

Annette Pfahlberg¹, Daniela Schneider¹, Klaus F. Kölmel², Olaf Gefeller¹

¹ Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie, Universität Erlangen-Nürnberg

² Abteilung Dermatologie und Venerologie, Universität Göttingen

UV-Exposition in der Kindheit und im Erwachsenenalter: Welche Lebensperiode beeinflusst das Melanomrisiko entscheidender?

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird der Zusammenhang zwischen der Anzahl von Sonnenbränden im Kindes- und Erwachsenenalter und dem Auftreten eines malignen Melanoms der Haut auf der Basis einer 603 Melanomfälle und 627 Populationskontrollen umfassenden epidemiologischen Untersuchung in 11 Zentren aus sieben europäischen Ländern untersucht. Dabei kann die auch in anderen Studien gefundene Zunahme des Melanomrisikos mit der Anzahl der Sonnenbrände bestätigt werden. Diese Beziehung existiert sowohl für Sonnenbrände im Kindes- als auch im Erwachsenenalter in derselben Grössenordnung der Risikosteigerung. Das maximale OR für die höchste Expositions-kategorie von mehr als fünf Sonnenbränden im jeweiligen Lebensabschnitt beträgt im Kindesalter 2.0 (95%-KI: 1.2–3.5) und im Erwachsenenalter 2.1 (95%-KI: 1.4–3.3). Der risikosteigernde Effekt für Sonnenbrände im Kindes- und Erwachsenenalter bleibt auch in einer gemeinsamen Analyse beider Lebensperioden erhalten, wobei ein OR von 2.1 (95%-KI: 1.3–3.5) in dieser Analyse die Zunahme des Melanomrisikos für das Kollektiv mit drei und mehr Sonnenbränden sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter im Vergleich zum Kollektiv ohne Sonnenbrände in den beiden Lebensabschnitten quantifiziert. Die Daten dieser Studie erbringen somit keinen Nachweis für die Existenz einer „kritischen Periode“ in der Kindheit, in der nach einigen Untersuchungen ein besonders hohes Risikopotenzial für die Melanomentwicklung durch erlittene Sonnenbrände gegeben sein soll.

Die epidemiologische Evidenz für die risikosteigernde Bedeutung intensiver ultravioletter (UV)-Strahlung für die Melanomentstehung ist mittlerweile überwältigend¹. In einer Vielzahl von Fall-Kontroll-Studien in den letzten zwei Dekaden konnte die Beobachtung eines signifikant erhöhten Mela-

nomrisikos für ein intermittierend starker UV-Strahlung ausgesetztes Kollektiv im Vergleich zu einem schwach exponierten Referenzkollektiv wiederholt werden. Dabei wurde insbesondere der Analyse der Sonnenbrandhäufigkeit als besonders gut in retrospektiven Erhebungen erinnerbarer Indikator

für exzessive UV-Exposition grosse Aufmerksamkeit geschenkt. Die Grössenordnung der Risikozunahme variierte in den einzelnen Untersuchungen. Der Grad der Heterogenität war jedoch nicht so stark ausgeprägt, um eine meta-analytische Zusammenfassung zu vereiteln. Elwood und Jopson² kamen daher in einer 21 Fall-Kontroll-Studien umfassenden Meta-Analyse 1997 zu einem gemeinsamen Odds Ratio (OR) von 1.91 (95%-Konfidenzintervall (KI): 1.69–2.17) für ein häufig Sonnenbränden ausgesetztes Kollektiv im Vergleich zu einem Referenzkollektiv von Personen ohne bzw. mit nur sehr selten vorkommenden Sonnenbränden.

Während somit die generelle Aussage, dass Sonnenbrände als Melanomrisikofaktor anzusehen sind, weitestgehend unumstritten ist, entzündet sich eine Kontroverse um die Frage, ob eine „kritische Periode“ in der menschlichen Lebenszeit existiert, in der es ein besonders hohes Risikopotenzial für die Melanomentwicklung durch erlittene Sonnenbrände gibt. Einige Studien, insbesondere die italienische Untersuchung von Zanetti et al.³ und die dänische Studie von Osterlind et al.⁴, identifizierten die Kindheit als eine derartige „kritische Periode“, während andere

Autoren dies nicht oder nur ansatzweise bestätigen konnten. In der vorliegenden Arbeit wird dieser Fragestellung auf der Basis des Datenmaterials der FEBIM-Studie („Effect of febrile infectious diseases and vaccinations on malignant melanoma“) detailliert nachgegangen.

Material und Methoden

Die FEBIM-Studie ist eine multi-zentrische Fall-Kontroll-Studie zur Ätiologie des malignen Melanoms, deren Design und Durchführung an anderer Stelle ausführlich beschrieben wurde⁵. Elf Zentren aus sieben europäischen Ländern (siehe Anhang) unter Schirmherrschaft der Melanomgruppe der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) befragten nach standardisiertem Protokoll insgesamt 603 histologisch gesicherte Melanomfälle und 627 Populationskontrollen im Zeitraum von März 1994 bis August 1997. Die Populationskontrollen wurden bezüglich der Verteilung der Variablen Geschlecht, Alter und ethnischer Herkunft innerhalb eines jeden Zentrums an die unter den Fällen angetroffenen Verteilung dieser Merkmale mittels „Frequency-Matching“ angeglichen⁶.

In der Erfassung der Expositionsfaktoren unter den Fällen und Kontrollen lag das Hauptaugenmerk der Studie auf der Anamnese von fieberhaften Infektionskrankheiten und Impfungen, doch wurde auch den Bereichen der hautkonstituierenden Faktoren und der im Zusammenhang mit intensiver UV-Exposition stehenden Variablen breiter Raum im persönlichen Interview eingeräumt.

Unter anderem fand dabei eine differenzierte Anamnese der durchgemachten Sonnenbrände statt, so dass Daten über Anzahl und Zeitpunkt der Sonnenbrände vorliegen. Für die Analyse der Frage

nach der Existenz einer „kritischen Periode“ wurden – in Anlehnung an die Definition in früheren Studien^{3,4} – zwei Lebensabschnitte gebildet: bis 15 und älter als 15 Jahre. Die Bedeutung der Sonnenbrandhäufigkeit in diesen beiden Perioden wurde sowohl separat als auch gemeinsam mittels entsprechender logistischer Regressionsmodelle, die stets auch die Variablen Zentrumszugehörigkeit, Geschlecht,

Alter und ethnische Herkunft beinhalteten, statistisch untersucht. Die Ergebnisse zur Stärke der beobachteten Assoziation werden in Form von adjustierten ORs, jeweils mit zugehörigem 95%-KI, angegeben. Die gesamte statistische Datenanalyse erfolgte innerhalb des statistischen Programmpaketes SAS (Version 6.12, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Variable	Fälle (n = 603) %	Kontrollen (n = 627) %
Geschlecht		
• männlich	45,9	42,0
• weiblich	54,1	58,1
Alter		
• < 40	13,1	19,9
• 40–59	40,0	39,2
• > 59	46,9	40,8
Ausbildungsstand (nur höchster Abschluss)		
• universitäre Ausbildung	25,3	27,3
• nicht-universitärer, weiterqualifizierender Abschluss	31,6	30,3
• Abitur	20,1	22,0
• niedrigerer Schulabschluss	23,1	20,4
Beschäftigungsverhältnis		
• Vollzeit	40,3	47,5
• Teilzeit	7,3	8,9
• vorübergehend beurlaubt	0,5	0,8
• nicht beschäftigt	51,9	42,7
Studienregion		
• Estland	16,8	16,1
• Österreich	7,5	7,2
• Bulgarien	19,1	18,3
• Israel	7,8	8,6
• Frankreich	9,1	9,4
• Ostdeutschland	11,8	12,8
• Westdeutschland ^a	11,6	11,0
• Italien ^a	16,4	16,6

^a In der Studienregion „Westdeutschland“ sind die Zentren Göttingen, Hamburg und Berlin-West zusammengefasst. In der Studienregion „Italien“ erfolgte die Zusammenfassung der beiden Zentren Padua und Verona.

Tabelle 1. Charakterisierung des Studienkollektivs hinsichtlich der Verteilung soziodemographischer Variablen in der Fall- und Kontrollgruppe.

Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Verteilung der soziodemographischen Variablen Geschlecht, Alter, Ausbildungsstand und Beschäftigungsverhältnis in der Fall- und Kontrollgruppe. Darüber hinaus ist die Aufteilung des Studienkollektivs auf die einzelnen Regionen angegeben. Die Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen hinsichtlich der Verteilung von Geschlecht, Alter und Zentrumszugehörigkeit wurde in den weiteren Analysen durch die Einbeziehung dieser Faktoren bei der Quantifizierung adjustierter ORs berücksichtigt, während die Variablen Ausbildungsstand und Beschäftigungsverhältnis nicht weiter einfließen, da sie für die interessierenden Fragestellungen keine verzerrende Rolle spielten.

In Tabelle 2 sind die Resultate einer separaten Analyse der Bedeutung von Sonnenbränden im Kindes- und Erwachsenenalter sowie in der Kumulation beider Lebensabschnitte dargestellt. Hier zeigt sich generell, dass das Melanomrisiko mit zunehmender Zahl durchgemachter Sonnenbrände kontinuierlich wächst. Bei einer separaten Betrachtung der beiden Lebensperioden steigen die ORs nahezu parallel bis auf ein maximales OR von 2,0 (95%-KI: 1,2–3,5) bzw. 2,1 (95%-KI: 1,4–3,3) in der höchsten Expositionskategorie, definiert als mehr als fünf Sonnenbrände im jeweiligen Alter, an. Die Kumulation über beide Lebensperioden erlaubt eine noch differenziertere Betrachtung der Subgruppen mit mehr als fünf Sonnenbränden. Dabei zeigt sich

ein weiterer Risikozuwachs bis auf ein OR von 3,1 (95%-KI: 1,7–5,6) für die extreme Expositionskategorie von 15 und mehr durchlittenen Sonnenbränden.

Diese separate Analyse des Einflusses von Sonnenbränden im Kindes- und Erwachsenenalter ignoriert die positive Korrelation zwischen den Sonnenbrandhäufigkeiten in den beiden Lebensperioden und die möglicherweise existierenden Wechselwirkungen dieser Faktoren auf das Melanomrisiko. Daher erfolgte zusätzlich die Analyse der Bedeutung von lebensabschnittsspezifischen Sonnenbränden in einem gemeinsamen Regressionsmodell unter Einbeziehung aller Interaktionsterme. Tabelle 3 zeigt die daraus entstehenden Ergebnisse, wobei hier die Referenzgruppe durch das Kollektiv von Personen, die weder im Kindes- noch im Erwachsenenalter Sonnenbrände angaben, definiert wird. Aufgrund geringer Besetzungszahlen ist eine weitere Aufgliederung in den Teilkollektiven mit häufigen Sonnenbränden hier nicht sinnvoll.

In der gemeinsamen Analyse ist durch den Vergleich der sich über die Spalten innerhalb einer festen Zeile bzw. der sich über die Zeilen innerhalb einer festen Spalte verändernden ORs der ähnlich risikosteigernd auf die Melanomentwicklung wirkende Einfluss der Sonnenbrandhäufigkeit in beiden Lebensabschnitten ersichtlich, da es im Allgemeinen zu einer weiteren Zunahme in den ORs über die Spalten bzw. Zeilen in derselben Größenordnung kommt. Somit weisen sowohl in der Kindheit nicht durch einen Sonnenbrand Vorgeschädigte als auch die beiden Kollektive mit kindlichen Sonnenbränden eine weitere Risikosteigerung durch häufige Sonnenbrände im Erwachsenenalter auf. Ebenso zeigt sich eine deutliche Risikodifferenzierung durch die Anzahl der kindlichen Sonnenbrände innerhalb der drei über

Risikofaktor	Fälle (n = 603) %	Kontrollen (n = 627) %	OR ^a	95 %-KI
Anzahl Sonnenbrände				
I) im Kindesalter				
0	60,4	64,7	1,0	
1–2	20,8	21,8	1,1	0,8–1,4
3–5	12,0	9,6	1,4	0,9–2,0
≥6	6,8	3,9	2,0	1,2–3,5
II) im Erwachsenenalter				
0	43,4	47,8	1,0	
1–2	30,8	32,3	1,1	0,8–1,4
3–5	14,1	12,8	1,4	1,0–2,0
≥6	11,7	7,1	2,1	1,4–3,3
III) kumuliert über beide Lebensperioden				
0	20,7	41,7	1,0	
1–2	36,8	29,2	1,2	0,9–1,6
3–5	23,0	16,0	1,3	0,9–1,9
6–14	13,3	8,7	2,0	1,3–3,1
≥15	6,2	4,5	3,1	1,7–5,6

^a Adjustiert nach Geschlecht, Alter, ethnischer Herkunft und Zentrum.

Tabelle 2. Sonnenbrände und Melanomrisiko: Separate Analyse des Einflusses von Sonnenbränden im Kindes- und Erwachsenenalter.

Kindliche Sonnenbrände				
	Fälle/Kontrolle			
	n ^a	0	1–2	≥3
OR ^b				
95 %-KI				
Erwachsenen-Sonnenbrände	0	173/211	62/69	26/18
		1,0	1,2	1,9
			0,8–1,8	1,0–3,6
	1–2	115/127	39/45	31/29
		1,2	1,1	1,4
		0,8–1,7	0,7–1,8	0,8–2,5
	75/65	24/22	56/37	
	≥3	1,6	1,8	2,1
		1,1–2,4	0,9–3,5	1,3–3,5

^a Anzahl der Fälle bzw. Kontrollen in der jeweiligen Expositions-kategorie; sechs fehlende Angaben.
^b Adjustiert nach Geschlecht, Alter, ethnischer Herkunft und Zentrum.

Tabelle 3. Sonnenbrände und Melanomrisiko: Gemeinsame Analyse des Einflusses von Sonnenbränden im Kindes- und Erwachsenenalter.

die Sonnenbrandhäufigkeit im Erwachsenenalter definierten Subkollektive.

Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse der FEBIM-Studie bestätigen die bekannte Zunahme des Melanomrisikos mit der Anzahl der durchlittenen Sonnenbrände. Auch die Grössenordnung dieser Risikoerhöhung mit einer Verdoppelung des Melanomrisikos bei mehr als fünf Sonnenbränden im Kindes- und Erwachsenenalter stimmt mit den in anderen Fall-Kontroll-Studien gefunden Resultaten gut überein².

Die Hypothese eines besonderen Gefährdungspotenzials durch kindliche Sonnenbrände konnte hingegen nicht bestätigt werden. Bereits in einer Übersichtsarbeit von Whiteman und Green⁷ zu diesem Thema weisen die Autoren darauf hin, dass der Eindruck einer besonderen UV-Sensibilität in der

Kindheit vor allem durch zwei Studien^{3,4} geprägt worden sei, während in anderen Untersuchungen das beobachtete Risikopotenzial in der Kindheit sich nicht bzw. nur unwesentlich von anderen Lebensabschnitten unterschied. Die von Whiteman und Green gezogene Schlussfolgerung, dass es bei einer qualitativen Zusammenfassung aller Studienergebnisse bislang keine überzeugende Evidenz für die Existenz einer „kritischen Lebensperiode“ der besonderen Melanomgefährdung durch Sonnenbrände gibt, wird durch die hier vorgelegten Resultate untermauert.

Auch die in einer kürzlich von Autier und Dore⁸ publizierte Arbeit geäusserte These, dass die UV-Expositionseffekte im Kindes- und Erwachsenenalter sich synergistisch zueinander verhalten, wird durch die FEBIM-Daten nicht gestützt: In einer gemeinsamen Analyse zeigten sich hier eigenständige Effekte der Sonnenbrandhäufigkeit in beiden Lebensab-

schnitten, wobei sich die zugehörigen Melanomrisiken der einzelnen Perioden allenfalls addierten. Für eine differenzierte Betrachtung dieses Punktes durch die Aufgliederung des Datenmaterials in weitere Expositionskategorien verfügt allerdings die FEBIM-Studie – wie auch die deutlich kleinere Untersuchung von Autier und Dore⁸ – nicht über einen genügend grossen Stichprobenumfang.

Die Interpretation von Ergebnissen zum Zusammenhang zwischen lebensperiodenspezifischer Sonnenbrandexposition und Melanomrisiko wird zudem dadurch erschwert, dass sich die UV-Exposition auch in einer Veränderung hautkonstituierender Faktoren niederschlägt. In einer Kohortenstudie an 631 Kindern konnte prospektiv nachgewiesen werden, dass die Nävizahl in Abhängigkeit von der Intensität der UV-Exposition ansteigt⁹. Diese Ergebnisse bestätigen frühere aus Querschnittsuntersuchungen^{10,11} und Fall-Kontroll-Studien^{12,13} stammende Erkenntnisse. Somit ist die Beurteilung der sonnenbrandspezifischen Melanomgefährdung durch die inhärente Vermischung mit dem Einfluss hautkonstituierender Faktoren erschwert und in retrospektiven Untersuchungen wie der unserigen nur eingeschränkt möglich.

Abschliessend muss auch noch auf eine erweiterte besondere Schwierigkeit aller Fall-Kontroll-Studien zu diesem Thema hingewiesen werden. Valide Aussagen zum Risiko der UV-Exposition sind nur durch valide Bestimmungen des Expositionsstatus möglich. Dieser wurde in allen bisherigen Untersuchungen allerdings nur durch die retrospektive Befragung der Betroffenen ermittelt. Über die dadurch mögliche Verzerrung der Ergebnisse im Sinne einer mehr oder weniger gravierenden Unterschätzung durch (unausweichliche) nicht-differentielle oder (vermutete) differentielle Fehlklassifikation

ist bereits viel spekuliert worden; empirische Untersuchungen dazu sind allerdings rar^{14,15}. Somit schliessen wir uns Autier und Dore⁸ an, die als beste Methode zur Ermittlung der tatsächlichen mit der UV-Exposition im Kindes- und Erwachsenenalter einhergehenden Melanomgefährdung, die mit der Geburt beginnende Kohortenstudie propagieren. Doch sind wir ebenso skeptisch hinsichtlich der Realisationschance eines solchen Projekts wie Autier und Dore, die ihren Vorschlag mit der Aussage „such a study is unlikely ever to be done“^{8, p. 536} ergänzen.

Literaturverzeichnis

- 1 Lim HW, Cooper K. The health impact of solar radiation and prevention strategies: report of the Environment Council, American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 81–99.
- 2 Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997; 73: 198–203.
- 3 Zanetti R, Franceschi S, Rosso S, Colonna S, Bidoli E. Cutaneous melanoma and sunburns in childhood in a southern European population. *Eur J Cancer* 1992; 1172–6.
- 4 Østerlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer* 1988; 42: 319–24.
- 5 Kölmel KF, Pfahlberg A, Mastrangelo G, et al. Infections and melanoma risk: results of a multicentric EORTC case-control study. *Melanoma Res* 1999; 9: 511–9.
- 6 Schlesselman JJ. Case-control studies. New York: Oxford University Press, 1982.
- 7 Whitman D, Green A. Melanoma and sunburn. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 564–72.

Summary

UV-exposure during childhood and adulthood: Which period in life is more decisive for melanoma development?

The paper is devoted to the analysis of the relationship between the frequency of sunburns in childhood and adulthood, respectively, and the occurrence of malignant melanoma of the skin. The analysis is based on case-control data of 603 melanoma cases and 627 population controls from 11 participating centers in seven European countries. The results confirm the increase in melanoma risk for an increasing number of sunburns during childhood and adulthood in the same magnitude of risk elevation. The maximum OR for the highest exposure category of more than five sunburns was during the childhood 2.0 (95%-CI: 1.2–3.5) and during the adulthood 2.1 (95%-CI: 1.4–3.3), respectively. The analysis of the joint effects of sunburns during child- and adulthood on melanoma development corroborated these findings. In this joint analysis an OR of 2.1 (95%-CI: 1.3–3.5) quantifies the melanoma risk of those with three or more sunburns during child- and adulthood, respectively, compared to those without any sunburns during these periods. The study does therefore provide no supporting evidence for the presence of "critical period" during childhood in which a higher melanoma risk due to sunburns has been suggested by other studies.

Résumé

Exposition aux UV dans l'enfance et à l'âge adulte: A quel âge le risque de mélanome apparaît-il majoré par les coups de soleil?

Ce document est consacré à l'analyse des relations entre la fréquence des coups de soleil et l'apparition de mélanome cutané dans l'enfance et chez l'adulte. L'analyse repose sur 603 mélanomes et 627 sujets témoins répartis sur onze centres venants de sept pays d'Europe. Ces résultats confirment l'augmentation du risque de mélanomes avec le nombre croissant de coup de soleil pendant l'enfance et à l'âge adulte, ceci avec une identique magnitude de risque. La OR maximale pour les expositions les plus hautes est respectivement de cinq coups de soleil dans l'enfance 2.0 (95%-KI: 1.2–3.5) et à l'âge adulte 2.1 (95%-KI: 1.4–3.3). L'analyse jointe des effets risqués des coups de soleils dans l'enfance et chez l'adulte confirment ces résultats. Dans cette analyse jointe la OR de 2.1 (95%-KI: 1.3–3.5) quantifie l'augmentation du risque de mélanomes pour ceux avec plus de trois coups de soleil non seulement dans l'enfance mais aussi dans l'âge adulte comparé avec ceux sans coups de soleil dans les deux périodes de la vie. Cette étude cependant ne permet pas de cibler une «période critique» précise de l'enfance au cours de laquelle le risque de mélanome après coups de soleil serait notablement accrue par rapport à l'adulte, comme cela a pu être suggéré par d'autres études.

- 8 *Autier P, Dore JF.* Influence of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. *Int J Cancer* 1998; 77: 533–7.
- 9 *Autier P, Dore JF, Cattaruzza MS, et al.* Sunscreen use, wearing clothes, and number of nevi in 6- to 7-year-old European children. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1873–80.
- 10 *Gallagher RP, McLean DI, Yang CP, et al.* Anatomic distribution of acquired melanocytic nevi in white children. A comparison with melanoma: the Vancouver Mole Study. *Arch Dermatol* 1990; 126: 466–71.
- 11 *Dennis LK, White E, Lee JA, Kristal A, McKnight B, Odland P.* Constitutional factors and sun exposure in relation to nevi: a population-based cross-sectional study. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 248–56.
- 12 *White E, Kirkpatrick CS, Lee JA.* Case-control study of malignant melanoma in Washington State. I. Constitutional factors and sun exposure. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 857–68.
- 13 *Breitbart M, Garbe C, Büttner P, et al.* Ultraviolet light exposure, pigmentary traits and the development of melanocytic naevi and cutaneous melanoma. A case-control study of the German Central Malignant Melanoma Registry. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 374–8.
- 14 *Berwick M, Chen YT.* Reliability of reported sunburn history in a case-control study of cutaneous malignant melanoma. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1033–7.
- 15 *Gefeller O, Brenner H.* Re: "Reliability of reported sunburn history in a case-control study of cutaneous malignant melanoma". *Am J Epidemiol* 1996; 144: 707–8.

Danksagung

Wir bedanken uns bei der Deutschen Krebshilfe und beim Cancer Research Institut New York für die finanzielle Hilfe zur Durchführung dieser Studie. Der Melanomgruppe der EORTC sei für ihre wissenschaftliche Unterstützung gedankt.

Korrespondenzadresse

Dr. Annette Pfahlberg
Institut für Medizininformatik,
Biometrie und Epidemiologie
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
Waldstr. 6
D-91054 Erlangen
Annette.Pfahlberg@rzmail.uni-
erlangen.de

Anhang

An der FEBIM-Studie waren folgende Zentren (in alphabetischer Reihenfolge der Zentren unter Nennung des jeweiligen Principal Investigator) beteiligt:

Teilnehmendes Zentrum

Klinik und Poliklinik für Dermatologie,
Universitäts-Klinikum Rudolf Virchow, Berlin
Abteilung Dermatologie, Universitäts-Krankenhaus Dijon
Hautklinik des Bezirkskrankenhauses Dresden-Friedrichstadt, Dresden
Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie,
Universität Erlangen-Nürnberg
Abteilung Dermatologie und Venerologie, Universität Göttingen
Hämatologisch-Onkologische Praxis Altona, Hamburg
Institut für Arbeitsmedizin, Padua
Wissenschaftliches Institut für Dermatologie und Venerologie,
Akademie Medizin, Sofia
Institut für Experimentelle und Klinische Medizin,
Abteilung Klinische Onkologie, Tallinn
Abteilung Plastische Chirurgie, Ichilov Krankenhaus, Tel Aviv
Institut für Dermatologie und Venerologie, Verona
Universitätsklinik für Dermatologie, Universität Wien

Principal Investigator

Prof. Dr. B. M. Henz
Dr. D. Lambert
Prof. Dr. C. Seebacher
Prof. Dr. O. Gefeller
Prof. Dr. K. F. Kölmel
Prof. Dr. U. Kleeberg
Prof. Dr. G. Mastrangelo
Dr. I. N. Botev
Dr. M. Niin
Prof. Dr. R. Shafir
Dr. D. Major
Prof. Dr. E.-M. Kokoschka