

Aus der Abteilung für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin,
Krankenhaus München Schwabing,
Städtisches Klinikum München GmbH

Chefarzt: Professor Dr. med. Wilhelm Stolz

Untersuchungen zur Epidemiologie und Klinik der seborrhoischen Keratose
- eine statistische Analyse

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Vida Farid-Marschhäuser
aus Kermanschah/Iran

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Reinhard Breit

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Wolff
Priv. Doz. S. Odenbreit
Prof. Dr. Dr. H.-E. Wichmann

Betreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Michael Gummer

Dekan: Prof. Dr.med. D.Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2005

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1 | Einführung | 1 |
| 1.1 | Historie und Synonyme | 1 |
| 1.2 | Klinik | 2 |
| 1.3 | Sonderformen | 2 |
| 1.4 | Ätiologie | 4 |
| 1.5 | Differenzialdiagnose | 5 |
| 1.6 | Therapie | 5 |
| 1.7 | Zielsetzung | 5 |
| 2 | Material und Methoden | 6 |
| 2.1 | Untersuchungsgut | 6 |
| 2.2 | Methodik | 6 |
| 2.3 | Anmerkungen zur Statistik | 7 |
| 3 | Auswertung der klinischen Daten | 9 |
| 3.1 | Überblick über die erhobenen Daten | 9 |
| 3.2 | Relative Häufigkeiten in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht . . . | 9 |
| 3.2.1 | Relative Häufigkeit von seborrhoischen Keratosen in Abhän- gigkeit vom Alter | 9 |
| 3.2.2 | Relative Häufigkeit von seborrhoischen Keratosen in Abhän- gigkeit vom Geschlecht | 15 |
| 3.3 | Auswirkungen der Immunsuppression | 17 |
| 3.4 | Lokalisation | 19 |
| 3.5 | Symptomatik | 23 |

| | | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4 | Diskussion | 24 |
| 4.1 | Einfluss des Lebensalters auf die Ausbildung von seborrhoischen Keratosen | 24 |
| 4.1.1 | Hinweise auf ein Schwellenalter für das Auftreten von seborrhoischen Keratosen | 25 |
| 4.1.2 | Zeitliche Entwicklung der Bildung von seborrhoischen Keratosen | 26 |
| 4.1.2.1 | Zeitlicher Verlauf der relativen Häufigkeit h_i | 26 |
| 4.1.2.2 | Zeitlicher Verlauf der mittleren Zahl von SK $\bar{n}_i < 10$ | 28 |
| 4.1.2.3 | Die Verhältniszahl $q = n \leq 10/n > 10$ | 31 |
| 4.1.3 | Vergleich mit Literaturangaben | 34 |
| 4.2 | Lokalisation der seborrhoischen Keratosen | 37 |
| 4.2.1 | Einfluss der Sonnenexposition auf die Lokalisation | 37 |
| 4.2.2 | Geschlechtsabhängige Aspekte zur Lokalisation | 40 |
| 4.3 | Einfluss der Immunsuppression | 40 |
| 5 | Zusammenfassung | 42 |

1 Einführung

Seborrhoische Keratosen - in dieser Arbeit mit SK bezeichnet - sind gehäuft im höheren Lebensalter anzutreffende benigne verruköse Tumoren der Haut, gebildet von meist ganz überwiegend basaloiden monoklonalen Keratinozyten. Da sie meist mit keiner störenden Symptomatik einhergehen, allenfalls kosmetisch stören und in aller Regel einfach operativ zu entfernen sind, waren sie kaum Objekt intensiver medizinischer Forschung [1, 2]. Die seborrhoische Keratose ist der häufigste Tumor der Haut und wahrscheinlich des menschlichen Organismus überhaupt und gleichzeitig wegen ihrer oft starken Pigmentierung einer der wichtigen Differenzialdiagnosen zum malignen Melanom [3]. Es existieren nur wenige epidemiologische Daten und zur Ätiologie gibt es ebenfalls kaum gesicherte Erkenntnisse. Histologisch sind SK einfach zu diagnostizieren, eine klinische Abgrenzung zu anderen gutartigen oder malignen Hauttumoren erweist sich jedoch mitunter als schwierig. Gerade bei älteren Menschen, bei denen diese verrukösen Neubildungen sowohl in Form und Größe als auch in ihrer Häufigkeit teilweise beunruhigende Ausmaße annehmen können, führen sie zu ästhetischen Problemen, aber auch zu Befürchtungen, eine schwerwiegende Hauterkrankung zu besitzen.

1.1 Historie und Synonyme

Der Begriff seborrhoische Keratose wird in der Literatur synonym zu den Begriffen Basalzellenepitheliom, Basalzellenpapillom, verruca seborrhoica, verruca senilis, seborrhoisches Keratopapillom und seborrhoische Warze verwendet. Erstmals beschrieben wurden die Hautläsionen 1869 von Neumann [4, 5]. Er bezeichnete sie als verruca senilis, da er als Ursache eine allgemeine Atrophie der Haut unter Entwicklung lokaler Hypertrophie im fortgeschrittenen Alter vermutete. Unna hingegen beobachtete eine sich meist fettig und wachstartig anfühlende Oberfläche, die nicht nur bei alten Menschen auftrat [5] und bezeichnete sie als SK. Dagegen beruht die Bezeichnung Basalzellenpapillom auf der Beobachtung von exophytischen Aussprossungen "basaloider" Zellen [6].

In der vorliegenden Arbeit werden diese Tumoren einheitlich unter dem Begriff seborrhoische Keratosen (SK) besprochen.

1.2 Klinik

SK entwickeln sich auf der gesunden Haut und können in unterschiedlichen Entwicklungsstadien äußerst vielfältig auftreten. Im frühen Stadium bilden sie kleine, scharfbegrenzte, flache bis leicht papillomatöse, hautfarbene Läsionen, die durch eine gepunzte Oberfläche und Unterbrechungen des normalen Hautreliefs auffallen.¹ SK nehmen im Laufe der Zeit an Größe und Pigmentierung zu und können z.T. eine Fläche von bis zu 2 cm^2 und mehr erreichen. Im Verlauf der Entwicklung wird die Oberfläche zunehmend keratotisch, papillomatös und zerklüftet. Sie erhält dabei oft einen etwas schmutzig grau-bräunlichen Farbton. Durch die Retention von Hornzellmassen in Epithelkrypten entstehen komedonenartige schwärzliche Keratosen (Pfröpfe) oder weißliche keratotische Einschlüsse (Hornperlen) die differenzialdiagnostisch von Bedeutung sind [7, 8]. Manchmal zeigen sie klinisch deutliche Schuppenbildung und Hyperkeratose. Klinisch lassen sich SK einteilen in die Typen: flach, verrukiform erhaben, gestielt und plaque-artig. Histologisch sind sie charakteristisch und leicht erkennbar, wobei sie in die drei Typen keratotisch, akanthotisch und adenoid unterteilt werden [9, 10].

1.3 Sonderformen

Melanoakanthom

Diese seltene Läsion wurde als eine gutartige neoplasmatistische Kombination von epidermalen Keratinozyten und dendritischen Melanozyten betrachtet [11]. Heute wird

¹Der Begriff "gepunzt" stammt aus der Schmiedeverarbeitung von Kupfer und bedeutet adjektivisch die feine dellen- und wellenförmige Oberfläche etwa von Kupferkesseln, nachdem sie mit einem kleinen Eisenhammer formend bearbeitet wurden.

dagegen von keiner einheitlichen Erscheinungsform ausgegangen. Einige stark pigmentierte akanthotische SK enthalten tatsächlich zahlreiche dendritische Melanozyten, die innerhalb der parenchymalen Zellen verteilt sind [12], andere enthalten lediglich große Mengen an Melanin ohne erkennbare Melanozytenvermehrung.

Leser-Trelat-Syndrom (eruptive verrucae seborrhoicae)

Dieses seltene paraneoplastische Syndrom ist durch ein plötzliches Auftreten von zahlreichen, oft heftig juckenden SK gekennzeichnet. Das disseminierte eruptive Auftreten von SK kann sowohl einen Adenokarzinom des Verdauungstraktes vorangehen als sich parallel mit dem Beginn der Symptome des Tumors entwickeln und ist eventuell Ausdruck einer passageren cutanen immunologischen Dysregulation. Die Läsionen befinden sich vornehmlich im Brustbereich mit mitunter linear angeordneten Varianten [13].

Stukkokeratosen

Hier handelt es sich um kleine raue und helle keratotische Papeln, die an den distalen unteren Extremitäten älterer Personen auftreten und sehr leicht von der Haut abgehoben werden können, ohne einen blutenden Defekt zu hinterlassen [5]. Basaloide Zellen und Hornzysten fehlen, histologisch sieht man eine diskrete regelmäßige Papillomatose der Epidermis mit lamellärer Hyperkeratose meist ohne Parakeratose [14].

Verruca seborrhoica irritata

Nicht selten zeigen SK Zeichen entzündlicher Irritationen, wobei dann häufig histologisch ein größerer Anteil des Tumors unterhalb des Hautniveaus anzutreffen ist. Sie lassen differentialdiagnostisch, klinisch und histologisch an ein initiales spinocelluläres Karzinom, Keratoakanthom oder eine fortgeschrittene aktinische Keratose denken, sind aber meist doch eindeutig diagnostisch den SK zuzuordnen.

Dermatosis papulosa nigra

Hierbei handelt es sich um das Auftreten von multiplen pigmentierten papulösen 1-2 mm großen Tumoren im Bereich des Gesichtes und des Nackens, hervorgerufen wohl durch naevoide Entwicklungsstörungen des Talgdrüsenfollikels. Diese sind histologisch der seborrhoischen Keratose sehr ähnlich und treten vornehmlich bei dunkelhäutigen Menschen auf [5, 14].

1.4 Ätiologie

Ätiologisch wird diskutiert, ob SK die Folge eines lokalen Verlustes der epidermalen proliferativen Homöostase sind, die zu einer Hyperproliferation von basaloiden Keratinozyten führt [2]. Die genaue Pathogenese ist unbekannt. Teraki et al. [15] berichten, dass basaloide Keratinozyten in SK einen im Vergleich zur angrenzenden gesunden Haut hohen Spiegel an Endothelin-1 (ET-1) aufweisen. Dies geht mit einer erhöhten Ausschüttung von Tyrosinase in den Melanozyten einher. Eine ET-1 induzierte Melanogenese [16] und eine Größenzunahme bzw. Vermehrung von Melanozyten könnten somit eine Bedeutung bei der Neubildung einer SK haben. Alternativ wird eine primär virale HPV Induktion bei der Entstehung der SK diskutiert [17, 18, 19]. Dazu passen insbesondere die histologischen und zytologischen Beobachtungen, dass SK oft, insbesondere bei Zeichen entzündlicher Irritationen, koilozytäre Stachelzellen mit Einschlusskörperchen sowie bergspitzenartige Parakeratosen mit kapillarschlingenartigen Mikrohämorrhagien erkennen lassen, ein Befund, der eigentlich typisch für HPV induzierte vulgäre Warzen ist und eventuell als Ausdruck einer Reaktivierung von HPV in einer seborrhoischen Keratose gedeutet werden kann. Derartige Phänomene werden bei ca. 20 % der histologisch untersuchten SK gefunden [20].

1.5 Differenzialdiagnose

Die Liste der Differenzialdiagnosen der SK ist lang. Erwogen und abgegrenzt werden müssen je nach klinischer Erscheinungsform die aktinische Keratose, melanozytäre Naevi, das Klarzell-Akantom, aber auch maligne Melanome, der Morbus Bowen und pigmentierte Basaliome.

1.6 Therapie

SK sind normalerweise nicht therapiebedürftig. Bei symptomatischen Fällen, bei kosmetisch störenden SK oder bei differenzialdiagnostischen Abgrenzungsproblemen stehen operative Verfahren wie die Exkochleation, die Elektrokürettage oder die Exzision zur Verfügung. In einzelnen Fällen wie beispielsweise bei ungünstiger Lokalisation der Tumoren kommt unter Verzicht auf eine histologische Untersuchung die Laseranwendung zum Einsatz (z.B. Naseneingang, Gehörgänge) [21, 22].

1.7 Zielsetzung

Eine gezielte Untersuchung zur Epidemiologie der SK an einem Patientenkollektiv wurde unseres Wissens nach bisher noch nicht durchgeführt. Es soll in dieser Arbeit der Frage nachgegangen werden, wie sich das Auftreten von SK zu den Parametern Alter, Geschlecht, Lokalisation und Immunsuppression verhält. Dabei sollen vorliegende, aber auch fehlende Zusammenhänge durch statistisch belegbare Angaben überprüft werden. Eine kritische Anwendung der verwendeten statistischen Analysemethoden ist hierbei von besonderer Bedeutung, da eine Unterteilung der Patienten nach verschiedenen Merkmalen zu kleinen Probandenzahlen führt und damit die Grenzen der Anwendbarkeit dieser Methoden erreicht werden können.

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsgut

Es wurden 102 Patienten, die sich in der Dermatologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing in stationärer, teilstationärer oder ambulanter Behandlung befanden, untersucht. Keiner der Patienten war wegen SK in Behandlung, d.h. der Befund SK war bei allen Patienten ein Nebenbefund. Die Primärdiagnose hatte bei der Untersuchung keine Relevanz.

2.2 Methodik

Bei dem Befund SK handelt es sich um eine klinische Diagnose. Um eine in diesem Rahmen sichere Beurteilung erstellen zu können, wurde die Verfasserin einige Wochen von erfahrenen Dermatologen der Abteilung anhand zahlreicher Fallbeispiele unterwiesen. Die Probanden wurden in den Untersuchungsräumen der jeweiligen Stationen im entkleideten Zustand und bei normalem Licht einer Ganzkörperuntersuchung unterzogen. Im Zweifelsfall wurde die Diagnose auffichtdermatoskopisch nach Stolz et al. [8] erhoben oder von einem erfahrenen Dermatologen der Klinik überprüft. Hauterscheinungen, die sich nicht sicher einordnen ließen, wurden nicht berücksichtigt. Die Untersuchungen dauerten pro Proband je nach Befund 20 bis 45 Minuten. Die Daten über die Anzahl, Farbe und Form der SK wurden in einem vorgefertigten Anamnesebogen aufgenommen. Dieser enthielt außerdem Informationen zum Alter und Geschlecht sowie der Krankheitsvorgeschichte des Probanden. Bei Patienten mit einer größeren Anzahl von SK wurde diese nur geschätzt. Eine Grenzzahl von 10 wurde gewählt, d.h. nur bei Patienten mit einer Anzahl SK kleiner oder gleich 10 ($n \leq 10$) ist das Merkmal "Anzahl der SK" in die statistische Untersuchung mit einbezogen. Die Lokalisationen der SK wurden anhand einer ventralen und dorsalen Ganzkörperskizze genau dokumentiert.

2.3 Anmerkungen zur Statistik

Bevor auf die in dieser Arbeit angewandten statistischen Analysemethoden eingegangen wird, bedarf es einiger wichtiger Vorbemerkungen, die für die Interpretation der im weiteren Verlauf der Arbeit zusammengetragenen Ergebnisse von Bedeutung sind. Das Krankengut kann nur bedingt als eine Zufallsstichprobe betrachtet werden, da zahlreiche mögliche Selektionsfaktoren zu Abhängigkeiten führen können. Man kann allenfalls auf eine durch Selektion eingeschränkte Grundgesamtheit schließen, die sich bei hinreichender Vergrößerung der Probandenzahl zu einer hypothetischen Grundgesamtheit verallgemeinern lässt. Neben der Tatsache, dass die Probandenzahl die statistische Aussagekraft naturgemäß einschränkt, sind vor allem zwei für die statistische Auswertung wesentliche Vorgaben kritisch zu betrachten: Für die untersuchten Patienten muss die gleiche Chance bestanden haben, in der Klinik aufgenommen worden zu sein. Dabei sollten die in dieser Arbeit zugrunde gelegten Hauptmerkmale (Alter und Geschlecht) kein unmittelbarer Grund für die Aufnahme darstellen. Diese Vorgaben sind aber gerade im Hinblick auf die altersabhängigen Einflüsse bei der Bildung von SK im weiteren Verlauf diskussionsbedürftig.

Die in dieser Arbeit verwendeten statistischen Untersuchungsmethoden legen im Hinblick auf die Zahl der Probanden die Verwendung von Irrtumswahrscheinlichkeiten α nahe, die den Wert 0.05 nicht unterschreiten sollten, um akzeptable Trennschärfen der angewandten Tests (engl. Power)² zu erhalten. Als noch zulässiger Grenzwert für die Power, der nicht unterschritten werden darf, wird der Wert 0.7 festgelegt. Die relativen Häufigkeiten p der SK in den jeweiligen Altersgruppen werden im Folgenden untersucht. Die Einteilung der Altersgruppen erfolgte aufgrund statistischer Überlegungen. Um Häufigkeiten in Form einer statistischen Punktschätzung mittels eines geschätzten Standardfehlers und eines aussagekräftigen Vertrauensintervalls interpretieren zu können, bedarf es einer minimalen Anzahl n_{min} von untersuchten Personen innerhalb einer Altersgruppe, die von der abzuschätzenden relativen Häufigkeiten \bar{p} abhängt. Dabei gilt [23]:

$$n_{min} = 2[3 \cdot \bar{p}(1 - \bar{p})]^{-2} \quad (1)$$

²Die Power ist die Wahrscheinlichkeit, eine richtige Alternativhypothese als solche zu erkennen.

Diese Überlegungen haben zu einer Einteilung in drei Altersgruppen mit nahezu zeitlich äquidistanten Zeitintervallen geführt, die im Folgenden als Gruppe I (30 - 49-jährige), Gruppe II (50 - 69-jährige) und Gruppe III (70 - 95-jährige) bezeichnet werden. Bei der Gruppeneinteilung wurde auf weitgehend gleich große Probandenzahlen in den jeweiligen Gruppen geachtet. Patienten mit einem Alter unter 30 Jahren wurden nicht in einer Gruppe mitaufgeführt, da die gefundene, sehr geringe relative Häufigkeit der Bildung von SK von weniger als $\bar{p} = 0.01$ nach obiger Formel eine zu hohe Probandenzahl verlangt.

3 Auswertung der klinischen Daten

3.1 Überblick über die erhobenen Daten

Von den 102 untersuchten Patienten im Alter zwischen 10 Jahren und 95 Jahren waren 57 Personen (55.8 %) weiblich. Bei diesen Patienten wurden in 34 Fällen (59.6 %) SK nachgewiesen. Von den 45 männlichen Personen hatten 19 (42 %) SK. Insgesamt wurden somit bei 53 Patienten - d. h. bei etwas mehr als der Hälfte aller untersuchten Personen (51.96 %) - SK festgestellt, wobei hiervon 25 (47.17 %) mehr als 10 SK pro Person ($n > 10$) aufwiesen. In Tab. 1 ist hierzu ein altersabhängiger Überblick über die erhobenen Daten gegeben.

3.2 Relative Häufigkeiten in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Zur Untersuchung der alters- und geschlechtsspezifischen Einflüsse auf die Bildung von SK wurden beide Merkmale getrennt behandelt.

3.2.1 Relative Häufigkeit von seborrhoischen Keratosen in Abhängigkeit vom Alter

Die relativen Häufigkeiten, d.h. das Verhältnis aus Personen, die von SK befallen sind zu den gesamten untersuchten Patienten der jeweiligen Altersgruppen, können als ein Maß für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von SK im betrachteten Altersintervall aufgefasst werden. Die ermittelten relativen Häufigkeiten p wachsen monoton von 0.375 ± 0.1 für die Gruppe I, 0.607 ± 0.09 für die Gruppe II auf den Wert 0.788 ± 0.07 für die Gruppe III an. Aufgrund der relativ hohen Fehlerangaben kann dieser Anstieg der Häufigkeiten von SK mit dem Alter nur anhand einer statistischen Analyse belegt werden.

Bei den Patienten im Alter zwischen 10 und 29 Jahren hatte eine von 17 untersuchten Personen SK. Die hieraus ablesbare geringe Wahrscheinlichkeit $p < 0.1$ für das Auf-

| Alter | Patienten | | SK | | SK / Person | |
|----------|-----------|----|----|----|-------------|----------|
| | w | m | w | m | $n \leq 10$ | $n > 10$ |
| 10-19 | 2 | 2 | – | – | – | – |
| 20-29 | 5 | 8 | – | 1 | 1 | – |
| 30-39 | 6 | 7 | 2 | 1 | 3 | – |
| 40-49 | 6 | 5 | 4 | 2 | 4 | 2 |
| 50-59 | 3 | 10 | 1 | 5 | 4 | 2 |
| 60-69 | 8 | 7 | 7 | 4 | 4 | 7 |
| 70-79 | 8 | 3 | 5 | 3 | 4 | 4 |
| 80-89 | 13 | 1 | 10 | 1 | 7 | 4 |
| 90-95 | 6 | 2 | 5 | 2 | 1 | 6 |
| Σ | 57 | 45 | 34 | 19 | 28 | 25 |

Tabelle 1: Überblick über das Patientengut in Abhängigkeit vom Alter. Anzahl der untersuchten weiblichen (w) und männlichen (m) Probanden (Spalte 2) sowie die Anzahl von Probanden mit SK (Spalte 3). Spalte 4 gibt die Verteilung der Anzahl von SK pro Person mit höchstens ($n \leq 10$) - bzw. mehr als 10 ($n > 10$) SK pro Patient an.

treten der SK in dieser Altersgruppe erlaubt bei der geringen Zahl von Probanden nach der Beziehung 2.1 keine statistische Aussage. In Abb. 1 sind die ermittelten Werte und ihre statistische Aussagekraft anhand von 95%-Konfidenzniveaus dargestellt. Der aus den Daten ermittelte Wert $\bar{p} = 0.059$ der unter 30 - Jährigen ist aufgrund seines geringen statistischen Gewichtes in Abb. 1 lediglich als gestrichelte Niveaulinie eingezeichnet. Zur leichteren Unterscheidung werden die Gruppen im Weiteren ge-

| Altersgruppe | Alter | N_i | $p_i = \frac{n_i}{N_i}$ | $s.e. = \sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{N}}$ | $\alpha = 0.05$ |
|--------------|-------|-------|-------------------------|----------------------------------------------|-------------------|
| ———— | 10-30 | 17 | 0.059 | ———— | ———— |
| Gr. I | 30-49 | 24 | 0.375 | 0.1 | $0.21 < p < 0.54$ |
| Gr. II | 50-69 | 28 | 0.607 | 0.09 | $0.46 < p < 0.75$ |
| Gr. III | 70-95 | 33 | 0.788 | 0.07 | $0.67 < p < 0.90$ |

Tabelle 2: Relative Häufigkeiten, Standardfehler s.e. und Konfidenzniveaus ($\alpha = 0.05$) für die jeweiligen Altersgruppen

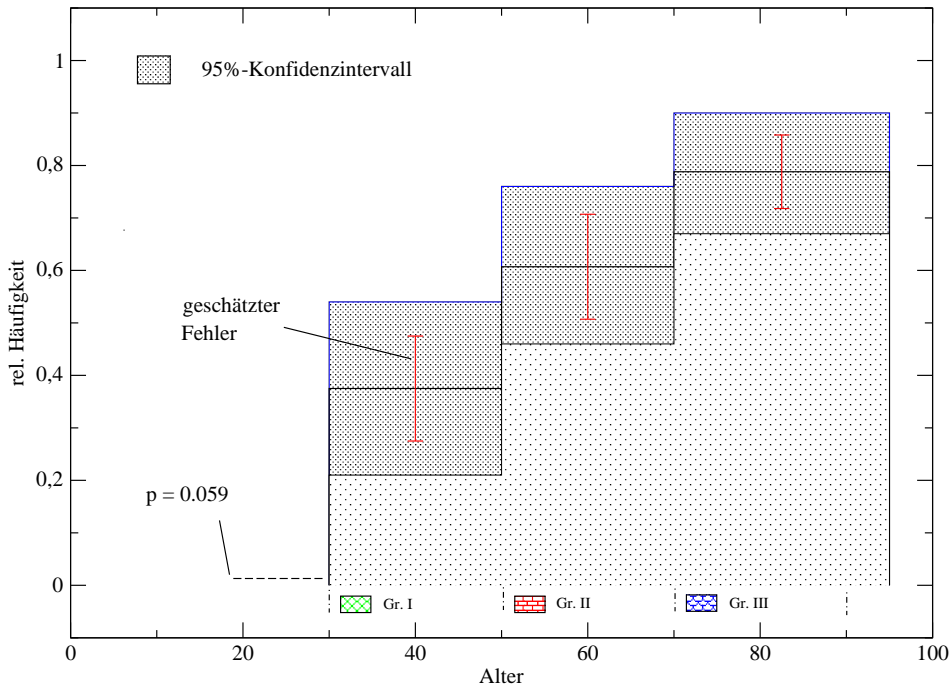


Abbildung 1: **Relative Häufigkeiten von SK in Abhängigkeit vom Alter.** Die dunkelgrau hervorgehobenen Bereiche geben die 95%-Konfidenzintervalle an. In diesen Bereichen sind ebenfalls die aufgrund der Datenverteilung geschätzten Fehler (s. e.) eingezeichnet. Für Patienten jünger als 30 Jahre ergibt sich eine obere Grenze für die abgeschätzte Wahrscheinlichkeit von $p = 0.059$. Statistische Angaben sind nicht möglich (siehe Text).

mäß Abb. 1 graphisch gekennzeichnet. In Tab. 2 sind die relevanten statistischen Parameter hierzu angegeben.

Es wird nun die Hypothese, dass kein altersabhängiger Anstieg der relativen Häufigkeiten vorliegt, getestet. Die Nullhypothese lautet demnach $H_0 : p_i = p_j$; die alternative Hypothese wird durch $H_1 : p_i < p_j$ für $i < j$ vorgegeben, wobei die verwendeten Indizes mit der Gruppenzahl übereinstimmen (d.h. zum Beispiel: $i = 1$ bezieht sich auf Gruppe I). Zur Berechnung der Statistik $Z = (p_i - p_j) \cdot [p_{ij} \cdot (1 - p_{ij}) (\frac{1}{N_i} + \frac{1}{N_j})]^{-0.5}$ wird die gepoolte Schätzgröße $p_{ij} = \frac{n_i + n_j}{N_i + N_j}$ für $i < j$ verwendet [24], wobei n_i die Anzahl der SK und N_i die Anzahl der Probanden der Gruppe i bedeuten. Die berechneten Z -Werte berechnen sich zu -1.67 für $H_0 : p_1 = p_2$ bzw -1.54 für $H_0 : p_2 = p_3$. Die sich hieraus ergebenden P -Werte entsprechen Irrtumswahrscheinlichkeiten von

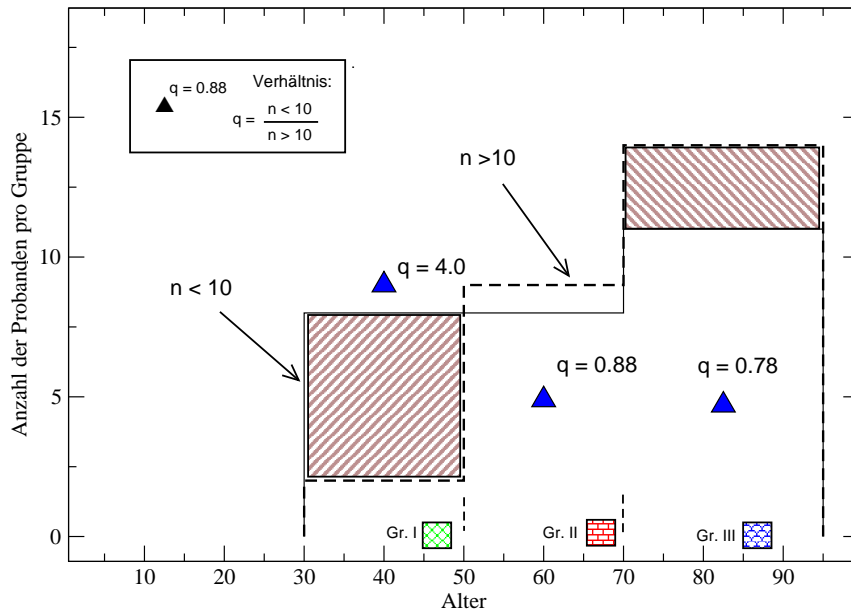


Abbildung 2: Vergleich der altersabhängigen Verteilungen von Keratosenzahlen pro Proband mit wenigen SK $n \leq 10$ (schraffierte Linie) und vielen SK $n > 10$ (durchgezogene Linie). Die Verhältnisse q sind für die jeweiligen Gruppen angegeben. Die verschiedenen Schraffierungen verdeutlichen die Umkehr der Verhältnisse

$\alpha = 0.048$ bzw $\alpha = 0.062$ die Nullhypothesen irrtümlich zu verwerfen. Die Daten zeigen somit eine signifikante altersbedingte Zunahme der Häufigkeit von SK.

Im Weiteren stellt sich die Frage, ob die Anzahl der SK pro Patient ebenfalls einen altersbedingten Anstieg aufweist. Hierzu wurden Patienten der jeweiligen Altersgruppen mit dem Merkmal "Ausbildung von wenigen SK" ($n \leq 10$) und dem Merkmal "Ausbildung von vielen SK" ($n > 10$) verglichen. Während in der Gruppe I die Anzahl der Patienten mit geringeren Keratosenbildungen dominiert - dies zeigt sich numerisch anhand eines hohen Verhältnswertes $q = \frac{n < 10}{n > 10} = 4.0$, verkehren sich die Verhältnisse in den Altersgruppen der älteren Patienten. Für die Gruppe II erhält man $q = 0.88$ und für Gruppe III einen nur geringfügig niedrigeren Wert $q = 0.78$.

Beide Verteilungen sind in Abb. 2 durch durchgezogene bzw. gestrichelte Linien unterschieden. Die gegensätzlich schraffierten Flächen heben hervor, dass sich die Verhältnisse der Kurven markant umkehren. Die Daten weisen somit darauf hin, dass

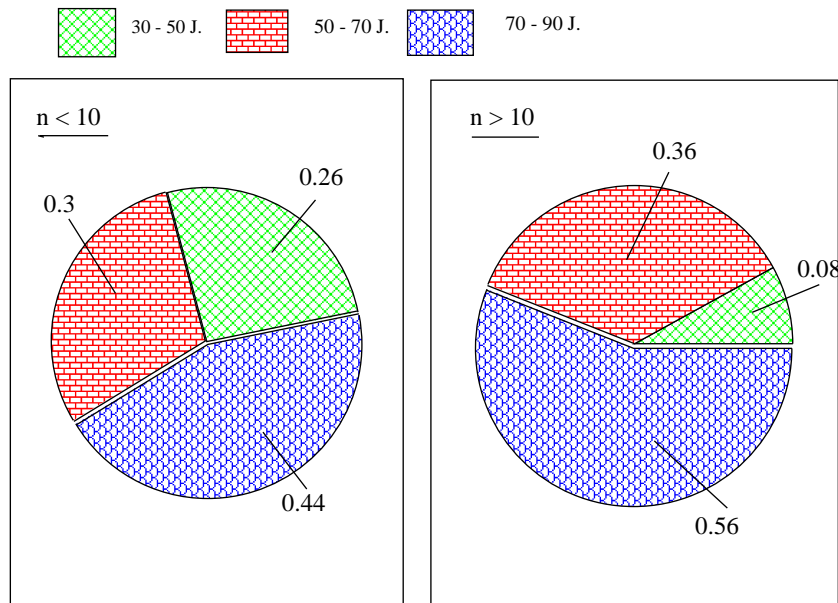


Abbildung 3: Gegenüberstellung der relativen Anteile der Anzahl von SK mit $n \leq 10$ und $n > 10$ für die jeweiligen Altersgruppen.

von SK befallene jüngere Patienten der Altersgruppe I eine eher geringere Anzahl von SK besitzen im Unterschied zu den Altersgruppen II und III, in denen diese Patienten häufiger zahlreiche SK haben (siehe Diskussion Kap. 4). Dieser Sachverhalt lässt sich anhand der relativen Anteile der jeweiligen Altersgruppen in der Gegenüberstellung der Patienten mit wenigen ($n \leq 10$) und vielen ($n > 10$) SK verdeutlichen. Während für die Altersgruppe II die Anteile vergleichbar sind, nehmen die Anteile der Gruppe I für $n > 10$ markant auf 8 % ab und in Gruppe III in entsprechender Größenordnung zu. Abb. 3 erlaubt den direkten Vergleich der jeweiligen Anteile der Anzahl SK in den Altersgruppen für Probanden mit vielen bzw. wenigen SK. Dies deutet auf einen zeitlichen Entwicklungseffekt bei der Ausbildung der SK hin.

Für die Einteilung $n \leq 10$ konnte eine zweifelsfreie Angabe über die Zahl der Bildungen von SK pro Patient ermittelt werden. Der Trend, dass die SK pro Patient mit dem Alter zunimmt, lässt sich auch hier statistisch belegen. Die durchschnittliche Anzahl von SK pro Patient liegt bei Probanden mit wenigen SK in den Gruppen I und II lediglich im Bereich von 1.5 SK/Proband (1.57 für Gruppe I und 1.33 für Gruppe

| Gruppe | $\nu = n - 1$ | $\bar{x}_i = \frac{\sum x_i}{n}$ | $s_i = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$ | $P[\bar{x} \pm t_{0.05} \cdot \frac{s_i}{\sqrt{n}}]$ |
|--------|---------------|----------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| I | 6 | 1.57 | 0.79 | $0.99 < \mu < 2.15$ |
| II | 8 | 1.33 | 0.5 | $1.02 < \mu < 1.64$ |
| III | 10 | 3.09 | 1.87 | $2.05 < \mu < 4.11$ |

Tabelle 3: **Statistische Parameter der mittleren Anzahl von SK pro Proband für $n \leq 10$. Angegeben sind Freiheitsgrade ν , Mittelwerte \bar{x}_i , Standardabweichung s_i sowie die Vertrauensintervalle ($\alpha = 0.05$). μ sind die Erwartungswerte der beobachteten Mittelwerte.**

II). Für Gruppe II ergibt sich etwa ein doppelt so hoher Wert von 3.09 SK/Proband. In Tab. 3 sind hierzu die Mittelwerte \bar{x}_i und die Standardabweichung s_i der Daten sowie die sich nach der t-Verteilung ergebenden Vertrauensintervalle angegeben. Die Differenz $\bar{x}_2 - \bar{x}_1$ ist aufgrund der angegebenen Vertrauensbereiche nicht signifikant.

Inwieweit sich ein signifikanter Anstieg des Mittelwertes \bar{x}_3 belegen lässt, ist im Weiteren von grundlegender Bedeutung (siehe Diskussion Kap. 4.1.2). Deshalb wurde in Anbetracht der geringen Freiheitsgrade ein einseitiger Hypothesentest mit der Prüfgröße \hat{t} nach Behrens und Fisher [25] durchgeführt. Der Test mit den Alternativhypothesen $H_A: \mu_3 > \mu_{(1,2)}$ prüft, ob sich dieser Wert signifikant von dem der Gruppen I und II unterscheidet, wobei die zugrunde gelegte Grundgesamtheit als normalverteilt angenommen wird.

Tab. 4 zeigt die Ergebnisse des Tests. Aufgrund der unterschiedlichen Stichprobenumfänge berechnen sich die jeweiligen Freiheitsgrade ν anhand der jeweils kleineren Stichprobe. Die Nullhypothese $H_0: \mu_3 = \mu_{(1,2)}$ wird verworfen, wenn gilt: $\hat{t} > t_{\nu, \alpha}$. Die errechneten Werte für die Prüfgröße \hat{t} von 2.37 und 2.974 liegen über den Vergleichswerten $t_{\nu, 0.05}$. Dies bedeutet, dass die mittlere Anzahl von SK pro Patient in der Altersgruppe III gegenüber der Gruppe I mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und gegenüber der Gruppe II sogar von 1 % signifikant erhöht ist.

Dieses Ergebnis lässt sich durch einen alternativen Test, der die Differenzen der Mittelwerte $\Delta \bar{x}_{ij}$ zugrunde legt, überprüfen. Die Werte ergeben sich zu $\Delta \bar{x}_{13} = 1.52$ bzw. $\Delta \bar{x}_{23} = 1.76$. Die unteren Grenzen der Vertrauensintervalle sind mit 0.276 und

| | | | | |
|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
| $\nu = n_2 - 1$ | $H_A :$ | $\hat{t} = \frac{x_i - x_j}{\sqrt{s_i^2/n_i + s_j^2/n_j}}; \quad i > j$ | $t_{\nu,0.05}$ | $t_{\nu,0.01}$ |
| 6 | $\mu_3 > \mu_1$ | 2.370 | 1.943 | 2.447 |
| 8 | $\mu_3 > \mu_2$ | 2.974 | 1.860 | 2.896 |

Tabelle 4: Signifikanztest nach Behrens und Fisher: Der einseitige Test prüft, ob die Alternativhypothese $H_A : \mu_3 > \mu_{(1,2)}$ zutrifft. Angegeben ist die Prüfgröße \hat{t} im Vergleich zu den Tabellenwerten für $\alpha = 0.05$ bzw $\alpha = 0.01$. Die jeweiligen unbekanntenen Varianzen werden als ungleich vorausgesetzt.

| | |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| $\Delta \bar{x}_{ij} = \bar{x}_j - \bar{x}_i$ | $\Delta \mu = (\bar{x}_j - \bar{x}_i) \pm t \cdot \sqrt{s_i^2/n_i + s_j^2/n_j}$ |
| 1.52 | $0.276 \leq \Delta \mu \leq 2.764$ |
| 1.76 | $0.660 \leq \Delta \mu \leq 2.860$ |

Tabelle 5: Signifikanztest zu den Differenzen der mittleren Keratosenzahlen. $\Delta \mu$ sind die Differenzen der Erwartungswerte. Liegen die beobachteten Differenzen $\Delta \bar{x}_{ij} = \bar{x}_j - \bar{x}_i$ innerhalb der Grenzen der angegebenen Intervalle bei positiven unteren Grenzen, dann sind die Unterschiede der Werte signifikant (siehe Text).

0.660 positiv (vgl. Tab. 5), d.h. die Ergebnisse von Tab. 4 werden mit dem statistisch aussagekräftigeren Differenzenverfahren bestätigt. Damit lässt sich ein signifikanter Anstieg der mittleren Anzahl der SK bei den älteren Probanden der Gruppe III nachweisen.

3.2.2 Relative Häufigkeit von seborrhoischen Keratosen in Abhängigkeit vom Geschlecht

Eine Unterteilung der Daten nach dem Geschlecht halbiert in etwa den Stichprobenumfang in den einzelnen Gruppen. Eine deduktive Analyse auf der Grundlage dieser Vorgaben ist somit nur bedingt möglich. Vergleicht man die relativen Häufigkeiten für beide Geschlechter, so lässt sich anhand der Daten kein Trend erkennen, der auf eine geschlechtsabhängige Ausbildung von SK deutet. Abb. 4 gibt einen Überblick über die nach dem Merkmal Geschlecht unterteilten relativen Häufigkeiten anhand eines Stabdiagramms. Die Stablängen sind ein direktes Maß für die relativen Häu-

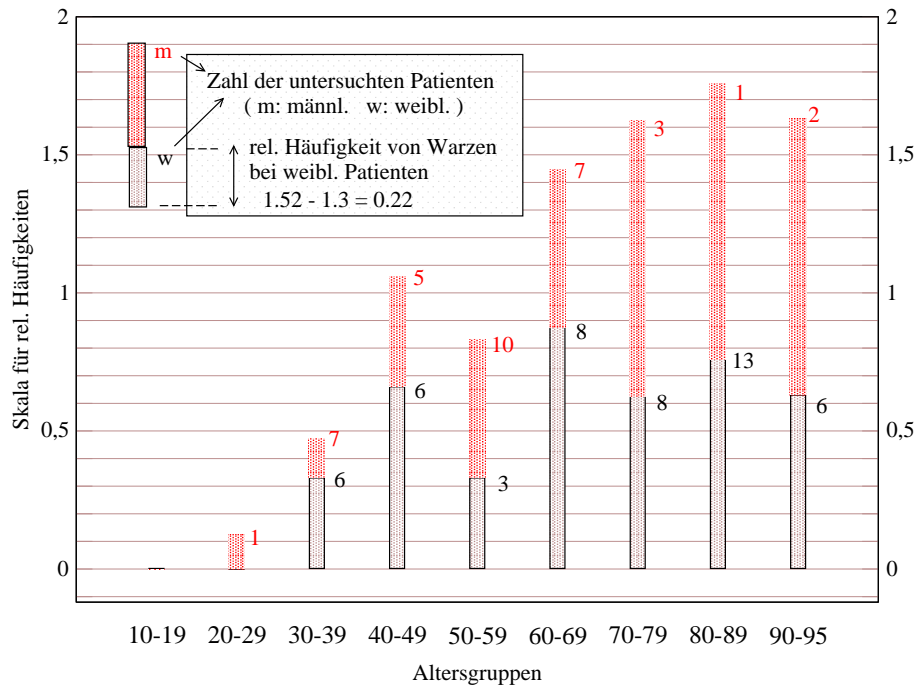


Abbildung 4: Vergleich der relativen Häufigkeiten von SK zwischen den Geschlechtern. Die jeweiligen Häufigkeiten ergeben sich aus der Differenzenbildung anhand der Skala. Zur Berücksichtigung der statistischen Aussagekraft ist am rechten oberen Rand der Säulen die Probandenzahl angegeben. Der untere Säulenbereich gibt die relativen Häufigkeiten der weiblichen (w), der obere die der männlichen (m) Probanden an.

figkeiten für die Bildung von SK. Die Werte lassen sich durch Differenzenbildung anhand der Skala (siehe Erläuterung in Abb. 4) ermitteln. In der Gruppe der 80 - 89-Jährigen ergibt sich beispielsweise bei den Männern eine relative Häufigkeit von $1.75 - 0.75 = 1$. Da aber nur ein Proband in dieser Altersgruppe männlich war, besitzt diese Säule somit - im Gegensatz zu den untersuchten Frauen dieser Altersgruppe - keine statistische Relevanz. Die relative Häufigkeit von 0.75 hat dagegen bei 13 Probanden eine weit größere statistische Aussagekraft. Da aufgrund der höheren Lebenserwartung von Frauen die älteren Patienten der Altersgruppe III vorwiegend weiblich sind, ist ein Vergleich der Daten hinsichtlich des Geschlechtes nicht möglich. Insgesamt erlaubt die Auswertung der Daten nur die Aussage, dass kein Hinweis auf eine geschlechtsabhängige Bildung von SK vorliegt.

3.3 Auswirkungen der Immunsuppression

Es wird nun untersucht, inwieweit die erhobenen Daten einen Rückschluss auf einen möglichen Einfluss einer gewissen immunologischen Dysregulation auf die Bildung von SK erlauben. Zu diesem Zweck wurden die Patienten nach Vorhandensein mindestens einem der in Tab. 6 aufgeführten Kriterien untersucht bzw. befragt.

| |
|----------------------------------------------------|
| Chronische Hepatitis |
| Diabetes mellitus |
| Nephropathie/Dialyse |
| Genetisch bedingter Immundefekt |
| HIV - Infekt/AIDS |
| Z.n. Chemotherapie |
| Immunsuppressive Therapie bei Z.n. Transplantation |
| Alkoholkrankheit |
| maligne hämatologische Erkrankung in der Anamnese |

Tabelle 6: **Kriterien der Immunsuppression**

Die beiden Stichproben der Probanden mit und ohne Immunsuppression werden daraufhin untersucht, ob sie als Zufallsstichproben aus einer durch die Randsummen repräsentierten Grundgesamtheit aufgefasst werden können, d.h. ob sich die Werte in den 4 Feldern proportional zu den Randsummen verteilen und Abweichungen der empirischen relativen Häufigkeiten $\hat{p}_1 = 18/48 = 0.375$ und $\hat{p}_2 = 17/28 = 0.607$ von dem Verhältnis $35/76 = 0.46$ als Zufallsabweichungen betrachtet werden können. In Tab. 7 sind die Probanden mit und ohne SK nach den Kriterien „Immunsuppression (I)“ und „keine Immunsuppression (\hat{I})“ entsprechend der Altersgruppeneinteilung aufgeführt. Patienten älter als 80 Jahre wurden nicht mitberücksichtigt, da altersbedingte immunsuppressive Faktoren, die nicht den Kriterien von Tab. 6 entsprechen, die Aussagen der Untersuchung beeinflussen könnten.

Im Folgenden wird nun die Nullhypothese H_0 : “Die Keratosenbildung ist unabhängig von einer Immunsuppression” mittels χ^2 -*Vierfeldertest* gegen die zweiseitige Alternativhypothese H_A : “Beide Stichproben entstammen zwei verschiedenen Grundge-

| Alter | Probanden mit SK | | Probanden ohne SK | |
|----------|------------------|-----------|-------------------|-----------|
| | I | \bar{I} | I | \bar{I} |
| 20-39 | 1 | 3 | 3 | 19 |
| 40-59 | 4 | 8 | 6 | 6 |
| 60-79 | 12 | 7 | 2 | 5 |
| Σ | 17 | 18 | 11 | 30 |

Tabelle 7: Übersicht über Anzahl der Probanden mit und ohne Immunsuppression. Die untersuchten Probanden sind im Hinblick auf vorhandene Kriterien einer Immunsuppression zusammengestellt. Hierbei sei das Ereignisse I: „Patient verfügt über mindestens ein Kriterium für Immunsuppression“ gemäß Tab. 6. \bar{I} ist dann das Gegenereignis.

| Merkmale | K | \bar{K} | Σ |
|-----------|----|-----------|----------|
| \bar{I} | 18 | 30 | 48 |
| I | 17 | 11 | 28 |
| Σ | 35 | 41 | 76 |

Tabelle 8: Vierfeldertafel zum Einfluss der Immunsuppression. \bar{K} und \bar{I} sind die Gegenereignisse zu K: „Proband mit SK“ bzw. I: „Proband mit Immunsuppression.“

samtheiten mit den Wahrscheinlichkeiten $\pi_1 \neq \pi_2$ “ getestet. Die empirische relative Häufigkeit H_0 wird abgelehnt, falls $\hat{\chi}^2 = \frac{(n-1)(ad-bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} > \hat{\chi}_{\nu=1;\alpha}^2 = \chi_\alpha^2$ gilt. Die Parameter a und b sind die Elemente der ersten Reihe; c und d die der zweiten Reihe der Vierfeldertafel in Tab. 8. Da bei dem zweiseitigen Test mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0.01$ gilt $\hat{\chi}^2 = 3,785 < 6,635 = \chi_{0.01}^2$, wird die Homogenitätshypothese, d.h. die Unabhängigkeit der Bildung von SK von der Immunsuppression anhand der vorliegenden Daten auf dem 1%- Signifikanzniveau bestätigt. Bei einem Niveau $\alpha \geq 0.05$ ($\chi_{0.05}^2 = 3.841$) beginnt dagegen der Ablehnungsbereich für H_0 . Um den Unterschied $\hat{p}_2 - \hat{p}_1 = 0.232$ mit einer Power von 70 % auf einem 5 % Niveau zu

prüfen, bedarf es einer Probandenzahl in beiden Stichproben von etwa 35 Personen.³ Die Probandenzahlen von 48 bzw. 28 der jeweiligen Stichproben liegen somit noch in einem akzeptablen Bereich.

Bei einer konservativen Beurteilung obiger Analyse wird man somit die Alternativhypothese H_A verwerfen, d.h. die zugrunde gelegten Kriterien für eine Immunsuppression haben keinen Einfluss auf die Bildung von SK.

3.4 Lokalisation

Um eine quantitative Aussage über das Vorhandensein von SK an bestimmten Körperstellen der Patienten machen zu können, wurde die Anzahl der SK innerhalb der Körperregionen Brust und Bauch (B+B)⁴, Rücken (R), Gesicht und Hals (G+H), obere und untere Extremitäten (OE bzw. UE) sowie den Intertrigines (It) bestimmt. Etwa 55 % der gefundenen SK befinden sich auf den beiden Bereichen B+B (24,8 %) sowie R (30,3 %). Weitere bedeutende Ansammlungen lassen sich im Bereich der OE (17 %) und der It (12,8 %) feststellen. Von großer Bedeutung hinsichtlich des Einflusses einer UV-Belastung bei der Bildung von SK ist die Tatsache, dass alle gefundenen SK des Bereiches OE auf den Rückhandflächen und auf den Oberseiten der Unterarme auftraten. Alle SK des Bereiches G+H befanden sich im Gesicht. Nimmt man die prozentualen Anteile beider Körperregionen zusammen, so sind 25,7 % aller SK auf vergleichsweise kleinen Flächenanteilen des Gesamtkörpers verteilt, welche durch eine hohe Sonnenexposition ausgezeichnet sind.

Die Anzahl der SK steigen für diese Körperregionen signifikant mit zunehmendem Alter an. Tab. 9 gibt einen Überblick der Daten für die drei Altersgruppen. Der prozentuale Anteil in Bezug auf die Gesamtzahl der gefundenen SK wurde mit angegeben. Im Weiteren wurden die Daten nach dem Merkmal Geschlecht unterteilt. Dabei ist zu beachten, dass ein Patient an verschiedenen Körperstellen SK besitzen kann. Es zeigt sich ein markanter Unterschied in der Anzahl von SK zwischen den

³Die Zahl 35 wurde durch Interpolation der Tabellenwerte von Tabelle 157 in [25] abgeschätzt.

⁴Die in Klammern angegebenen Bezeichnungen werden im Folgenden zur Abkürzung verwendet.

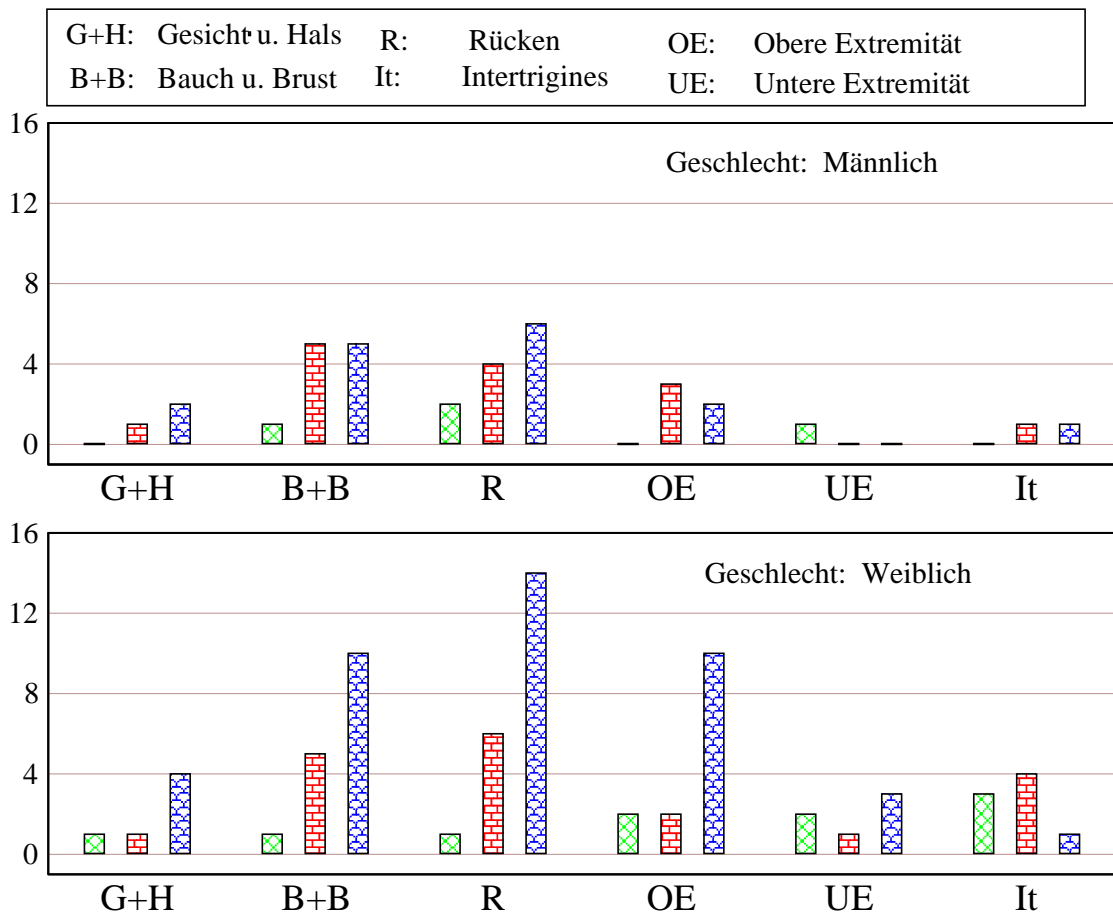


Abbildung 5: Gegenüberstellung der Probandenzahlen beider Geschlechter der jeweiligen Altersgruppen, die an den jeweiligen Körperregionen (siehe obere Legende) SK aufweisen.

Geschlechtern in der Altersgruppe III.

Dieser Sachverhalt ist auf eine weit höhere Zahl der weiblichen Patienten in dieser Altersgruppe zurückzuführen. Im Falle der männlichen Patienten deutet sich eine Häufung des Auftretens der SK im Bereich B+B sowie R an. Treten die SK bei jüngeren Patienten (Altersgruppe I) auf, so scheinen sie ebenfalls hauptsächlich in diesen beiden Körperbereichen auffindbar zu sein.

In der Altersgruppe III der weiblichen Patienten lässt sich dieser Sachverhalt aufgrund der relativ großen Probandenzahl deutlich erkennen, wobei der Bereich der OE

| Gr. | I | II | III | Σ | Anteile in % |
|----------|----|----|-----|----------|--------------|
| B+B | 2 | 10 | 15 | 27 | 24.8 |
| R | 3 | 10 | 20 | 33 | 30.3 |
| G+H | 1 | 2 | 6 | 9 | 8.3 |
| OE | 2 | 5 | 12 | 19 | 17.4 |
| UE | 3 | 1 | 3 | 7 | 6.4 |
| It | 3 | 5 | 6 | 14 | 12.8 |
| Σ | 14 | 33 | 62 | 109 | 100 |

Tabelle 9: Lokalisation von SK auf den jeweiligen Körperregionen für die drei Altersgruppen I, II und III. Man beachte: Die Werte geben die Anzahl von Probanden einer Gruppe an, bei denen in einer bestimmten Region SK gefunden wurden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Proband an mehreren der aufgeführten Regionen SK haben kann. Die letzte Spalte gibt die prozentualen Anteile der jeweiligen Regionen an.

| | II | | | | III | | | |
|----------|----|------|----|------|-----|-------|----|-------|
| | m | | w | | m | | w | |
| B+B | 5 | 0,36 | 5 | 0,26 | 5 | 0,313 | 10 | 0,238 |
| R | 4 | 0,29 | 6 | 0,31 | 6 | 0,375 | 14 | 0,333 |
| G+H | 1 | 0,07 | 1 | 0,05 | 2 | 0,125 | 4 | 0,095 |
| OE | 3 | 0,21 | 2 | 0,11 | 2 | 0,125 | 10 | 0,238 |
| UE | – | – | 1 | 0,05 | – | – | 3 | 0,071 |
| It | 1 | 0,07 | 4 | 0,21 | 1 | 0,06 | 1 | 0,024 |
| Σ | 14 | 1 | 19 | 1 | 16 | 1 | 46 | 1 |

Tabelle 10: Anzahl von Probanden mit SK auf den jeweiligen Körperregionen sowie die entsprechenden prozentualen Anteile innerhalb der Altersgruppen II und III getrennt nach dem Geschlecht (m: männlich w: weiblich).

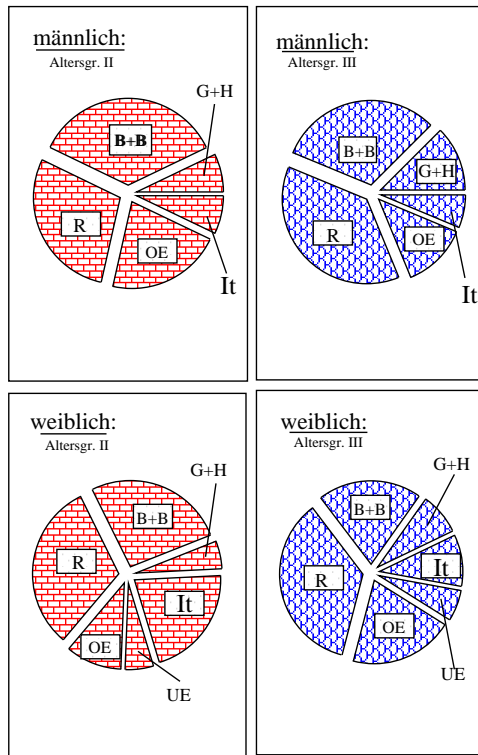


Abbildung 6: **Prozentuale Verteilung der Lokalisationen von SK.** Die oberen beiden Darstellungen zeigen die altersbedingten Veränderungen bei den männlichen Probanden, die unteren beiden Darstellungen die der weiblichen.

stärker vertreten ist. Tab. 10 und Abb. 5 geben einen Überblick über die Lokalisation der SK in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht.

Die prozentuale Verteilung der Lokalisationen innerhalb einer Altersgruppe eines Geschlechtes erlaubt einen Vergleich im Hinblick auf Alter und Geschlecht. Aufgrund der niedrigen Probandenzahlen ergibt sich jedoch kein aussagekräftiges Bild im Falle der Altersgruppe I. In Abb. 6 sind deshalb nur die Altersgruppen II und III für beide Geschlechter dargestellt.

Bei den männlichen Patienten sind etwa 65% der aufgetretenen SK auf den beiden Körperbereichen B+B und R vorzufinden, bei den weiblichen Patienten ist der Prozentsatz mit ca. 60 % unwesentlich geringer. Eine signifikant hervortretende Variation der Prozentsätze der betreffenden beiden Körperbereiche innerhalb der Altersgrup-

pen beider Geschlechter ist nicht erkennbar. Ohne alters - und geschlechtsabhängigen Trend liegen die Prozentsätze des Befalls der oberen Extremitäten zwischen 10 % und 20 %. Die Werte der Körperbereiche G+H, UE sowie It liegen unterhalb der 10 %-Marke. Eine auffallende Abweichung ergibt sich dabei für den Bereich It bei den Frauen der Altersgruppe II mit einem Prozentsatz von 20 %. Der prozentuale Befall des intertriginösen Bereiches ist bei den untersuchten weiblichen Patienten etwa doppelt so hoch wie bei den männlichen Vergleichsgruppen.

3.5 Symptomatik

In Zusammenhang mit dem Neuauftreten und Bestehen von SK können Symptome in Form von Juckreiz sowie Entzündungen auftreten. Von den 53 untersuchten Patienten mit SK klagten lediglich 3 Personen über Juckreiz im Bereich von SK. Bei 2 Patienten lag eine Entzündung einer oder mehrerer SK vor (vgl. Tab. 11).

| Probandenzahl | Probanden mit SK | Juckreiz | Entzündung |
|---------------|------------------|----------|------------|
| 102 | 53 | 3 | 2 |

Tabelle 11: Anzahl der Probanden mit SK und gleichzeitigem Auftreten von Juckreiz und Entzündung im Vergleich.

4 Diskussion

Entsprechend der Ergebnisse der statistischen Untersuchungen lassen sich im Wesentlichen drei Fragestellungen diskutieren:

1. Sind anhand der statistischen Untersuchung Hinweise auf altersbedingte Einflüsse bei der Ausbildung von SK zu erkennen?
2. Gibt es Körperbereiche, an denen SK bevorzugt anzutreffen sind?
3. Gibt es Hinweise für einen möglichen Einfluss vorliegender immunologischer Dysfunktionen auf ein vermehrtes Auftreten von SK?

4.1 Einfluss des Lebensalters auf die Ausbildung von seborrhoischen Keratosen

In Folgendem werden im Zusammenhang mit dem altersabhängigen Auftreten von SK anhand der in dieser Arbeit erhobenen Daten im Wesentlichen zwei Fragen diskutiert: Gibt es aufgrund der statistischen Analyse des vorliegenden Datenmaterials Hinweise auf

1. einen, durch ein Alterszeitintervall angebbaren Schwellenbereich, der als eine größte untere zeitliche Grenze für das Auftreten von SK zu verstehen ist und
2. eine zeitliche, altersabhängig Entwicklung der Keratosenzahl eines Probanden?

In der folgenden Diskussion werden die Bezeichnungen h_i für relative Häufigkeiten und \bar{n}_i für die mittlere Anzahl von Keratosenbildungen verwendet, wobei der Index i für die durch römische Zahlen gekennzeichneten Gruppen steht. Demgemäß bedeutet z. B. h_1 die relative Häufigkeit von Keratosenbildungen bei Probanden innerhalb der Altersgruppe I und $\bar{n}_2 < 10$, die über die Probanden mit Keratosenzahlen kleiner 10 gemittelten Keratosenanhäufungen in der Gruppe II.

4.1.1 Hinweise auf ein Schwellenalter für das Auftreten von seborrhoischen Keratosen

Aus rein statistischen Erwägungen wurden als Zeitbasis nahezu äquidistante Altersintervalle für die gewählten Altersgruppen festgelegt. Im Zusammenhang mit einem möglichen Schwellenalter, ab dem mit einer von Null verschiedenen Wahrscheinlichkeit mit dem Auftreten von SK zu rechnen ist, sind statistische Parameter der Altersgruppe I wesentlich. Das Konfidenzintervall in Abb. 1 (grau unterlegte Fläche) lässt sich in hypothetischer Weise interpretieren: Werden Untersuchungen vom Umfang dieser Arbeit unter gleichen Bedingungen beliebig oft wiederholt, so ist zu erwarten, dass Probanden der Altersgruppe I (30 - 49 -jährige) in 95 % der gemachten Untersuchungen SK mit einer relativen Häufigkeit zwischen 20 % und 55 % (vgl. Tab. 2) aufweisen. Dieser Sachverhalt weist daraufhin, dass mit einem Schwellenalter für die Ausbildung von SK zu rechnen ist, dass unterhalb der unteren Altersgrenze der Gruppe I von 30 Jahren liegt. Betrachtet man zudem die untersuchten Patienten der Gruppe I, die jünger als 40 Jahre sind, so hatten von den 14 Patienten 28 % SK. Von den 17 Patienten jünger als 30 Jahre hatte eine 28-jährige Person SK. Dies deutet auf eine zwar geringe, aber dennoch von Null verschiedene Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung von SK in diesem Altersabschnitt. Eine obere Grenze einer Wahrscheinlichkeitsaussage kann aus statistischen Überlegungen (siehe 3.2.1) jedoch nicht angegeben werden. Dennoch weisen die Daten insgesamt auf ein Schwellenalter bei einem Lebensalter von Anfang 30, das möglicherweise jedoch etwas tiefer liegen kann (vgl. 4.1.3).

Unterteilt man die Probanden der Gruppe I nach dem Geschlecht, so zeigt sich, dass 50 % der untersuchten weiblichen Patienten und 40 % der männlichen Patienten von SK befallen waren. Ein geschlechtsspezifischer Einfluss auf den obigen Schwellenwert lässt sich aus den Daten somit nicht ableiten.

4.1.2 Zeitliche Entwicklung der Bildung von seborrhoischen Keratosen

Betrachtet man die zeitliche Änderung der relativen Häufigkeiten h_i , die mittlere Anzahl von SK $\bar{n}_i < 10$ sowie das Verhältnis $q = n_i < 10/n_i > 10$ für die drei Altersgruppen ($i=1..3$), so lassen sich Rückschlüsse auf die zeitliche Entwicklung der SK ziehen. Im Zusammenhang mit diesen drei Größen und einem vermuteten Schwellenalter im Bereich um das 30. Lebensjahr wurden auf der Grundlage statistischer Analysemethoden Ergebnisse ermittelt, die nur schwer in Einklang mit einfachen Überlegungen in Bezug auf die zeitliche Entwicklung von SK zu bringen sind. Diesbezüglich sind folgende Ergebnisse bemerkenswert:

1. eine hohe relative Häufigkeit h_1 der Gruppe I im Vergleich zu den anderen Altersgruppen;
2. auffällig niedrige ($\bar{n}_i \leq 3$) mittlere Anzahl der SK von Probanden aller Altersgruppen mit $n < 10$;
3. hohe Anteile von Probanden mit SK $n \geq 10$ trotz des Sachverhaltes aus 2.

Im Folgenden werden die drei Größen (h_i , $\bar{n}_i < 10$, $q = n < 10/n \geq 10$) im Zusammenhang für die drei Gruppen diskutiert. Dabei wird im Besonderen auf die drei oben genannten Punkte Bezug genommen.

4.1.2.1 Zeitlicher Verlauf der relativen Häufigkeit h_i Der Verlauf der relativen Häufigkeiten h_i in Abb. 1 bestätigt die Alltagserfahrung von Dermatologen, dass SK vorwiegend bei älteren Personen auftreten. Die Abbildung legt einen weitgehend linearen Anstieg der relativen Häufigkeiten mit dem Lebensalter nahe. Extrapoliert man anhand des Fehlerbereichs in Abb. 1 eine lineare Anpassung an die Daten in niedrigere Altersbereiche, so erhält man entsprechend obiger Diskussion Schwellenalter, die im Altersbereich zwischen 20 Jahren und 30 Jahren zu vermuten sind. Welche Schlussfolgerungen lassen sich nun bezüglich der Wahrscheinlichkeit p - sie

gibt die Wahrscheinlichkeit an, bis zu einem bestimmten Alter SK auszubilden - ziehen? Um diese Frage näher zu untersuchen, wurden die empirischen Werte (Abb. 1) mit hypothetischen Wahrscheinlichkeitsverteilungen verglichen (Abb. 7). Darstellung I zeigt die normierten Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen $d(t)$ für einen zeitunabhängigen (Kurven a und a') sowie einen linearen Verlauf (Kurven b und b'). Hierbei wird zugrunde gelegt, dass ein Proband, sollte er das 100. Lebensjahr erreichen, mit Sicherheit ($p = 1$) SK ausbildet. Im Falle eines Probanden mit dem Lebensalter t berechnet sich nun die Wahrscheinlichkeit $p(t)$, dass er abhängig vom gewählten Schwellenalter t_0 SK ausgebildet hat, aus der Fläche unter der $d(t)$ -Kurve. Die entsprechenden Wahrscheinlichkeitsfunktionen $p(t) = \int_s^t d(t') dt'$ sind in Darstellung II gezeigt. Als unteres Schwellenalter wurde gemäß der Ergebnisse aus 3.1.1 $t_0 = 20a$ (gestrichelte Kurven) bzw. $t_0 = 30a$ (durchgezogene Kurven) gewählt. Die kontinuierliche Funktion $p(t)$ gibt somit für das Alter t unter Vorgabe der jeweiligen Modelle die Wahrscheinlichkeit an, erstmals SK auszubilden.

Aus Abb. 7 wird deutlich, dass ein Modell, bei dem die Wahrscheinlichkeit der Bildung von SK mit dem Alter zunimmt (Kurven b bzw. b'), die Daten nicht zufriedenstellend beschreibt. Ein vom Lebensalter unabhängiges Modell approximiert dagegen die Daten weit besser, insbesondere, wenn ein niedrigeres Schwellenalter (Kurve a') zugrunde gelegt wird. Man beachte, dass das altersunabhängige Modell nur einen frei wählbaren Parameter - das Schwellenalter t_0 - besitzt und somit auch aus rein statistischen Überlegungen einem linearen Modell (2 Parameter t_0 und Steigung der Geraden) vorzuziehen ist.

Dass die einfachen Modellvorstellungen in Darstellung I der Abb. 7 keine eindeutigen Rückschlüsse auf die tatsächliche Wahrscheinlichkeitsverteilung erlauben, lässt sich anhand der Darstellung III bzw. IV demonstrieren. Die in Darstellung III gezeigte und den Kurven der Darstellung I völlig entgegengesetzt verlaufende exponentielle Abklingfunktion beinhaltet aufgrund von drei frei wählbaren Parameter eine höhere Flexibilität. Somit lassen sich die Daten - wie in Darstellung IV gezeigt - vor allem im Anfangsbereich des Kurvenverlaufs besser anpassen. Die Verwendung eines derartigen Modells ist aus statistischen Erwägungen in Anbetracht des Informationsgehaltes

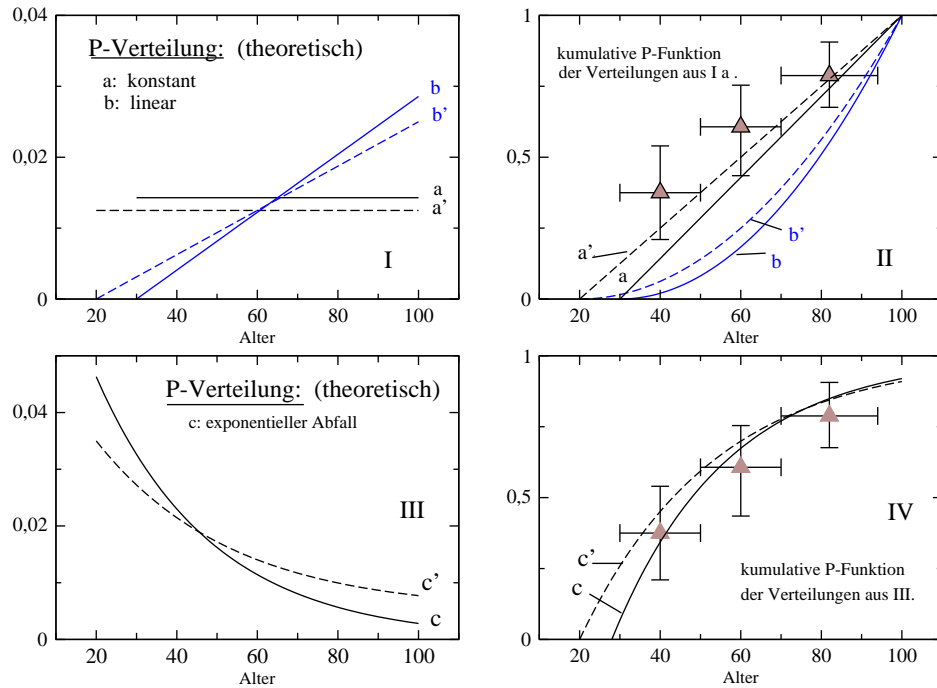


Abbildung 7: Vergleich der empirischen Häufigkeiten mit Wahrscheinlichkeitsmodellen. Die linken Darstellungen (I und III) zeigen die theoretischen Wahrscheinlichkeitsmodelle: (a) konstanter Verlauf, d.h. die Ausbildung von SK ist für jedes Alter gleich wahrscheinlich, (b) linearer Anstieg der Wahrscheinlichkeit mit dem Alter und (c) exponentieller Abfall der Wahrscheinlichkeit mit dem Alter. Die Verteilungen von a' und b' (gestrichelte Verläufe) gehen von einem niedrigerem Schwellenalter aus (siehe Text). Die beiden rechten Darstellungen (II und IV) zeigen die entsprechenden Wahrscheinlichkeitsfunktionen im Vergleich zu den empirischen Daten.

der Daten und aus medizinischen Gründen nicht sinnvoll.

Im weiteren Verlauf der Diskussion wird deshalb ein Modell angenommen, das von einer altersunabhängigen Wahrscheinlichkeit für die erstmalige Ausbildung einer SK ab einem bestimmten Schwellenalter t_0 ausgeht.

4.1.2.2 Zeitlicher Verlauf der mittleren Zahl von SK $\bar{n}_i < 10$ In Tab. 3 fallen die niedrigen, über alle Probanden einer Gruppe ermittelten Mittelwerte der Anzahl von SK in allen drei Altersgruppen auf. Die oberen Grenzen der auf einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % basierenden Vertrauensintervalle liegen signifikant

unter dem Wert 5 [K./Prob.]. Dieses Ergebnis ist in Anbetracht der in Abb. 2 angegebenen Verhältnisse $q = n_i < 10/n_i \geq 10$ bemerkenswert. Der Wert $\bar{n}_1 < 10$ von 1.6 [K./Prob.] ist unter Berücksichtigung von $q = 4$ verständlich. In dieser Gruppe dominieren somit Probanden der Kategorie $n \leq 10$.⁵ Betrachtet man dagegen die niedrigen Werte $\bar{n}_2 = 1.3$ [K./Prob.] und $\bar{n}_3 = 3.1$ angesichts von q - Werten für die Gruppen II und III im Bereich von 1 ($q_2 = 0.8$ bzw. $q_3 = 0.9$) - in beiden Gruppen sind somit die Probanden der jeweiligen Kategorien $n < 10$ und $n \geq 10$ von gleicher Größenordnung -, so erwartet man Mittelwerte von mindestens 5 [K./Prob.].

Wie lassen sich diese auf den ersten Blick widersprüchlichen Ergebnisse erklären? Um diesem Sachverhalt gerecht zu werden, müssen Patienten, die erstmals eine seborrhoische Keratose ausgebildet haben, mit einer gewissen Zuwachsrate weitere SK bekommen. Mit anderen Worten: Wenn man entsprechend obiger Überlegungen annimmt, dass die erstmalige Ausbildung einer SK altersunabhängig ist, so besteht dennoch für einen Patienten, der erstmals eine seborrhoische Keratose gebildet hat, eine zeitabhängige Zunahme der Bildungswahrscheinlichkeit von SK. Dies lässt sich anhand theoretischer Wahrscheinlichkeitsüberlegungen überprüfen.

In der folgenden Simulation wird eine große Zahl von Probanden zwischen 20 Jahren und 90 Jahren angenommen, wobei für einen Proband jedes mögliche Lebensalter τ - in dem er die erste seborrhoische Keratose ausbildet - gleich wahrscheinlich ist. Hat ein Proband eine seborrhoische Keratose ausgebildet, so beginnt ein in der Natur in vielfältiger Weise ablaufender Wachstumsprozess. Im Verlauf dieses Prozesses ist die Wachstumsrate $\Delta n(t) \approx n(t) \cdot \Delta t$ einer bestimmten biologischen Einheit (z.B. Bakterien, Zellen etc.) proportional zu den zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Einheiten. Angewandt auf die Anhäufung von SK auf der Körperoberfläche der Probanden lässt sich der Wachstumsprozess somit durch $n(t) = n_0 \cdot e^{k(t-\tau)}$ mit $t \geq \tau$ und $n(\tau) = n_0 = 1$ beschreiben. In der linken Darstellung von Abb. 8 sind die Wachstumskurven für verschiedene Steigerungsraten k für $\tau = 30a$ eingezeichnet. So würde beispielsweise ein Proband unter der Annahme $k = 0.1$ nach 22 Jahren, also im Al-

⁵Drei der Probanden mit $n > 10$ hatten ein Alter im Bereich der oberen Altersgrenze, d.h. würde man die gewählte Grenze etwas nach unten verschieben, würde ein weit höherer q - Wert entstehen.

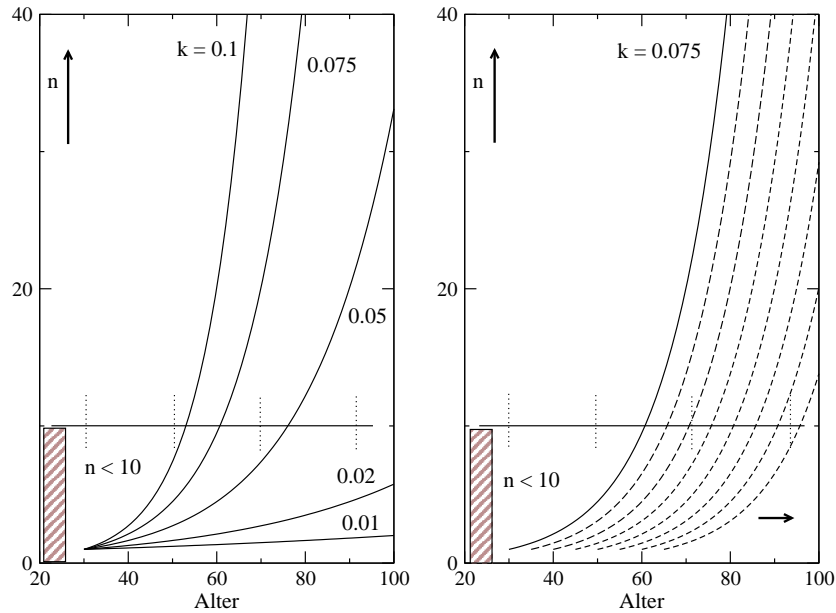


Abbildung 8: **Kurvenverläufe exponentieller Wachstumsprozesse. Linke Darstellung: Kurven für unterschiedliche Wachstumskoeffizienten k (siehe Text). Rechte Darstellung: Zeitlich verschobene Kurvenverläufe für $k = 0.075$. Die Schnittpunkte der gezeigten Kurven mit der horizontalen Linie bei $n = 10$ markiert das Alter, bei dem ein Proband gerade 10 SK gebildet hat.**

ter von 52 Jahren, die eingezeichnete Marke $n = 10$ überschreiten. Entsprechend geschieht dies für $k = 0.075$ erst nach 30 Jahren. Da aber vorausgesetzt wird, dass die erstmalige Ausbildung von SK altersunabhängig ist, müssen für alle möglichen Lebensalter der Probanden entsprechende Kurven berücksichtigt werden. Zur Veranschaulichung sind in der rechten Darstellung von Abb. 8 deshalb für $k = 0.075$ weitere zeitlich verschobene Kurvenverläufe gezeichnet. Zieht man nun in einer simulierten Zufallsstichprobe aus einem sehr großen, hypothetischen Probandenpool beliebig viele Probanden und ordnet sie den drei Altersgruppen I, II bzw III zu, so lässt sich ein Erwartungswert der Größe $\bar{n}_i < 10$ für die Gruppen berechnen.

Natürlich ist zu beachten, dass ein für alle Personen zugrunde gelegter Kurvenverlauf, d.h. ein festlegbarer Parameter k , keine realistische Beschreibung der zeitlichen Entwicklung von SK ermöglicht. Dies lässt sich sofort anhand von Abb. 8 zeigen: Bei Kurven für $k > 0.1$ sollten in der Altersgruppe I keine Probanden mit $n > 10$ auftre-

ten. Dies steht im Widerspruch zu dem beobachteten Wert $q = 4$. Realistischer sind somit individuelle Wachstumsverläufe, die in einer bestimmten Bandbreite für die k -Werte liegen. Es lassen sich demgemäß k -Werte mit $k < 0.06$ ausschließen, da dann die Altersgruppe II keine Probanden $n > 10$ aufweisen könnte. In Tab. 12 sind die zu erwartenden Mittelwerte für die drei Altersgruppen nach den in Abb. 7 zugrunde gelegten Wachstumsmodellen mit den tatsächlich beobachteten Werten angegeben. Die außergewöhnlich gute Übereinstimmung der beiden Werte der Altersgruppe I ist rein zufällig und darf nicht als Nachweis für die Gültigkeit der angenommenen Modellparameter missverstanden werden. Dennoch können die größenmäßigen Übereinstimmungen der Wertepaare der einzelnen Gruppen als eine mögliche Erklärung für die Tatsache betrachtet werden, dass die beobachteten Mittelwerte in allen Gruppen deutlich unter 5 liegen. Die Annahmen eines Schwellenalters, einer altersunabhängigen Wahrscheinlichkeit der erstmaligen Ausbildung einer SK und des anschließenden exponentiellen Wachstums der Anzahl von SK können die beiden ersten eingangs hervorgehobenen Ergebnisse erklären. Es stellt sich nun die Frage, inwieweit diese Annahmen konsistent mit den beobachteten Verhältniswerten q für die drei Gruppen I, II und III sind.

| Gruppe | Theorie: $k=0.075$; $s=30a$ | Beob. Werte |
|--------|------------------------------|-------------|
| I | 1.52 | 1.57 |
| II | 3.02 | 1.33 |
| III | 3.79 | 3.09 |

Tabelle 12: Vergleich der nach dem exponentiellen Wachstumsmodell ($k = 0.075$, Schwellenalter $s = 30 a$) berechneten theoretischen mittleren Anzahl von SK mit den beobachteten Werten für die drei Altersgruppen.

4.1.2.3 Die Verhältniszahl $q = n \leq 10/n > 10$ Die in dieser Untersuchung ermittelten Verhältniszahlen liegen für die Altersgruppen II und III in der Größenordnung 1 ($q = 0.9$ für Gruppe II und $q = 0.8$ für Gruppe III). In Anbetracht der Probandenzahlen sind die exakten Angaben der Verhältniswerte nicht aussagekräftig. Die beobachteten Werte legen aber nahe, dass in den einzelnen Gruppen die Zahl der Patienten mit Keratosenzahlen $n \leq 10$ größenordnungsmäßig der Zahl der Patienten

mit $n > 10$ gleich kommt. Es stellt sich nun die Frage, ob dieser Sachverhalt mit den obigen theoretischen Vorstellungen im Einklang steht. Auch hierzu lassen sich einfache Wahrscheinlichkeitsüberlegungen anstellen.

Legt man eine mittlere Zeitdauer Δt_{10} für die Ausbildung von 10 SK nach dem erstmaligen Auftreten um das 30. Lebensjahr zugrunde und nimmt ein Schwellenalter τ von ebenfalls 30 Jahren an, so lässt sich die Wahrscheinlichkeit $p(n > 10)$ berechnen, mit der ein zufällig aus einer der Altersgruppen ausgewählter Proband mehr als 10 SK ausgebildet hat. Wir betrachten zuerst die Altersgruppe II. Da $\Delta t_{10} = 30a$ und $\tau = 30a$ vorausgesetzt wird, kann ein Proband erst ab dem 60. Lebensalter eine Keratosenzahl $n > 10$ besitzen. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein zufällig ausgewählter 60-jähriger Proband tatsächlich diese Grenze überschritten hat, berechnet sich zu $\frac{1}{20} \cdot \frac{1}{31}$. Der erste Faktor $1/20$ ist die vom Alter unabhängige Wahrscheinlichkeit, einen 60-Jährigen in der Gruppe II (20 verschiedene Lebensalter möglich) auszuwählen, wobei die angenommene Altersverteilung innerhalb der Gruppe gleich verteilt sei; der zweite Faktor gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass dieser Proband schon mit 30 Jahren eine SK bekommen hat. Da beide Ereignisse statistisch unabhängig voneinander sind, berechnet sich die Gesamtwahrscheinlichkeit durch Produktbildung der Einzelwahrscheinlichkeiten. Analoge Überlegungen treffen nun auch auf alle Probanden der Altersgruppe II zu, die älter als 60 Jahre sind, d.h es müssen entsprechende Summanden für die 61 - 70-Jährigen gebildet werden. Es entsteht somit der Ausdruck:⁶

$$p_2(n > 10) = \frac{1}{20} \cdot \frac{1}{31} + \frac{1}{20} \cdot \frac{2}{32} + \dots + \frac{1}{20} \cdot \frac{10}{40} = \frac{1}{20} \cdot \sum_{i=1}^{10} \frac{i}{30+i} \quad (2)$$

Betrachten wir nun unter gleichen Voraussetzungen die Altersgruppe III. Als Beispiel dient ein 71-jähriger Proband. Hat dieser im Zeitraum zwischen dem 30. - und 41. Lebensjahr die erste SK ausgebildet, so überschreitet bzw. erreicht er als 71-Jähriger

⁶Nur wenn der Proband als 30-Jähriger erstmals eine seborrhoische Keratose ausgebildet hat, kann er als 60-jähriger an die Grenze $n = 10$ gekommen sein. Wenn das erstmalige Auftreten einer SK aber altersunabhängig ist, so ist die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Zeitraums von 31 Jahren im ersten Jahr eine SK zu bekommen, $\frac{1}{31}$.

die Grenze $n \geq 10$. Die Wahrscheinlichkeit hierfür beträgt $\frac{10}{40}$. Für die Gruppe III entsteht somit analog zu Gleichung 4.1 der Ausdruck:

$$p_3(n \geq 10) = \frac{1}{20} \cdot \frac{10}{40} + \frac{1}{20} \cdot \frac{11}{41} + \dots + \frac{1}{20} \cdot \frac{30}{60} = \frac{1}{20} \cdot \sum_{i=1}^{20} \frac{20+i}{50+i} \quad (3)$$

Die Wahrscheinlichkeiten $p_j(n \leq 10)$ ergeben sich folgerichtig zu $p_j(n \leq 10) = 1 - p_j(n > 10)$. In Tab. 13 sind die aufgrund von theoretischen Wahrscheinlichkeitsüberlegungen berechneten Werte für die Gruppen II und III zusammengetragen wobei zwei Schwellenalter $\tau = 20a$ bzw $\tau = 30a$ angenommen wurden. Die Werte geben die Wahrscheinlichkeit an, dass ein zufällig aus der Grundpopulation ausgewählter Proband mit einem der jeweiligen Gruppen zugehörigen Lebensalter mehr als 10 SK ausgebildet hat.

| Gruppe | $\tau = 20a$ | $\tau = 30a$ |
|--------|--------------|--------------|
| II | 0.24 | 0.075 |
| III | 0.49 | 0.41 |

Tabelle 13: Wahrscheinlichkeiten, dass ein Proband aus der Gruppe II bzw. III mehr als 10 SK gebildet hat. Zugrunde gelegt wurden dabei die beiden Schwellenalter 20 a und 30 a.

Beim Vergleich der Tabellenwerte mit den Ergebnissen aus Kap. 3.2 ist zu beachten, dass die theoretischen Werte für $p(n \leq 10)$ Erwartungswerte darstellen, die für sehr große Probandenzahlen gelten. Da für beide Gruppen der Anteil der Probanden mit wenigen SK größenordnungsmäßig dem Anteil mit Keratosenzahlen $n > 10$ entspricht, sollten die Werte im Bereich von 0.5 liegen. Für $\tau = 30a$ ergibt sich für die Altersgruppe II die Prognose, dass nur 7,5 % der untersuchten Patienten eine Keratosenzahl $n > 10$ besitzen. Bei einem Schwellenalter von 20 Jahren liegt die Prognose jedoch schon bei 24 % und der q-Wert bei 3.1. Im Rahmen der statistischen Aussagekraft der vergleichsweise niedrigen Probandenzahlen der jeweiligen Gruppen ist dieser Wert akzeptabel. Im Falle der Altersgruppe III ergeben sich Wahrscheinlichkeiten in der Nähe von 50%, d.h. etwa die Hälfte der untersuchten Patienten sollte Keratosenzahlen über 10 besitzen. Dieses Ergebnis $q_{theor.} \approx 1$ stimmt mit der

Beobachtung $q_{beob.} \approx 0.8$ überraschend gut überein.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die obigen Annahmen, dass a) das erstmalige Auftreten von SK unabhängig vom Lebensalter ist - sofern ein gewisses Schwellenalter überschritten wird - und b) dass danach die Zahl der SK nach einem für einen Probanden individuellen exponentiellen Wachstumsgesetz zunimmt, mit den vordergründig widersprüchlichen Ergebnissen, welche zu Beginn des Unterkapitels in drei Punkten formuliert wurden, im Einklang stehen.

4.1.3 Vergleich mit Literaturangaben

Die aufgrund der Alltagserfahrung dermatologischer Untersuchungen angegebene Altersbereiche für das erstmalige Auftreten von SK variieren in der Literatur sowohl in der angegebenen Genauigkeit als auch im Hinblick auf die Altersangabe erheblich. So findet man nicht immer übereinstimmende Zeitangaben für das Einsetzen der Bildung von SK wie: "zweite Lebenshälfte" oder "Patienten mittleren Alters" [26, 27, 28], 3. - 5. Dekade [2], 4. und 5. Dekade [29] sowie erst ab der 5. Dekade [14] (siehe Abb. 9). Diese Angaben basieren jedoch nicht auf Untersuchungen an Probanden. Im Gegensatz zu diesen Angaben ergibt sich aus der statistischen Analyse des Patientenguts ein niedrigerer Schwellenwert. Es ist sogar - wenn auch mit geringer Wahrscheinlichkeit - eine Ausbildung von SK bei Probanden möglich, die das 30. Lebensjahr noch nicht erreicht haben. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass Xeroderma pigmentosum Patienten sogar auf sonnenexponierten Hautregionen noch vor dem 4. Lebensjahr SK entwickeln können [30]. Das in Abb. 9 angegebene Altersintervall zwischen 25 Jahren und 40 Jahren gibt an, ab welchem Altersabschnitt mit einer signifikant von Null verschiedenen Wahrscheinlichkeit mit dem erstmaligen Auftreten von SK zu rechnen ist. Es entspricht weitgehend den Angaben von Korting und Denk [6].

Vergleicht man die altersbedingte Kinetik der SK dieser Arbeit mit Studien aus Großbritannien, Australien und Südkorea (siehe Abb.10), so fällt ein deutlich moderaterer Anstieg der Häufigkeiten von SK mit dem Alter in den europäischen Untersuchungen

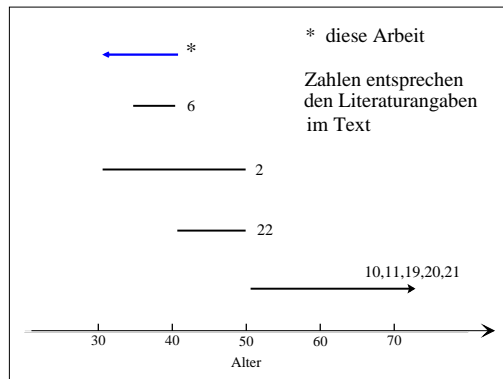


Abbildung 9: Vergleich der Daten mit der Literatur

auf. In der britischen Studie hatten von den unter 40-Jährigen 8.3 % der männlichen und 16.7 % der weiblichen Probanden SK. Bei den über 70-Jährigen ergaben sich Werte von 82.1 % (Männer) und 61.5 % (Frauen) [31]. Im Rahmen der statistischen Aussagekraft der Daten sind diese Werte konsistent mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Betrachtet man die Altersgruppe der 30 - 40-Jährigen (vgl. Tab. 1), so ergibt sich ein Wert von 14.8 % für beide Geschlechter. Die Häufigkeiten von SK bei Probanden der Altersgruppe III (70 -95-Jährige) lagen bei 78 %.

Die in Abb. 10 mit aufgenommenen Ergebnisse einer australischen und einer südkoreanischen Studie [32, 33] belegen eine signifikant höhere Prävalenz. Nahezu alle Probanden älter als 50 Jahre hatten in beiden Untersuchungen mindestens eine Läsion. Diese erhöhten Häufigkeiten von SK deuten somit auf eine zusätzliche umweltabhängige Ursache hin. Ein weithin diskutierter Einflussfaktor ist die UV-Exposition (siehe 4.2). Von großer Bedeutung ist ein möglicher Zusammenhang zwischen der Ausbildung von vielen SK und dem Auftreten von aktinischen Keratosen (AK). Eine japanische Studie ergab, dass SK ein Risikofaktor für AK sein können [34]. Probanden dieser Untersuchung mit schwerem Sonnenbrand hatten eine signifikant höhere Prävalenz für AK. Seit den frühen Untersuchungen von Freudenthal [35] ist geklärt, dass SK nicht maligne entarten. Nimmt man die langzeitliche UV-Exposition als eine bedeutsame Einflussgröße auf die Bildung von sowohl SK als auch AK an, so könnte aber die altersbedingte Zunahme der Bildung von SK das ansteigende Risiko für

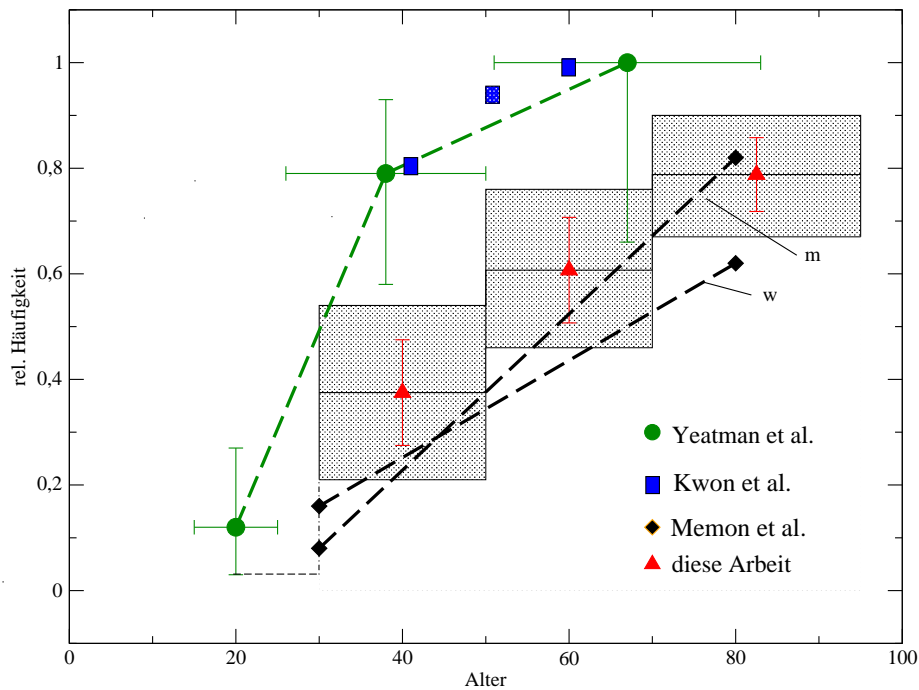


Abbildung 10: Altersabhängiger Anstieg der relativen Häufigkeiten von SK im Vergleich mit Daten aus einer koreanischen Studie (Kwon et al.), einer britischen Studie unterteilt in männliche (m) und weibliche Probanden (w) (Memon et al.) und einer australischen Studie (Yeatman et al.).

die Entstehung von AK anzeigen. In einer großen amerikanischen Studie wurde der Einfluss der UV-Strahlung auf die Haut untersucht [36]. Der altersbedingte Anstieg der Häufigkeiten von AK nimmt einen mit Abb. 10 vergleichbaren Verlauf, wobei die Steigung der gezeigten Kurven stark von der UV-Exposition und vom Geschlecht abhängt. Aktinische Keratose ließen sich in dieser Studie auch mit der Augenfarbe assoziieren. Männliche Probanden mit weißer Hautfarbe und blauen Augen zeigten deutlich erhöhte Prävalenzen. In analoger Weise könnten die unterschiedlichen Hauttypen und/oder die langzeitliche UV-Belastung die Ursache für die Unterschiede in den Verläufen von Abb. 10 sein.

4.2 Lokalisation der seborrhoischen Keratosen

Um einen quantitativen Vergleich in Bezug auf die Lokalisation der SK auf der Haut der Probanden zu ermöglichen, wurden 6 Körperregionen ausgewählt (vgl. Abb. 2.6 und 2.7). Hierzu gehören: a) Die Brust - und Bauchbereiche (B+B), der Rücken (R), die unteren Extremitäten (UE) - es handelt sich dabei um die flächenmäßig größten Hautregionen, die nur teilweise einer UV-Belastung ausgesetzt sind -, b) die beiden sonnenexponierten Bereiche der oberen Extremitäten (OE) sowie des Gesichtes und Halses (G+H) und c) die in geschlechtsspezifischer Hinsicht interessante Region der Intertrigines (It).

Über 50% der SK befinden sich auf den großflächigen Körperbereichen von B+B (24,8 %) und R (30,3 %). In einer früheren Untersuchung von Gunther [37] befanden sich bei 170 Probanden 75 % der SK in den Bereichen R und B+B. Regionen mit beträchtlichen Anhäufungen von SK sind darüber hinaus die OE (17,4 %) sowie die It (12,8 %). An anderen Körperbereichen sitzen weniger als 10 % der SK. Literaturangaben über eine angebliche Häufung der SK im Bereich der vorderen und hinteren Schweißrinne ließen sich in vorliegender Untersuchung im Gegensatz zu Beobachtungen von Korting und Denk [6] und Greither und Tritsch [39], nicht verifizieren.

4.2.1 Einfluss der Sonnenexposition auf die Lokalisation

Von besonderem Interesse im Zusammenhang mit der Untersuchung zur Lokalisation von SK sind Hautregionen mit höherer Sonnenexposition. Alle SK des Bereiches G+H befanden sich ausschließlich im Gesicht und alle SK des Bereiches OE waren auf den Handrücken und der Oberseite der Unterarme verteilt. Unter Verwendung der Zahlen für die geschätzte prozentuale Gesamtkörperoberfläche (im Folgenden mit GKO bezeichnet) [38] können die jeweiligen prozentualen Anteile an SK auf die Körperfläche der betroffenen Region bezogen werden. Die flächenmäßig kleinen sonnenexponierten Regionen des Gesichtes (3 % der GKO) sowie der Arme (Handrücken und Oberseite der Unterarme zusammen 6.5 % der GKO) ergeben Werte von 2.69 bzw. 2.78. Im Unterschied hierzu liegen die Werte der großflächigen, partiell expo-

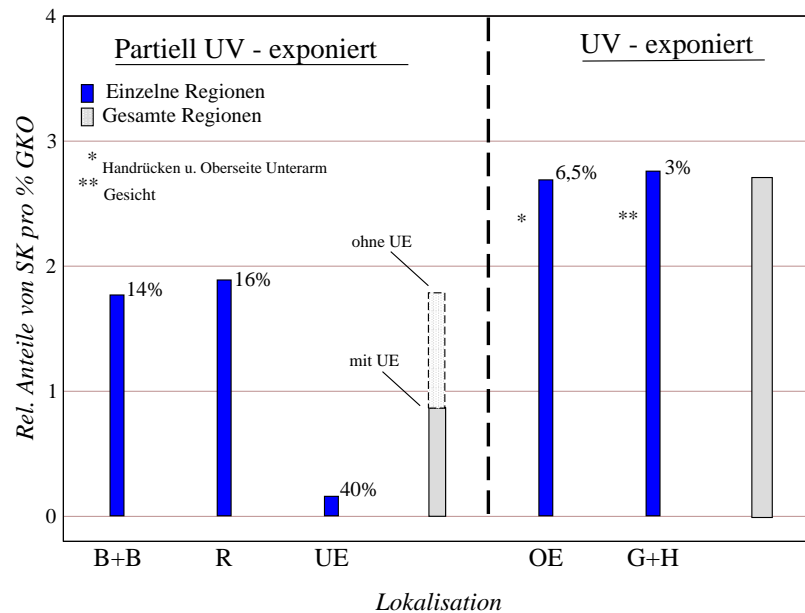


Abbildung 11: Vergleich von partiell UV-exponierten und UV-exponierten Körperregionen. Die Säulenhöhen geben die relativen Anteile von SK bezogen auf die prozentualen Flächenanteile der jeweiligen Körperregionen (grüne Säulen) an der GKO (Prozentangaben am rechten oberen Rand der Säulen). Anhand der grauen Säulen können die gesamten partiell exponierten Regionen mit den gesamten exponierten Regionen verglichen werden. Für die Region OE wurden nur die Flächen der Rückhand und der Oberseite des Vorderarms für die Region G+H die des Gesichtes verwendet (siehe Text).

nierten Regionen B+B (14 % der GKO) und R (16 % der GKO) mit 1.77 bzw. 1.89 deutlich niedriger. Besonders auffällig ist der sehr niedrige Wert von 0.16 für die UE, die mit 40 % der GKO flächenmäßig größte Körperregion. Abb. 11 ermöglicht einen Vergleich der flächenbezogenen Anteile von SK zwischen partiell UV-exponierten und UV-exponierten Regionen. Hieraus lässt sich ein signifikanter Einfluss der UV-Belastung auf die Ausbildung von SK ableiten.

Es zeigt sich, dass die gesamten UV-belasteten Körperbereiche um etwa einen Faktor 3 - wenn der Beitrag von UE miteinbezogen wird - bzw. einen Faktor 1.5 (ohne UE) höhere Werte aufweisen als die nur teilweise UV-belasteten Bereiche (vgl. graue Säulen in Abb. 11). Einen anschaulichen Vergleich dieser Werte mit den unter 4.1.3 berücksichtigten australischen und koreanischen Studien ermöglicht Abb. 12. Die aus

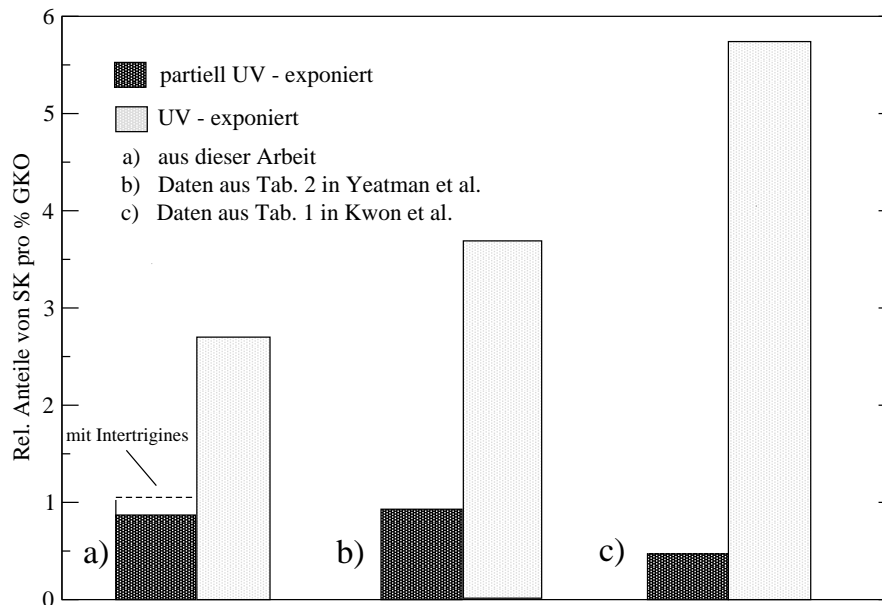


Abbildung 12: Vergleich von partiell UV-exponierten und UV-exponierten Körperregionen mit Literaturangaben. Zum Vergleich wurden die Daten aus Tab. 1 in Kwon et al. und Tab. 2 in Yeatman et al. in relative Anteile pro % GKO umgewandelt. Zu beachten: Da Verhältnisse von relativen Anteilen vorliegen, sind die Summen der gezeigten Säulenflächen aus exponierten und teilweise exponierten Regionen der jeweiligen Studien nicht gleich groß.

Tab. 2 in [32] bzw. Tab. 1 in [33] entnommenen relativen Häufigkeiten wurden für die jeweiligen Körperregionen entsprechend der Flächenanteile abgeschätzt. Während sich die Werte der australischen Studie um einen Faktor 4 unterscheiden, ergibt sich für die koreanische Studie ein bemerkenswert hoher Faktor von über 11. Dieser hohe Wert ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass sich nur 31.6% der SK auf dem Brust-, Bauch- und Rückenbereich befanden, während 32.8% der SK auf dem Gesicht auftraten. Insgesamt kann man anhand der vorliegenden Arbeit bestätigen, dass die Sonnenexposition ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung von SK ist und eine mögliche Ursache für die Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Bildung von SK in den jeweiligen Vergleichsstudien darstellt .

4.2.2 Geschlechtsabhängige Aspekte zur Lokalisation

Teilt man die Daten nach Alter und Geschlecht auf, so gibt es - mit Ausnahme der Intertrigines - keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden der Altersgruppe II und III (vgl. Tab. 2.10 und Abb. 2.6). Im Falle jüngerer Probanden reicht die Anzahl der gebildeten SK nicht aus, um quantitative Aussagen machen zu können.

Beim Vergleich zwischen den Geschlechtern muss ein altersbedingter Auswahleffekt in der Gruppe III aufgrund der höheren Lebenserwartung der Frauen mitberücksichtigt werden. Die prozentuale Verteilung pro Gruppe und Geschlecht in Abb 2.7 ist hiervon jedoch unbeeinflusst. Eine auffallende Abweichung beim Vergleich der Geschlechter ergibt sich im Falle der Intertrigines. Mit einem vergleichsweise geringen Flächenanteil liegt der gefundene Prozentsatz von 12,8 % bei einem hohen Wert. Dies entspricht Angaben von Korting und Denk [6]. Von 30 SK bei den männlichen Probanden befanden sich 2, d.h. 6,6 % in dieser Region. Im Falle der weiblichen Probanden ergab sich bei 65 SK ein Wert von 13,8 %. Der geschlechtsspezifische Unterschied in den Werten könnte durch den anatomisch bedingten zusätzlichen intertriginösen Hautbereich der Mammae entstehen. Schätzt man die Fläche des It mit etwa 2 % der GKO ab, so ergibt sich ein flächenbezogener relativer Anteil von 6.4 pro % GKO. Dieser Wert (vgl. Werte in Abb. 11) deutet darauf hin, dass die feuchten und weniger belüfteten Hautbereiche ein spezielles Milieu für die Bildung von SK darstellen können. Um diesen Zusammenhang zu verifizieren, bedarf es aber einer Studie mit weit größerem Patientengut.

4.3 Einfluss der Immunsuppression

Von 76 Probanden erfüllten 28 mindestens eines der in Kap. 3.3 aufgeführten Kriterien für eine anzunehmende immunologische Dysfunktion, die möglicherweise die Bildung von SK auf der Grundlage viraler Ursachen begünstigt. Zur Diskussion steht vor allem die Infektion in SK durch das human papillomavirus (HPV). In einer Untersuchung wurde (HPV) DNA bei 24 von 57 SK des Genitalbereiches nachgewiesen

[40]. Zhao et al. [41] fanden im Elektronenmikroskop 4 von 89 SK.

Um eine statistische Abhängigkeit zwischen Probanden mit SK und Probanden, die gemäß der Bezeichnungen in Kap. 3.3 das Merkmal I (Immunsuppression liegt vor) zugewiesen werden kann, nachzuweisen, wurde ein Vierfeldertest durchgeführt. Der Anteil der 17 Probanden, die sowohl dieses Merkmal besitzen als auch SK ausgebildet haben, beträgt 61 %. Zum Vergleich: der Anteil der Probanden mit SK aber ohne das Merkmal I beläuft sich auf 37.5 %. Die Unabhängigkeit beider Merkmale lässt sich auf dem 1 % Signifikanzniveau bestätigen, wobei der Unterschied der angegebenen Prozentsätze aufgrund der Probandenzahl auf dem 5 % Niveau mit einer geringen statistischen Power von 70 % gerade signifikant ist. Bei konservativer Beurteilung lässt sich keine Auswirkung der Immunsuppression auf die Bildung von SK anhand der analysierten Daten finden. Dennoch lassen sich unter Vorgabe von $\alpha = 0.05$ zumindest Hinweise auf eine mögliche Abhängigkeit erkennen.

5 Zusammenfassung

Im Zentrum der vorliegenden Arbeit stand die Frage nach der Häufigkeit und Verteilung von SK in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Zusätzlich sollte der Frage nachgegangen werden, inwieweit eine vorliegende immunologische Dysfunktion mit dem gehäuften Auftreten von SK assoziiert ist. Hierzu wurden 102 Patienten im Alter zwischen 10 bis 99 (männlich zu weiblich etwa 50 : 50) untersucht. Die erhobenen Daten wurden einer eingehenden statistischen Analyse unterzogen. Die relative Häufigkeit der SK unter den untersuchten Probanden stieg signifikant von 37.5 % bei den 30 - 50-Jährigen (Gruppe I) über 60 % bei den 50 - 70-Jährigen (Gruppe II) bis auf 79 % bei den über 70-Jährigen (Gruppe III) an. Hinsichtlich eines möglichen Schwellenalters, ab dem mit einer merklichen Wahrscheinlichkeit der Bildung von SK zu rechnen ist, kommt der Altersgruppe I eine besondere Bedeutung zu. Das 95 %-Vertrauensintervall lag für die relativen Häufigkeiten zwischen 20 % und 55 %. Die Tatsache, dass bei den unter 30-Jährigen lediglich ein Proband von 17 untersuchten SK aufwies, deutet auf ein Schwellenalter im Bereich der unteren Grenze der Gruppe I.

Durch theoretische Wahrscheinlichkeitsüberlegungen ließ sich zeigen, dass der näherungsweise lineare Anstieg der relativen Häufigkeiten der Annahme einer mit dem Alter zunehmenden Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung von seborrhoischen Keratosen widerspricht. Vielmehr ist das Modell einer altersunabhängigen Bildungswahrscheinlichkeit bei einem Schwellenalter zwischen 20 und 30 Jahren sehr gut mit den Daten in Einklang zu bringen. Demgemäß steigt zwangsläufig die Chance eines Probanden SK mit zunehmenden Lebensalter zu bekommen, was der dermatologischen Alltagserfahrung entspricht. Dennoch muss beachtet werden, dass beispielsweise ein 70-Jähriger, der noch keine SK ausgebildet hat, dieselbe Wahrscheinlichkeit besitzt in den nächsten 10 Jahren SK zu bekommen wie ein 30-Jähriger im gleichen Zeitraum.

Dieser Sachverhalt ist wesentlich beim Verständnis der jeweiligen Anteile von Probanden innerhalb einer Altersgruppe mit geringen Keratosenzahlen ($n < 10$). Aufgrund der Untersuchungsmethodik wurde eine Grenze für das Merkmal "wenige SK"

bei $n = 10$ gesetzt. Bis zu dieser Marke konnte mit hoher Sicherheit die exakte Anzahl von SK ermittelt werden. Während in der Gruppe I die Probanden mit $n < 10$ deutlich dominierten, ergab sich ein Verhältnis $q = n \leq 10/n > 10$ für die Gruppen II ($q = 0.9$) und Gruppe III ($q = 0.8$) von der Größenordnung 1. Somit war die Haut bei etwa der Hälfte der älteren Probanden mit vielen SK ($n > 10$) befallen. Die Probanden mit dem Merkmal $n < 10$ verteilten sich nahezu gleichmäßig auf die drei Altersgruppen, was mit einer altersunabhängigen Wahrscheinlichkeit der Bildung von SK übereinstimmt. Probanden mit dem Merkmal $n > 10$ gehören dagegen mit nahezu 60 % der Altersgruppe III der über 70-Jährigen an. Der Anteil der Gruppe I ist dagegen mit 8 % sehr gering. Dies deutet auf einen zeitlichen Entwicklungseffekt bei der Ausbreitung von SK. Betrachtet man zudem für jede Altersgruppe die durchschnittliche Keratosenzahl pro Proband, so fallen überraschend niedrige Mittelwerte auf. Im Durchschnitt haben die 30 - 70 -Jährigen weniger als 2 SK/Prob. (Gr. I: $\bar{n}_1 = 1.6$ Gr.II: $\bar{n}_2 = 1.3$), die über 70-Jährigen 3 SK/Prob. Anhand von wahrscheinlichkeitstheoretischen Simulationsrechnungen konnte gezeigt werden, dass diese niedrigen Werte mit einem exponentiellen Wachstumsgesetz in Einklang zu bringen sind. Das hierfür angewandte Modell basiert im Wesentlichen auf den Annahmen, dass ein Schwellenalter im Bereich von 30 Jahren, ab dem SK auftreten können, vorliegt, und danach die Wahrscheinlichkeit, erstmals eine seborrhoische Keratose auszubilden, altersunabhängig ist. Die exponentiellen Wachstumskurven besitzen dabei Koeffizienten, bei denen sich Zeitskalen für das Erreichen der Grenze $n = 10$ ergeben, die im Intervall zwischen 20 Jahren und 30 Jahren liegen.

Die nachgewiesene altersabhängige Kinetik stimmt weitgehend mit den Ergebnissen einer britischen Studie aus dem Jahre 1995 überein. Dagegen zeigen die relativen Häufigkeiten einer australischen Studie (1997) und einer südkoreanischen Studie (2003) einen deutlich steileren altersbedingten Verlauf, der ab einem Alter von 50 Jahren nahezu die 100 % Marke erreicht. Eine Ursache für diesen Sachverhalt könnten unterschiedliche lokale UV-Belastungen in Verbindung mit der Pigmentierung des jeweiligen Hauttypus sein.

Dies wird durch den Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich der Lokalisation

der SK mit den obigen Studien bestätigt. Auf den sonnenexponierten Hautregionen des Gesichtes, des Handrückens und der Oberseite des Vorderarms befanden sich 25.7 % der SK. Da diese Hautbereiche nur 9.5 % ⁷ der Gesamtkörperoberfläche ausmachen, ergibt sich eine signifikant höhere Flächendichte von SK auf UV-exponierten Hautbereichen im Vergleich zu partiell UV-exponierten Regionen. Dieser Sachverhalt bestätigt die Ergebnisse der zuvor erwähnten Vergleichsstudien, wobei in der koreanischen Studie der Einfluss der UV-Belastung auf die Bildung von SK in weitaus stärkerem Maße nachgewiesen wurde.

13.8 % der SK weiblicher Probanden befanden sich im Bereich der Intertrigines It. Dies entspricht einer hohen Flächendichte von SK, was daraufhin weisen könnte, dass die feuchten und weniger belüfteten Hautbereiche die Bildung von SK begünstigen. Die deutlich höheren relativen Häufigkeiten von SK in diesen Regionen im Vergleich zu den männlichen Probanden (6.6 %) könnte zudem durch den anatomisch bedingten zusätzlichen Hautbereich der Mammae bedingt sein.

Ferner konnte kein statistisch belegbarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von SK und den von uns gewählten Kriterien der Immunsuppression nachgewiesen werden. Im Rahmen der statistischen Vorgaben können jedoch, bei nichtkonservativer Beurteilung, die Ergebnisse als Hinweise auf mögliche Einflüsse von immunologischen Dysfunktionen auf die Entwicklung von SK interpretiert werden.

⁷Quelle: New York University's Dermatologic Formulary [38].

Literatur

- [1] Mach K: Dermatologie, Ferdinand Enke (1995), Stuttgart.
- [2] Yaar M und Gilchrest BA: Alterung und Lichtalterung von Keratinozyten und Melanozyten. Zeitschrift für Hautkrankheiten (2001), 76:623-29.
- [3] Fritsch P: Dermatologie und Venerologie, Lehrbuch und Atlas, Springer (1998), Berlin.
- [4] Neumann I: Über die senilen Veränderungen der Haut des Menschen. Sitzungsberichte der mathematisch-naturwissenschaftlichen Klasse d. k. Akademie d. Wissenschaft (1869), Bd 59. I. Abteilung, Heft 1-5:47-61, Wien.
- [5] Pollitzer S: Die seborrhoische Warze, Monatshefte für prakt Dermatol (1890), Bd 11, 4: 145-55.
- [6] Korting GW und Denk R: Dermatologische Differentialdiagnose. Schattauer (1974), Stuttgart.
- [7] Braun-Falco O, Plewig G, und Wolff HH: Dermatologie und Venerologie. Springer (2000), Berlin.
- [8] Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M: Farbatlas der Dermatoskopie, 2. Aufl., Blackwell (2002), Berlin.
- [9] Braun-Falco O und Kint A: Zur Histogenese der verruca seborrhoica. II. Mitteilung: Einleitung, histologische und histochemische Befunde. Arch Klin Exp Dermatol (1963), 216:615-49.
- [10] Braun-Falco O, Kint A und Vogell W: Zur Histogenese der verruca seborrhoica. I. Mitteilung: Elektronenoptische Befunde. Arch Klin Exp Dermatol (1963), 217:627-51.
- [11] Mishima Y, Pinkus H: Benign mixed tumor of melanocytes and malpighian cells. Am Arch Dermatol (1960), 81: 539 -50.

- [12] Molokhia MM, Portnoy B: A study of dendritic cells in seborrhoeic warts. *Br J Dermatol* (1971) 85: 254-8.
- [13] Weedon D: *Skin Pathology*. Churchill Livingstone (1997), Edinburgh, London.
- [14] Rook A, Wilkinson DS und Ebling FJG: *Textbook of Dermatology*. Blackwell Science (1998) Vol 2, Oxford.
- [15] Teraki E, Tajima S, Manaka I, et al: Role of endothelin-1 in hyperpigmentation in seborrhoeic keratosis. *Br J Dermatol* (1996) 135: 916-23.
- [16] Imokowa,G, Miyagishi M und Yada Y: Endothelin-1 as a new melanogen. *J Invest Dermatol* (1995), 105: 32-7.
- [17] Zhao Y, Lin Y, Luo R, et al: Human papillomavirus (HPV) infection in seborrhoeic keratosis. *Am J Dermatopathol* (1989); 11: 209-12.
- [18] Leonardi C, Zhu WJ, Kinsey W, et al: Genital seborreic keratoses (SK) may contain human papillomavirus (HPV) DNA. *J Cutan Pathol* (1990); 17:305.
- [19] Tsambaos D, Monastirli A, Kapranos N, et al. Detection of human papillomavirus DNA in nongenital seborrhoeic keratoses. *Arch Dermatol Res.* (1995); 287(6):612-5.
- [20] Stadler R, Hartig C: Epidermale Tumoren. In: Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH: *Histopathologie der Haut*. Berlin Springer (2003); 26: 544-8.
- [21] Raulin C, Greve B: *Laser und IPL-Technologie in der Dermatologie und Ästhetischen Medizin*. Schattauer (2001), Stuttgart.
- [22] Petres J, Rompel R: *Operative Dermatologie. Lehrbuch und Atlas*, Springer (1996), Berlin.
- [23] McPherson G: *Applying and Interpreting Statistics*, Springer (2001), New York.
- [24] Johnson RA, Bhattacharyya GK: *Statistics, Principles and Methods*, Wiley (1996), New York.

- [25] Sachs L: Angewandte Statistik, 10. Auflage, Springer (2002), Berlin
- [26] Altmeyer P, Bacharach-Buhles M: Dermatologie Allergologie Umweltmedizin. Springer (2002), Berlin
- [27] Mehregan AH, Rahbari H: Benign epithelial tumors of the skin. Part 1 Epidermal Tumors. *Cutis*. 19: 43-48. In: Mc Kee PH: Pathology of the skin. Gower Medical Pub. (1996); 14.24- 14.27.
- [28] Parish LC und Lask GP: Aesthetic Dermatology. Mc Graw-Hill(1991), New York.
- [29] Der Kaloustian VM und Kurban AK: Genetic Diseases of the Skin, Springer (1979), Berlin.
- [30] Ichihashi, M: Xeroderma pigmentosum. In: Yamamura Y, Kukita A,nSano S: Handbook of Dermatology Supplement. Tokyo: Nakayama-Shoten, (2) (1987);159-187.
- [31] Memon AA, Bothwell J, Tomenson J, Friedmann PS: Prevalence of solar damage, keratosis and skin cancer in an English Population. *Br J Dermatol* (1995); 132: 646.
- [32] Yeatman JM, Kilkenny M, Marks R: The prevalence of seborrheic keratosis in Australian population: does exposure to sunlight play a park in their frequency? *Br J Dermatol* (1997); 137: 411-4.
- [33] Kwon OS, Hwang EJ, Bae JH, et al: Seborreic keratosis in the Korean males: causative role of sunlight. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.*(2003); Apr; 19(2):73-80.
- [34] Suzuki T, Ueda M, Naruse K, et al: Incidence of actinic keratosis of Japanese in Kasai City, Hyogo. *J Dermatol Sci* (1997);16:74-78.
- [35] Freudenthal W: Verruca senilis und Keratoma senile. *Arch. Derm. Syph.* (1926);152:505-28.

- [36] Engel A, Johnson M-L, Haynes SG: Health effects of sunlight exposure in the United States: results from the first National Health and Nutrition Examination Survey, (1971-1974). *Arch Dermatol* (1988);124:72-9.
- [37] Gunther WW: Seborrhoeic keratoses. *Australas J Dermatol.* (1966);8:179-82.
- [38] Shupack JL, Washenik K, Pak GH: Principles of topical therapy. In: Freedburg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al.: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5th edn. New York McGraw-Hill International Book Co., (1999); 2707-2713.
- [39] Greither A und Tritzsch H: *Die Geschwülste der Haut*. Thieme (1957), Stuttgart.
- [40] Leonardi C, Zhu W-Y, Kinsey W, et al: Genital seborrheic keratoses (SK) may contain human papillomavirus (HPV) DNA. *J Cutan Pathol* (1990);17:305.
- [41] Zhao Y, Lin Y, Luo R, et al: Human papillomavirus (HPV) infection in seborrheic keratoses. *Am J Dermatopathol* (1989); 11:209-12.

Lebenslauf

Name Vida Farid-Marschhäuser

Geboren am: 15.11.1961

Geburtsort: Kermanshah / Iran

Eltern: Hamid Farid, Kaufmann Sarah Khoshoo Hausfrau

Schulbildung:

1968 - 1979 Grundschule und Gymnasium Sanandadj / Iran

1979 Abitur und Aufnahmeprüfung Universität Teheran

Studium und Ausbildung:

1979 - 1989 Studium der Soziologie Universität Teheran

1989 - 1991 Nach Flucht nach Deutschland Sprachkurs und Studienkolleg in
Marburg/Lahn und Frankfurt am Main

1992 - 2000 Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
und Ludwig-Maximilians-Universität München

August 1994: Physikum

August 1996: I. Staatsexamen

März 1999: II. Staatsexamen

1999 - 2000: Praktisches Jahr Städtisches Krankenhaus München Schwabing

Juni 2000: III. Staatsexamen Ludwig-Maximilians- Universität München

2001 - 2002 Ausbildung in medizinische Informatik München

2003 - 2004 Ärztin im Praktikum in der anästhesiologischen
Praxisklinik Nordsternhaus in München

Seit Okt. 2004: Assistenzärztin in der Anästhesieabteilung der Arabellaklinik,
Geisenhofer Klinik

Familienstand: verheiratet mit Dr. Holger Marschhäuser, 1 Kind

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Reinhard Breit für die Überlassung des Themas und insbesondere für die sorgfältige und genaue Durchsicht der Arbeit und die hieraus resultierenden Verbesserungen. Sein Interesse und sein Anspruch an diese Arbeit war ein großer Ansporn für mich.

Herrn Dr. Michael Gummer stand mir stets als geduldiger Ansprechpartner zur Seite. Ich möchte mich für seine fundierte fachliche Beratung und die genaue Erstkorrektur der Arbeit bedanken.

Meinem Ehemann, Herrn Dr. Holger Marschhäuser, danke ich für seinen wertvollen Beistand in Fragen zur Statistik und zu diversen Computerprogrammen.