienbesuche (bis ca. 1x/Woche)	❑ tagsüber sehr oft freizeitliche Aktivitäten (2-3x/Woche) ❑ Urlaube mit überwiegend Sonnenschein (über 6 Wochen) ❑ sehr häufige Solarienbesuche (mehr als 1x/Woche)

16. Leiden Sie an Schuppenflechte (Psoriasis)? Oder hatten Sie in der Vergangenheit Schuppenflechte?
(Wenn Sie nicht genau wissen, was Schuppenflechte ist, machen Sie bitte keine Angabe)

❑ **noch nie**	❑ **geringe Ausprägung**	❑ **Schwere Psoriasis**	❑ **keine Angabe**
bisher noch keine Schuppenflechte aufgetreten	gering ausgeprägte und/oder kurz andauernde Periode von Schuppenflechte, bzw. einzelne Herde an der Haut	schwere und ausgedehnte Form der Schuppenflechte, die immer wieder auftritt und/oder schwer zu behandeln ist	

17. Wurden Sie in der Vergangenheit mit Arsen (aus verschiedenen Gründen) behandelt?
(Wenn Sie nicht genau wissen, was Arsen ist oder ob das für Sie zutrifft, machen Sie bitte keine Angabe)

❑ **ja**	❑ **nein**	❑ **keine Angabe**

18. Leiden Sie an der Weißfleckenkrankheit (Vitiligo)?
(Wenn Sie nicht genau wissen, was diese Erkrankung ist oder ob das für Sie zutrifft machen Sie bitte keine Angabe)

❑ **ja**	❑ **nein**	❑ **keine Angabe**

19. Beobachten Sie gelegentlich oder öfter das Auftreten von Warzen an Ihrer Haut?
(Die Frage bezieht sich auf Warzen, die in der Vergangenheit aufgetreten sind *oder* aktuell vorhandene sind)

❑ **noch nie gehabt**	❑ **Hände und Füße**	❑ **flache Warzen**	❑ **anogenitale Warzen**
	überwiegend einzelne, gewöhnliche Warzen	flache Warzen, die in Gruppen an Hals, Rumpf oder anderen Hautstellen auftreten können	Warzen, die an Penis, Vulva oder in der Analregion auftreten, sog. Feigwarzen

20. Haben Sie Sonnencremes und Sonnenschutzmittel mit Lichtschutzfaktoren (LSF) *größer* als 15 benutzt, wenn Sie sich bei Sonnenschein im Freien aufgehalten haben?

❑ **nie**	❑ **selten Sonnenschutz**	❑ **häufig Sonnenschutz**	❑ **immer Sonnenschutz**

21. Haben Sie geraucht oder rauchen Sie?
(Es ist sowohl der Konsum von Zigaretten, Zigarren, Zigarillos als auch Pfeiferauchen eingeschlossen)

❑ **nie geraucht**	❑ **weniger als 5 Jahre**	❑ **zwischen 5-20 Jahre**	❑ **mehr als 20 Jahre**

22. Ist bei Ihnen bisher eine Form von Hautkrebs diagnostiziert worden?

❑ **nein**	❑ **Melanom („schwarzer" Hautkrebs) :**	❑ **andere Form („weißer Hautkrebs"):**

23. Ist bei Ihren Eltern, Geschwistern oder Kindern bisher eine Form von Hautkrebs diagnostiziert worden?

❑ **nein**	❑ **bei meinen Eltern:**	❑ **bei meinen Geschwistern:**	❑ **bei meinen Kindern:**

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
- Allgemeine Dermatologie und Venerologie -
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Th. A. Luger

UKM
Universitätsklinikum
Münster

Fragebogen zu Risikofaktoren für das Auftreten von Aktinischen Keratosen

Diese Erhebung erfolgt vollständig anonym ohne Namensangaben oder anderen personenbezogenen Informationen.

1. Wo sind bei Ihnen die beschriebenen Verhornungsstörungen (Aktinische Keratosen) aufgetreten?
(Bitte die betroffenen Körperstellen und die Anzahl der Läsionen)

betroffene Körperstellen:			Interner Schlüssel:
Gesicht / Kopf:	❑ 1 Läsion	❑ mehrere Läsionen	(Dieses Feld bitte nicht ausfüllen)
Arme / Hände:	❑ 1 Läsion	❑ mehrere Läsionen	
Rumpf / Hals:	❑ 1 Läsion	❑ mehrere Läsionen	
Beine / Füße:	❑ 1 Läsion	❑ mehrere Läsionen	

2. Nennen Sie uns bitte Ihr Geburtsdatum: _____

3. und Ihr Geschlecht: ❑ **männlich** ❑ **weiblich**

4. Welcher ethnischen Bevölkerungsgruppe würden Sie sich zuordnen?
(Falls Ihre Eltern nicht aus Deutschland stammen, bitte nennen Sie uns das Land, aus dem Ihre Eltern stammen)

❑ **aus Deutschland stammend** | ❑ **Andere Herkunft:** _____

5. Haben Sie überwiegend (mehr als 80% Ihrer Lebenszeit) in Deutschland gelebt?

❑ **ja** | ❑ **woanders:** _____

6. Was ist Ihre natürliche Haarfarbe?
(Bitte ordnen Sie sich einer der genannten Farben zu, auch wenn Ihre Farbe eine Mischung verschiedener Töne ist)

❑ **blond** | ❑ **rot** | ❑ **braun** | ❑ **schwarz**

7. Was ist Ihre natürliche Augenfarbe?
(Bitte ordnen Sie sich einer der genannten Farben zu, auch wenn Ihre Farbe eine Mischung verschiedener Töne ist)

❑ **blau** | ❑ **grau** | ❑ **grün** | ❑ **braun**

8. Welchem der hier genannten Hauttypen würden Sie sich näherungsweise zuordnen?

„keltischer Typ“	*„germanischer Typ“*	*Mischtyp*	*„mediterraner Typ“*
❑ **Typ I**	❑ **Typ II**	❑ **Typ III**	❑ **Typ IV**
rote Haare, extrem helle Haut, niemals Bräunung, aber immer Sonnenbrände nach Sonnenbad	helle Haut, geringe Bräunungsneigung und häufig Sonnenbrände nach Sonnenbad	helle bis leicht vorgebräunte Haut, immer Bräunung und selten Sonnenbrand nach Sonnenbad	vorgebräunte Haut, immer Bräunung und niemals Sonnenbrände nach Sonnenbad

9. Hatten Sie in Ihrer Kindheit und Jugend bis zu einem Alter *unter* 20 Jahren schwere, schmerzhafte Sonnenbrände?

❑ **niemals**	❑ **eher selten**	❑ **einige**	❑ **viele**
Sonne immer gemieden	1 Sonnenbrand / Jahr	2-3 Sonnenbrände / Jahr	mehr als 3 Sonnenbrände / Jahr

10. Hatten Sie *nach* Überschreiten der Altersgrenze von 20 Jahren schwere, schmerzhafte Sonnenbrände?

❑ **niemals**	❑ **eher selten**	❑ **einige**	❑ **viele**
Sonne immer gemieden	1 Sonnenbrand / Jahr	2-3 Sonnenbrände / Jahr	mehr als 3 Sonnenbrände / Jahr

11. Trinken Sie Alkohol oder haben Sie vor Auftreten Ihrer Hauterkrankung regelmäßig Alkohol getrunken?
(Es sind leichte und schwere alkoholische Getränke eingeschlossen)

❑ **nie**	❑ **selten**	❑ **regelmäßig, aber wenig**	❑ **regelmäßig und viel**
konsequenter Verzicht auf alkoholische Getränke	gelegentlich ein Glas oder einige Gläser alkoholischer Getränke, gelegentlich Rausch oder Vollrausch	täglicher Konsum einiger Gläser alkoholischer Getränke, gelegentlich Rausch oder Vollrausch	täglicher Konsum mehrerer Gläser alkoholischer Getränke, häufig Rausch oder Vollrausch

12. Haben Sie am Körper Sommersprossen? ❑ **keine** | ❑ **wenige** | ❑ **viele**

Anschrift:
Von Esmarch-Str. 58, 48149 Münster
Fax: 0251-83-56522, Tel: 0251-83-55676

→ bitte wenden

13. Hatten Sie in der Vergangenheit eine Organtransplantation?

❑ nein	❑ Niere	❑ Leber	❑ Herz	❑ Anderes Organ:

Wenn ja, wann war die Transplantation? _____

14. Üben Sie oder haben Sie einen Beruf ausgeübt, der Tätigkeiten im Freien vorsieht?
(Wenn Sie sich nicht einer Kategorie zuordnen können, schreiben Sie doch einfach Ihren Beruf auf)

❑ **nicht im Freien**	❑ **selten im Freien**	❑ **oft im Freien**	❑ **sehr viel im Freien**
alle Tätigkeiten, die überwiegend in einem Gebäude ausgeübt werden, keine Tätigkeit außerhalb (z.B. Bankangestellte, Krankenschwestern, Apotheker, usw.)	alle Tätigkeiten, die überwiegend in einem Gebäude ausgeübt werden, gelegentlich Tätigkeiten im Freien (z.B. Hausfrauen, Außendienstmitarbeiter, Botanikprofessoren, usw.)	alle Tätigkeiten, die sowohl im Freien als auch im Gebäude ausgeübt werden (z.B. Hausfrauen, Gebäudereiniger, Anstreicher, Vermessungstechniker, usw.)	alle Tätigkeiten, die überwiegend im Freien ausgeübt werden (z.B. Postboten, Forstarbeiter, Dachdecker, Stadtreiniger, Politessen, usw.)

15. Sind Sie in Ihrer Freizeit dem Sonnenlicht ausgesetzt?
(Wenn Sie sich nicht einer Kategorie zuordnen können, schreiben Sie doch einfach Ihre Hobbys auf)

❑ **nie in der Sonne**	❑ **selten in der Sonne**	**oft in der Sonne**	**sehr oft in der Sonne**
nur freizeitliche Aktivitäten, die überwiegend in einem Gebäude ausgeübt werden, äußerst selten Aktivitäten im Freien, kein Solarium	freizeitliche Aktivitäten überwiegend in einem Gebäude, auch gelegentlich tagsüber Aktivitäten im Freien oder gelegentlich Solarium	❑ tagsüber oft freizeitliche Aktivitäten (1x/Woche) ❑ Urlaube mit überwiegend Sonnenschein (2-6 Wochen) ❑ häufige Solarienbesuche (bis ca. 1x/Woche)	❑ tagsüber sehr oft freizeitliche Aktivitäten (2-3x/Woche) ❑ Urlaube mit überwiegend Sonnenschein (über 6 Wochen) ❑ sehr häufige Solarienbesuche (mehr als 1x/Woche)

16. Leiden Sie an Schuppenflechte (Psoriasis)? Oder hatten Sie in der Vergangenheit Schuppenflechte?
(Wenn Sie nicht genau wissen, was Schuppenflechte ist, machen Sie bitte keine Angabe)

❑ **noch nie**	❑ **geringe Ausprägung**	❑ **Schwere Psoriasis**	❑ **keine Angabe**
bisher noch keine Schuppenflechte aufgetreten	gering ausgeprägte und/oder kurz andauernde Periode von Schuppenflechte, bzw. einzelne Herde an der Haut	schwere und ausgedehnte Form der Schuppenflechte, die immer wieder auftritt und/oder schwer zu behandeln ist	

17. Wurden Sie in der Vergangenheit mit Arsen (aus verschiedenen Gründen) behandelt?
(Wenn Sie nicht genau wissen, was Arsen ist oder ob das für Sie zutrifft, machen Sie bitte keine Angabe)

❑ **ja**	❑ **nein**	❑ **keine Angabe**

18. Leiden Sie an der Weißfleckenkrankheit (Vitiligo)?
(Wenn Sie nicht genau wissen, was diese Erkrankung ist oder ob das für Sie zutrifft machen Sie bitte keine Angabe)

❑ **ja**	❑ **nein**	❑ **keine Angabe**

19. Beobachten Sie gelegentlich oder öfter das Auftreten von Warzen an Ihrer Haut?
(Die Frage bezieht sich auf Warzen, die in der Vergangenheit aufgetreten sind *oder* aktuell vorhandene sind)

❑ **noch nie gehabt**	❑ **Hände und Füße**	❑ **flache Warzen**	❑ **anogenitale Warzen**
	überwiegend einzelne, gewöhnliche Warzen	flache Warzen, die in Gruppen an Hals, Rumpf oder anderen Hautstellen auftreten können	Warzen, die an Penis, Vulva oder in der Analregion auftreten, sog. Feigwarzen

20. Haben Sie vor dem Auftreten Ihrer Erkrankung Sonnencremes und Sonnenschutzmittel mit Lichtschutzfaktoren (LSF) *größer* als 15 benutzt, wenn Sie sich bei Sonnenschein im Freien aufgehalten haben?

❑ **nie**	❑ **selten Sonnenschutz**	❑ **häufig Sonnenschutz**	❑ **immer Sonnenschutz**

21. Haben Sie vor dem Auftreten Ihrer Hauterkrankung (Aktinische Keratose) geraucht?
(Es ist sowohl der Konsum von Zigaretten, Zigarren, Zigarillos als auch Pfeiferauchen eingeschlossen)

❑ **nie geraucht**	❑ **weniger als 5 Jahre**	❑ **zwischen 5-20 Jahre**	❑ **mehr als 20 Jahre**

22. Ist bei Ihnen bisher eine Form von Hautkrebs diagnostiziert worden?

❑ **nein**	❑ **Melanom („schwarzer" Hautkrebs) :**	❑ **andere Form („weißer Hautkrebs"):**

23. Ist bei Ihren Eltern, Geschwistern oder Kindern bisher eine Form von Hautkrebs diagnostiziert worden?

❑ **nein**	❑ **bei meinen Eltern:**	❑ **bei meinen Geschwistern:**	❑ **bei meinen Kindern:**

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit !!!