

**AUS DER
KLINIK FÜR DERMATOLOGIE, ALLERGOLOGIE UND
UMWELTMEDIZIN
KLINIKUM SCHWABING
STÄDTISCHES KLINIKUM MÜNCHEN GMBH
CHEFARZT: PROF. DR. W. STOLZ**

Retrospektive Analyse dermatoskopisch diagnostizierter pigmentierter
Hautveränderungen im Zeitraum 2003-2005

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

vorgelegt von
Monique Désirée Lieder
aus
München

2010

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Stolz
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. C. Berking
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. U. Weigert
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	28.10.2010

Retrospektive Analyse dermatoskopisch diagnostizierter pigmentierter Hautveränderungen im Zeitraum 2003 – 2005

	Seite
I EINFÜHRUNG	6
1. Einleitung	6
2. Dermatoskopie	7
2.1 Grundlagen	7
2.2 Diagnostisches Vorgehen	7
3. Digitale und computergestützte Dermatoskopie zur Verlaufskontrolle	10
4. Benigne melanozytäre Hautveränderungen	11
4.1 Allgemeines	11
4.2 Das dermatoskopische Bild benigner melanozytärer Hautveränderungen	12
4.2.1 Melanozytäre Nävi vom Compound-, junctionalen- und dermalen Typ	12
4.2.2 Kongenitale melanozytäre Nävi	12
4.2.3 Blaue Nävi und kombinierte Nävi	12
4.2.4 Pigmentierte Spindelzellnävi oder Spitznävi	13
4.2.5 Kollisionstumoren	14
4.2.6 Lentiginos	14
5. Dysplastische Nävi	14
5.1 Allgemeines	14
5.2 Das dermatoskopische Bild dysplastischer Nävi	14
6. Malignes Melanom	15
6.1 Allgemeines	15
6.2 Das dermatoskopische Bild des malignen Melanoms	15
6.2.1 Superfiziell spreitendes malignes Melanom	15
6.2.2 Noduläres malignes Melanom	15
6.2.3 Lentigo maligna und Lentigo-maligna-Melanom	16
6.2.4 Akrolentiginöses malignes Melanom	16
6.2.5 Metastasen des malignen Melanoms	16
7. Nicht-melanozytäre pigmentierte Hautveränderungen	17
7.1 Hämangiome	17
7.2 Seborrhoische Keratosen	17
7.3 Pigmentierte Basalzellkarzinome	18
7.4 Morbus Bowen	19
II ZIELSETZUNG	20
III MATERIAL UND METHODEN	21
1. Dokumentationssystem DermoGenius® ultra	21
2. Histologie	22
3. Modifikationen nach Kittler	22
4. Datenerfassung in Excel	22

5. Statistische Methoden	23
IV ERGEBNISSE	24
1. Deskriptive Statistik	24
1.1 Beschreibung des untersuchten Kollektivs	24
1.1.1 Altersverteilung	24
1.1.2 Geschlechtsverteilung	25
1.2 Beschreibung der erfassten Hautläsionen	25
1.2.1 Anzahl der Hautläsionen	25
1.2.2 Lokalisation der Hautläsionen	26
1.2.3 Dermatoskopische Diagnose der Hautläsionen	27
1.2.4 Histologische Diagnose der Hautläsionen	28
1.2.5 Maligne Melanome: Clark-Level und Tumordicke	29
1.2.6 Hautläsionen im Follow-up	30
1.2.7 Beobachtungszeitraum	30
1.2.8 Digital standardisierter dermatoskopischer Punktwert (DSDP) bei Erst- und Letztuntersuchung	30
2. Kolmogorov-Smirnov-Test bei Patientenalter, DSDP und Tumordicke	31
3. Modifikationen nach Kittler bei Hautläsionen im Follow-up	33
3.1 Substanzielle und nicht-substanzielle Modifikationen	33
3.2 Vergleich der Hautläsionen mit und ohne Modifikationen nach Kittler	34
3.2.1 Asymmetrische Größenzunahme	34
3.2.2 Regression	35
3.2.3 Farbveränderung	36
3.2.4 Strukturelle dermatoskopische Veränderungen	36
3.2.5 Symmetrische Größenzunahme	38
3.2.6 Aufhellung	38
3.2.7 Verdunkelung	39
3.2.8 Andere Zahl oder Verteilung von Schollen	40
3.2.9 Abnahme schwarzer Punkte	41
3.2.10 Entzündungsreaktion	42
3.2.11 Verschwinden des Netzes	43
4. Modifikationen nach Kittler bei während des Follow-ups exzidierten Hautläsionen	45
4.1 Substanzielle und nicht-substanzielle Modifikationen	45
4.2 Vergleich der Hautläsionen mit und ohne Modifikationen nach Kittler	46
4.2.1 Asymmetrische Größenzunahme	46
4.2.2 Regression	46
4.2.3 Farbveränderung	46
4.2.4 Strukturelle dermatoskopische Veränderungen	47
4.2.5 Symmetrische Größenzunahme	48
4.2.6 Aufhellung	49
4.2.7 Verdunkelung	50
4.2.8 Andere Zahl oder Verteilung von Schollen	51
4.2.9 Abnahme schwarzer Punkte	52
4.2.10 Entzündungsreaktion	53
4.2.11 Verschwinden des Netzes	53
5. Korrelation und Kappa-Koeffizient zwischen dermatoskopischer Diagnose und Histologie	54
6. Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert der dermatoskopischen Diagnose	56
7. Digital standardisierter dermatoskopischer Punktwert	57
7.1 Vergleich des DSDP mit der dermatoskopischen Diagnose und der Histologie	57
7.1.1 Dermatoskopische Diagnose	57
7.1.2 Histologische Diagnose	59
7.2 Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert des DSDP	61

7.3 Vergleich und Korrelationen des DSDP mit der dermatoskopischen Diagnose _____	62
8. Ab wann wurden die Melanome bezogen auf die dermatoskopische Diagnose erkannt? __	64
8.1 Clark-Level _____	64
8.2 Tumordicke _____	65
9. Anzahl der dermatoskopisch als maligne Melanome befundeten Diagnosen ohne histologischen Befund _____	66
V DISKUSSION _____	68
1. Digitale und computergestützte Dermatoskopie - aktuelle Studienlage _____	68
2. Patientengut, Anzahl der Hautveränderungen und Follow-up-Zeit _____	72
3. Dermatoskopische Diagnose und Histologie _____	74
3.1 Korrelation zwischen dermatoskopischer Diagnose und Histologie _____	74
3.2 Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert der dermatoskopischen Diagnose _____	75
3.3 Dermatoskopisch als maligne Melanome befundene Hautveränderungen ohne Exzision _____	76
4. Digital standardisierter dermatoskopischer Punktwert _____	76
4.1 Vergleich des DSDP mit der dermatoskopischen und histologischen Diagnose _____	76
4.2 Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert des DSDP _____	77
4.3 Vergleich und Korrelationen des DSDP mit der dermatoskopischen Diagnose _____	78
5. Kriterien nach Kittler: Substanzielle und nicht-substanzielle Modifikationen _____	80
5.1 Nicht-substanzielle Modifikationen _____	80
5.2 Substanzielle Modifikationen _____	81
5.3 Beobachtete Modifikationen bei exzidierten malignen Melanomen _____	82
5.4 Beobachtete Modifikationen bei exzidierten melanozytären Nävi und dysplastischen Nävi _____	84
6. Maligne Melanome _____	89
6.1 Gesamtzahl der Melanome _____	89
6.2 Maligne Melanome im Follow-up _____	89
VI ZUSAMMENFASSUNG _____	91
VII LITERATURVERZEICHNIS _____	93
VIII ANNEX _____	101
1. Abkürzungsverzeichnis _____	101
2. Danksagungen _____	102
IX CURRICULUM VITAE _____	103

I Einführung

1. Einleitung

In den letzten 30 Jahren ist die Inzidenz des malignen Melanoms weltweit rascher als die jedes anderen bösartigen Tumors in der kaukasischen Bevölkerung angestiegen [1] [2]. Augenblicklich erkranken allein in Deutschland pro Jahr 10-12/100.000 Einwohner neu [3] [4]. Die frühe Erkennung eines Melanoms ist für den Patienten äußerst wichtig, da die Prognose vor allem von der Tumordicke bestimmt wird [5] [6] [7].

Hilfreich zur klinischen Diagnostik ist die ABCD-Regel, die besagt, dass dann an ein malignes Melanom gedacht werden muss, wenn die Kriterien **A**symmetrie, unregelmäßige **B**egrenzung, verschiedene Farben (**C**olour) und ein **D**urchmesser von mehr als 6mm vorliegen [8] [9]. Doch selbst Dermatologen mit großer klinischer Erfahrung können mit dieser Regel höchstens 80% der malignen Melanome erkennen.

Mittels der Dermatoskopie ist eine signifikante Verbesserung in der präoperativen Diagnostik von pigmentierten Hautveränderungen gelungen [10] [11] [12] [13] [14]. Bei der Diagnostik dieser Hautveränderungen kommen zahlreiche Differentialdiagnosen in Betracht, meist fokussiert sich das Problem jedoch auf die Differenzierung zwischen melanozytären Nävi und malignen Melanomen.

Mit Hilfe der Dermatoskopie erreichten Experten in einer im Jahre 2002 durchgeführten Meta-Analyse von 22 Studien mit 9004 Hautveränderungen einen im Vergleich zur klinischen Diagnostik 35%igen Anstieg der diagnostischen Treffsicherheit und damit eine Sensitivität von 89% [15].

Auch in einer anderen Studie erhöhte sich die Sensitivität durch Verknüpfung der klinischen Untersuchung mit der Dermatoskopie erheblich: Die Sensitivität der klinischen Untersuchung lag bei 86%, die der Dermatoskopie bei 91% und die der Kombination beider Methoden bei 97% [16].

Aus der gesteigerten Spezifität bei Kombination der klinischen Untersuchung mit der Dermatoskopie ergab sich eine deutlich verminderte Biopsierate klinisch suspekter melanozytärer Hautveränderungen sowie ein vermehrter Anteil maligner Hauttumoren an allen exzidierten Hautläsionen [17] [18] [19].

Die Anwendung der computergestützten Dermatoskopie erlaubt hierbei noch eine zusätzliche Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten [20] [21] [22] [23].

2. Dermatoskopie

2.1 Grundlagen

1989 wurde an der dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München das erste Handdermatoskop mit circa zehnfacher Vergrößerung konzipiert. Dieses Gerät erlaubt mit seiner eingebauten achromatischen Linse die schnelle dermatoskopische Auswertung von Hautveränderungen und zeichnet sich durch sein leichtes Gewicht und seine unkomplizierte Handhabung aus [24].

Auf die Haut treffende Lichtstrahlen werden entweder schon am Stratum corneum reflektiert und gestreut oder vom Gewebe absorbiert [25]. Ist die Oberfläche der Haut sehr ungleichmäßig, wird ein Großteil des Lichts sofort reflektiert, womit wenig Licht in die tiefer gelegenen epidermalen und dermalen Schichten gelangt. Mit einer Glasplatte kann an der Auflagestelle durch Angleichen des Brechungsindex der Teil des reflektierten Lichts vermindert werden [26].

Bei der Dermatoskopie wird mittels zusätzlicher Verwendung von Flüssigkeit zwischen Glasfläche und Haut eine Glättung der Hautoberfläche erzielt und damit der Brechungsindex auf der gesamten Oberfläche angeglichen. Das wiederum reduziert die Reflexion stark. Als Ankopplungsflüssigkeiten kommen Desinfektionssprays, Ultraschallgel oder verschiedene Öle zum Einsatz [27] [28].

Bei guten Bedingungen gelingt so eine bessere Auflösung von Strukturen und Farben bis in die Schicht der retikulären Dermis.

Neben der Diagnostik von pigmentierten melanozytären und nicht-melanozytären Hautveränderungen wie Basalzellkarzinomen und Angiomen, wird die Dermatoskopie darüber hinaus auch zur Beurteilung von Parasiten (z.B. bei der Scabies), Einblutungen und Fremdkörpern verwendet [29] [30] [31].

2.2 Diagnostisches Vorgehen

Zur Beurteilung der Hautveränderungen sind zahlreiche unterschiedliche Kriterien entwickelt worden, welche die Diagnostik erleichtern [32].

Zu Beginn der dermatoskopischen Diagnostik steht die Entscheidung, ob die Hautläsion melanozytären Ursprungs ist oder nicht. Hierzu wurde während der Konsensus-Internet-Konferenz zur Dermatoskopie ein mehrstufiger Algorithmus erarbeitet. Parallel dazu wurden 4 Kriterienkombinationen zur Beurteilung melanozytärer Läsionen verglichen: die modifizierte Musteranalyse [10] [33], die Bewertungsmethode nach Menzies [34], die 7-Punkte-Checkliste [35] und die ABCD-Regel der Dermatoskopie [36] [37]. All diese Methoden ermöglichen eine exaktere Melanomdiagnostik, vorausgesetzt der Untersucher verfügt über genügend Erfahrung. Im Folgenden wird der mehrstufige Algorithmus dargestellt:

Schritt 1: es ist zu untersuchen, ob eines der Kriterien für melanozytäre Hautveränderungen nämlich „Netzwerk“, „aggregierte Globuli“ oder „verzweigte Streifen“ erfüllt ist (Ausnahme: Dermatofibrom und akzessorische Mamille).

Schritt 2: sollten diese für melanozytäre Hautläsionen spezifischen Kriterien nicht vorliegen, wird untersucht, ob eine flächige, stahlblaue Pigmentierung, wie sie für einen blauen Nävus typisch ist, vorliegt [38] [39].

Schritt 3: hier wird nach multiplen Pseudohornzysten und pseudofollikulären Öffnungen gesucht. Diese finden sich bei seborrhoischen Keratosen. Außerdem kommen bei seborrhoischen Keratosen ein Berg-und-Tal-Muster (Gyrus-und-Sulcus-Muster), fingerabdruckartige Strukturen, eine gelee- oder mottenfraßartige Begrenzung vor [40] [41].

Schritt 4: hier wird nach Angiomen, die durch rote, blaurote oder rotschwarze, scharf begrenzte Lakunen gekennzeichnet sind, gesucht [42].

Schritt 5: jetzt wird nach pigmentierten Basalzellkarzinomen anhand von blaugrauen und grau-braunen, ovoiden Gebilden gesucht, die in einem charakteristischen, ahornblattartigen Muster auftreten [43] [44]. Darüber hinaus können sich oberflächlich feine Kapillaren oder arborisierende Gefäße befinden [45]. Einzelne, größtenteils peripher vorkommende, schiefergraue Schollen oder flächige Areale gleicher Farbe liegen oft bei gering pigmentierten Basalzellkarzinomen vor. Gelegentlich sind diese Schollen und Punkte auch radspeichenartig akkumuliert [26].

Nach Schritt 5 verbleiben die pigmentierten Hautveränderungen, die noch nicht diagnostiziert werden konnten. Diese sind so gut wie immer auch melanozytär und müssen jetzt, ebenso wie die in Schritt 1 als melanozytär diagnostizierten Veränderungen, hinsichtlich ihres malignen Potenzials evaluiert werden.

Dabei hilft die ABCD-Regel der Dermatoskopie. Mit ihr und dem daraus resultierenden Dermatoskopie-Punktwert (DPW) kann eine Unterteilung der Hautläsion in die Gruppen benigne, suspekt oder maligne erfolgen. Der DPW wird mittels einer Formel anhand der nachfolgend erklärten Kriterien Asymmetrie, Begrenzung, Farbe (Colour) und Differentialstruktur errechnet.

Die Hautveränderung kann in keiner, einer oder 2 Achsen asymmetrisch sein. Ein abrupter Abbruch des Pigmentmusters (Kriterium Begrenzung) kann in 0-8 Segmenten der Hautläsion vorhanden sein. Insgesamt werden bis zu 6 im Dermatoskop beobachtete mögliche Farben gezählt: weiß, rot, hell-, dunkelbraun, blaugrau und schwarz. Aus bis zu fünf verschiedenen Komponenten kann die Differentialstruktur bestehen: Netzwerk, strukturlose Areale, verzweigte Streifen, Schollen und Punkte. Daraus ergibt sich ein maximaler Punktwert für die Asymmetrie von 2, für die Begrenzung von 8, für die Farbe von 6, und für die Differentialstruktur von 5 Punkten (siehe Abb. I.2.2.a).



Abb. I.2.2.a

Hieraus lässt sich durch Multiplikation der Einzelfaktoren mit bestimmten Koeffizienten der Dermatoskopie-Punktwert errechnen (siehe Abb. I.2.2.b).

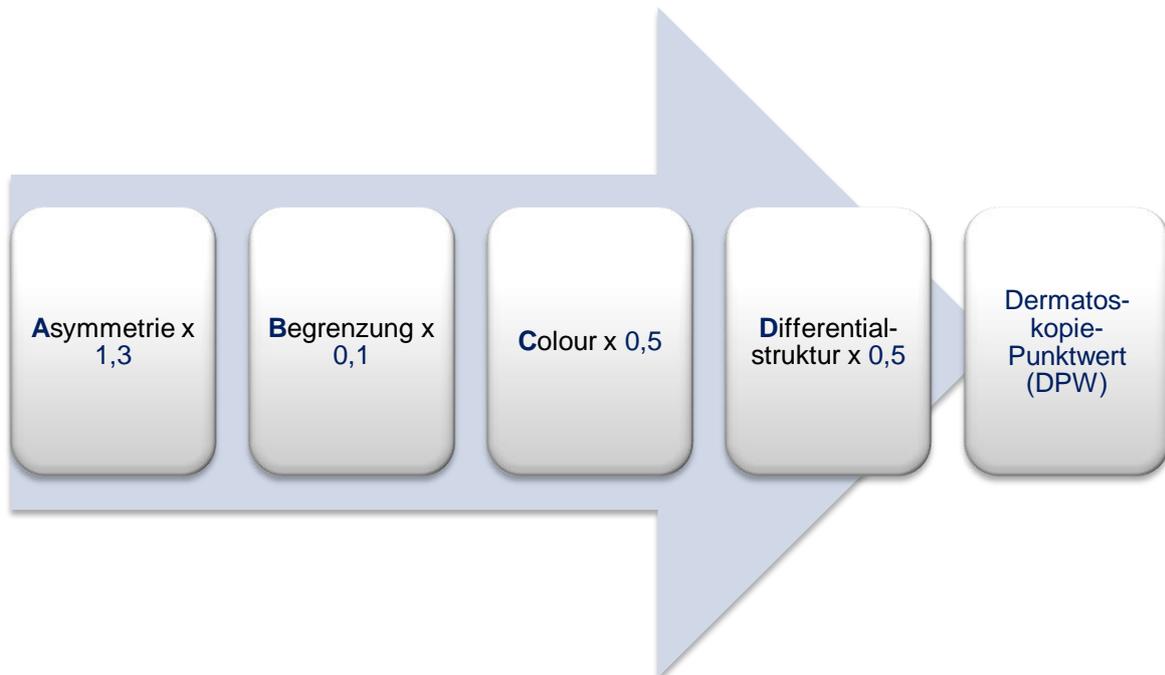


Abb. I.2.2.b

Dabei zeigt ein DPW von < 4,75 sehr wahrscheinlich eine benigne melanozytäre Hautveränderung an, ein Wert zwischen 4,75 und 5,45 eine verdächtige Hautveränderung (Exzision oder Verlaufskontrolle empfohlen) und Werte > 5,45 weisen auf einen hohen Melanomverdacht hin [37] [46].

Zeigt der DPW eine unauffällige Hautveränderung an, muss diese noch auf zusätzliche Malignitätskriterien, wie Regression, Gefäßmuster oder Pseudopodien untersucht werden [47]. Zudem müssen palmar, plantar oder fazial charakteristische Malignitätskriterien in Betracht gezogen werden [48] [49] [50] [51].

Vor Anwendung der ABCD-Regel müssen aber spezielle benigne Hautveränderungen wegen ihrer typischen dermatoskopischen Merkmale abgegrenzt werden. Dazu gehören u.a. der papillomatöse melanozytäre Nävus, melanozytäre Nävi mit einem Schollenmuster, pigmentierte Spindelzellnävi, Spitz-Nävi, der kongenitale melanozytäre Nävus, rezidivierende und agminierte melanozytäre Nävi [26]. Falsch positive DPW ergeben sich bei der irrtümlichen Anwendung der ABCD-Regel der Dermatoskopie bei den oben genannten Hautläsionen.

Das Ergebnis der Dermatoskopie sollte allerdings wie jede andere apparative Untersuchung in der Medizin nicht isoliert betrachtet, sondern in Relation zur Anamnese und den übrigen klinischen Daten gesetzt werden.

3. Digitale und computergestützte Dermatoskopie zur Verlaufskontrolle

Nicht alle Probleme, die sich bei der Diagnostik pigmentierter Hautveränderungen stellen, sind mit der klassischen Dermatoskopie lösbar.

Veränderungen der dermatoskopischen Aufnahmen, welche sich erst im Zeitverlauf ergeben, können essentiell zur Beurteilung sein. So können z.B. asymmetrische, jedoch gutartige, melanozytäre Hautveränderungen ohne charakteristische Auffälligkeiten im Lauf der Zeit von malignen Melanomen mit typischen Veränderungen differenziert werden. Gelegentlich ist ein initiales malignes Melanom allein durch die Zunahme von Farb- und Strukturelementen sowie durch ein asymmetrisches Größenwachstum zwischen zwei Untersuchungen diagnostizierbar [20]. Deshalb haben Stolz et al. asymmetrische Veränderungen im Zeitverlauf auch als eines der primären Kriterien zur Erkennung eines malignen Melanoms definiert [26]. Diese Veränderungen sind oft die einzigen Hinweise auf das Vorliegen einer bösartigen Hautläsion. Solche subtilen Modifikationen sind nur mit der digitalen computergestützten Dermatoskopie, die einen direkten Vergleich der aktuellen mit der früheren Aufnahme auf dem Monitor ermöglicht, detektierbar.

Gerade sehr dünne Melanome stellen auch für erfahrene Dermatologen eine Herausforderung in der Abgrenzung zu gutartigen melanozytären Hautveränderungen dar. In einer aktuellen Studie gelang es mittels der computergestützten Dermatoskopie eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 44% bei der Exzisionsempfehlung zum Ausschluss von Melanomen zu erreichen, wohingegen Dermatologen ohne die computergestützte Diagnostik eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 49% erreichten [52]. Computergestützte Systeme können so helfen, frühe Melanome rechtzeitig zu entdecken und auch die Zahl der Exzision gutartiger Hautläsionen zu verringern.

Zudem fördert die computerisierte digitale Dermatoskopie die Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit durch die dermatoskopisch-histologische Korrelation, da die dermatoskopische Aufnahme nach Erhalt des histologischen Befundes erneut betrachtet werden kann. Des Weiteren kann eine digitale dermatoskopische Aufnahme leicht Spezialisten in der ganzen Welt zur Einholung einer zweiten

Meinung per sicherer E-Mail gesendet werden (Teledermatoskopie), was die diagnostische Treffsicherheit ebenfalls erhöht [53].

Schon zu Anfang der 90er Jahre konnten Schindewolf et al. zeigen, dass eine Differenzierung von gutartigen und bösartigen melanozytären Hautveränderungen mittels der computerisierten Farbbildanalyse makroskopischer Aufnahmen mit einer Klassifikationsrate von bis zu 92% möglich ist [54].

Mittels eines selbst konzipierten computerisierten Dermatoskopie-Systems untersuchten Stolz et al. 54 melanozytäre Hautveränderungen im Hinblick auf Modifikationen der Fläche und der dermatoskopischen Morphologie über 10-21 Monate. Etwa ein Drittel der Veränderungen (Größenveränderung bei 14,8% der Fälle, dermatoskopisch morphologische Veränderungen bei 9,3% der Fälle, Kombination beider Kriterien bei 11,1%) wäre ignoriert worden, hätte man ausschließlich die Größe gemessen [55].

Die digitale Dermatoskopie eignet sich besonders bei Patienten mit vielen und teils auch atypischen melanozytären Nävi zur Verlaufskontrolle [56] [57]. Bei diesen Patienten ist die Exzision multipler Nävi kein wirksames und sinnvolles Verfahren zur Verhinderung eines Melanoms [58] [59]. Klinisch und dermatoskopisch kann es hierbei schwierig sein, diejenigen Hautveränderungen zu erkennen, die einer Exzision bedürfen. Die Selektion der zu entfernenden Läsionen kann dadurch erleichtert werden, dass suspekta melanozytäre Veränderungen mit dem digitalen Dermatoskopie-System dokumentiert und im Zeitverlauf beobachtet werden.

Dieses Prozedere ist vor allem bei melanozytären Nävi in der Pubertät, im Brustbereich, in Arealen mit verstärkter Neigung zu Narben oder bei Patienten mit multiplen asymmetrischen Nävi sinnvoll [56]. In der Verlaufsdokumentation kann das aktuelle mit dem vorherigen Bild exakt verglichen werden. Damit sind auch kleine Modifikationen registrierbar. Auf diese Weise wird einerseits das frühe Erkennen einer eventuellen bösartigen Veränderung möglich, andererseits bleibt dem Patienten bei absenten Veränderungen eine überflüssige Exzision erspart [60].

Ein Gebrauch klinischer Fotos zur Verlaufskontrolle würde solch einen Vergleich weiterhin zeitintensiver machen. Vor allem das Festhalten der genauen Lokalisation ist auf diesen Fotos schwer. Ferner sind die Vergleichsbilder möglicherweise verschieden belichtet oder mit einem anderen Film aufgenommen worden. Da somit die Analyse unnötig verkompliziert werden würde, hat sich die Verlaufsdokumentation mit Farbbildern oder Diapositiven nicht etabliert [26].

4. Benigne melanozytäre Hautveränderungen

4.1 Allgemeines

Melanozytäre Nävi können schon bei der Geburt vorliegen (kongenitale melanozytäre Nävi) oder im Lauf des Lebens erworben werden. Melanozytäre Nävi vom Junctions-, Compound- oder dermalen Typ sind umschriebene Veränderungen mit einer Vermehrung von Melanozyten. Sie kommen sehr häufig vor; jeder hellhäutige Mensch besitzt ungefähr 20 davon. Die Inzidenz kongenitaler melanozytärer Nävi wird auf etwa 1% geschätzt. Bei der Ätiogenese spielen unter anderem genetische, hormonelle, solare und immunsuppressive Faktoren eine Rolle [61] [62].

4.2 Das dermatoskopische Bild benigner melanozytärer Hautveränderungen

4.2.1 Melanozytäre Nävi vom Compound-, junctionalen- und dermalen Typ

Bei diesen zeigen sich am Stamm, an den Extremitäten sowie im Gesicht als Primärkriterium aggregierte Schollen in der gesamten Hautveränderung [63] [64]. Als weiteres Primärkriterium lässt sich die **CASH-Regel** anwenden: uniforme Farbe (**Colour**), reguläre **Architektur**, **Symmetrie** und **Homogenität** [65].

Im Zeitverlauf treten bei melanozytären Nävi häufig symmetrische Veränderungen auf. An Stamm und Extremitäten ist als sekundäres Kriterium noch das Vorhandensein eines regulären Pigmentnetzes ohne erweiterte Maschen und/oder Stege zu nennen. Das Pigmentnetz entsteht durch regelmäßige, pigmentierte Rete-Leisten. Beim Vorliegen strukturloser Bereiche können diese Rete-Leisten kürzer oder schwächer pigmentiert sein. Die Zahl und auch die Größe der Schollen ist von den Melanozyten-Nestern in der unteren Epidermis und dem Stratum papillare abhängig [66].

Des Weiteren können verzweigte Streifen und Punkte, manchmal auch Pseudohornzysten und pseudofollikuläre Öffnungen sowie vaskuläre Strukturen auftreten. Bei gleichzeitig vorliegenden Pseudohornzysten und pseudofollikulären Öffnungen können papillomatöse melanozytäre Nävi durch das „wobble sign“ von seborrhoischen Keratosen abgegrenzt werden. Das „wobble sign“ ist bei melanozytären Nävi positiv, weil diese sich wegen ihrer Gewebestruktur mit dem Dermatoskop verschieben lassen, wohingegen sich die festeren seborrhoischen Keratosen nicht mitbewegen [67].

An Hand- und Fußsohlen sind für melanozytäre Nävi ein paralleles Furchenmuster sowie ein gitterartiges Muster mit oder ohne Punkte und Schollen typisch. Gelegentlich lässt sich auch ein fibrilläres, ein Schollen- oder ein Leiternmuster beobachten [68] [69].

4.2.2 Kongenitale melanozytäre Nävi

In größeren kongenitalen melanozytären Nävi tritt häufig ein strukturloser Untergrund mit vielen ähnlich aufgebauten Inseln auf, die Streifen, Netzstrukturen und Schollen enthalten können. Zusätzlich können Schollen in einer Art Pflasterstein-Muster und sowie eine Hypertrichosis auftreten [70] [71] [72] [73].

4.2.3 Blaue Nävi und kombinierte Nävi

Für den blauen Nävus sind stahlblaue Areale typisch [42]. Zudem sind keine Kriterien für andere melanozytäre Veränderungen sichtbar. Gelegentlich sind auch bräunliche Schleier zu sehen, die durch eine verstärkte Pigmentierung in der basalen Epidermis zustande kommen (siehe Abb. 1.4.2.3). Ein kombinierter Nävus (blauer Nävus in Assoziation mit einem melanozytären Nävus vom Compound- oder dermalen Typ) liegt oft vor, wenn der braune Anteil stärker ausgeprägt ist [38].

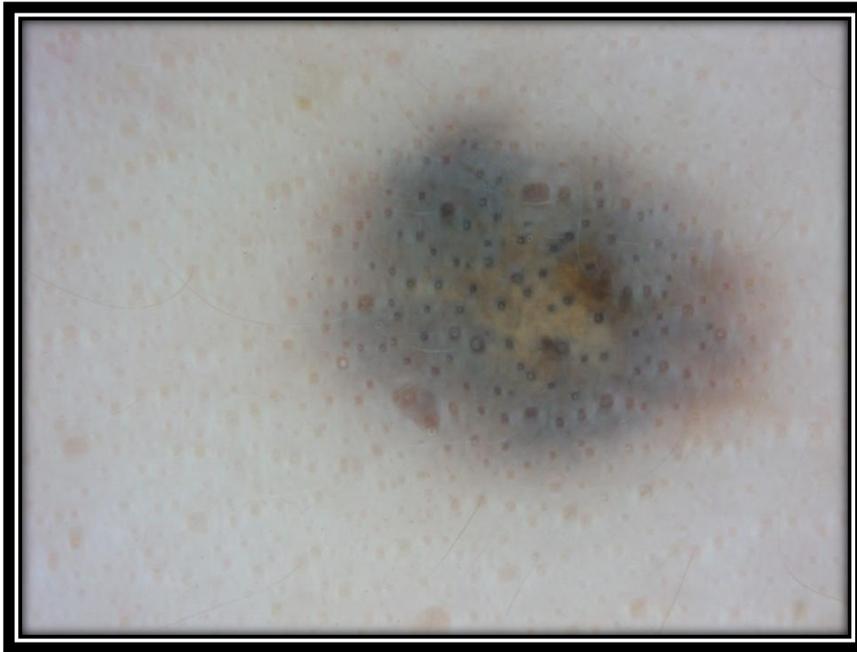


Abb. I.4.2.3 Blauer Nävus

4.2.4 Pigmentierte Spindelzellnävi oder Spitznävi

Die überwiegend symmetrischen, pigmentierten Spindelzellnävi zeigen ein charakteristisches, targetoides (schießscheibenartiges) Muster und strahlenkranzartig verzweigte Streifen mit oder ohne periphere Schollen und das Vorhandensein einer Korona [74]. Außerdem können auch aggregierte Schollen, periphere verzweigte Streifen und symmetrische Veränderungen im Zeitverlauf auftreten [75] [76].



Abb. I.4.2.4 Spitznävus mit dunklem Strahlenkranz und diskreter hellroter Corona

4.2.5 Kollisionstumoren

Kollisionstumoren entstehen durch das Aufeinandertreffen zweier nicht verwandter Hautveränderungen [77]. Ein melanozytärer Nävus kann z. B. mit einem Angiom oder einer seborrhoischen Keratose auftreten. Gelegentlich erscheinen auch multiple Kollisionen.

4.2.6 Lentigines

Die Lentigo simplex zeigt meist einen symmetrischen Aufbau mit einem regulären Pigmentnetz mit teils erweiterten Maschen und dickeren Stegen. Dieses Netz entsteht durch die stärker pigmentierten und verlängerten Rete-Leisten und kann in der Peripherie jäh abgebrochen sein [26]. Noch unregelmäßiger kann die Maschengröße und noch dicker können die Stege des Netzes bei der Ink-Spot-Lentigo (Tintenfleck beziehungsweise Sonnenbrand-Lentigo) sein [78]. Gelegentlich liegt auch ein bizarres asymmetrisches Muster vor.

5. Dysplastische Nävi

5.1 Allgemeines

Der Begriff dysplastischer Nävus wird kontrovers diskutiert [79], da bis jetzt noch keine genau reproduzierbaren und allgemein gültigen Kriterien für die klinische und die histologische Diagnose definiert werden konnten [80] [81]. Die Abgrenzung zum normalen melanozytären Nävus und zum initialen malignen Melanom ist teilweise nicht möglich [82] [83] [84].

Trotzdem scheint es zweckmäßig, mit „atypisch“ oder „dysplastisch“ eine melanozytäre Hautveränderung zu bezeichnen, die zwischen einem gewöhnlichen melanozytären Nävus und einem malignen Melanom steht [85]. Atypische Nävi haben eine asymmetrische Form, eine unregelmäßige und verwaschene Begrenzung, verschiedene Farben und meist einen etwas größeren Durchmesser als gewöhnliche Nävi [58].

Atypische und histologisch dysplastische Nävi kommen häufig vor. Bei Patienten mit multiplen derartigen Nävi spricht man von einem Syndrom der dysplastischen Nävi, BK-Mole- oder FAMMM-Syndrom (familial atypical mole and multiple melanoma syndrome). Sie zeigen sehr wahrscheinlich ein vermehrtes Risiko zur Entwicklung eines malignen Melanoms an [58] [86] [87].

5.2 Das dermatoskopische Bild dysplastischer Nävi

Laut Stolz et al. können wegen des Fehlens allgemein akzeptierter histologischer Kriterien auch keine sicheren dermatoskopischen Primärkriterien zur Diagnostik dysplastischer Nävi angegeben werden [26]. Die Autoren verwenden die Bezeichnung nur bei grenzwertigen melanozytären Hautveränderungen, die in der histologischen Untersuchung ein paar, jedoch nicht genügend, Merkmale eines malignen Melanoms zeigen, um die definitive Diagnose Melanom zu begründen.

Ein Sekundärkriterium ist der dermatoskopische Punktwert: er liegt bei diesen Hautläsionen zwischen 4,3 und 5,8.

6. Malignes Melanom

6.1 Allgemeines

Das Melanom ist zwar nicht einer der häufigsten malignen Tumoren, jedoch zeigt es die rapidest ansteigende Inzidenz [88]. Dieser Anstieg ist vor allem durch die Zunahme dünner maligner Melanome verursacht, wohingegen die Inzidenz dickerer Melanome langsamer ansteigt oder konstant bleibt [89].

Größtenteils sind Menschen mittleren Lebensalters betroffen (Altersmedian: 52 Jahre), vor der Pubertät treten maligne Melanome extrem selten auf [90]. Melanome finden sich bei Männern bevorzugt am Stamm sowie bei Frauen häufig an den Beinen.

Die Ätiologie des malignen Melanoms ist weiterhin unbekannt. Als pathogenetische Faktoren werden genetische Ursachen (u.a. Veränderungen auf den Chromosomenloci 1p, 6q22-27,2, 9p21 und 10q24-26) und epigenetische Ursachen wie die UV-Bestrahlung angenommen [91] [92] [93] [7] [94]. Des Weiteren gelten als Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms die Haarfarbe des Patienten [95] (bei blondem Haar 2,3-fach gesteigertes Risiko) sowie der Typ und die Anzahl melanozytärer Nävi [96] [97] [98].

6.2 Das dermatoskopische Bild des malignen Melanoms

6.2.1 Superfiziell spreitendes malignes Melanom

Beim superfiziell spreitenden malignen Melanom treten neben den typischen weißlichen Regressionsarealen auch milchig-rote (und damit stark vaskularisierte) oder blau-rote Schollen auf [99] [45]. Zusätzlich können sich polymorphe vaskuläre Muster mit Punkten und linearen Strukturen oder Pseudopodien finden [100] [47]. Zudem kommt dermatoskopisch oft eine Asymmetrie in 2 Ebenen vor [101].

Da nicht alle superfiziell spreitenden Melanome Primärkriterien für melanozytäre Hautveränderungen zeigen, kann der melanozytäre Ursprung der Läsion ebenso nach dem melanozytären Diagnosealgorithmus im Ausschlussverfahren bewiesen werden, vorausgesetzt es sind keine Kriterien für Basalzellkarzinome, Hämangiome oder seborrhoische Keratosen vorhanden. Als sekundäre Kriterien sind das Auftreten eines asymmetrisch verbreiterten Pigmentnetzes oder asymmetrisch erweiterter Maschen des Pigmentnetzes sowie die Existenz irregulärer Haarnadelgefäße zu nennen [102].

6.2.2 Noduläres malignes Melanom

Im Dermatoskop kommen beim nodulären malignen Melanom zwei unterschiedliche Muster vor. Zum einen können viele noduläre maligne Melanome als Knoten mit nur wenig verschiedenen Farbkomponenten auftreten. Hier müssen weitere Malignitätskriterien wie Regressionszeichen und blaugraue oder milchig-rote Schollen sowie dezent wahrnehmbare Strukturkomponenten berücksichtigt werden.

Andererseits kann auch ein pagetoides Muster vorliegen. Dieses kommt durch atypische Melanozyten in der Epidermis sowie starke Ausschleusung von Pigment in das Stratum corneum und in das Stratum spinosum zustande. Diese Art des nodulären malignen Melanoms besitzt verschiedene Strukturkomponenten wie Schollen, Punkte und verzweigte Streifen vor einem strukturlosen Hintergrund. Es können auch unterschiedliche Farben zwischen blaugrau (Pigment im Stratum

papillare) und schwarz (Pigment in der Hornschicht oder der oberen Spindelzellschicht) vorhanden sein [26].

6.2.3 Lentigo maligna und Lentigo-maligna-Melanom

Das Lentigo-maligna-Melanom entwickelt sich auf einer Lentigo maligna, die einem in-situ-Melanom gleichkommt. Bei der Lentigo maligna sind schiefergraue Punkte und Schollen, dunkle rautenförmige Strukturen und asymmetrisch pigmentierte Follikelöffnungen zu sehen, was in Kombination ein typisch anulär-granuläres Muster ergibt [103] [104] [105].

Beim fortgeschrittenen Lentigo-maligna-Melanom findet man die typische Akzentuierung der Follikelöffnungen nur noch am Rand der Läsion. Es können homogene blaugraue Areale erkennbar sein. Später kommt es zur Zerstörung dieser asymmetrisch pigmentierten Follikelöffnungen. Außerdem können schiefergraue Punkte und Schollen auftreten. Weißliche narbenartige Areale sind bei einem regressiven Lentigo-maligna-Melanom zu beobachten, wohingegen milchig-rote Bereiche bei fortgeschrittenem Wachstum des Tumors erscheinen.

Merkmale von flachen seborrhoischen Keratosen wie z. B. fingerabdruckartige Strukturen, Pseudohornzysten oder gelblich opake Bereiche dürfen nicht vorkommen [103].

6.2.4 Akrolentiginöses malignes Melanom

Das akrolentiginöse maligne Melanom zeichnet sich durch ein paralleles Leistenmuster (Spiegelbild des Benignität anzeigenden Furchenmusters), generell bizarre Muster, reichlich Gefäße und milchig-rote Schollen in Kombination mit braunen Bereichen aus [51] [106] [50]. Gleichzeitig fehlen Muster benigner melanozytärer Nävi. Als Sekundärkriterium können ungleichmäßig verteilte Schollen und Punkte sichtbar sein [26] [69].

6.2.5 Metastasen des malignen Melanoms

Für Melanommetastasen sind Ansammlungen von rotbraunen Schollen typisch, welche durch gefäßreiche Zellnester entstehen [107] [108]. Diese Schollen sind durch weißliche Septen voneinander getrennt. Die rötlich braunen Lakunen von Hämangiomen können ein ähnliches Aussehen haben, sind jedoch farblich und strukturell homogen und scharf begrenzt zur Peripherie [109].

Auch ein melanozytärer Nävus mit Schollenmuster muss differentialdiagnostisch bedacht werden. Bei der Melanommetastase sind diese Schollen aber irregulärer in Farbe, Form und Größe, vor allem milchig-rot oder schieferblau und nicht scharf begrenzt [110]. Gelegentlich kann die Abgrenzung zu einem blauen Nävus unmöglich sein. Hoch spezifisch für die Melanommetastase ist eine rote Corona um eine braune oder schwarze homogene Hautveränderung. Intradermale Metastasen können aber auch fast „unauffällig“ sein. Dann ist oft nur ein sehr subtiler blauer Farbton innerhalb normaler Haut oder eine relativ symmetrische braune Läsion innerhalb regressiver Areale zu sehen [109].

7. Nicht-melanozytäre pigmentierte Hautveränderungen

7.1 Hämangiome

Primärkriterium von Hämangiomen ist die Existenz scharf begrenzter roter, blau-roter (tiefer in der Dermis gelegener) oder rot-schwarzer (und damit thrombosierter) Lakunen (siehe Abb. I.7.1) [111]. Zudem dürfen keine Kriterien für melanozytäre Hautveränderungen wie Pigmentnetz, Schollen oder verzweigte Streifen, vorhanden sein. Manchmal treten oberflächlich hämorrhagische Krusten auf, die scharf begrenzt sind und damit gut von Schollen melanozytärer Hautveränderungen abgegrenzt werden können [26].



Abb. I.7.1 Hämangiom mit blau-roten Lakunen

7.2 Seborrhoische Keratosen

Für diese Hautveränderungen sind pseudofollikuläre Öffnungen, Pseudohornzysten (siehe Abb. I.7.2.a), Gyri und Sulci, fingerabdruckartige Muster (siehe Abb. I.7.2.b) sowie eine gelee- oder mottenfraßartig ausgefranste Begrenzung typisch [112] [40] [113]. Daneben dürfen keine für melanozytäre Läsionen charakteristischen Kriterien erfüllt sein.

Als Sekundärkriterien gelten opake grau-braune Farben, feine haarnadelartige Gefäße, größere weiß-gelbliche Bereiche und bei flachen seborrhoischen Keratosen auch traubenartige Muster [41]. Bei der benignen lichenoiden (Lichen-planus-artigen) Keratose ist das Pigment unter dem Dermatoskop vor allem granulär verteilt [26].

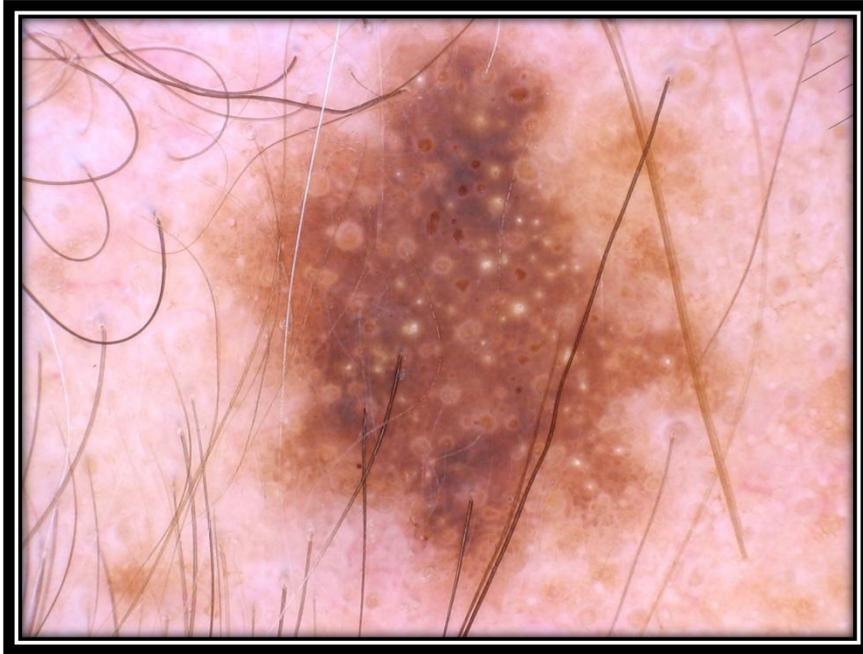


Abb. I.7.2.a Seborrhoische Keratose mit Pseudohornzysten und pseudofollikulären Öffnungen



Abb. I.7.2.b Seborrhoische Keratose mit fingerabdruckartigem Muster

7.3 Pigmentierte Basalzellkarzinome

Auch bei pigmentierten Basalzellkarzinomen treten keine Kriterien für melanozytäre Hautveränderungen auf.

Häufig liegen arborisierende Gefäße unterschiedlicher Größe, eine ahornblattartige oder eine exzentrische Verteilung von Pigment und Teleangiektasien vor [114]. Zudem können auch radspeichenartige oder schiefergraue ovoide Strukturen auf ein Basalzellkarzinom hinweisen [115] [116] [117]. Sekundärkriterium ist unter anderem eine insgesamt grau-braune bis schiefergraue Farbe. Außerdem kommen

Ulzerationen und Pseudohornzysten beim Basalzellkarzinom viel öfter vor als beim malignen Melanom, was bei der Differentialdiagnostik zusätzlich hilfreich ist [43].



Abb. I.7.3 Pigmentiertes Basalzellkarzinom mit Teleangiektasien und Ahornblatt-artiger Pigmentverteilung

7.4 Morbus Bowen

Die Unterscheidung des Morbus Bowen (in-situ-Plattenepithelkarzinom) zum amelanotischen malignen Melanom kann schwierig sein, da dermatoskopisch häufig verzweigte Streifen zu sehen sind. Als typisches Gefäßmuster gelten glomeruläre Gefäße [118]. Gelegentlich kommen jedoch auch punktförmige Gefäße vor, wie sie auch beim malignen Melanom beobachtet werden.

II Zielsetzung

Das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit ist die retrospektive Analyse pigmentierter Hautveränderungen, die im Zeitraum von 2003 bis 2005 mit Hilfe des Dokumentationssystems DermoGenius® in der Dermatologischen Klinik des Klinikums München-Schwabing aufgenommen wurden.

Dabei soll untersucht werden, um wie viele Veränderungen es sich handelt und wie viele Läsionen im Verlauf dokumentiert und exzidiert wurden.

Ferner ist zu evaluieren, inwiefern die Einordnung der Hautläsionen mit den Kriterien nach Kittler verifiziert werden kann und wie hoch die Übereinstimmung zwischen der dermatoskopischen Diagnose und der Histologie, dem Goldstandard der Diagnostik [119] [120] von Hauttumoren, ist.

III Material und Methoden

1. Dokumentationssystem DermoGenius® ultra

1957 Hautläsionen von 1023 Patienten wurden retrospektiv für den Zeitraum von 2003 bis 2005 in der Datenbank von DermoGenius® ultra (Rodenstock Präzisionsoptik Linus Co., München) der Dermatologischen Klinik des Klinikums München-Schwabing analysiert.

Alle Bilder wurden zuerst von einem Untersucher begutachtet und in unklaren Fällen mit einem zweiten Untersucher diskutiert.

Hierzu wurden die standardisierten dermatoskopischen Bilder auf dem Monitor präsentiert. Anhand des unter Punkt 1.2.2 erwähnten mehrstufigen Algorithmus wurde zunächst überprüft, ob die Hautveränderung melanozytär oder nicht-melanozytär war.

Mit DermoGenius® ultra wurde für die im Follow-up beobachteten melanozytären Hautveränderungen - entsprechend der dermatoskopischen ABCD-Regel - mit dem Dermatoskopischen Punktwert ein digital standardisierter Punktwert (DSDP) errechnet. Dieser ergibt sich aus den 8 Parametern:

- Asymmetrie der Farbe
- Asymmetrie der Form
- Berandung
- Farbvielfalt
- Farbhomogenität
- Strukturvielfalt
- Strukturasymmetrie
- Strukturhomogenität.

Durch das digitale System konnten diese Faktoren exakter ermittelt werden als es bei der reinen Betrachtung einer Aufnahme im Dermatoskop möglich gewesen wäre. Mit der diagnoseunterstützenden Komponente von DermoGenius® konnte jedoch nur eine Überprüfung melanozytärer Hautveränderungen, welche ebenfalls mit der dermatoskopischen ABCD-Regel bewertbar sind, erfolgen.

Zu den nicht-melanozytären Veränderungen, bei denen der DSDP folglich nicht angewendet wurde, gehören die seborrhoische Keratose, das Hämangiom und das Basalzellkarzinom.

Auch einige benigne melanozytäre Hautveränderungen, die wegen ihrer Farb- und Strukturkomponenten mit der dermatoskopischen ABCD-Regel falsch positive Werte ergeben hätten, wurden vorher ausgeschlossen. Zu diesen werden u.a. der papillomatöse melanozytäre Nävus, der melanozytäre Nävus vom Schollentyp, pigmentierte Spindelzell- oder Spitz-Nävi, kongenitale Nävi, der Ink-Spot-Lentigo (keine melanozytäre Hautveränderung) und agminierte melanozytäre Nävi gezählt.

Nach weiteren Malignitätskriterien wie z. B. Regressionszeichen, Pseudopodien oder vaskulären Mustern wurde bei einem unauffälligen DSDP gesucht. An Gesicht-, Fuß-

und Handflächen wurden zusätzliche für die Lokalisation spezifische Aspekte berücksichtigt.

In einem Schema konnte die genaue Lokalisation der Hautveränderungen erfasst werden.

2. Histologie

Das Ergebnis der histologischen Untersuchung wurde nach Stellung der dermatoskopischen Diagnose an einem separaten Computer aus der Datenbank der Dermatologischen Klinik ermittelt. Es war somit zum Diagnosezeitpunkt noch nicht bekannt.

3. Modifikationen nach Kittler

Melanozytäre Hautveränderungen, bei denen eine Untersuchung über den Zeitverlauf möglich war, wurden auf das Auftreten von Modifikationen nach Kittler zwischen der Erst- und der Letztuntersuchung überprüft. Dazu wurden die Bilder der Erst- und der Letztuntersuchung nebeneinander am Bildschirm verglichen, um etwaige Modifikationen über den Lauf der Zeit feststellen zu können.

Die Modifikationen nach Kittler umfassen:

- **Substanzielle Veränderungen** wie eine asymmetrische Größenzunahme, eine Regression, das Auftreten neuer Farben, strukturelle Veränderungen wie irregulär verteilte schwarze Punkte in der Peripherie, verzweigte Streifen, grau-blaue Areale, Pseudopodien und das Auftreten eines prominenten irregulären Netzwerkes oder eines weißlichen Schleiers [121].
- **Nicht-substanzielle Veränderungen** wie eine symmetrische Größenzunahme, die Aufhellung oder Verdunkelung der Hautveränderungen, eine Zu- oder Abnahme, beziehungsweise eine andere Verteilung von Schollen, die Abnahme schwarzer Punkte, das Verschwinden oder das Auftreten einer Entzündungsreaktion, das Verschwinden des Netzwerkes und der Ersatz durch eine diffuse braune Pigmentierung [121].

Substanzielle Veränderungen können den Verdacht auf ein Melanom ergeben, während nicht-substanzielle Veränderungen auch sehr oft bei unauffälligen melanozytären Nävi auftreten.

4. Datenerfassung in Excel

Folgende Parameter wurden in einer Excel-Tabelle erfasst:

- Alter des Patienten (in Jahren)
- Geschlecht des Patienten (1 = männlich, 2 = weiblich)
- Anzahl der Hautveränderungen pro Patient (1-10)
- Lokalisation der Hautveränderungen (1-11)
- Dermatoskopische Diagnose
- Histologische Diagnose
- Bei malignen Melanomen zusätzlich Clark Level (I-V) und Tumordicke (in mm)
- Kittler-Kriterien (1 = erfüllt, 0 = nicht erfüllt)

- Datum der Erstuntersuchung
- Datum der Letztuntersuchung
- Abstand zwischen den Untersuchungen (in Wochen)
- Digital Standardisierter Dermatoskopischer Punktwert (DSDP) bei der Erstuntersuchung (in Punkten)
- Digital Standardisierter Dermatoskopischer Punktwert (DSDP) bei der Letztuntersuchung (in Punkten)

5. Statistische Methoden

Die statischen Auswertungen wurden mittels SPSS für Windows, Version 14.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwert, während als Streumaß die Standardabweichung gewählt wurde.

Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Während einige der getesteten Variablen keine Normalverteilung aufwiesen (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p < 0,05$), konnte für andere Variablen eine Normalverteilung berechnet werden (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p \geq 0,05$).

Bei den Mittelwertvergleichen wurden daher Tests für normalverteilte Stichproben und nicht-parametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen: Beim Vergleich von zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test als nicht-parametrisches Verfahren durchgeführt.

Bei der Analyse von mehr als zwei unabhängigen, normalverteilten Stichproben fand die einfaktorielle ANOVA Anwendung. Zur weiteren Differenzierung, welche Parameter der ANOVA sich unterschieden, wurde bei signifikantem Ergebnis der ANOVA als post hoc Test der Bonferroni-Test mit multipler t-Testung durchgeführt.

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, beziehungsweise des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurde die erforderliche Testvoraussetzung meistens erfüllt, so dass bei den Tests weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 war. Bei einzelnen Ergebnissen betrug mehr als 20% der erwarteten Häufigkeit kleiner 5, so dass hier eine eingeschränkte Validität des Testergebnisses besteht. Es wird jeweils bei den betroffenen Ergebnissen darauf hingewiesen.

Die Korrelation zwischen zwei ordinalen Parametern wurde durch den Korrelationskoeffizienten nach Spearman Rho berechnet.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

In den graphischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS erstellt wurden, wurden zur Veranschaulichung der Mittelwerte Fehlerbalken verwendet, wobei als Streumaß aufgrund der großen Streubreite die Standardfehler aufgeführt wurden. Die kategorisierten Daten wurden graphisch mit Hilfe von einfachen und gruppierten Balkendiagrammen dargestellt.

IV Ergebnisse

1. Deskriptive Statistik

1.1 Beschreibung des untersuchten Kollektivs

Die statistischen Analysen wurden anhand des Datenmaterials von 1023 Patienten der dermatologischen Klinik des Klinikums München-Schwabing durchgeführt.

1.1.1 Altersverteilung

Bei den Patienten waren von Säuglingen bis zu 97-jährigen alle Altersstufen vertreten. Der Median des Alters lag bei 44 Lebensjahren (Mittelwert: 45 Jahre).

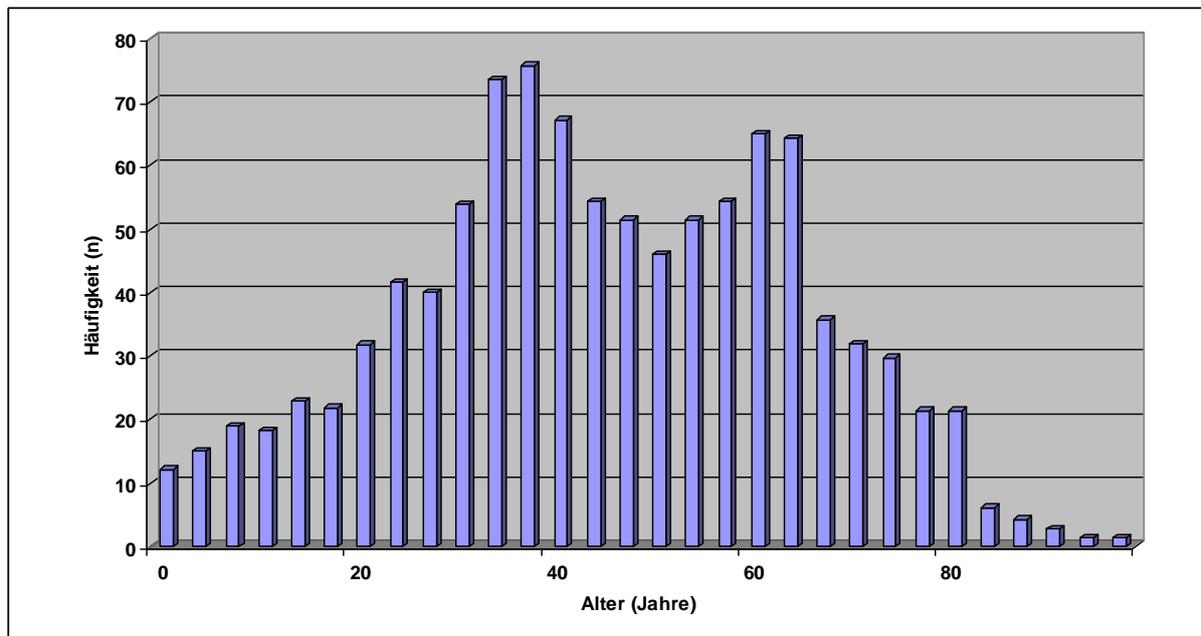


Abb. IV.1.1.1 Altersverteilung

Tab. IV.1.1.1 Alter (Jahre)

N	Gültig	1023
Mittelwert		45,4689
Median		44,2082
Standardabweichung		19,90222
Minimum		,09
Maximum		97,50
Perzentile	25	31,9068
	50	44,2082
	75	61,6493

1.1.2 Geschlechtsverteilung

Von den 1023 untersuchten Personen waren 49,0% (N=501) weiblich und 51,0% (N=522) männlich.

Tab. IV.1.1.2 Geschlecht

	Häufigkeit	Gültige Prozente
männlich	522	51,0
weiblich	501	49,0
Gesamt	1023	100,0

1.2 Beschreibung der erfassten Hautläsionen

1.2.1 Anzahl der Hautläsionen

Insgesamt wurden 1957 Hautveränderungen untersucht. Der Großteil des Untersuchungskollektivs (60,6%, N=620) hatte eine Hautläsion, 18,3% (N=187) zwei und 8,6% (N=88) drei Hautläsionen.

97,4% hatten eine bis maximal sechs Hautläsionen, die maximale Anzahl von 10 kam nur bei 0,4% (N=4) der Personen vor.

Der Mittelwert der Anzahl von Hautläsionen pro Patient betrug 1,90, der Median 1,00.

Tab. IV.1.2.1 Anzahl der Hautläsionen

	Häufigkeit	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
1	620	60,6	60,6
2	187	18,3	78,9
3	88	8,6	87,5
4	53	5,2	92,7
5	27	2,6	95,3
6	21	2,1	97,4
7	14	1,4	98,7
8	6	,6	99,3
9	3	,3	99,6
10	4	,4	100,0
Gesamt (Patienten)	1023	100,0	
Gesamt (Läsionen)	1957		

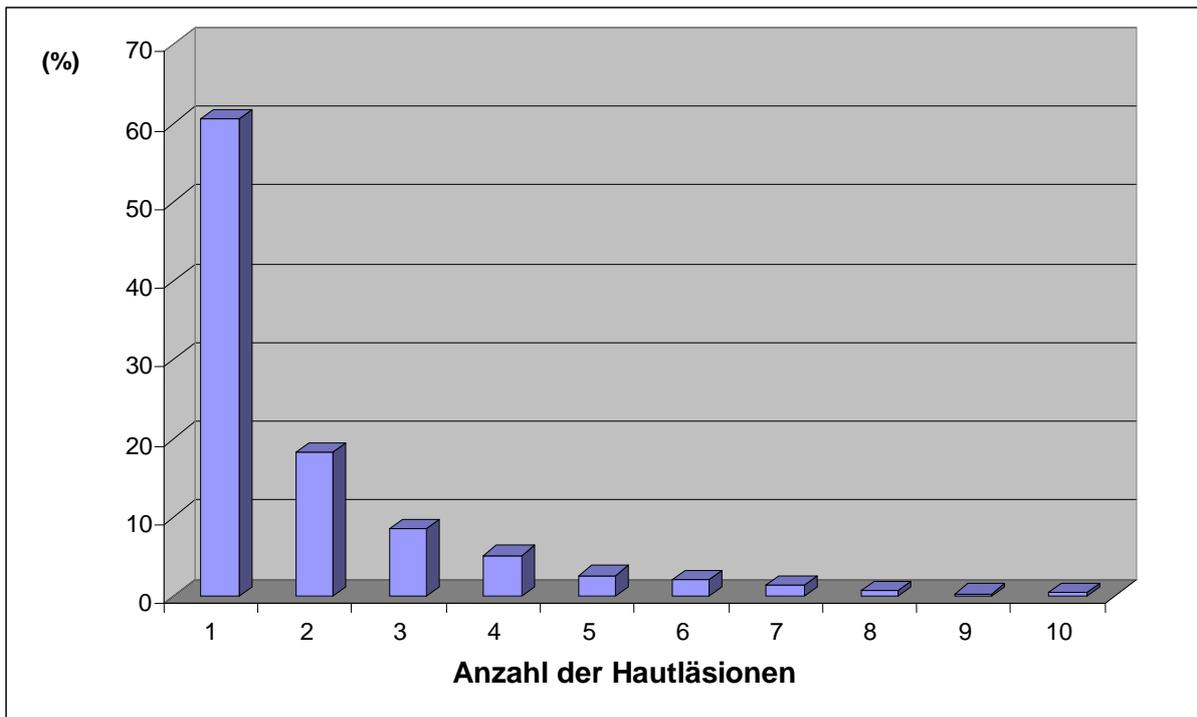


Abb. IV.1.2.1 Anzahl der Hautläsionen

1.2.2 Lokalisation der Hautläsionen

Die meisten Hautveränderungen fanden sich am Rücken (25,4%, N=497) und an den unteren Extremitäten (26,0%, N=509). Häufig waren auch der Kopf mit 9,9% (N=194) sowie der obere Stamm mit 12,2% (N=239) betroffen.

Tab. IV.1.2.2 Lokalisation der Hautläsionen

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Rücken	497	25,4	25,4	25,4
Abdomen	163	8,3	8,3	33,7
oberer Stamm	239	12,2	12,2	46,0
obere Extremität	139	7,1	7,1	53,1
untere Extremität	509	26,0	26,0	79,1
lumbal	92	4,7	4,7	83,8
gluteal	71	3,6	3,6	87,4
inguinal	22	1,1	1,1	88,5
Kopf	194	9,9	9,9	98,5
Hals	16	,8	,8	99,3
urogenital	14	,7	,7	100,0
Gesamt	1956	99,9	100,0	
Fehlend	1	,1		
Gesamt	1957	100,0		

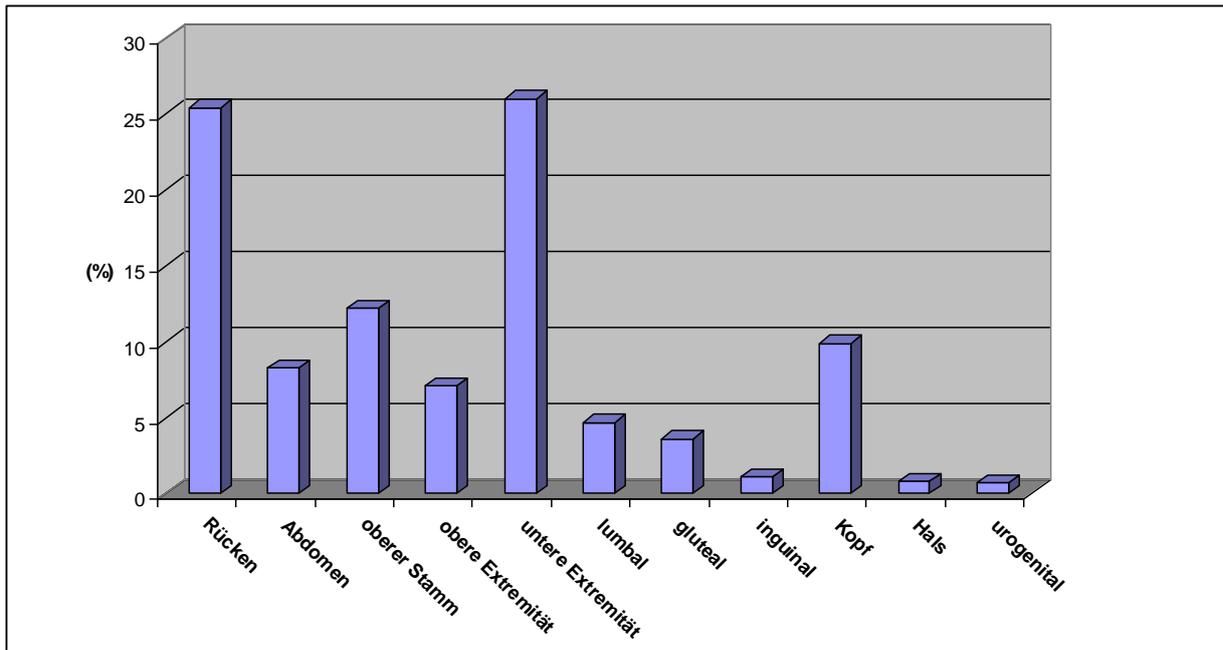


Abb. IV.1.2.2 Lokalisation

1.2.3 Dermatoskopische Diagnose der Hautläsionen

In 69,7% (N=1352) der Fälle wurden unter dem Dermatoskop benigne melanozytäre Nävi diagnostiziert. 10,9% (N=211) waren dysplastische Nävi. Insgesamt kamen 244 (12,5%) maligne Melanome vor. Nicht-melanozytäre Hautveränderungen wie zum Beispiel Basalzellkarzinome waren zu 1,9% (N=37), Angiome zu 0,7% (N=13) und seborrhoische Keratosen zu 2,7% (N=52) vertreten. Die übrigen 1,6% (N=32) entfielen auf sonstige nicht-melanozytäre Hautläsionen wie beispielsweise aktinische Keratosen oder M. Bowen.

Tab. IV.1.2.3 Dermatoskopische Diagnosen

	Häufigkeit	Prozent
melanozytäre Nävi	1352	69,7
dysplastische Nävi	211	10,9
Melanome	244	12,6
Basalzellkarzinome	37	1,9
Angiome	13	0,7
seborrhoische Keratosen	52	2,7
Sonstige (M. Bowen, aktinische Keratosen)	32	1,6
Gesamt	1941	100,0

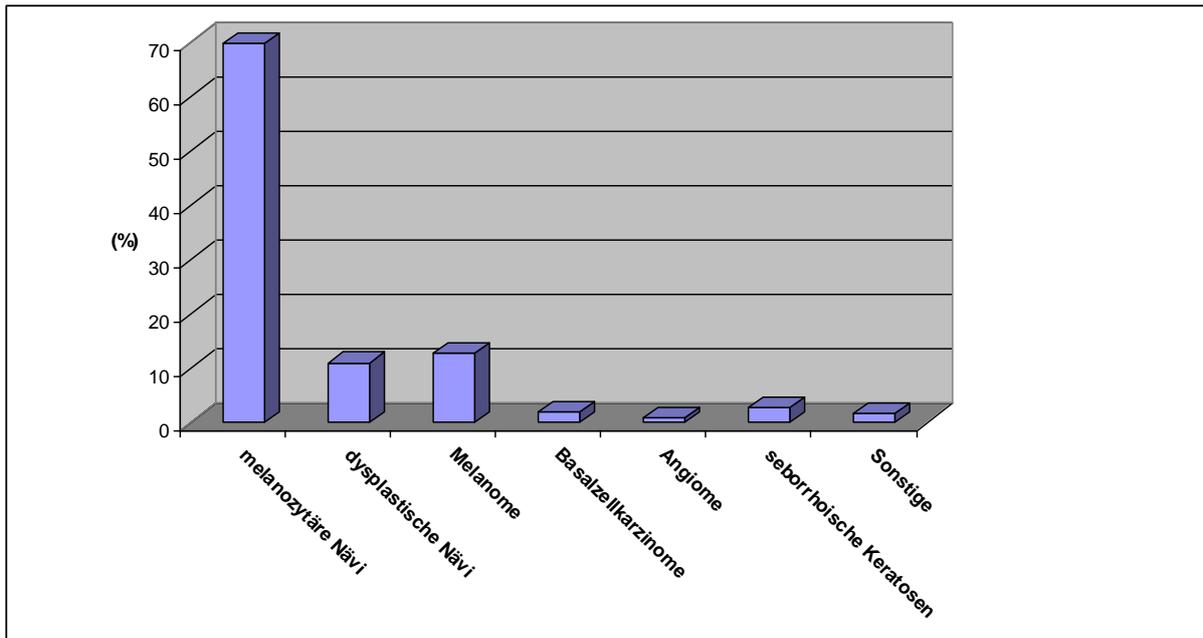


Abb. IV.1.2.3 Dermatoskopische Diagnosen

1.2.4 Histologische Diagnose der Hautläsionen

Insgesamt wurden 21,3% (N=417) aller Hautveränderungen exzidiert. Dies erfolgte entweder zum Ausschluss von Malignität bei einer suspekten Hautveränderung, bei bestehender Malignität als Therapie oder bei unauffälligen Hautveränderungen auch auf Wunsch des Patienten. Dabei fanden sich zu 43,9% (N=183) maligne Melanome und zu 7,7% (N=32) dysplastische Nävi. Benigne melanozytäre Hautveränderungen waren zu 31,7% (N=132) vertreten. Zusätzlich wurden in 6,5% (N=27) Basalzellkarzinome und in 7% (N=29) seborrhoische Keratosen diagnostiziert. Sonstige nicht-melanozytäre Hautläsionen waren in 2,6% (N=11) der Fälle vertreten.

Tab. IV.1.2.4 Histologische Diagnosen

	Häufigkeit	Prozent
melanozytäre Nävi	132	31,7
dysplastische Nävi	32	7,7
Melanome	183	43,9
Basalzellkarzinome	27	6,5
Angiome	3	0,7
seborrhoische Keratosen	29	7
Sonstige (M. Bowen, aktinische Keratosen)	11	2,6
Gesamt	417	100,0

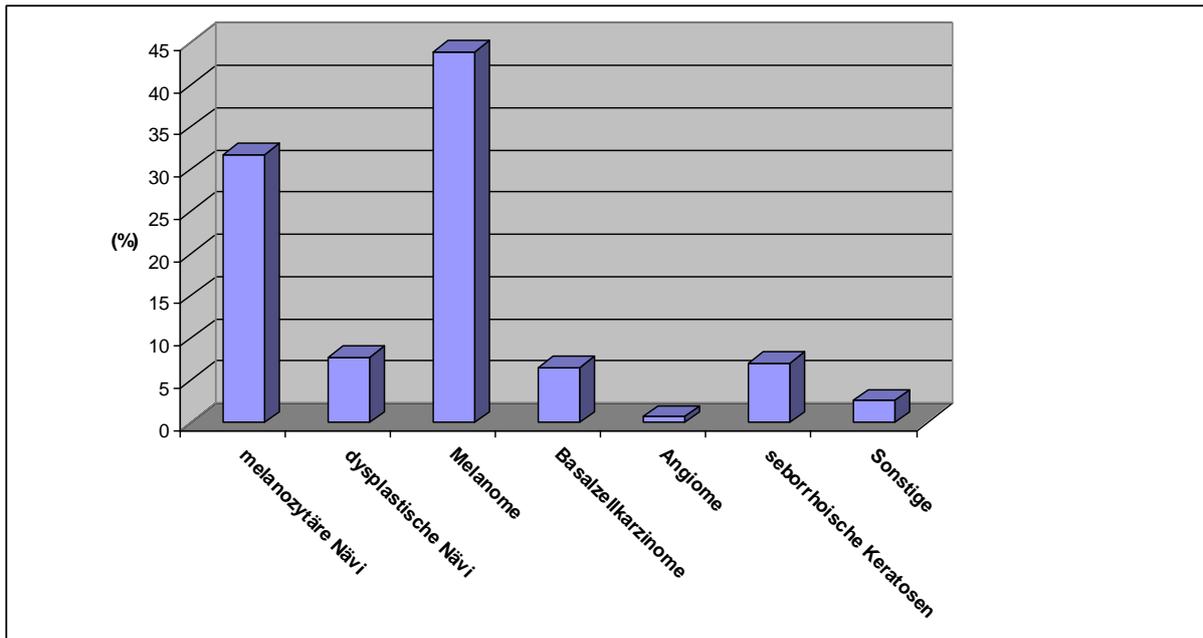


Abb. IV.1.2.4 Histologische Diagnosen

1.2.5 Maligne Melanome: Clark-Level und Tumordicke

Bei 163 Melanomen waren das Clark-Level, also die histologische Eindringtiefe der Tumorzellen und die Tumordicke nach Breslow bestimmbar.

Der Großteil (46%, N=75) hatte ein Clark-Level von IV. In 17,8% (N=29) kam ein Clark-Level von II und in 14,7% (N=24) von III vor. Clark-Level I und V waren in 1,2% (N=2) beziehungsweise 2,5% (N=4) der Fälle vertreten.

Die Tumordicke betrug im Median 0,80 mm (Mittelwert 1,27 mm). Ein Viertel der Melanome besaß eine Tumordicke bis 0,45 mm und ein Viertel über 1,36 mm.

20 (10,9%) der 183 exzidierten Melanome waren in-situ-Melanome.

Tab. IV.1.2.5.a Clark – Level

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
I	2	,1	1,2	1,2
I – II	13	,7	8,0	9,2
II	29	1,5	17,8	27,0
II – III	8	,4	4,9	31,9
III	24	1,2	14,7	46,6
III – IV	5	,3	3,1	49,7
IV	75	3,8	46,0	95,7
IV – V	3	,2	1,8	97,5
V	4	,2	2,5	100,0
Gesamt	163	8,3	100,0	
Fehlend	1794	91,7		
Gesamt	1957	100,0		

Tab. IV.1.2.5.b Tumordicke (mm)

N	Gültig	162
Mittelwert		1,269
Median		,800
Standardabweichung		1,6741
Minimum		,2
Maximum		16,0
Perzentile	25	,450
	50	,800
	75	1,363

1.2.6 Hautläsionen im Follow-up

Insgesamt wurden 480 melanozytäre Hautveränderungen im Zeitverlauf dokumentiert und überprüft, ob und wenn ja, welche Veränderungen nach Kittler bei diesen auftraten. Unter den 480 Hautveränderungen waren 417 melanozytäre Nävi, 60 dysplastische Nävi und 3 maligne Melanome.

Tab. IV.1.2.6 Hautläsionen im Follow-up

	Häufigkeit	Prozent
melanozytäre Nävi	417	86,9
dysplastische Nävi	60	12,5
Melanome	3	0,6
Gesamt	480	100,0

1.2.7 Beobachtungszeitraum

Der Zeitraum zwischen der Erst- und der Letztuntersuchung betrug im Median 72 Wochen, also umgerechnet 16,8 Monate.

Tab. IV.1.2.7 Beobachtungszeitraum (Wochen)

Mittelwert	70,384
Median	71,571
Minimum	1,0
Maximum	142,0

1.2.8 Digital standardisierter dermatoskopischer Punktwert (DSDP) bei Erst- und Letztuntersuchung

Insgesamt war bei 362 Hautläsionen im Follow-up eine Berechnung des digital standardisierten dermatoskopischen Punktwertes (DSDP) möglich. Der Median für den DSDP bei der Erstuntersuchung lag bei 0,1165, für den DSDP bei der Zweituntersuchung bei 0,0485.

Bei 22 im Follow-up exzidierten Hautveränderungen konnte ebenfalls ein DSDP-Wert berechnet werden. Hier betrug der Median des DSDP dagegen 0,5710 bei der ersten und 0,6200 bei der zweiten Untersuchung. Der höhere Wert bei den histologisch gesicherten Diagnosen ist wahrscheinlich im höheren Anteil dysplastischer Hautveränderungen mit daraus resultierendem höherem DSDP-Wert begründet.

Tab. IV.1.2.8.a DSDP bei erster und letzter Untersuchung
Anwendung bei Hautläsionen im Follow-up

		Score 1 (Punkte)	Score 2 (Punkte)
N	Gültig	362	362
	Fehlend	0	0
Mittelwert		,1131	,0409
Standardfehler des Mittelwertes		,04337	,04504
Median		,1165	,0485
Standardabweichung		,82525	,85689
Minimum		-2,12	-3,08
Maximum		2,76	3,42
Perzentile	25	-,4513	-,5590
	50	,1165	,0485
	75	,6090	,5658

Tab. IV.1.2.8.b DSDP bei erster und letzter Untersuchung
Anwendung bei histologisch gesicherten Diagnosen

		Score 1 (Punkte)	Score 2 (Punkte)
N	Gültig	22	22
	Fehlend	0	0
Mittelwert		,7320	,7591
Median		,5710	,6200
Standardabweichung		,82634	,73497
Minimum		-,75	-,52
Maximum		2,76	2,13
Perzentile	25	,3203	,2558
	50	,5710	,6200
	75	1,0823	1,3978

2. Kolmogorov-Smirnov-Test bei Patientenalter, DSDP und Tumordicke

Der Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft, ob die Messungen normalverteilt sind. Eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung besteht bei $p < 0,05$; in diesem Falle sind für die betreffende Variablen nicht-parametrische Tests zu benutzen. Bei Analyse der Ergebnisse zeigt sich ein Wert von $(p) < 0,05$, das heißt, dass die Stichproben von Alter und Tumordicke nicht normalverteilt sind. Dies stimmt für das

Alter auch mit der Abbildung I.1.1.1 überein. Die DSDP-Werte dagegen sind normalverteilt ($p > 0,05$).

Den folgenden Mittelwertvergleichen der vorliegenden Stichproben liegen unabhängige Stichproben zu Grunde; das heißt, dass die Werte in keinem direkten Zusammenhang stehen.

Beim Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben wird der t-Test verwendet, beim Vergleich von mehr als zwei Stichproben die einfaktorielle ANOVA. Bei signifikanten Ergebnissen der ANOVA weiß man, dass sich die getesteten Stichproben unterscheiden – welche Stichproben dies genau sind, kann man aufgrund der ANOVA nicht sagen. Daher wird eine sogenannte multiple t-Testung durchgeführt – also jede mit jeder Variablen. Im Nachfolgenden wird dazu der Bonferroni-Test verwendet.

Beim Vergleich von zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wird der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Tab. IV.2.a Kolmogorov-Smirnov-Test

		Alter	DSDP (Punkte)
N		1023	399
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	,1829	,0113
	Standardabweichung	,92115	,84055
Extremste Differenzen	Absolut	,052	,031
	Positiv	,052	,020
	Negativ	-,034	-,031
Kolmogorov-Smirnov-Z		1,454	1,035
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,029	,235

Tab. IV.2.b Kolmogorov-Smirnov-Test

		TD
N		162
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	1,269
	Standardabweichung	1,6741
Extremste Differenzen	Absolut	,255
	Positiv	,253
	Negativ	-,255
Kolmogorov-Smirnov-Z		3,249
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,000

3. Modifikationen nach Kittler bei Hautläsionen im Follow-up

3.1 Substanzielle und nicht-substanzielle Modifikationen

Die Mehrheit der melanozytären Nävi (53,5%, N=219) zeigte während des Follow-ups das Auftreten nicht-substanzieller Modifikationen. Ein Großteil der melanozytären Nävi (23,4%, N=140) blieb im Zeitverlauf stabil und zeigte damit weder substanzielle noch nicht-substanzielle Veränderungen. 7,1% (N=29) wiesen sowohl substanzielle als auch nicht-substanzielle Modifikationen auf. Nur bei einem kleinen Teil der melanozytären Nävi konnten ausschließlich substanzielle Veränderungen beobachtet werden.

Auch die Mehrheit der dysplastischen Nävi (49,2%, N=29) zeigte in der Untersuchung das Auftreten nicht-substanzieller Veränderungen, wenn auch zu einem etwas kleineren Anteil, als dies bei den melanozytären Nävi der Fall war (49,2% versus 53,5%). 22,0% (N=13) der dysplastischen Nävi erwiesen sich im Follow-up als stabil. Bei einem im Verhältnis zu den melanozytären Nävi etwas größeren Teil wurden hingegen substanzielle Modifikationen beobachtet (8,5%, N=5). 20,3% (N=12) der dysplastischen Nävi zeigten sowohl substanzielle als auch nicht-substanzielle Veränderungen.

Bei 66,7% (N=2) der Melanome wurden sowohl substanzielle als auch nicht-substanzielle Modifikationen beobachtet. Nur ein Melanom (33,3%) zeigte keine Veränderung im Follow-up. Dieses wurde allerdings auch nur eine Woche im Follow-up verfolgt und konnte während dieses kurzen Zeitraums keine morphologischen Veränderungen entwickeln.

Es konnte eine höchst signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten substanzieller und nicht-substanzieller Veränderungen und den verschiedenen Dignitäten nachgewiesen werden ($p=0,000$).

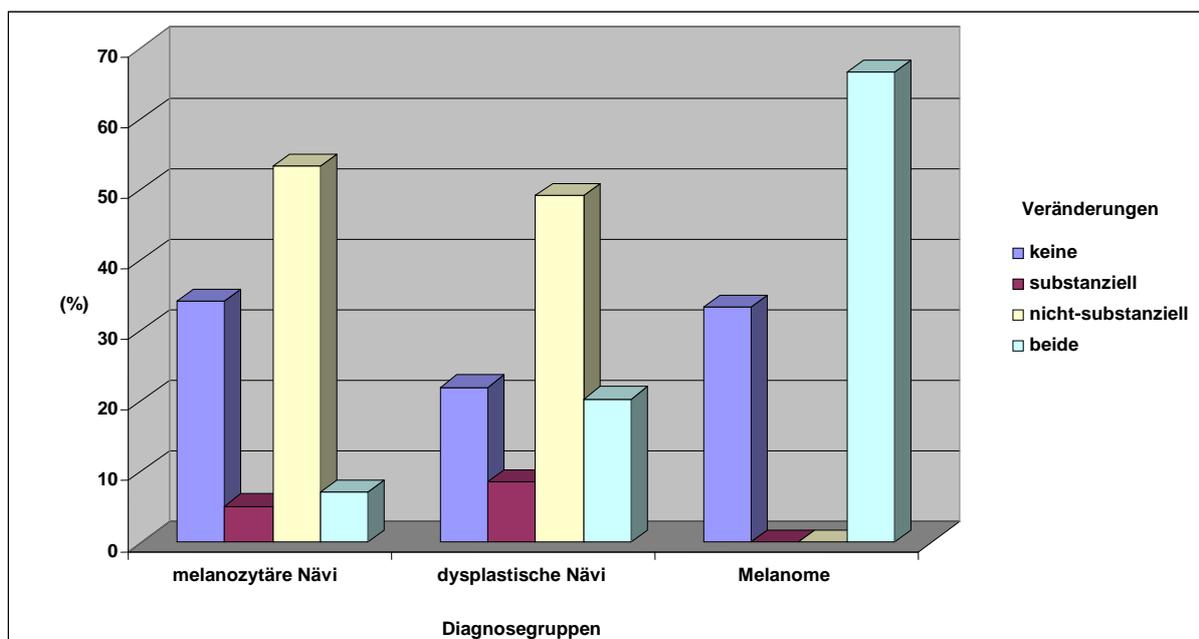


Abb. IV.3.1 Substanzielle und nicht-substanzielle Veränderungen bei Hautläsionen im Follow-up

Tab. IV.3.1 Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	26,195	6	,000
Anzahl der gültigen Fälle	471		

3.2 Vergleich der Hautläsionen mit und ohne Modifikationen nach Kittler

3.2.1 Asymmetrische Größenzunahme

Es ergab sich ein statistisch signifikanter ($p=0,000$) Hinweis für eine Assoziation zwischen dem Vorliegen von Asymmetrie der Hautveränderungen und der Dignität: so wurde bei Vorliegen von Asymmetrie 25-mal häufiger Malignität nachgewiesen (5,3% vs. 0,2%) und mehr als dreimal häufiger Dysplasie (34,2% vs. 10,6%). Asymmetrie kam auch bei benignen melanozytären Nävi vor, jedoch nur bei 5,5% (N=23) der 417 benignen melanozytären Nävi. Das Testergebnis war eingeschränkt valide (50,0% haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5).

Tab. IV.3.2.1.a Asymmetrische Größenzunahme

			Dignität (dermatoskopische Diagnose)			Gesamt
			benigne	suspekt	maligne	
asymmetrische Größenzunahme	nicht erfüllt	Anzahl	394	47	1	442
		% von asymmetrische Größenzunahme	89,1%	10,6%	,2%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	94,5%	78,3%	33,3%	92,1%
	erfüllt	Anzahl	23	13	2	38
		% von asymmetrische Größenzunahme	60,5%	34,2%	5,3%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	5,5%	21,7%	66,7%	7,9%
Gesamt		Anzahl	417	60	3	480
		% von asymmetrische Größenzunahme	86,9%	12,5%	,6%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. IV.3.2.1.b Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	33,063	2	,000
Anzahl der gültigen Fälle	480		

3.2.2 Regression

Eine Regression wurde bei 0,8% (N=4) von 480 Hautveränderungen dokumentiert und trat in unserer Studie nur bei benignen melanozytären Nävi auf. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p=0,737$), allerdings besteht eine eingeschränkte Aussagekraft (66,7% haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5).

Tab. IV.3.2.2.a Regression

		Dignität (dermatoskopische Diagnose)			Gesamt	
		benigne	suspekt	maligne		
Regression	nicht erfüllt	Anzahl	413	60	3	476
		% von Regression	86,8%	12,6%	,6%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	99,0%	100,0%	100,0%	99,2%
	erfüllt	Anzahl	4	0	0	4
		% von Regression	100,0%	,0%	,0%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	1,0%	,0%	,0%	,8%
Gesamt		Anzahl	417	60	3	480
		% von Regression	86,9%	12,5%	,6%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. IV.3.2.2.b Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,609	2	,737
Anzahl der gültigen Fälle	480		

3.2.3 Farbveränderung

Neue Farben traten im Verlauf bei insgesamt 2,7% (N=13) der Hautläsionen auf. Darunter waren 84,6% (N=11) benigne melanozytäre Nävi und 15,4% (N=2) dysplastische Nävi. Maligne Melanome zeigten in unserer Studie keine Farbveränderung. Es war bei eingeschränkter Validität (50,0% haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5) kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisbar ($p=0,914$).

Tab. IV.3.2.3.a Farbveränderung

			Dignität (dermatoskopische Diagnose)			Gesamt
			benigne	suspekt	maligne	
Farbveränderung	nicht erfüllt	Anzahl	406	58	3	467
		% von Farbveränderung	86,9%	12,4%	,6%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	97,4%	96,7%	100,0%	97,3%
	erfüllt	Anzahl	11	2	0	13
		% von Farbveränderung	84,6%	15,4%	,0%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	2,6%	3,3%	,0%	2,7%
Gesamt		Anzahl	417	60	3	480
		% von Farbveränderung	86,9%	12,5%	,6%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. IV.3.2.3.b Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,180	2	,914
Anzahl der gültigen Fälle	480		

3.2.4 Strukturelle dermatoskopische Veränderungen

Zu den strukturellen dermatoskopischen Veränderungen zählen irregulär verteilte schwarze Punkte in der Peripherie, verzweigte Streifen, grau-blaue Areale, Pseudopodien, das Auftreten eines prominenten irregulär pigmentierten Netzes

sowie ein weißlicher Schleier. Eine oder mehrere dieser Modifikationen waren in 5,8% (N=28) der Fälle nachweisbar. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Anhalt für einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen struktureller dermatoskopischer Veränderungen und dem Vorliegen von dysplastischen, respektive malignen Hautläsionen (p=0,039). So wurden beim Nachweis von strukturellen dermatoskopischen Veränderungen 9-mal häufiger maligne Melanome (3,6% vs. 0,4%) und doppelt so oft dysplastische Nävi gefunden (21,6% vs. 11,9%). Allerdings bestand wegen der geringen Fallzahlen eine eingeschränkte Validität. Beim Großteil der benignen melanozytären Nävi (95,0%, N=396) waren hingegen im Verlauf keine strukturellen dermatoskopischen Veränderungen aufgetreten.

Tab. IV.3.2.4.a Strukturelle dermatoskopische Veränderungen

			Dignität (dermatoskopische Diagnose)			Gesamt
			benigne	suspekt	maligne	
Strukturelle dermatoskopische Veränderungen	nicht erfüllt	Anzahl	396	54	2	452
		% von strukturelle dermatoskopische Veränderungen	87,6%	11,9%	,4%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	95,0%	90,0%	66,7%	94,2%
	erfüllt	Anzahl	21	6	1	28
		% von strukturelle dermatoskopische Veränderungen	75,0%	21,4%	3,6%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	5,0%	10,0%	33,3%	5,8%
Gesamt		Anzahl	417	60	3	480
		% von strukturelle dermatoskopische Veränderungen	86,9%	12,5%	,6%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. IV.3.2.4.b Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,509	2	,039
Anzahl der gültigen Fälle	480		

3.2.5 Symmetrische Größenzunahme

Bei der Untersuchung der symmetrischen Größenzunahme fand sich ein Hinweis für eine Assoziation zwischen diesem Kriterium und einer Benignität der Hautläsion. So war eine symmetrische Größenzunahme bei keinem einzigen malignen Melanom nachweisbar. Hingegen waren von Hautveränderungen, die im Zeitverlauf ein symmetrisches Größenwachstum zeigten 86,9% (N=86) benigne melanozytäre Nävi und 13,1% (N=13) dysplastische Nävi. Die Assoziation war statistisch nicht signifikant ($p=0,655$).

Tab. IV.3.2.5.a Symmetrische Größenzunahme

			Dignität (dermatoskopische Diagnose)			Gesamt
			benigne	suspekt	maligne	
symmetrische Größenzunahme	nicht erfüllt	Anzahl	330	46	3	379
		% von symmetrische Größenzunahme	87,1%	12,1%	,8%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	79,3%	78,0%	100,0%	79,3%
	erfüllt	Anzahl	86	13	0	99
		% von symmetrische Größenzunahme	86,9%	13,1%	,0%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	20,7%	22,0%	,0%	20,7%
Gesamt		Anzahl	416	59	3	478
		% von symmetrische Größenzunahme	87,0%	12,3%	,6%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab.IV.3.2.5.b Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,847	2	,655
Anzahl der gültigen Fälle	478		

3.2.6 Aufhellung

Auch dieses Kriterium fand sich am häufigsten in Assoziation mit benignen melanozytären Nävi: von den insgesamt 19,2% (N=92) Hautveränderungen, bei denen im Follow-up eine Aufhellung sichtbar war, waren 92,4% (N=85) benigne melanozytäre Nävi. Im Gegensatz dazu zeigte kein einziges Melanom und nur 11,7%

(N=7) der dysplastischen Nävi eine Aufhellung. Der Zusammenhang war statistisch nicht signifikant (p=0,191).

Tab. IV.3.2.6.a Aufhellung

			Dignität (dermatoskopische Diagnose)			Gesamt
			benigne	suspekt	maligne	
heller	nicht erfüllt	Anzahl	331	53	3	387
		% von heller	85,5%	13,7%	,8%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	79,6%	88,3%	100,0%	80,8%
	erfüllt	Anzahl	85	7	0	92
		% von heller	92,4%	7,6%	,0%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	20,4%	11,7%	,0%	19,2%
Gesamt		Anzahl	416	60	3	479
		% von heller	86,8%	12,5%	,6%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. IV.3.2.6.b Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,314	2	,191
Anzahl der gültigen Fälle	479		

3.2.7 Verdunkelung

Eine Verdunkelung konnte in 11,3% (N=54) der 480 Hautläsionen dokumentiert werden. Es zeigten wieder vor allem benigne melanozytäre Nävi (72,2%, N=39) eine Verdunkelung und kein einziges Melanom. 27,8% (N=15) der Hautveränderungen, die eine Verdunkelung aufwiesen, waren dysplastische Nävi. Der Zusammenhang war statistisch signifikant (p=0,001).

Tab. IV.3.2.7.a Verdunkelung

			Dignität (dermatoskopische Diagnose)			Gesamt
			benigne	suspekt	maligne	
dunkler	nicht erfüllt	Anzahl	378	45	3	426
		% von dunkler	88,7%	10,6%	,7%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	90,6%	75,0%	100,0%	88,8%
	erfüllt	Anzahl	39	15	0	54
		% von dunkler	72,2%	27,8%	,0%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	9,4%	25,0%	,0%	11,3%
Gesamt		Anzahl	417	60	3	480
		% von dunkler	86,9%	12,5%	,6%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. IV.3.2.7.b Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asympto-tische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	13,246	2	,001
Anzahl der gültigen Fälle	480		

3.2.8 Andere Zahl oder Verteilung von Schollen

Das Kittler-Kriterium andere Zahl oder Verteilung von Schollen lag bei 21,7% (N=104) der untersuchten Hautläsionen vor. Es fand sich ein Trend hin zum häufigeren Vorliegen von Malignität, wenn eine Hautveränderung im Zeitverlauf eine andere Zahl oder Verteilung von Schollen zeigte ($p=0,095$). So war bei 66,7% (N=2) der malignen Melanome dieses Kriterium erfüllt. Jedoch besteht aufgrund der geringen Fallzahl eine eingeschränkte Aussagekraft. 26,7% (N=16) der dysplastischen und 20,7% (N=86) der benignen melanozytären Nävi zeigten ebenfalls eine andere Zahl oder Verteilung von Schollen.

Tab. IV.3.2.8.a Andere Zahl oder Verteilung von Schollen

			Dignität (dermatoskopische Diagnose)			Gesamt
			benigne	suspekt	maligne	
andere Zahl oder Verteilung von Schollen	nicht erfüllt	Anzahl	330	44	1	375
		% von andere Zahl oder Verteilung von Schollen	88,0%	11,7%	,3%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	79,3%	73,3%	33,3%	78,3%
	erfüllt	Anzahl	86	16	2	104
		% von andere Zahl oder Verteilung von Schollen	82,7%	15,4%	1,9%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	20,7%	26,7%	66,7%	21,7%
Gesamt		Anzahl	416	60	3	479
		% von andere Zahl oder Verteilung von Schollen	86,8%	12,5%	,6%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. IV.3.2.8.b Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,697	2	,095
Anzahl der gültigen Fälle	479		

3.2.9 Abnahme schwarzer Punkte

Eine Abnahme schwarzer Punkte trat in 4,0% (N=19) der Fälle auf. Davon waren 73,3% (N=14) benigne melanozytäre Nävi und 26,3% (N=5) dysplastische Nävi. Bei Melanomen war dieses Kriterium hingegen nicht nachweisbar (p=0,170).

Tab. IV.3.2.9.a Abnahme schwarzer Punkte

			Dignität (dermatoskopische Diagnose)			Gesamt
			benigne	suspekt	maligne	
Abnahme schwarzer Punkte	nicht erfüllt	Anzahl	403	55	3	461
		% von Abnahme schwarzer Punkte	87,4%	11,9%	,7%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	96,6%	91,7%	100,0%	96,0%
	erfüllt	Anzahl	14	5	0	19
		% von Abnahme schwarzer Punkte	73,7%	26,3%	,0%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	3,4%	8,3%	,0%	4,0%
Gesamt		Anzahl	417	60	3	480
		% von Abnahme schwarzer Punkte	86,9%	12,5%	,6%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. IV.3.2.9.b Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,541	2	,170
Anzahl der gültigen Fälle	480		

3.2.10 Entzündungsreaktion

Bei 1,7% (N=8) zeigten sich im Verlauf entweder das Auftreten oder das Verschwinden einer Entzündungsreaktion. Es fand sich ein - statistisch jedoch nicht signifikanter - Anhalt für das Auftreten dieses Kriteriums in Assoziation mit benignen melanozytären Nävi, da in der Studie ein Auftreten oder das Verschwinden einer Entzündungsreaktion nur bei benignen melanozytären Nävi vorkam und weder bei Melanomen noch bei dysplastischen Nävi nachweisbar war (p=0,539).

Tab. IV.3.2.10.a Entzündungsreaktion

			Dignität (dermatoskopische Diagnose)			Gesamt
			benigne	suspekt	maligne	
Entzündungsreaktion	nicht erfüllt	Anzahl	407	60	3	470
		% von Entzündungsreaktion	86,6%	12,8%	,6%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	98,1%	100,0%	100,0%	98,3%
	erfüllt	Anzahl	8	0	0	8
		% von Entzündungsreaktion	100,0%	,0%	,0%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	1,9%	,0%	,0%	1,7%
Gesamt		Anzahl	415	60	3	478
		% von Entzündungsreaktion	86,8%	12,6%	,6%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. IV.3.2.10.b Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,235	2	,539
Anzahl der gültigen Fälle	478		

3.2.11 Verschwinden des Netzes

In 1,3% (N=6) verschwand das Netz und wurde durch eine diffuse braune Pigmentierung ersetzt. Auch für dieses Kriterium ergab sich ein Hinweis für eine Assoziation mit benignen melanozytären Nävi. So ereignete sich ein Verschwinden des Netzes mit Ersatz durch eine diffuse braune Pigmentierung im Follow-up nur bei benignen melanozytären Nävi. Der Zusammenhang war statistisch nicht signifikant ($p=0,636$), jedoch liegt eine eingeschränkte Validität vor (50,0% haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5).

Tab. IV.3.2.11.a Verschwinden des Netzes

			Dignität (dermatoskopische Diagnose)			Gesamt
			benigne	suspekt	maligne	
Verschwinden des Netzes	nicht erfüllt	Anzahl	410	59	3	472
		% von Verschwinden des Netzes	86,9%	12,5%	,6%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	98,6%	100,0%	100,0%	98,7%
	erfüllt	Anzahl	6	0	0	6
		% von Verschwinden des Netzes	100,0%	,0%	,0%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	1,4%	,0%	,0%	1,3%
Gesamt		Anzahl	416	59	3	478
		% von Verschwinden des Netzes	87,0%	12,3%	,6%	100,0%
		% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. IV.3.2.11.b Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,906	2	,636
Anzahl der gültigen Fälle	478		

4. Modifikationen nach Kittler bei während des Follow-ups exzidierten Hautläsionen

4.1 Substanzielle und nicht-substanzielle Modifikationen

Insgesamt wurden 42 Hautveränderungen im Follow-up exzidiert. Darunter waren 31 melanozytäre Nävi, 9 dysplastische Nävi und 2 maligne Melanome.

Die Mehrheit der exzidierten melanozytären Nävi zeigte in unserer Untersuchung vor allem nicht-substanzielle Modifikationen (58,1%, N=18). 22,6% (N=7) der melanozytären Nävi blieben im Follow-up sogar stabil und zeigten damit weder substanzielle noch nicht-substanzielle Veränderungen. Nur ein sehr kleiner Anteil der melanozytären Nävi zeigte hingegen ausschließlich substanzielle Modifikationen (6,5%, N=2). 12,9% (N=4) der melanozytären Nävi wiesen sowohl substanzielle als auch nicht-substanzielle Veränderungen im Zeitverlauf auf.

22,2% (N=2) der dysplastischen Nävi blieben im Follow-up stabil. Ebenso viele zeigten substanzielle und gleichzeitig nicht-substanzielle Veränderungen. Der größte Teil (55,6%, N=5) der dysplastischen Nävi wies jedoch ausschließlich nicht-substanzielle Modifikationen auf. Ausschließlich substanzielle Veränderungen wurden in der Studie bei keinem der dysplastischen Nävi wahrgenommen.

Auffällig ist, dass alle Melanome gleichzeitig substanzielle und nicht-substanzielle Veränderungen aufwiesen. Es wurde kein einziges exzidiertes Melanom beobachtet, dass in seiner dermatoskopischen Morphologie stabil geblieben war. Aufgrund der geringen Fallzahl (insgesamt nur 2 exzidierte Melanome im Follow-up) war jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,131$) nachweisbar.

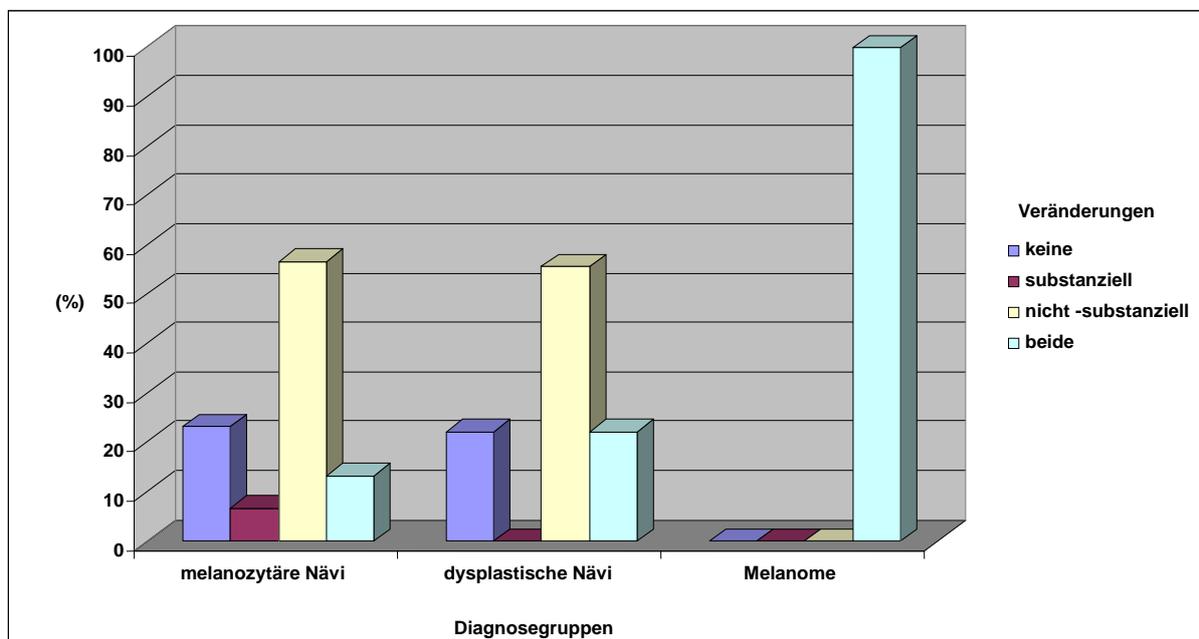


Abb. IV.4.1 Substanzielle und nicht-substanzielle Veränderungen bei exzidierten Hautläsionen

4.2 Vergleich der Hautläsionen mit und ohne Modifikationen nach Kittler

Die nachfolgenden Prozentzahlen beziehen sich, falls nicht anders angegeben, auf die 42 während des Follow-ups exzidierten Hautveränderungen.

4.2.1 Asymmetrische Größenzunahme

Während 28,6% (N=2) aller Veränderungen mit asymmetrischer Größenzunahme in der Histologie maligne Melanome waren, trat bei Läsionen *ohne* dieses Kriterium keine Malignität auf (p=0,005). Allerdings lag eine eingeschränkte Validität des Chi-Quadrat-Tests vor, da 50% eine erwartete Häufigkeit von kleiner 5 hatten.

Von den übrigen Hautveränderungen, die sich im Zeitverlauf asymmetrisch vergrößert hatten, waren 57,1% (N=4) benigne melanozytäre Nävi und 14,3% (N=1) dysplastische Nävi.

77,1% (N=27) aller Hautveränderungen, bei denen im Zeitverlauf keine asymmetrische Größenzunahme auftrat, waren benigne melanozytäre Nävi, 22,9% (N=8) waren dysplastische Nävi.

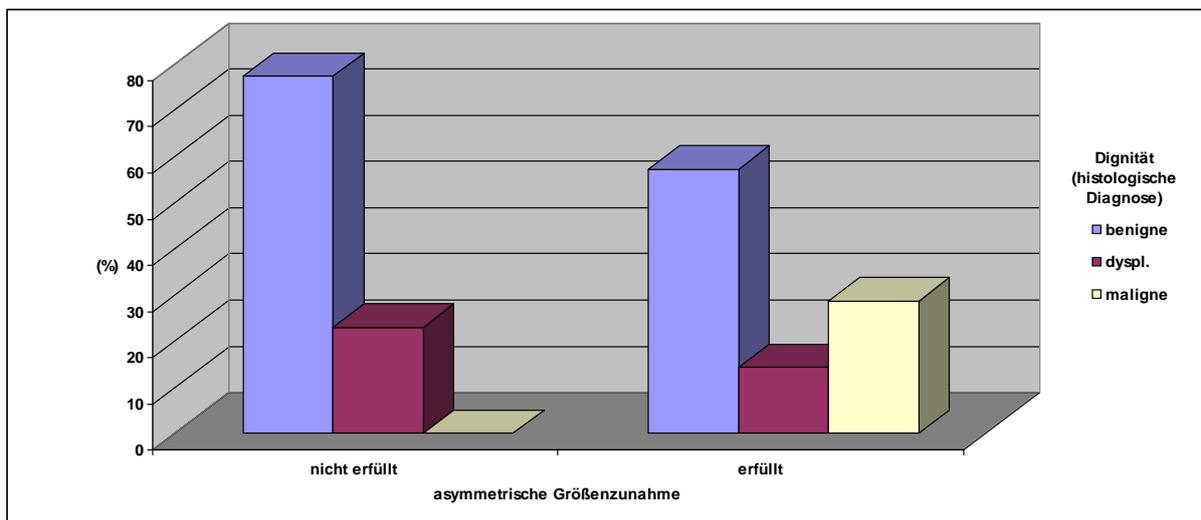


Abb. IV.4.2.1 Asymmetrische Größenzunahme

Tab. IV.4.2.1 Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	10,516	2	,005
Anzahl der gültigen Fälle	42		

4.2.2 Regression

Eine Regression trat bei den exzidierten Hautläsionen in der Studie nicht auf.

4.2.3 Farbveränderung

Nur bei einem benignen melanozytären Nävus der exzidierten Hautveränderungen war das Kriterium einer Farbveränderung erfüllt. Die anderen 30 (73,2%) benignen

sowie die 9 (22%) dysplastischen und 2 (4,9%) malignen Hautläsionen zeigten kein Auftreten neuer Farben.

Es ließ sich keine signifikante Assoziation zwischen einer Farbveränderung und der Dignität nachweisen ($p= 0,834$). Jedoch lag auch hier eine eingeschränkte Validität des Chi-Quadrat-Tests vor (66,7% haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5).

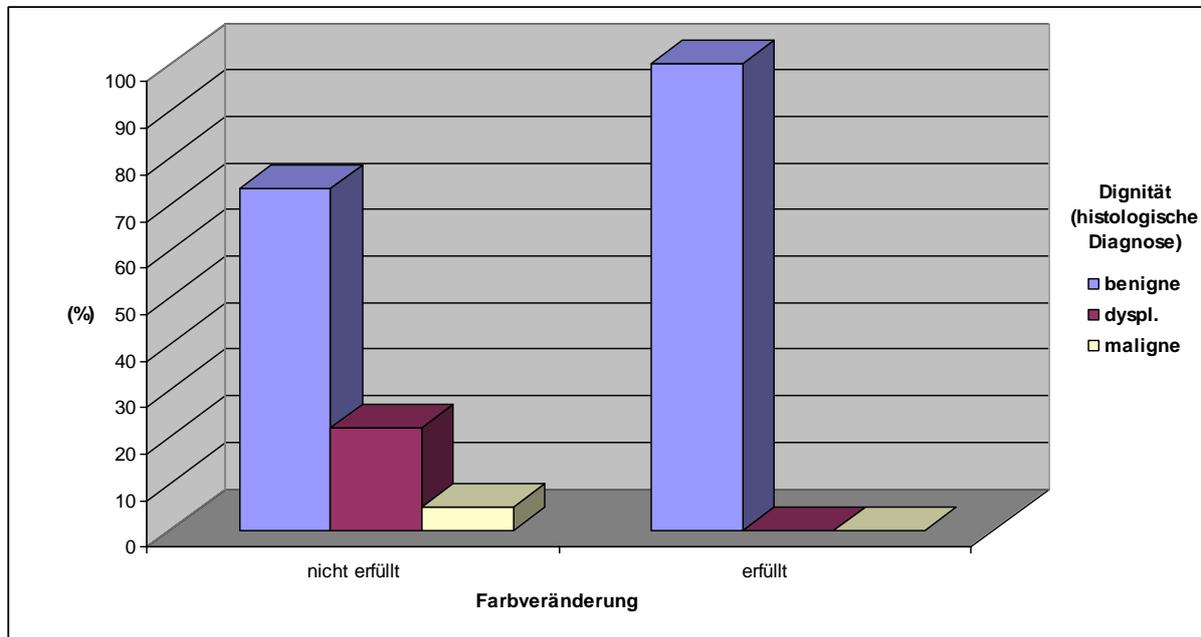


Abb. IV.4.2.3 Farbveränderung

Tab. IV.4.2.3 Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,363	2	,834
Anzahl der gültigen Fälle	42		

4.2.4 Strukturelle dermatoskopische Veränderungen

Es besteht ein Trend zu einer häufigeren Dysplasie beim Erfüllen des Kittler-Kriteriums hinsichtlich struktureller dermatoskopischer Veränderungen: Bei einem solchen Nachweis wurde fast viermal so oft (66,7% vs. 17,9%) Dysplasie nachgewiesen ($p= 0,138$).

Hingegen war das Auftreten struktureller dermatoskopischer Veränderungen nur bei 1 (33,3%) benignen Läsion beobachtet worden. Bei den restlichen 30 (76,9%) benignen Hautveränderungen war das Kriterium nicht erfüllt. Allerdings zeigten auch die beiden Melanome im Beobachtungszeitraum kein Auftreten struktureller dermatoskopischer Veränderungen. Die Validität des Testergebnisses war leicht eingeschränkt: 66,7% hatten eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

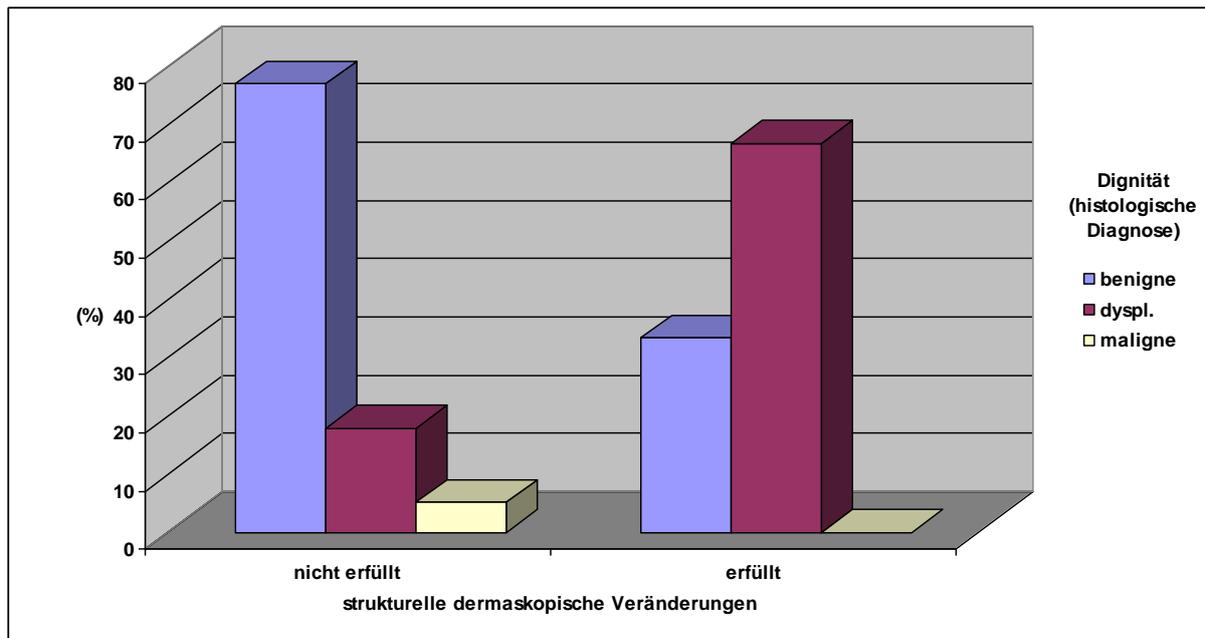


Abb. IV.4.2.4 Strukturelle dermatoskopische Veränderungen

Tab. IV.4.2.4 Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,956	2	,138
Anzahl der gültigen Fälle	42		

4.2.5 Symmetrische Größenzunahme

Eine symmetrische Größenzunahme war bei 31% (N=13) der insgesamt 42 exzidierten Hautveränderungen nachweisbar. Davon waren 84,6% (N=11) benigne und 15,4% (N=2) dysplastisch. Von den 29 Hautveränderungen, die dieses Kriterium nicht erfüllten, waren 69% (N=20) benigne, 24,1% (N=7) dysplastisch und 6,9% (N=2) maligne. Eine *symmetrische Größenzunahme* konnte also bei keiner einzigen *malignen* Läsion beobachtet werden. Es war kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Dignität und der symmetrischen Größenzunahme erkennbar ($p=0,469$). Allerdings ist die Validität des Chi-Quadrat-Tests eingeschränkt (50,0% der erwarteten Häufigkeiten < 5).

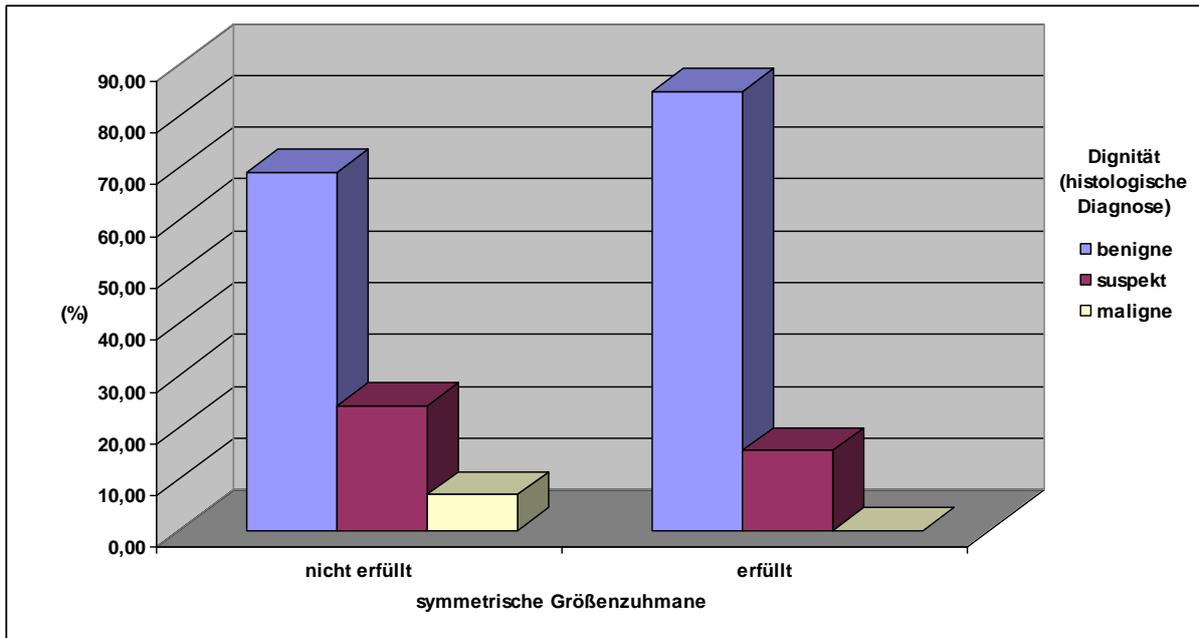


Abb. IV.4.2.5 Symmetrische Größenzunahme

Tab. IV.4.2.5 Chi-Quadrat-Test

	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,469

4.2.6 Aufhellung

Eine Aufhellung der Hautläsion erfolgte nur bei *benignen* melanozytären Nävi (N=5), wobei sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Aufhellung und der Dignität nachweisen ließ ($p = 0,365$). Dieses Testergebnis ist allerdings nur eingeschränkt valide, da 66,7% eine erwartete Häufigkeit kleiner 5 haben. Von den Hautveränderungen, die keine Aufhellung zeigten, waren 70,3% (N=26) benigne, 24,3% (N=9) dysplastisch und 5,4% (N=2) maligne.

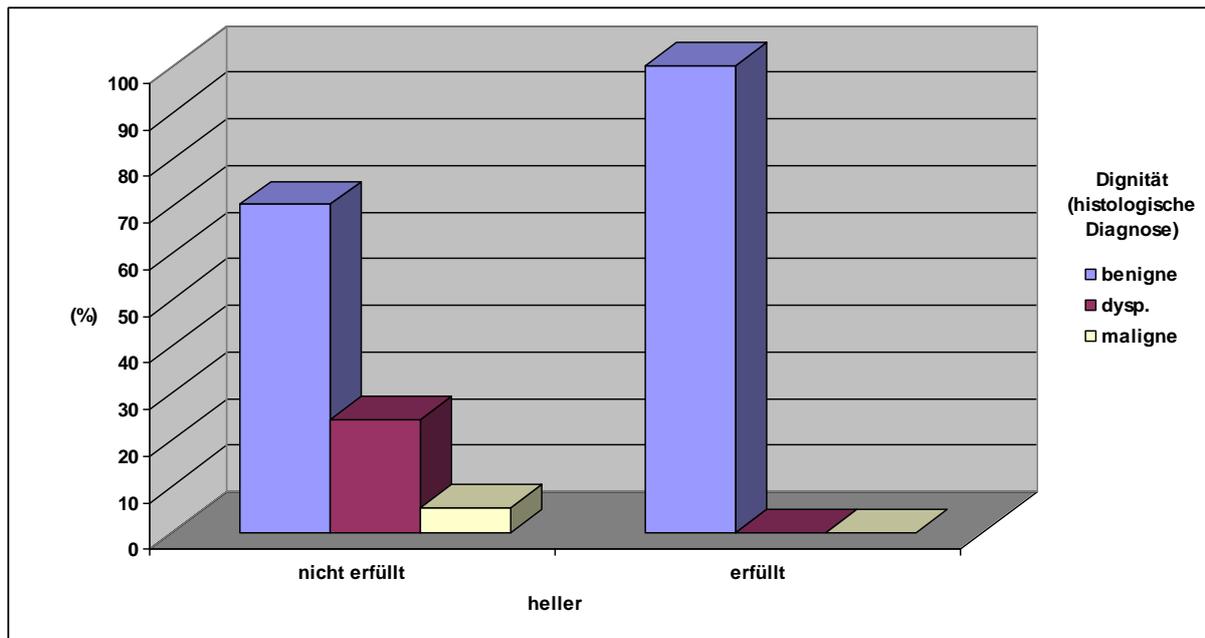


Abb. IV.4.2.6 Aufhellung

Tab. IV.4.2.6 Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,014	2	,365
Anzahl der gültigen Fälle	42		

4.2.7 Verdunkelung

Bei Dokumentation einer Verdunkelung wurden histologisch in 60% (N=6) benigne Hautveränderungen nachgewiesen, in 30% (N=3) dysplastische und in 10% (N=1) maligne Läsionen. Nicht erfüllt war das Kriterium Verdunkelung bei 78,1% (N=25) benignen, 18,8% (N=6) dysplastischen und 3,1% (N=1) malignen Hautveränderungen. Es wurde keine signifikante Assoziation zwischen einer Verdunkelung und der Dignität gefunden ($p=0,462$). Auch in diesem Fall war die Validität aber reduziert, da 50% eine erwartete Häufigkeit kleiner 5 hatten.

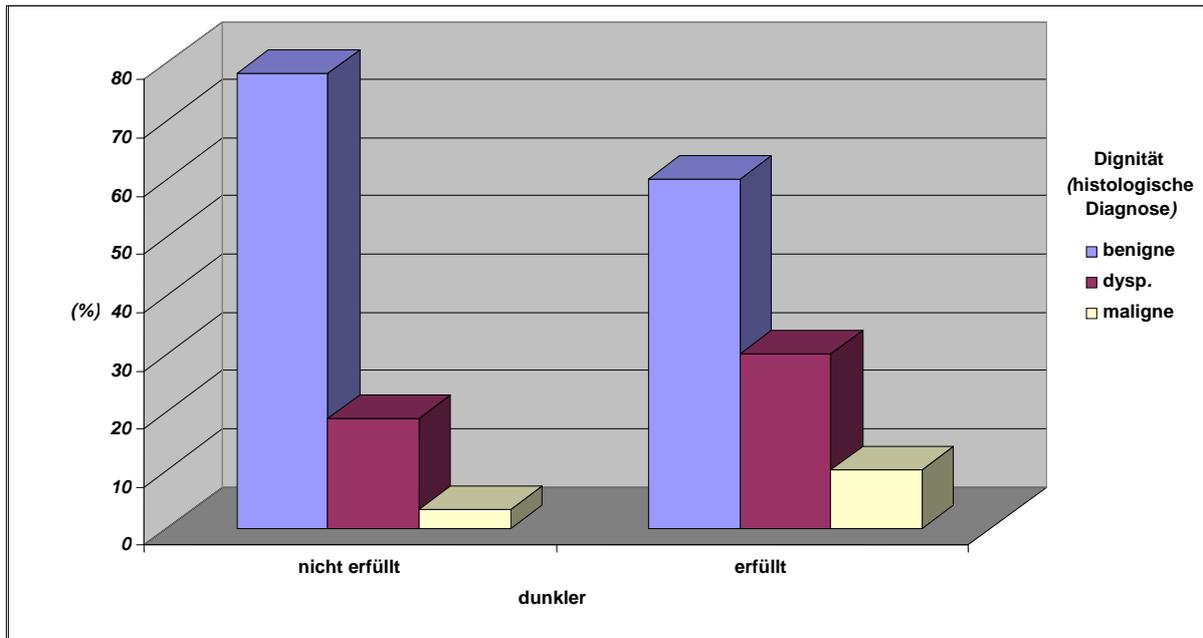


Abb. IV.4.2.7 Verdunkelung

Tab. IV.4.2.7 Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,545	2	,462
Anzahl der gültigen Fälle	42		

4.2.8 Andere Zahl oder Verteilung von Schollen

Eine andere Zahl beziehungsweise Verteilung von Schollen kam in der Studie bei insgesamt 26,2% (N=11) Hautläsionen vor. Davon waren 63,6% (N=7) benigne melanozytäre Nävi, 27,3% (N=3) dysplastische Nävi und 9,1% (N=1) Melanome. Die übrigen 73,8% (N=31) bei denen keine Schollen in anderer Zahl oder Verteilung auftraten, waren zu 77,4% (N=24) benigne, zu 19,4% (N=6) dysplastisch und zu 3,2% (N=1) Melanome. Auch bei diesem Kriterium ließ sich keine Assoziation zur Dignität nachweisen ($p=0,597$), wobei der Test aufgrund von 50% mit erwarteter Häufigkeit kleiner 5 wieder eingeschränkt valide war.

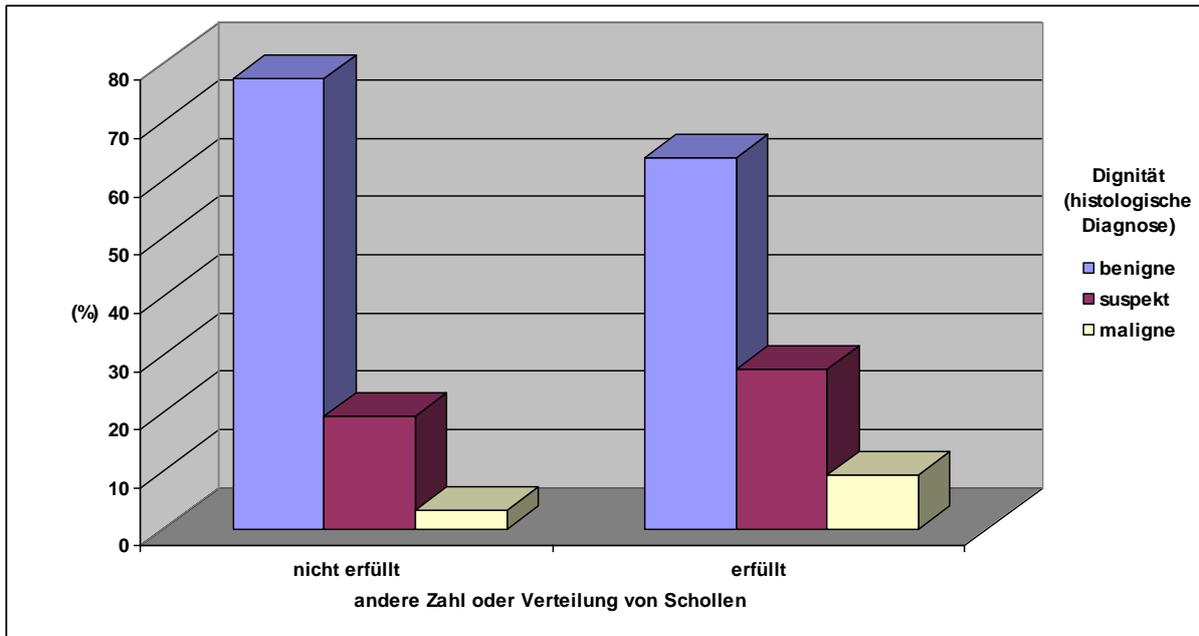


Abb. IV.4.2.8 Andere Zahl oder Verteilung von Schollen

Tab. IV.4.2.8 Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,033	2	,597
Anzahl der gültigen Fälle	42		

4.2.9 Abnahme schwarzer Punkte

Eine Abnahme schwarzer Punkte war nur bei 1 dysplastischen Hautläsion zu beobachten. Von den 41 Hautläsionen, bei denen dieses Kriterium nicht erfüllt war, waren 75,6% (N=31) benignen Ursprungs, 19,5% (N=8) dysplastischen Ursprungs und 4,9% (N=2) malignen Ursprungs. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Abnahme schwarzer Punkte und der Dignität gezeigt werden ($p=0,153$), wobei das Testergebnis wegen der geringen Fallzahl (N=1) und einem Anteil von 66,7% mit einer erwarteten Häufigkeit von kleiner 5 eine reduzierte Validität besitzt.

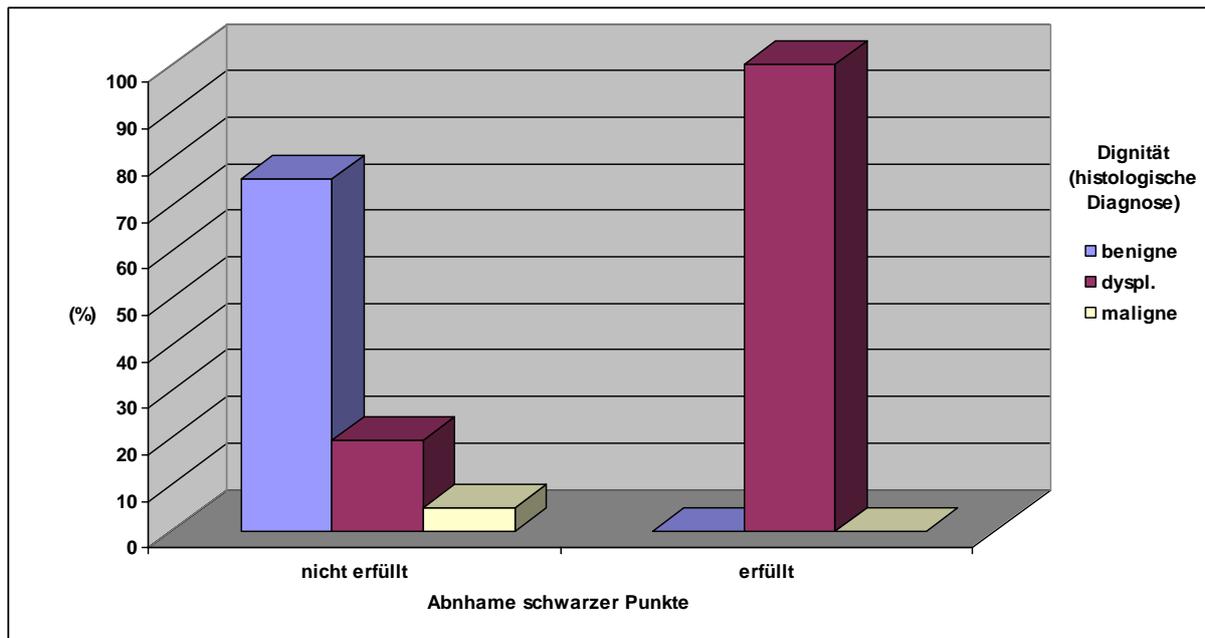


Abb. IV.4.2.9 Abnahme schwarzer Punkte

Tab. IV.4.2.9 Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,756	2	,153
Anzahl der gültigen Fälle	42		

4.2.10 Entzündungsreaktion

Eine Entzündungsreaktion trat in der Studie bei 1 Fall auf: bei einer benignen Hautläsion. Weder die dysplastischen Nävi noch die malignen Melanome zeigten im Zeitverlauf das Auftreten einer Entzündungsreaktion. Es konnte jedoch keine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Entzündungsreaktion und der Dignität gefunden werden ($p=0,834$). Der Test war wiederum aber nur begrenzt valide, da 66,7% eine erwartete Häufigkeit kleiner 5 hatten.

Aufgrund der geringen Fallzahl der Entzündungsreaktionen wird das Ergebnis nicht graphisch dargestellt.

Tab. IV.4.2.10 Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,363	2	,834
Anzahl der gültigen Fälle	42		

4.2.11 Verschwinden des Netzes

Ein Verschwinden des Netzes und der Ersatz durch eine diffus braune Pigmentierung waren bei keiner der 42 exzidierten Hautveränderungen in der Untersuchung nachweisbar.

5. Korrelation und Kappa-Koeffizient zwischen dermatoskopischer Diagnose und Histologie

Bei 91,4% (N=85) der dermatoskopisch als benigne melanozytäre Nävi eingestuftten Hautveränderungen konnte die Diagnose durch die histologische Untersuchung bestätigt werden. Die übrigen dermatoskopisch als benigne melanozytäre Nävi diagnostizierten Läsionen waren zu 5,4% (N=5) in der Histologie dysplastische Nävi. Nur eine dermatoskopisch als melanozytärer Nävus klassifizierte Hautläsion (1,1%) erwies sich in der histologischen Untersuchung als eine seborrhoische Keratose, 2,2% (N=2) waren sonstige nicht melanozytäre Hautveränderungen.

Die korrekte Diagnose eines malignen Melanoms gelang mittels der Dermatoskopie in 94,2% (N=179) der Fälle. Als fälschlich maligne wurden dermatoskopisch 5,8% (N=11) der Hautveränderungen eingeordnet - darunter waren 2,1% (N=4) benigne melanozytäre Nävi und 1,1% (N=2) dysplastische Nävi.

Die größte Diskrepanz zwischen dermatoskopisch gestellter Diagnose und histologischem Ergebnis bestand bei der Einordnung atypischer Nävi mittels der Dermatoskopie. Deren Dysplasie konnte nur in über einem Drittel (34,2%, N=25) der Fälle histologisch bestätigt werden. Dagegen erwiesen sich 58,9% (N=43) der dermatoskopisch als atypisch eingeordneten Nävi in der histologischen Untersuchung als benigne melanozytäre Nävi und 4,1% (N=3) als maligne Melanome. Die übrigen 2,8% (N=2) entfielen zu gleichen Teilen auf seborrhoische Keratosen und auf sonstige nicht-melanozytäre Hautläsionen.

In der Diagnostik der Basalzellkarzinome konnte bei 100% (N=27) der exzidierten Hautveränderungen die dermatoskopisch gestellte Diagnose mittels Histologie bestätigt werden. Insgesamt wurde bei 3 exzidierten Hautläsionen dermatoskopisch die Verdachtsdiagnose Angiom gestellt, wovon bei 66,7% (N=2) die Diagnose auch histologisch bestätigt werden konnte. 33,3% (N=1) waren sonstige nicht-melanozytäre Hautläsionen, wie zum Beispiel eine Hämorrhagie.

Dermatoskopisch als seborrhoische Keratosen diagnostizierte Hautveränderungen konnten in 93,3% (N=21) der Fälle histologisch bestätigt werden. 8,7% (N=2) erwiesen sich in der Histologie als sonstige nicht-melanozytäre Hautläsionen.

Die beiden Methoden haben eine sehr hohe Korrelation ($r=0,90$) und weisen auch einen hohen Kappa-Koeffizienten auf ($Kappa=0,76$). Der Cohens Kappa-Koeffizient wird verwendet, wenn Personen oder Objekte durch zwei Gutachter oder Methoden beurteilt werden. Kappa gibt dann den Grad der Übereinstimmung zwischen den beiden Beurteilern beziehungsweise Methoden an. Bei einem Wert von 1 liegt vollkommene Übereinstimmung vor, bei einem Wert von 0 liegen nur Übereinstimmungen vor, die sich auch zufällig ergeben können.

Tab. IV.5.a. Zusammenhang der dermatoskopischen Diagnose und der histologischen Diagnose

Dermatoskopische Diagnose		histologische Diagnose							Total
		Melanozytäre Nävi	Dysplastische Nävi	Melanome	Basalzellkarzinome	Angiome	Seborrhoische Keratosen	Sonstige	
melanozytäre Nävi	Anzahl	85	5	0	0	0	1	2	93
	% von dermatoskopische Diagnose	91,4%	5,4%	,0%	,0%	,0%	1,1%	2,2%	100,0%

	% von histologische Diagnose	64,4%	15,6%	,0%	,0%	,0%	3,7%	15,4%	22,4%
Dysplastische Nävi	Anzahl	43	25	3	0	0	1	1	73
	% von dermatoskopische Diagnose	58,9%	34,2%	4,1%	,0%	,0%	1,4%	1,4%	100,0%
	% von histologische Diagnose	32,6%	78,1%	1,6%	,0%	,0%	3,7%	7,7%	17,5%
Melanome	Anzahl	4	2	179	0	1	3	1	190
	% von dermatoskopische Diagnose	2,1%	1,1%	94,2%	,0%	,5%	1,6%	,5%	100,0%
	% von histologische Diagnose	3,0%	6,3%	98,4%	,0%	33,3%	11,1%	7,7%	45,7%
Basalzellkarzinome	Anzahl	0	0	0	27	0	0	0	27
	% von dermatoskopische Diagnose	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
	% von histologische Diagnose	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%	,0%	,0%	6,5%
Angiome	Anzahl	0	0	0	0	2	0	1	3
	% von dermatoskopische Diagnose	,0%	,0%	,0%	,0%	66,7%	,0%	33,3%	100,0%
	% von histologische Diagnose	,0%	,0%	,0%	,0%	66,7%	,0%	7,7%	,7%
Seborrhoische Keratosen	Anzahl	0	0	0	0	0	21	2	23
	% von dermatoskopische Diagnose	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	91,3%	8,7%	100,0%
	% von histologische Diagnose	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	77,8%	15,4%	5,5%
Sonstige	Anzahl	0	0	0	0	0	1	6	7
	% von dermatoskopische Diagnose	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	14,3%	85,7%	100,0%
	% von histologische Diagnose	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	3,7%	46,2%	1,7%
Gesamt	Anzahl	132	32	182	27	3	27	13	416
	% von dermatoskopische Diagnose	31,7%	7,7%	43,8%	6,5%	,7%	6,5%	3,1%	100,0%
	% von histologische Diagnose	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. IV.5.b Korrelation und Kappa-Koeffizient

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Ordinal- bzgl. Ordinalmaß	Korrelation nach Spearman	,895	,000
Maß der Übereinstimmung	Kappa	,759	,000
Anzahl der gültigen Fälle		416	

6.Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert der dermatoskopischen Diagnose

Als Goldstandard wird die histologische Diagnose angesehen, so dass man davon ausgeht, dass alle histologischen Befunde richtig sind. Es wurden folgende Werte errechnet:

- Sensitivität= $\frac{\text{Richtig Positive}}{\text{Richtig Positive} + \text{Falsch Negative}} = \frac{208}{208+6+4} = \underline{95,4\%}$
- Spezifität= $\frac{\text{Richtig Negative}}{\text{Richtig Negative} + \text{Falsch Positive}} = \frac{115}{115+8+44} = \underline{68,9\%}$
- Pos. präd. Wert= $\frac{\text{Richtig Positive}}{\text{Richtig Positive} + \text{Falsch Positive}} = \frac{208}{208+8+2} = \underline{95,4\%}$
- Neg. präd. Wert= $\frac{\text{Richtig Negative}}{\text{Richtig Negative} + \text{Falsch Negative}} = \frac{115}{115+6+5} = \underline{91,3\%}$

Tab. IV.6 Dignität der histologischen und dermatoskopischen Diagnosen

		Dignität (histologische Diagnose)			Gesamt
		benigne	suspekt	maligne	
Dignität (dermatoskopische Diagnose)	benigne	115	5	6	126
	suspekt	44	25	4	73
	maligne	8	2	208	218
Gesamt		167	32	218	417

7. Digital standardisierter dermatoskopischer Punktwert

7.1 Vergleich des DSDP mit der dermatoskopischen Diagnose und der Histologie

7.1.1 Dermatoskopische Diagnose

Insgesamt war bei 362 Hautläsionen im Follow-up eine Berechnung des DSDP-Wertes möglich. Von diesen waren dermatoskopisch 312 benigne. Sie wiesen einen DSDP-Mittelwert von 0,0014 bei der Erstuntersuchung und einen Wert von -0,0815 bei der Letztuntersuchung auf.

Die dermatoskopisch suspekten Hautveränderungen (N=48) hatten dagegen einen Mittelwert von 0,7997 bei der Erst- und einen Mittelwert von 0,7925 bei der Letztuntersuchung.

Für die malignen Hautläsionen (N=2) wurde ein Mittelwert von 1,0590 bei der Erstuntersuchung errechnet. Bei der Letztuntersuchung war der Score auf einen DSDP-Mittelwert von 1,1080 gestiegen.

Zwischen den DSDP-Werten bei verschiedenen Dignitäten besteht höchste Signifikanz ($p < 0,001$).

Tab. IV.7.1.1.a DSDP bei verschiedenen Dignitäten

Dignität (dermatoskopische Diagnose)		Score 1 (Punkte)	Score 2 (Punkte)
Benigne	Mittelwert	,0014	-,0815
	Standardabweichung	,77891	,81065
	N	312	312
Suspekt	Mittelwert	,7997	,7925
	Standardabweichung	,78360	,74884
	N	48	48
Maligne	Mittelwert	1,0590	1,1080
	Standardabweichung	,02546	,51902
	N	2	2
Insgesamt	Mittelwert	,1131	,0409
	Standardabweichung	,82525	,85689
	N	362	362

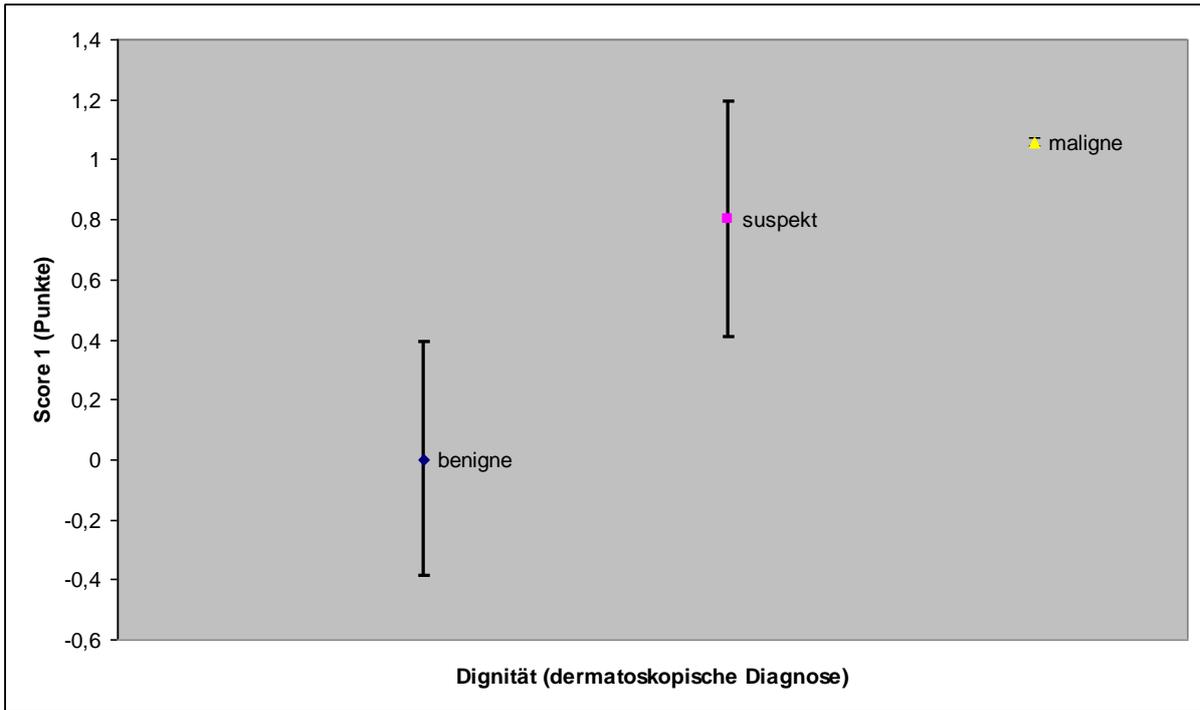


Abb. IV.7.1.1.a DSDP 1 bei verschiedenen Dignitäten

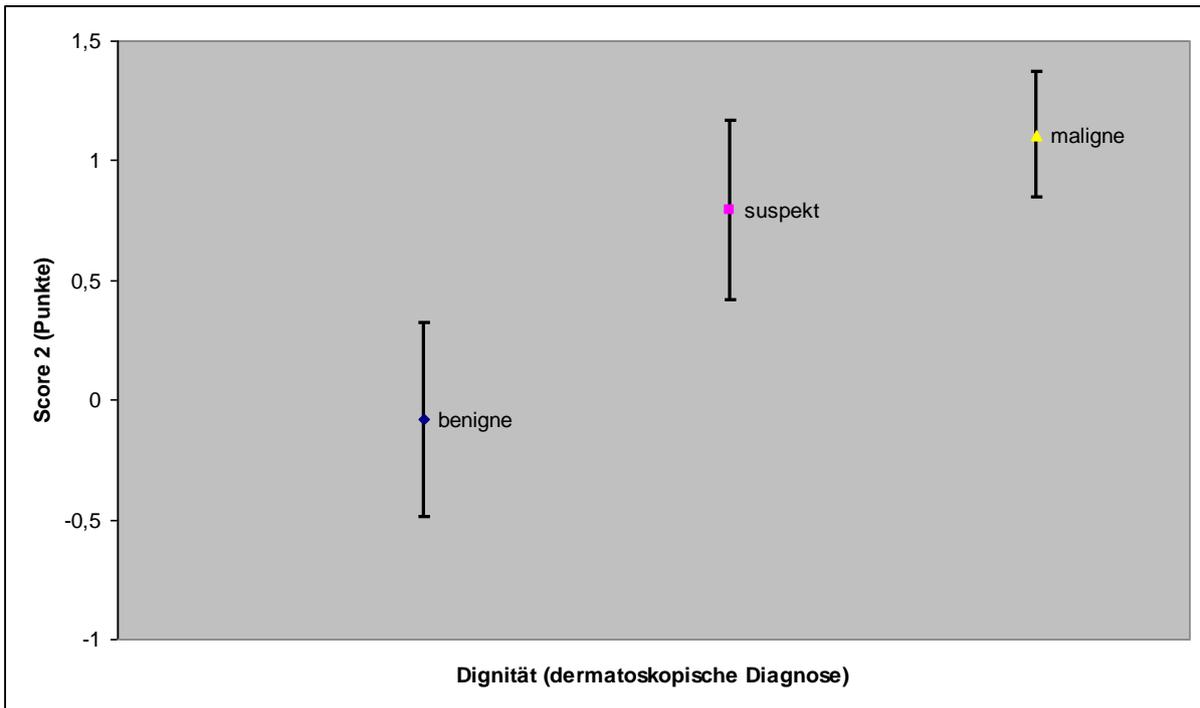


Abb. IV.7.1.1.b DSDP 2 bei verschiedenen Dignitäten

Bei DSDP 1 und DSDP 2 besteht folgende Signifikanz (Bonferroni-Test):

- Benigne vs. Suspekt

Tab. IV.7.1.1.b Bonferroni

Abhängige Variable	(I) Dignität (dermatos- kopische Diagnose)	(J) Dignität (dermatos- kopische Diagnose)	Signifikanz	95%- Konfidenzintervall	
Score 1 (Punkte)	benigne	suspekt	,000	-1,0886	-,5080
		maligne	,169	-2,3858	,2706
	suspekt	benigne	,000	,5080	1,0886
		maligne	1,000	-1,6105	1,0920
	maligne	benigne	,169	-,2706	2,3858
		suspekt	1,000	-1,0920	1,6105
Score 2 (Punkte)	benigne	suspekt	,000	-1,1731	-,5749
		maligne	,112	-2,5582	,1791
	suspekt	benigne	,000	,5749	1,1731
		maligne	1,000	-1,7079	1,0769
	maligne	benigne	,112	-,1791	2,5582
		suspekt	1,000	-1,0769	1,7079

* Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau .05 signifikant.

7.1.2 Histologische Diagnose

Bei den histologisch untersuchten Hautveränderungen war bei insgesamt 22 Läsionen eine Berechnung des DSDP-Wertes im Verlauf möglich.

Davon besaßen die 15 exzidierten benignen melanozytären Nävi einen DSDP-Mittelwert von 0,7332 bei der Erstuntersuchung, bei der Letztuntersuchung einen DSDP-Wert von im Mittel 0,6671. 6 dysplastische Nävi wiesen bei der Erstuntersuchung einen DSDP-Wert von 0,6777, bei der Letztuntersuchung einen Wert von 0,8698 auf. Die histologisch als malignes Melanom identifizierte Läsion (N=1) hatte bei der ersten Untersuchung einen DSDP-Wert von 1,0410, bei der letzten Untersuchung einen Wert von 1,4750. Zwischen dem DSDP-Werten und den verschiedenen Dignitäten ließ sich bei den exzidierten Hautläsionen keine statistische Signifikanz nachweisen ($p > 0,05$), allerdings lag zur Berechnung auch nur eine kleine Fallzahl vor.

Tab. IV.7.1.2 DSDP bei verschiedenen Dignitäten

Dignität (histologische Diagnose)		Score 1 (Punkte)	Score 2 (Punkte)
Benigne	Mittelwert	,7332	,6671
	Standardabweichung	,71200	,67576
	N	15	15
Suspekt	Mittelwert	,6777	,8698
	Standardabweichung	1,19408	,92060
	N	6	6
Maligne	Mittelwert	1,0410	1,4750

	Standardabweichung	.	.
	N	1	1
Insgesamt	Mittelwert	,7320	,7591
	Standardabweichung	,82634	,73497
	N	22	22

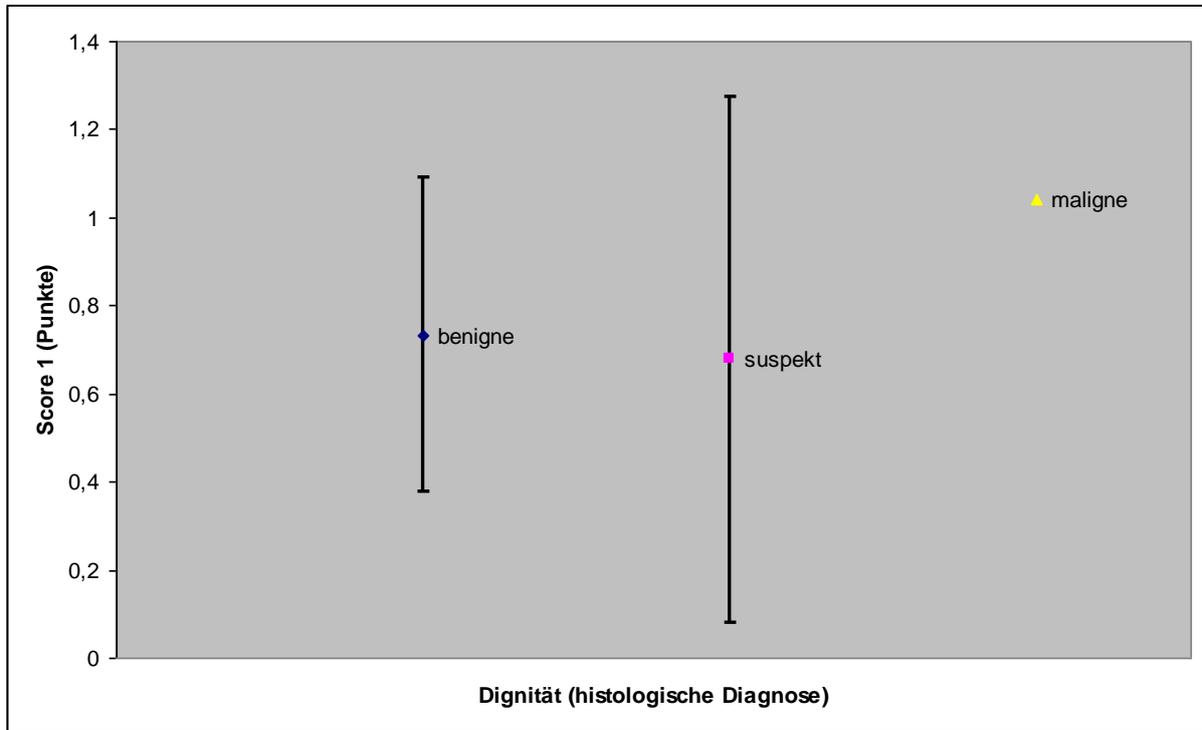


Abb. IV.7.1.2.a DSDP 1 bei verschiedenen Dignitäten

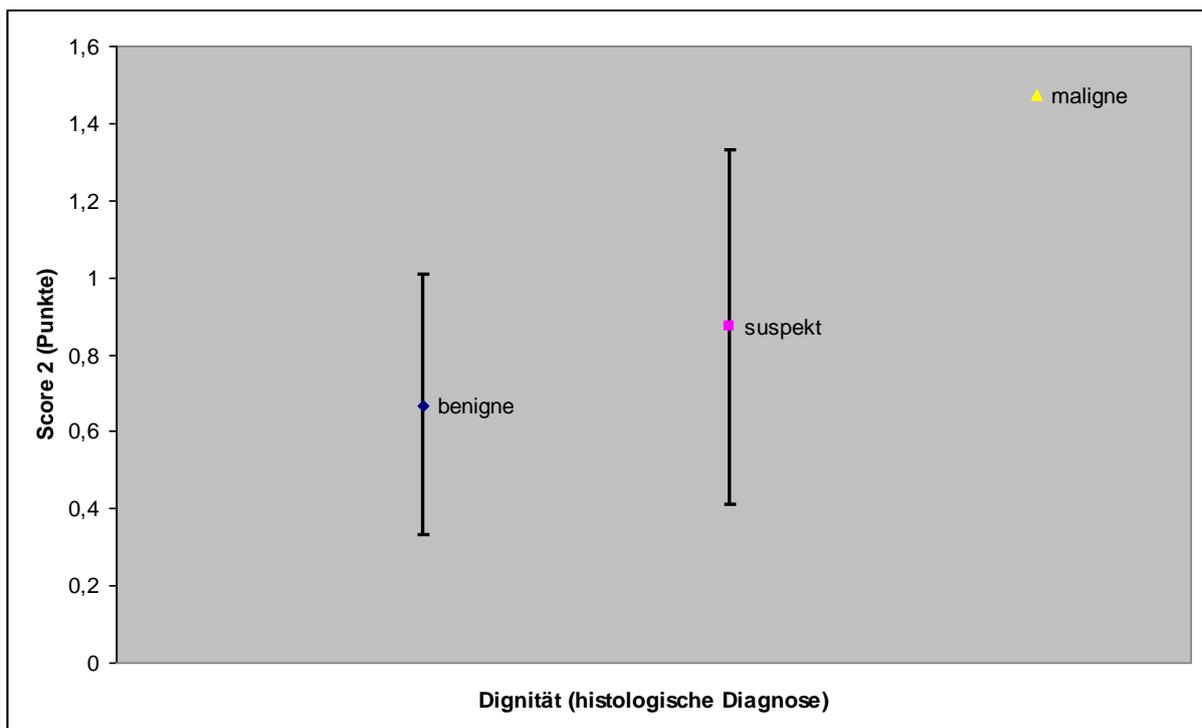


Abb. IV.7.1.2.b DSDP 2 bei verschiedenen Dignitäten

7.2 Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert des DSDP

Es wurde festgelegt, dass für diese Studie ein DSDP *kleiner gleich* 1 Benignität anzeigt, ein DSDP *über* 1 dagegen Malignität. Dieser Cut-off-Wert erschien aufgrund des kumulativen Histogramms, das im Farbatlas der Dermatoskopie abgebildet ist, sinnvoll.

Insgesamt war in der Studie bei 22 im Follow-up exzidierten Hautläsionen der DSDP-Wert berechenbar. Durch die oben genannte Einteilung wurden mittels des DSDP in der Untersuchung von 22 Hautveränderungen 14 (63,6%) als benigne und N=8 (36,4%) als maligne kategorisiert.

Von diesen klassifizierte der DSDP-Wert in der Erstuntersuchung 10 (71,4%) histologisch bestätigte benigne melanozytäre Hautveränderungen richtigerweise als benigne. Die restlichen vom DSDP-Wert als benigne kategorisierten Hautläsionen (28,6%, N=4) erwiesen sich in der Histologie als dysplastische Nävi.

Dagegen waren von den 8 mittels des DSDP als maligne angezeigten Hautveränderungen 12,5% (N=1) wirklich maligne (histologisch bestätigt). 2 (25,0%) mittels des DSDP zu malignen Befunden gerechnete Läsionen waren in der Histologie dysplastische Nävi. 5 (62,5%) Hautveränderungen waren vom DSDP als fälschlich maligne eingestuft worden, histologisch jedoch benigne.

Während der letzten Untersuchung klassifizierte der DSDP 11 (78,6%) auch histologisch benigne melanozytäre Nävi korrekterweise als benigne. 3 (21,4%) vom DSDP als benigne angesehene Hautläsionen erwiesen sich histologisch als dysplastische Nävi. Unter den vom DSDP als benigne diagnostizierten Hautveränderungen fand sich in der Histologie keine einzige maligne Läsion.

Der DSDP kategorisierte 37,5% (N=3) histologisch dysplastische Nävi als maligne Hautveränderung und 50% (N=4) benigne melanozytäre Nävi als maligne. Die eine (12,5%) histologisch bestätigte maligne Läsion wurde vom DSDP auch in der Letztuntersuchung weiterhin richtig als maligne klassifiziert.

Zwischen der Dignität der histologischen Diagnose und der Dignitätseinteilung durch den DSDP-Wert konnte keine signifikante Assoziation nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

Anhand der genannten Daten wurden folgende Werte errechnet:

- Sensitivität = 100%
- Spezifität = 73,3%
- Positiv prädiktiver Wert = 20,0%
- Negativ prädiktiver Wert = 100%

Die erhaltenen Werte müssen aufgrund der kleinen Fallzahl jedoch kritisch betrachtet werden.

7.3 Vergleich und Korrelationen des DSDP mit der dermatoskopischen Diagnose

In 362 Fällen wurde bei der Erstuntersuchung der DSDP erhoben. Davon waren mit Hilfe des Scores 86,5% (N=313) der Hautveränderungen als benigne und 13,5% (N=49) als maligne klassifiziert worden.

Die Zuordnung der Dignität durch den DSDP und die Zuordnung durch die dermatoskopische Diagnose stimmten in Bezug auf die benignen Hautveränderungen zu 90,7% (N=283) überein. Die restlichen 9,3% (N=29) waren unter dem Dermatoskop benigne, wurden aber durch den DSDP als maligne bewertet.

Bei 62,5% (N=30) der dermatoskopisch als atypisch befundeten Läsionen erfolgte durch den DSDP eine Zuordnung zu benignen Hautläsionen, in 37,5% (N=18) eine Zuordnung zu Malignität. Hinsichtlich der Malignität wurde eine Übereinstimmung in der Dignität zwischen DSDP und dermatoskopischer Diagnose von 100% erreicht.

Es besteht eine höchst signifikante, jedoch nur geringe Korrelation zwischen der Dignität, die durch den DSDP 1 (DSDP-Wert bei der Erstuntersuchung) und die dermatoskopische Diagnostik errechnet wurde ($r=0,313$).

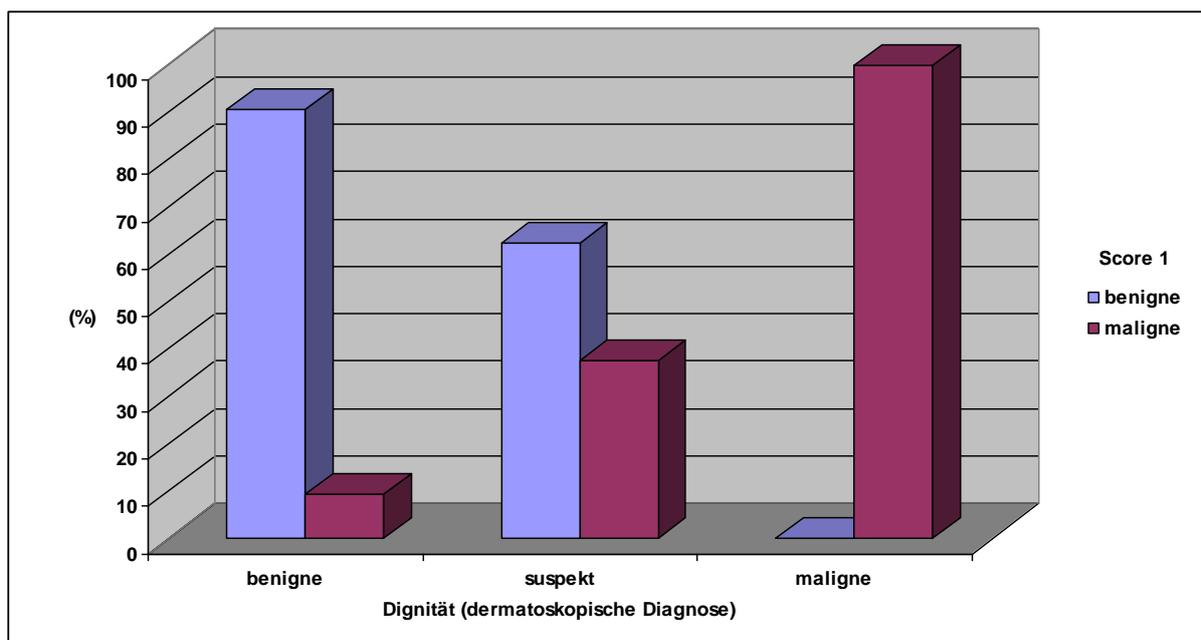


Abb. IV.7.3.a Dignität in dermatoskopischer Diagnostik und bei DSDP 1 – Berechnung

Tab. IV.7.3.a Korrelation

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Ordinal- bzgl. Ordinalmaß	Korrelation nach Spearman	,313	,000

Während der letzten Untersuchung wurden durch den DSDP 88,7% (N=321) als benigne und 11,3% (N=41) als maligne bewertet.

Hier wurde bezüglich der Benignität eine Übereinstimmung zwischen DSDP und dermatoskopischer Diagnose von 91,3% (N=293) erreicht. 6,1% (N=22) wurden mittels des DSDP als maligne eingestuft, waren dermatoskopisch dagegen als benigne diagnostiziert worden.

Die größte Diskrepanz bestand auch hier wieder in der Einordnung atypischer Hautveränderungen. So waren 56,3% (N=27) der dermatoskopisch atypischen Läsionen mittels DSDP als benigne und 43,8% (N=21) als maligne klassifiziert worden.

50% (N=1) der Hautveränderungen waren sowohl mit Hilfe des DSDP als auch dermatoskopisch für maligne erachtet worden, 50% (N=1) dermatoskopisch als maligne und hingegen durch den DSDP als benigne.

Auch hier besteht eine höchst signifikante, aber nur mäßige Korrelation ($r=0,41$) zwischen der dermatoskopischen Diagnose und dem DSDP-Wert bei der Letztuntersuchung (DSDP 2).

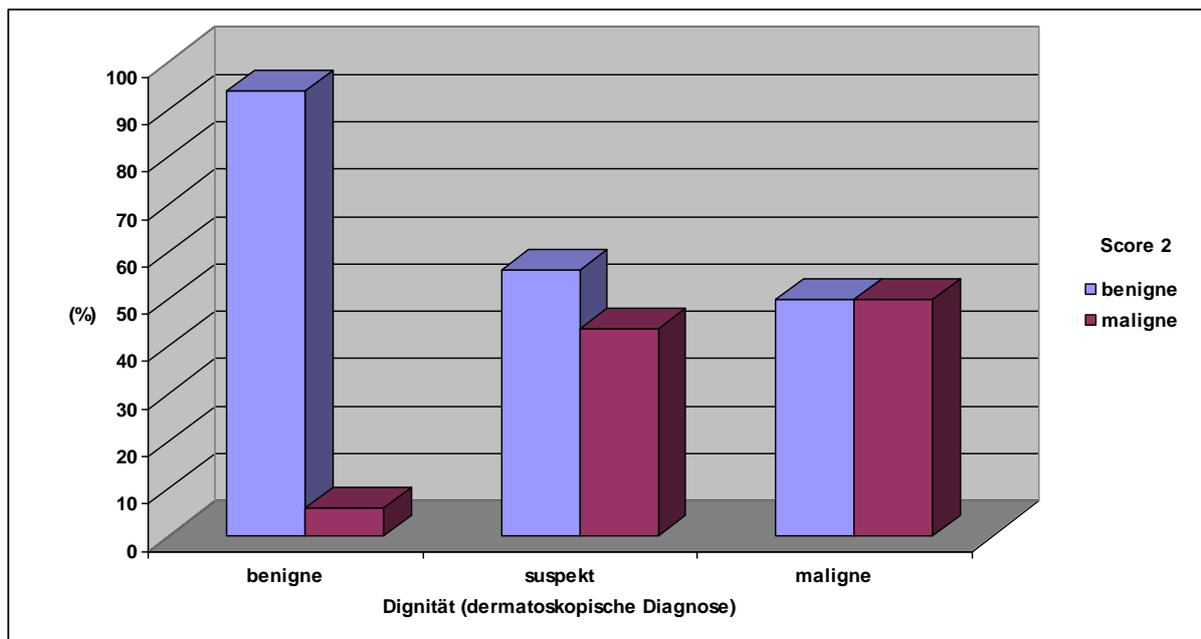


Abb. IV.7.3.b Dignität in dermatoskopischer Diagnostik und bei DSDP 2 - Berechnung

Tab. IV.7.3.c Korrelation

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Ordinal- bzgl. Ordinalmaß	Korrelation nach Spearman	,413	,000

8. Ab wann wurden die Melanome bezogen auf die dermatoskopische Diagnose erkannt?

8.1 Clark-Level

Bei 75 (47,2%) der dermatoskopisch als maligne erkannten Läsionen fand sich ein Clark-Level von IV, bei 25 (15,7%) ein Clark-Level von II und bei 24 (15,1%) ein Clark-Level von III. In 13 (8,2%) Fällen war ein Clark-Level zwischen I und II gegeben. Ein Clark-Level zwischen IV und V kam bei 3 (1,9%), ein Clark-Level von V bei 4 (2,5%) und ein Clark-Level von I bei 2 (1,3%) Fällen vor.

Insgesamt 4 (2,5%) Melanome wurden dermatoskopisch fälschlicherweise als atypische Hautveränderungen eingestuft, waren zu diesem Zeitpunkt aber bereits maligne Melanome mit einem Clark-Level von II.

Tab. IV.8.1 Dignität bei unterschiedlichen Clark-Leveln

CLARK		Dignität (dermatoskopische Diagnose)		Gesamt
		„suspekt“	maligne	
I	Anzahl	0	2	2
	% von CLARK	,0%	100,0%	100,0%
	% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	,0%	1,3%	1,2%
I - II	Anzahl	0	13	13
	% von CLARK	,0%	100,0%	100,0%
	% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	,0%	8,2%	8,0%
II	Anzahl	4	25	29
	% von CLARK	13,8%	86,2%	100,0%
	% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	100,0%	15,7%	17,8%
II - III	Anzahl	0	8	8
	% von CLARK	,0%	100,0%	100,0%
	% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	,0%	5,0%	4,9%
III	Anzahl	0	24	24
	% von CLARK	,0%	100,0%	100,0%
	% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	,0%	15,1%	14,7%
III - IV	Anzahl	0	5	5
	% von CLARK	,0%	100,0%	100,0%
	% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	,0%	3,1%	3,1%

IV	Anzahl	0	75	75
	% von CLARK	,0%	100,0%	100,0%
	% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	,0%	47,2%	46,0%
IV - V	Anzahl	0	3	3
	% von CLARK	,0%	100,0%	100,0%
	% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	,0%	1,9%	1,8%
V	Anzahl	0	4	4
	% von CLARK	,0%	100,0%	100,0%
	% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	,0%	2,5%	2,5%
Gesamt	Anzahl	4	159	163
	% von CLARK	2,5%	97,5%	100,0%
	% von Dignität (dermatoskopische Diagnose)	100,0%	100,0%	100,0%

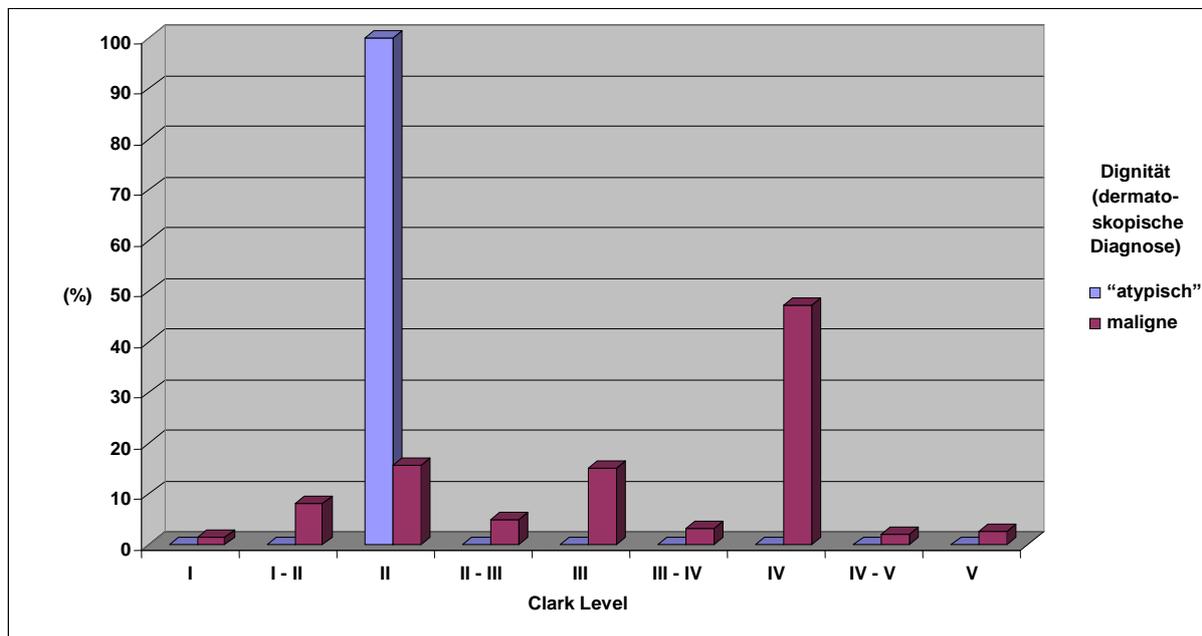


Abb. IV.8.1 Dignität bei unterschiedlichen Clark- Levels

8.2 Tumordicke

Diese 4 Melanome hatten in der Histologie eine nachgewiesene Tumordicke von nur 0,30 mm (Mittelwert). Die anderen malignen Melanome, die dermatoskopisch auch korrekt als solche diagnostiziert wurden, hatten dagegen eine mittlere Tumordicke von 1,29 mm. Dermatologisch als maligne eingestufte Hautveränderungen hatten

eine signifikant größere Tumordicke als dermatoskopisch als atypisch klassifizierte Läsionen ($p= 0,009$)

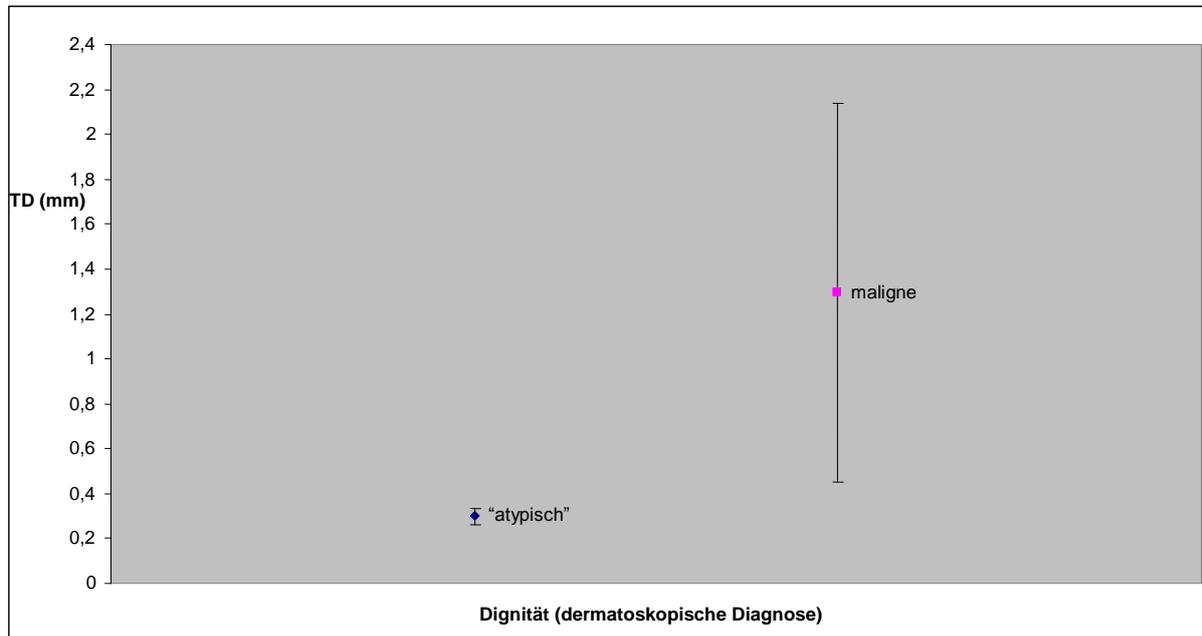


Abb. IV.8.2 Tumordicke von „atypischen“ und malignen Hautläsionen

Tab. IV.8.2.a Tumordicke

Dignität (dermatoskopische Diagnose)	Mittelwert	Standardabweichung	N
„atypisch“	,300	,0707	4
maligne	1,294	1,6880	158
Insgesamt	1,269	1,6741	162

Tab. IV.8.2.b Mann-Whitney-U-Test

	TD
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,009

9. Anzahl der dermatoskopisch als maligne Melanome befundeten Diagnosen ohne histologischen Befund

Von den 244 dermatoskopisch als maligne Melanome klassifizierten Hautläsionen konnte in 73,8% (N=180) die Diagnose auch histologisch bestätigt werden.

Nur 1,6% (N=4) und 0,8% (N=2) waren in der Histologie dagegen benigne melanozytäre beziehungsweise dysplastische Nävi. Außerdem waren 1,2% (N=3) seborrhoische Keratosen und 0,4% (N=1) Angiome dermatoskopisch als Melanome klassifiziert worden.

Insgesamt wurden also nur 4,4% der dermatoskopisch als maligne Melanome befundeten Hautläsionen, bei denen eine Histologie vorlag, falsch diagnostiziert.

Zu 21,7% (N=53) aller dermatoskopisch als maligne Melanome eingestuft Hautläsionen existierte kein histologischer Befund. Folglich konnte hier keine Aussage bezüglich der Richtigkeit der dermatoskopischen Diagnose getroffen werden.

Tab. IV.9 Histologische Diagnose bei dermatoskopischer Diagnose „Melanom“

	N	%	Gültige %
Melanome	180	73,8	94,2
dysplastische Nävi	2	0,8	1,0
melanozytäre Nävi	4	1,6	2,1
Angiome	1	0,4	0,5
seborrhoische Keratosen	3	1,2	1,6
Sonstige	1	0,4	0,5
Gesamt	191	100,0	100,0
Fehlend	53	21,7	
Gesamt	244	100,0	

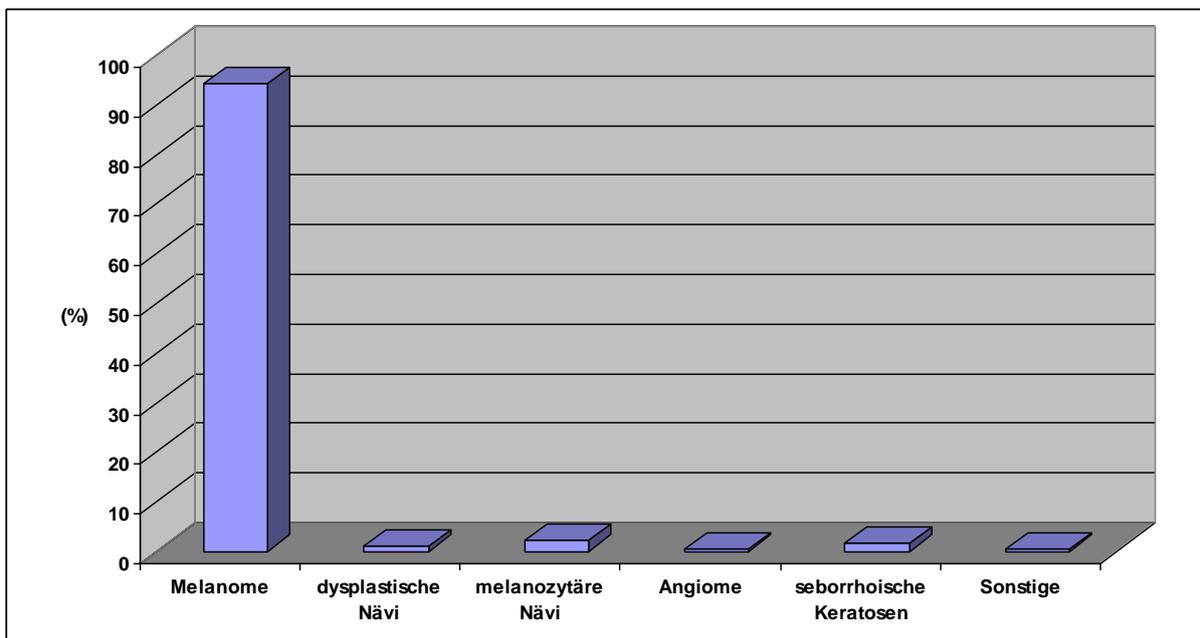


Abb. IV.9 Histologische Diagnose bei dermatoskopischer Diagnose „Melanom“

V Diskussion

1. Digitale und computergestützte Dermatoskopie - aktuelle Studienlage

Die digitale Dermatoskopie ermöglicht eine Zunahme von Sensitivität und Spezifität der dermatoskopischen Diagnose durch Beobachtung der Hautveränderungen im Zeitverlauf.

Kittler et al. analysierten 1862 Aufnahmen von Patienten mit multiplen, atypischen melanozytären Nävi während eines mittleren Kontrollzeitraums von 12,6 Monaten. Melanozytäre Hautläsionen mit substanziellen Modifikationen im Zeitverlauf wurden exzidiert. Als substanziell definierten Kittler et al. Modifikationen, die einen Verdacht auf ein malignes Melanom ergaben. Hierbei entdeckten sie 8 Fälle mit substanziellen Veränderungen, die histologisch als maligne Melanome identifiziert werden konnten, davon 5 in-situ- Melanome. 6 der 8 Patienten, bei denen sich ein Melanom entwickelt hatte, waren sich der Tatsache, dass sich die Hautläsion im Lauf der Zeit verändert hatte, nicht bewusst.

Nichtsubstanzielle Veränderungen sind hingegen solche, die häufig bei unauffälligen melanozytären Nävi auftreten. 27% der melanozytären Hautveränderungen zeigten nichtsubstanzielle und 5% substanzielle Veränderungen, während 68% keine Veränderung aufwiesen. Unter den 5% mit den substanziellen Modifikationen waren 11% Melanome, 45% atypische Nävi und 44% unauffällige melanozytäre Nävi. Kittler et al. konnten in dieser Arbeit zeigen, dass die computergestützte Dermatoskopie bei der Identifikation kleinster Veränderungen im Zeitverlauf hilft: das Erkennen substanzieller Modifikationen liefert hierbei nützliche Informationen im Hinblick auf die Differentialdiagnostik früher maligner Melanome und benignen melanozytärer Hautveränderungen und verbessert somit das Follow-up multipler atypischer Nävi [121].

Eine andere Studie evaluierte Häufigkeit und potenzielle Änderungen der Größe bei klinisch unauffälligen Nävi. Bei einer mittleren Follow-up-Zeit von 11,4 Monaten trat in 5,3% der insgesamt 1612 Nävi von 385 Patienten eine Größenzunahme auf. 48% der melanozytären Nävi mit Größenzunahme zeigten braune Schollen in der Peripherie. Dabei ergab sich ein inverser Zusammenhang der Häufigkeit einer Vergrößerung zum Patientenalter. Besonders in der Gruppe der unter 20-jährigen entdeckten Kittler et al. eine Größenzunahme, wohingegen diese bei älteren Patienten relativ selten vorkam. Eine solitäre Größenzunahme zeigt bei melanozytären Nävi also keine Malignität an, wie durch diese Studie bewiesen wurde [122].

In einer weiteren Studie von Kittler et al. wurde überprüft, wie die Existenz von Verlaufsbildern die diagnostische Präzision beeinflusst. Hierbei bewerteten 24 Hautärzte mit unterschiedlichem Wissensstand auf dem Fachgebiet der Dermatoskopie 80 melanozytäre Hautveränderungen. Unter diesen 80 Hautveränderungen waren 10 maligne Melanome. Für 3 Situationen wurden diagnostische Spezifität und Präzision beurteilt: in der ersten Situation war keine Verlaufsuntersuchung möglich, in der zweiten Situation dagegen schon und in der

dritten Situation wurde eine Verlaufsuntersuchung ausgeführt und die Aufnahme für die Diagnostik benutzt. Im Fall der Verlaufsuntersuchung wurde die Spezifität um 12% gesteigert. Der Vergleich mit früheren Bildern verbesserte vor allem bei erfahrenen Dermatologen die diagnostische Genauigkeit [123].

2006 fanden Kittler et al. in einer anderen Studie heraus, dass das Auftreten melanomspezifischer Kriterien mit der Länge des Follow-ups zunimmt und dass initiale maligne Melanome für eine bestimmte Zeitperiode „unauffällig“ bleiben können. Dazu untersuchten sie Baseline- und Follow-up-Bilder von 499 melanozytären Hautläsionen bei 461 Patienten. Alle Läsionen wurden exzidiert und es wurden 91 maligne Melanome und 408 melanozytäre Nävi gefunden. Bei der Erstuntersuchung konnten die dermatoskopischen Bilder der Melanome nicht von denen der melanozytären Nävi unterschieden werden. Nach einem 1,5 bis 4,5-monatigen Follow-up zeigten 61,8% der malignen Melanome keine spezifischen Kriterien, welche auf Malignität hinwiesen. Dieser Anteil sank nach 4,5 bis 8 Monaten auf 45,0% ab und nach mehr als 8 Monaten auf 35,1%. Während des längeren Follow-ups tendierten die Melanome zur asymmetrischen Größenzunahme mit Struktur- und Farbveränderung. Diese malignen Melanome wären laut Kittler et al. ohne die zusätzliche Follow-up Information unerkant geblieben bis sie spezifische Melanomkriterien entwickelt hätten. Folglich erlaubt das Monitoring mittels der digitalen Dermatoskopie eine frühere Erkennung von malignen Melanomen als jede andere nicht-invasive Untersuchungsmethode, wenn noch keine melanomspezifischen Kriterien vorhanden sind [20].

Ähnliche Ergebnisse erzielte eine Studie von Haenssle et al., in der 2939 pigmentierte Hautveränderungen von 212 Patienten mit einem hohen Risiko für eine Melanom-Entwicklung (das heißt Patienten mit multiplen atypischen Nävi oder einer persönlichen, beziehungsweise Familienanamnese, für maligne Melanome) über eine mediane Follow-up-Zeit von 18 Monaten untersucht wurden. Während des Kontrollzeitraums wurden 17 maligne Melanome identifiziert, wovon 15 allein auf Basis der digitalen Dermatoskopie entdeckt wurden. Bei diesen traten im Zeitverlauf nur geringe Modifikationen auf, die allein aufgrund der klassischen, dermatoskopischen Diagnose-Algorithmen zur Unterscheidung benigner melanozytärer Hautveränderungen von malignen Melanomen nicht auf ein Melanom hingewiesen hätten. Auch den Patienten war keine Veränderung der Hautläsion aufgefallen.

Die Kombination von klinischer Untersuchung, konventioneller Dermatoskopie und digitaler Dermatoskopie ermöglicht eine höchst effiziente Screening- & Follow-up-Strategie zur Melanom-Entwicklung, da eine frühe Diagnose in einem kurablen Stadium erfolgen kann.

Den Autoren erscheint es aufgrund des hohen Zeit- und Kostenaufwands jedoch sinnvoll, diese Methodenkombination vor allem bei einer Patientengruppe mit hohem Risiko für eine Melanom-Entwicklung anzuwenden. Desweiteren ist eine umfassende Expertise zur Auswahl und Analyse der digital dermatoskopisch verfolgten Läsionen erforderlich [124].

In einer aktuellen Studie untersuchten Haenssle et al. 7001 atypische Nävi von 530 Patienten ebenfalls klinisch, mit der konventionellen und zusätzlich der digitalen Dermatoskopie während einer medianen Follow-up-Zeit von 32,2 Monaten. Unter 637 exzidierten Läsionen fanden die Autoren 53 maligne Melanome (8,3% der Fälle). Die Trefferquote, ein Melanom unter Läsionen, die in der konventionellen

Dermatoskopie auffällig waren, zu entdecken, stieg auf 17%, wenn zusätzlich digitale dermatoskopische Kriterien erfüllt waren. Darüber hinaus wurden 18 von 53 Melanomen ausschließlich durch Veränderungen entdeckt, die mittels der digitalen Dermatoskopie dokumentiert wurden. Die digitale Dermatoskopie erhöhte auch hier die Sensitivität der dermatoskopischen Analyse, indem sie die Identifikation zusätzlicher maligner Melanome ermöglichte. Jedoch war die Trefferquote (ein Melanom unter den exziierten Läsionen zu finden) bei den Hautveränderungen, die *allein* aufgrund von digitalen dermatoskopischen Veränderungen exziiert wurden geringer als bei der konventionellen Dermatoskopie (5,2% vs. 11,8%). Exzisionen, die allein wegen digitaler dermatoskopischer Veränderungen durchgeführt wurden, ergaben 66,7% (4 von 6) der malignen Melanome beim familiären atypischen Mole und MM-Syndrom (FAMMM), 32,5% (14 von 40) bei atypischen Mole-Syndrom Patienten und 14,3% (1 von 7) bei Patienten mit multiplen melanozytären Nävi. Außerdem fanden die Autoren, dass aufgrund digitalen Follow-ups entdeckte Melanome im Vergleich zu durch andere Methoden im Follow-up erkannten Melanomen, die niedrigste Tumortiefe hatten (0,31 mm). Somit ergab sich eine potentiell bessere Prognose bei Einsatz der digital gestützten Dermatoskopie. Haenssle et al. sehen deshalb in der digitalen Dermatoskopie ein nützliches Instrument zur langfristigen Kontrolle atypischer Nävi, insbesondere bei Hoch-Risiko-Gruppen wie FAMMM und AMS-Patienten [125].

Menzies et al. evaluierten die Schnelligkeit des Auftretens morphologischer Veränderungen bei initialen malignen Melanomen in einer Kurz-Verlaufskontrolle während einer mittleren Follow-up-Zeit von 3 Monaten bei 318 Hautveränderungen von 245 Patienten mit multiplen atypischen Nävi. Bei insgesamt 18% fand sich eine Veränderung, weshalb diese exziiert wurden. Darunter waren 11% (N=7) maligne Melanome, was einer Gesamtzahl von 2% der Fälle entspricht. Auch in dieser Studie fanden sich wiederum sehr frühe Melanome: 5 in-situ-Melanome und 2 invasive Melanome mit einer Tumordicke nach Breslow von 0,2 mm respektive 0,28 mm. Dabei gestattete allein die Veränderung im Zeitverlauf die korrekte Diagnose: die so identifizierten Melanome zeigten nämlich keine klassischen, spezifischen dermatoskopischen Kriterien [126].

Die Wichtigkeit des Follow-ups pigmentierter Hautveränderungen unterstreicht auch eine Studie von Skvara et al. In dieser Arbeit wurden retrospektiv 262 melanozytäre Nävi und 63 maligne Melanome von 315 Patienten untersucht. Die Hautläsionen wurden mittels der digitalen Dermatoskopie beobachtet und schließlich exziiert, da sich im Lauf der Zeit Veränderungen gezeigt hatten.

Auf den Baseline-Aufnahmen unterschied sich das dermatoskopische Aussehen der schließlich als Melanome diagnostizierten Hautveränderungen zunächst nicht deutlich von dem Aussehen der Baseline-Bilder der melanozytären Nävi. Aufgrund ihres uncharakteristischen dermatoskopischen Aussehens wurden die malignen Melanome deshalb nicht gleich zu Beginn exziiert. Mittels der digital gestützten Dermatoskopie waren jedoch im Zeitverlauf dynamische Veränderungen nachweisbar. So konnten 63 Melanome, davon 31 in-situ-Melanome und 32 invasive Melanome mit einer medianen Tumordicke von 0,4 mm, exziiert werden. Ohne die digitale Dokumentation der dermatoskopischen Bilder wäre eine Exzision dieser initialen Fälle versäumt worden und diese höchstwahrscheinlich erst im Lauf der Erkrankung, wenn die Kriterien für Malignität offensichtlicher geworden wären, exziiert worden [127].

Sowohl die klinische als auch die dermatohistologische Diagnosestellung melanozytärer Hautveränderungen können sich manchmal ziemlich kompliziert gestalten.

So muss der Histologe eine dreidimensionale Hautveränderung anhand eines zweidimensionalen Bildes erkennen. Zum Beispiel kann ein kleines malignes Melanom selbst unter Begutachtung in Stufenschnitten mitunter nicht dargestellt werden, wenn es sich in Kombination mit einem melanozytären Nävus entwickelt. Wird aber ein Areal wegen des dermatoskopischen Bildes als sehr relevant identifiziert, kann darauf dann bei der histologischen Aufarbeitung besonders eingegangen werden.

Bauer et al. publizierten im Jahr 2001 3 Fälle, bei denen das dermatoskopische Bild auf ein malignes Melanom in Kombination mit einem melanozytären Nävus hinwies. Diese waren in der ersten histologischen Untersuchung zunächst als unauffällig eingestuft worden. Wegen des auffälligen dermatoskopischen Befundes erfolgte dann eine histologische Reevaluation, wodurch schließlich 3 initiale maligne Melanome identifiziert werden konnten [128].

Die Dermatoskopie ermöglicht im Kontrast zur Histologie zudem eine präzisere Darstellung vaskulärer Strukturen oder einer umfassenden Asymmetrie.

Zusätzlich erleichtert die computergestützte Dermatoskopie die Übertragung dermatoskopischer Aufnahmen vom Kliniker zum Histologen. Dadurch kann die Verknüpfung von Histologie und Dermatoskopie die histologische Diagnosestellung verbessern. Umgekehrt führt die Möglichkeit einer erneuten dermatoskopischen Bildbetrachtung nach erhaltener histologischer Diagnose dazu, die eigene dermatoskopische Befundungsfähigkeit zu präzisieren.

Die computergestützte Beurteilung mit der Berechnung des DSDP hilft dem Dermatologen bei der Beurteilung der Dignität einer melanozytären Hautveränderung. Dies sollte jedoch immer im Zusammenhang mit der Anamnese, den sonstigen klinischen Angaben und der konventionellen Dermatoskopie geschehen. Der vom Computer errechnete DSDP darf nicht isoliert die Therapie vorgeben.

Die computergestützte Dermatoskopie kann auch dabei helfen, den Patienten von einer notwendigen Intervention oder dem Verzicht auf einen überflüssigen Eingriff zu überzeugen. Viele Patienten sind durch die Computerklassifikation von einer notwendigen Exzision zu überzeugen [26]. Andererseits beruhigt die Verlaufsdokumentation die Patienten und verhindert unnötige Exzisionen, wenn die Patienten sehen, dass sich die Nävi im Laufe der Zeit nicht verändert haben.

Ungeachtet dieser technischen Möglichkeiten trägt der Hautarzt maßgebliche Verantwortung für die Qualität der Diagnose. Neben dem hohen Kostenaufwand ist eine allumfassende Dokumentation und Analyse sämtlicher Hautveränderungen eines Patienten auch äußerst zeitintensiv. Die Selektion der Hautveränderungen, für die die computergestützte Dermatoskopie nützlich ist, sollte damit dem Fachmann obliegen. Deshalb ist es auch unwahrscheinlich, dass Dermatologen wegen dieser neuen Systeme Patienten verlieren könnten. Im Gegenteil werden Patienten, welche diese modernen Möglichkeiten kennen, vermutlich auch gerade deshalb den Hautarzt aufsuchen, weil er der Spezialist für den Einsatz dieser diagnostischen Systeme ist.

2. Patientengut, Anzahl der Hautveränderungen und Follow-up-Zeit

Um die Ergebnisse der vorliegenden Analyse zu validieren, sollen diese mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen werden.

Hierzu wurden die Arbeiten von Kittler et al. von 2000, von Menzies von 2001, von Schiffner et al. aus dem Jahr 2003, von Bauer aus dem Jahr 2005 und von Haenssle et al. aus dem Jahr 2006 ausgewählt und gegenübergestellt.

Tab. V.2 Studienvergleich

	Kittler, 2000 [121]	Menzies, 2001 [126]	Schiffner, 2003 [129]	Bauer, 2005 [130]	Haenssle, 2006 [125]	vorliegende Analyse
Art des Follow-ups	mittelfristig	kurzfristig	langfristig	langfristig	langfristig	langfristig
Medianes Follow-up	12,6 Monate	3 Monate	24 Monate	25 Monate	32,2 Monate	16,8 Monate
Patientenanzahl (medianes Alter in Jahren; Geschlecht)	202 (36; 54% weiblich)	245 (38; 54% weiblich)	145 (28; 54% weiblich)	196 (41;41,8% weiblich)	530 (40; 56,5% weiblich)	1023 (44; 49% weiblich)
Patientenart	Patienten mit multiplen klinisch atypischen melanozytäre Nävi	n.g.	75% Niedrig- Risiko Patienten für MM, 25% Hoch- Risiko- Patienten für MM	AMS- Patienten oder MM in der Eigenan- amnese	AMS und FAMMM- Patienten	n.g.
Zahl melanozytärer Hautveränderun- gen	1862 (im Follow- up)	318 (im Follow- up)	272 (im Follow- up)	2015 (im Follow- up)	7001 (im Follow- up)	480 (im Follow-up) Gesamtzahl: 1807
Art melanozytärer Hautveränderun- gen fürs Follow- up	klinisch und dermatos- kopisch atypisch	neu aufgetre- tene Verän- derungen, dermatos- kopisch atypische melano- zytäre Nävi	klinisch atypische melanozytäre Nävi	klinisch atypische melanozy- täre Nävi	atypische melano- zytäre Nävi	n.g.
gefundene maligne Melanome	8	7	0	2	53 (8,3%) von 637 exzidierten Läsionen	2
histologisch dysplastische Nävi	33	n.g.	7	23	n.g.	9

Morphologische Veränderungen bei melanozytären Hautveränderungen	27,7% nicht-substanzielle Veränderungen (4% substanzzielle Veränderungen)	17%	35% (nicht-substanzielle Veränderungen)	6,4%	n.g.	52,7% nicht-substanzielle Veränderungen (5,5% substanzzielle Veränderungen)
---	---	-----	---	------	------	---

Die Gesamtzahl von 1023 Patienten ist in der vorliegenden Analyse etwa doppelt bis 5-fach so hoch wie in anderen Studien: Kittler et al. untersuchten z. B. 202 Patienten, Haenssle et al. 530, Bauer 196, Menzies 245 und Schiffner 145 Patienten [121,125,126,129,130]. Auch die Gesamtzahl melanozytärer Hautläsionen rangiert mit 1807 relativ weit oben. Allerdings wurden *im Zeitverlauf* weniger melanozytäre Hautveränderungen (N=480) als in der Studie von Kittler et al. (1862 melanozytäre Nävi), Bauer (2015 atypische melanozytäre Nävi) oder von Haenssle (7001 atypische Nävi) beobachtet [121,125,130]. Menzies et al., beziehungsweise Schiffner et al., analysierten dagegen weniger melanozytäre Hautveränderungen mit N=318, respektive N=272.

Der Großteil des Untersuchungskollektivs hatte 1 Hautläsion (Range 1-10), dies stimmt ungefähr mit den Daten von Menzies et al. sowie Schiffner et al. überein [126,129]. Dagegen hatten bei Haenssle et al., Bauer et al. und Kittler et al. die meisten Patienten eine größere Anzahl von Hautläsionen (median 13, Range: 1-55 bei Haenssle, median 9 bei Bauer, Range: 1-34; beziehungsweise median 8 Hautläsionen bei Kittler) [121,125].

In der gegenwärtigen Untersuchung waren mehr Patienten mittleren Lebensalters (Altersmedian 44 Jahre) und etwas weniger Frauen (49,0%) als in den meisten ähnlichen Arbeiten vertreten. Bei Kittler et al. sowie bei Schiffner und Menzies lag der Altersmedian bei 36, beziehungsweise bei 28 und 38 Jahren [121,126,129]. In allen 3 Arbeiten waren zu 54% Frauen untersucht worden. In der Studie von Haenssle et al. waren zu 56,6% Frauen vertreten und das mediane Patientenalter lag bei 40 Jahren [125]. Auch bei Bauer et al. waren die Patienten um die 41 Jahre alt. Hier waren mit einem Anteil von 41,8% etwas weniger Frauen als in den anderen Arbeiten untersucht worden [130].

Die mediane Follow-up-Zeit von 16,8 Monaten entspricht einer langfristigen Follow-up Untersuchung wie sie auch in den Arbeiten von Schiffner (Median: 24 Monate) und von Bauer (Median 25 Monate) durchgeführt wurde [129,130].

Dagegen analysierten Kittler et al. die Hautveränderungen während einer mittelfristigen Follow-up Zeit von median 12,6 Monaten und Menzies et al. während einer kurzfristigen Follow-up-Zeit von median 3 Monaten [121,126,129].

In der Arbeit von Haenssle et al. beträgt die Follow-up-Zeit hingegen median 32,2 Monate, was ebenfalls ein Langzeit-Follow-up darstellt [125].

Ein wichtiger Unterschied besteht in der Auswahl des Patientenguts. Während Haenssle et al. FAMMM- und AMS-Patienten, Bauer et al. AMS-Patienten oder Patienten mit einer Eigenanamnese für ein malignes Melanom und Kittler et al. nur Patienten mit multiplen atypischen Nävi untersuchten [121,125,130], war in der

vorliegenden Studie keine spezielle Selektion der Patientenpopulation anhand von Hautveränderungen getroffen worden.

Wir beobachteten sowohl benigne melanozytäre Hautveränderungen im Follow-up als auch Läsionen mit Atypiezeichen.

Menzies et al. konzentrierten ihre Untersuchung dagegen auf melanozytäre Hautveränderungen mit einer Modifikation im Zeitverlauf oder mit „dermatoskopisch atypischem Aussehen“ [126].

Unser Patientengut ist vergleichbar mit dem in der Arbeit von Schiffner et al., wo ebenfalls keine Spezial-Selektion der Patienten, wie sie etwa an einem Universitätszentrum für Dermatoskopie möglich wäre, erfolgte [129]. Die Ergebnisse entsprechen eher dem normalen Patientengut einer dermatologischen Praxis mit einem großen Anteil von Niedrig-Risiko-Patienten und einem eher geringen Anteil von Hoch-Risiko-Patienten. Hingegen sind die Ergebnisse von Kittler et al. und Haenssle et al. nicht unbedingt auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar, da das Patientengut zuvor stark selektiert wurde. Dies ist allein schon an dem hohen Anteil histologisch dysplastischer Nävi (33 von insgesamt 75 exzidierten Hautläsionen) in der Studie von Kittler et al. ersichtlich [121], wohingegen es sich in unserer Studie bei nur 9 der 42 exzidierten Hautläsionen um dysplastische Nävi handelte. Dabei ist zu bemerken, dass wir jedoch auch strengere histologische Kriterien für einen dysplastischen Nävus verwenden.

3. Dermatoskopische Diagnose und Histologie

3.1 Korrelation zwischen dermatoskopischer Diagnose und Histologie

In unserer Studie wiesen die dermatoskopisch gestellte Diagnose und die histologische Untersuchung, welche momentan als Goldstandard betrachtet wird [119], eine sehr hohe Korrelation von $r=0,90$ und ebenfalls einen hohen Kappa-Koeffizienten ($Kappa=0,76$) auf. Der Wert des Kappa-Koeffizienten ähnelt damit einer aktuellen Studie von Carlos-Ortega et al. aus dem Jahr 2007, in der ein Kappa-Koeffizient zwischen Dermatoskopie und Histologie von $0,73$ erreicht wurde [131].

Die erhaltenen Werte für Korrelation und Kappa-Koeffizienten sprechen für die Qualität der dermatoskopischen Diagnosestellung. So konnte in $91,4\%$ ($N=85$) die dermatoskopisch gestellte Diagnose „melanozytärer Nävus“ histologisch bestätigt werden. Die korrekte Diagnose „malignes Melanom“ gelang mittels der Dermatoskopie sogar in $94,2\%$ ($N=179$) der Fälle.

Die größte Diskrepanz zwischen dermatoskopisch gestellter Diagnose und histologischer Untersuchung bestand bei der Befundung atypischer Nävi. Histologisch konnte nämlich nur bei $34,2\%$ ($N=25$) der dermatoskopisch als atypisch klassifizierten Nävi die Dysplasie bestätigt werden. $58,9\%$ ($N=43$) der dermatoskopisch als atypisch befundeten Hautläsionen waren in der histologischen Untersuchung hingegen benigne melanozytäre Nävi und $4,1\%$ ($N=2$) maligne Melanome. Die übrigen $2,8\%$ ($N=2$) erwiesen sich nach histologischer Untersuchung als seborrhoische Keratose beziehungsweise als sonstige nicht-melanozytäre Hautveränderung.

Diese fehlerhafte Zuordnung basiert höchstwahrscheinlich auf der unscharfen Definition dysplastischer Nävi, da noch immer keine eindeutige, allgemein gültige Einteilung sowohl klinisch als auch dermatoskopisch atypischer Nävi existiert [80] [81].

Auch in einer Studie von Burrioni et al. aus dem Jahr 2005 war eine klare Unterscheidung zwischen dysplastischen Nävi und in-situ-Melanomen mittels der digitalen Dermatoskopie nicht möglich. In dieser Arbeit wurden 174 pigmentierte Hautläsionen histologisch untersucht und als 136 dysplastische Nävi beziehungsweise 38 in-situ-Melanome diagnostiziert. Bei den 136 dysplastischen Nävi gelang nur in 72,1% (N=98) eine korrekte Diagnose, von den 38 in-situ-Melanomen nur in 71,1% (N=27) [84].

3.2 Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert der dermatoskopischen Diagnose

Die Werte für die Sensitivität (95,4%) der dermatoskopischen Untersuchung und für die Spezifität (68,9%) sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien.

So erreichten Menzies et al. mittels Dermatoskopie eine ähnlich hohe Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 71% [132].

Auch Dal Pozzo et al. erzielten bei der Untersuchung von 713 Hautläsionen mit einer Sensitivität von 94,6% sowie einer etwas höheren Spezifität von 85,5% ähnliche Werte [133].

In einer Meta-Analyse mit 9004 pigmentierten Hautveränderungen aus dem Jahr 2002 wurde eine etwas niedrigere Sensitivität von 89% als in unserer Untersuchung und eine etwas höhere Spezifität von 79% erreicht [15].

Die Sensitivität der dermatoskopischen Diagnose lag bei Carli et al. bei 75%, also auch etwas niedriger als in unserer Analyse. Für die Spezifität, den positiv sowie den negativ prädiktiven Wert wurden Zahlen von 88,8%, 71,0% respektive 90,7% angegeben [134].

In einer Studie von Bono et al. war es durch die Kombination von klinischer Inspektion und dermatoskopischer Untersuchung sogar gelungen, eine Sensitivität von 97% zu erzielen. Sensitivität und Spezifität der dermatoskopischen Untersuchung allein lagen bei 91%, beziehungsweise bei 74% [16] und bewegen sich damit ebenfalls im Bereich der Werte, die in unserer Analyse erzielt wurden.

2006 erreichten Bono et al. bei der Analyse von 206 pigmentierten Hautläsionen mittels Dermatoskopie eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 69%. Dies ist wiederum vergleichbar mit unseren Ergebnissen, wenn auch die Sensitivität etwas niedriger als bei uns ausfiel (83% bei Bono et al versus 95,4% in unserer Analyse) [135].

Auch Carlos et al. erzielten mit 90,38% eine etwas niedrigere Sensitivität als dies bei uns der Fall war. Dafür war wiederum die Spezifität mit 82,92% etwas höher.

Eine 2001 durchgeführte Meta-Analyse mit 328 malignen Melanomen und 1865 benignen melanozytären Läsionen belegte, dass manche Untersucher eine Spezifität von bis zu 98% erreichen können. Die Sensitivität ähnelt mit bis zu 96% wiederum unseren Ergebnissen [136]. Diese Zahlen verdeutlichen, dass es sich bei der Dermatoskopie um eine ausgezeichnete Methode zur Diagnostik pigmentierter Hauttumoren handelt.

Tab. V.3.2 Studienvergleich

Quelle	Sensitivität	Spezifität
Menzies et al. 1996 [132]	92%	71%
Carli et al. 1998 [134]	75%	88,8%
Dal Pozzo et al. 1999 [133]	94,6%	85,5%
Bafounta et al. 2001 [136]	75%-96%	79%-98%
Kittler et al. 2002 [15]	89,0%	79,0%
Bono et al. 2002 [16]	91,0%	74%
Bono et al. 2006 [135]	83%	69%
Carlos-Ortega et al. 2007 [131]	90,38%	82,92%
vorliegende Studie	95,4%	68,9%

3.3 Dermatoskopisch als maligne Melanome befundene Hautveränderungen ohne Exzision

Bei 21,7% (N=53) aller dermatoskopisch als maligne Melanome klassifizierten Hautveränderungen erfolgte die empfohlene Exzision nicht in unserer Klinik.

Dies könnte zum einen darin begründet sein, dass Patienten der Empfehlung zur Exzision nicht nachkamen (Non-Compliance) oder aber noch eine zweite Meinung einholen wollten und das Melanom daraufhin in einer Praxis oder anderen Dermatologischen Klinik exzidieren ließen.

Zum anderen wäre es auch denkbar, dass in der retrospektiven Analyse eine Malignität diagnostiziert wurde, der Untersucher zum damaligen Zeitpunkt aber keine solche feststellte (Interobserver-Variabilität) und folglich auch keine Exzision anordnete.

4. Digital standardisierter dermatoskopischer Punktwert

4.1 Vergleich des DSDP mit der dermatoskopischen und histologischen Diagnose

Vergleicht man die DSDP-Werte der dermatoskopisch malignen Läsionen, so fällt auf, dass bei der Erstuntersuchung ein Mittelwert von 1,0590 (N=2) errechnet wurde, bei der Letztuntersuchung hingegen ein Mittelwert von 1,1080.

Neben dem Auftreten der dermatoskopisch erkennbaren Modifikationen im Zeitverlauf nahm also auch der Wert des DSDP zu und verdeutlichte damit eine Veränderung hin in Richtung Malignität. Die bei der Letztuntersuchung gefundenen malignen Hautläsionen haben sich erst im Follow-up aus anfänglich in der Dermatoskopie benigne oder suspekt erscheinenden Hautveränderungen entwickelt und befanden sich somit noch in einem frühen Stadium der Erkrankung.

Der DSDP-Wert der benignen melanozytären Nävi (N=312) verringerte sich hingegen von einem mittleren DSDP-Wert von 0,0014 bei der Erstuntersuchung auf einen mittleren DSDP-Wert von -0,0815 bei der Letztuntersuchung. Eine potentielle

Erklärung für diese Abnahme des DSDP-Wertes bei der Letztuntersuchung ist, dass die benignen melanozytären Nävi im Laufe der Zeit zunehmend Merkmale in Richtung Benignität ausbildeten, sodass sie durch den DSDP-Wert als noch unauffälliger klassifiziert wurden.

Die dermatoskopisch als atypisch klassifizierten Hautläsionen (N=48) wiesen einen DSDP-Mittelwert von 0,7997 bei der Erst- und einen DSDP-Mittelwert von 0,7925 bei der Letztuntersuchung auf. Diese Hautläsionen hatten also einen relativ konstanten DSDP-Wert.

Bei den histologisch untersuchten Hautveränderungen konnte bei insgesamt 22 Läsionen ein DSDP-Wert ermittelt werden. Auch hier war zwischen Erst- und Letztuntersuchung ein höherer DSDP-Wert bei malignen Melanomen zu beobachten: 1,0410 bei der Erstuntersuchung versus 1,1475 bei der letzten Untersuchung. Dies unterstreicht, dass die morphologische Veränderung in Richtung Malignität auch durch den DSDP-Wert deutlich messbar war.

Auffällig ist, dass auch die histologisch dysplastischen Läsionen (N=6) im Laufe der Zeit einen höheren DSDP-Wert aufwiesen (0,8698), als dies zu Beginn der Untersuchung (0,6777) der Fall war. Daraus lässt sich schließen, dass dysplastische Nävi im Zeitverlauf durch den DSDP erkennbare morphologische Aspekte entwickeln, die eher in Richtung Malignität weisen.

Die histologisch benignen melanozytären Nävi (N=15) hingegen zeigten wiederum eine Reduktion des DSDP-Wertes im Follow-up: 0,6671 bei der Letztuntersuchung versus 0,7332 bei der Erstuntersuchung.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass der DSDP-Wert vor allem im Follow-up eine hilfreiche diagnoseunterstützende Komponente darstellen kann.

4.2 Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert des DSDP

Wir erzielten in unserer Analyse für die Sensitivität des DSDP einen Wert von 100% und für die Spezifität von 73,3%. Der positiv prädiktive Wert beträgt 20%, der negativ prädiktive Wert 100%. Allerdings lag eine kleine Fallzahl zur Berechnung vor, weshalb die erhaltenen Werte kritisch betrachtet werden müssen. So war bei insgesamt 22 exzidierten Hautveränderungen eine Korrelation mit dem DSDP möglich.

Im Vergleich dazu erreichten Stolz et al. in einer Studie mit 396 melanozytären Nävi und 39 malignen Melanomen eine Spezifität von 90,7% und eine Sensitivität von 89,7%.

2003 analysierten Jamora et al. 52 pigmentierte Hautläsionen, die mittels des DSDP als suspekt eingestuft wurden. Diese waren einem erfahrenen Dermatologen bei der dermatoskopischen Untersuchung entgangen. 17% (N=9) dieser nur aufgrund der computerisierten Klassifikation exzidierten Hautveränderungen waren potenziell maligne. Darunter fanden sie 1 in-situ-Melanom und 8 dysplastische Nävi. Die computergestützte Bildanalyse verbesserte hier die Untersuchung klinisch unauffälliger, jedoch potenziell maligner Hautläsionen [137].

In einer Studie von Perrinaud et al. aus dem Jahr 2007 wurden drei gängige computergestützte Diagnose-Systeme miteinander verglichen. Dabei zeigten sich

zum Teil deutliche Unterschiede in der Klassifikationsrate. So wurden vor allem die klinisch eindeutig bösartigen Läsionen richtig diagnostiziert. Die Differenzierung zwischen dysplastischen Nävi und frühen Melanomen fiel hingegen schwerer. Das am besten abschneidende Diagnosesystem erkannte alle Melanome als entweder suspekta oder maligne Läsion. Zudem identifizierte das Computersystem 19 gutartige Hautveränderungen als gutartig, während der Kliniker nur 11 Läsionen als benigne diagnostizierte. In diesem Fall hatte das Computersystem eine bessere Spezifität als der Kliniker. Hingegen fiel den computergestützten Diagnosesystemen die Unterscheidung zwischen den meisten dysplastischen Nävi und frühen Melanomen schwerer [138].

Auch Binder et al. untersuchten, ob pigmentierte Hautläsionen mittels eines computerisierten Bildanalyse-Systems automatisch diagnostiziert werden können. Dazu verwendeten sie dermatoskopische Aufnahmen von 33 histologisch bestätigten benignen melanozytären Hautveränderungen, 48 dysplastischen Nävi und 39 Melanomen. Das Computersystem identifizierte 95% der Hautläsionen. Hierbei wurden eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 74% erzielt. Allerdings wurde bei der Differenzierung zwischen individuellen Typen von Läsionen eine richtig positive Rate von nur 38% für maligne Melanome, von 62% für dysplastische Nävi und von 33% für benigne melanozytäre Nävi erreicht [139].

In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2008 erzielten Friedman et al. bei der Diagnostik kleiner pigmentierter Hautläsionen (Durchmesser $\leq 6\text{mm}$) eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 44% mittels eines computerisierten Bildanalyse-Systems [52].

Die in unserer Untersuchung erhaltenen Werte für die Sensitivität, Spezifität sowie für den positiv prädiktiven und negativ prädiktiven Wert bestätigen, dass der DSDP eine gute diagnoseunterstützende Komponente in der Dermatoskopie darstellt.

4.3 Vergleich und Korrelationen des DSDP mit der dermatoskopischen Diagnose

Bei der Erstuntersuchung gelang hinsichtlich benigner Hautveränderungen eine Übereinstimmung zwischen DSDP und dermatoskopischer Diagnose von 90,7%. Bezüglich der Malignität wurde dies in 100% erreicht. Die größte Diskrepanz bestand in der Einordnung dermatoskopisch atypischer Nävi: 62,5% wurden durch den DSDP als benigne bewertet, 37,5% als maligne. Hier war allerdings eine Übereinstimmung gar nicht möglich, da der DSDP nur eine Einteilung in benigne oder maligne zuließ. Deshalb konnte auch nur eine geringe, allerdings statistisch höchst signifikante Korrelation zwischen DSDP und dermatoskopischer Diagnose festgestellt werden ($r=0,313$).

In der Letztuntersuchung war die Übereinstimmung zwischen DSDP und dermatoskopischer Diagnose bezüglich benigner Hautveränderungen noch größer: 93,9% waren mit beiden Methoden als benigne charakterisiert worden. Geringer fiel dagegen die Übereinstimmung im Hinblick auf die malignen Hautläsionen aus. Nur eine der dermatoskopisch als maligne klassifizierten Hautveränderungen waren durch den DSDP auch als maligne eingestuft worden. Diese maligne Läsion wies bei der Letztuntersuchung noch keine klassisch dermatoskopischen Malignitätskriterien auf. Hier waren durch den Vergleich der

Bilder im Follow-up Hinweise für den malignen Charakter der Läsion gefunden worden, die der DSDP jedoch noch nicht als solche identifizieren konnte.

Die „falsche“ Einteilung der dermatoskopisch atypischen Hautveränderungen durch den DSDP in benigne (56,3%) oder maligne (43,8%) ist wiederum darin begründet, dass durch den DSDP nur eine Zuordnung zu benigne oder maligne und nicht zu atypisch erfolgte. Es wurde eine höchst signifikante Korrelation zwischen DSDP-Wert der Letztuntersuchung und dermatoskopischer Diagnose von $r=0,413$ errechnet.

5. Kriterien nach Kittler: Substanzielle und nicht-substanzielle Modifikationen

5.1 Nicht-substanzielle Modifikationen

52,7% (N=219) der im Follow-up beobachteten Hautveränderungen zeigten das Vorhandensein nicht-substanzieller Veränderungen. Dies ist ein etwas höherer Anteil, als in der Studie von Schiffner et al., die bei 35% der untersuchten Hautläsionen nicht-substanzielle Veränderungen fanden [129]. In der Analyse von Kittler et al. traten bei 27,7% (N=516) nicht-substanzielle Veränderungen auf [121]. Allerdings untersuchten Kittler et al. Patienten mit multiplen atypischen Nävi und auch einen größeren Anteil maligner Melanome: N=8 bei Kittler et al. versus N=3 im Follow-up unserer Analyse. Das Patientengut in unserer Untersuchung war hingegen nicht speziell selektiert worden. Geht man davon aus, dass nicht-substanzielle Veränderungen am ehesten mit benignen melanozytären Nävi assoziiert sind, ist es nicht verwunderlich, dass in unserer Analyse nicht-substanzielle Modifikationen bei einem größeren Anteil von Hautläsionen zu verzeichnen waren, da auch der Anteil benigner melanozytärer Nävi größer war: 417 (86,9%) melanozytäre Nävi im Follow-up. Offenbar sind bei einem gewissen Anteil von Hautveränderungen im Follow-up regelmäßig nicht-substanzielle Modifikationen zu sehen.

Bezogen auf die Gesamtzahl der im Follow-up beobachteten Hautveränderungen fanden wir in 19,2% (N=92) eine Aufhellung, in 11,3% (N=54) eine Verdunkelung und in 21,7% (N=104) eine andere Zahl oder Verteilung von Schollen. Eine Abnahme schwarzer Punkte wurde in 4,0% (N=19) gesehen, eine Entzündungsreaktion in 1,7% (N=8) und ein Verschwinden des Netzes mit einem Ersatz durch eine diffus braune Pigmentierung in 1,3% (N=6). Das Kriterium der symmetrischen Größenzunahme war in unserer Analyse bei 20,7% der im Follow-up beobachteten benignen melanozytären Nävi und bei 22% der dysplastischen Nävi erfüllt. Bei den Melanomen war hingegen kein symmetrisches Größenwachstum zu beobachten.

Hinsichtlich der Verdunkelung (8,6% bei Kittler), der Abnahme schwarzer Punkte (1,0% bei Kittler), der Entzündungsreaktion (3,7% bei Kittler) und des Verschwindens des Netzes (0,6% bei Kittler) bestehen keine entscheidenden Unterschiede zwischen unserer Untersuchung und den Ergebnissen, die Kittler et al. erzielten [121].

Bei uns zeigte sich jedoch doppelt so oft eine Aufhellung der Hautveränderungen (9,3% bei Kittler) und mehr als doppelt so oft eine andere Zahl beziehungsweise Verteilung von Schollen (8,5% bei Kittler).

Offenbar tendieren Hautläsionen während eines längeren Follow-ups wie es in unserer Untersuchung durchgeführt wurde eher zur Aufhellung beziehungsweise zum Auftreten einer anderen Zahl oder Verteilung von Schollen.

Dies ähnelt den Ergebnissen, die Schiffner et al. publizierten: sie stellten fest, dass ein Verschwinden von Strukturen in melanozytären Nävi offenbar längere Zeit benötigt als die Entwicklung neuer Strukturen und deshalb öfter bei einem Langzeit-Follow-up beobachtet werden kann [129].

5.2 Substanzielle Modifikationen

5,5% (N=26) aller Hautveränderungen im Follow-up zeigten das Vorhandensein substanzieller Modifikationen. Kittler kam in seiner Arbeit auf einen sehr ähnlichen Prozentsatz, nämlich 4% aller Hautveränderungen. In unserer Untersuchung wurden unter den 26 Hautläsionen mit substanziellen Veränderungen 2 Melanome gefunden. Damit zeigte die Mehrheit der Melanome (66,7%) das Auftreten substanzieller Modifikationen.

Nur bei 5,1% der benignen melanozytären Nävi und bei einem etwas höheren Anteil der dysplastischen Nävi, nämlich 8,5%, wurden ausschließlich substanzielle Veränderungen entdeckt.

Beispielsweise wurde eine asymmetrische Größenzunahme bei 5,5% der benignen melanozytären Nävi, bei 21,7% der dysplastischen Nävi und bei 66,7% der malignen Melanome beobachtet. Bei Kittler wiesen 2,9% der benignen melanozytären Hautveränderungen und 12,1% der dysplastischen Nävi dieses Kriterium auf. Die Ergebnisse sind also hinsichtlich benigner melanozytärer Nävi in beiden Untersuchungen gut korrelierbar, unterscheiden sich jedoch in Bezug auf die dysplastischen Nävi. 50% der Melanome in der Studie von Kittler zeigten ein asymmetrisches Größenwachstum. Sowohl in unserer Analyse als auch in der Untersuchung von Kittler et al. tendierten die Melanome während eines längeren Follow-ups eher als benigne melanozytäre Hautveränderungen und dysplastische Nävi zum asymmetrischen Größenwachstum. Dysplastische Nävi tendierten in beiden Untersuchungen wiederum eher als benigne melanozytäre Nävi zum asymmetrischen Größenwachstum.

Das Auftreten einer Regression konnte in unserer Untersuchung während des Follow-ups bei 1% der benignen melanozytären Nävi registriert werden. Bei Kittler wurde eine Regression dagegen bei 2,9% der benignen melanozytären Hautveränderungen, bei 3,0% der dysplastischen Nävi und bei 12,5% der Melanome beobachtet. Vielleicht wäre auch in unserer Untersuchung öfter eine Regression zu beobachten gewesen, hätte es sich um eine größere Fallzahl von Hautveränderungen im Follow-up gehandelt. Kittler et al. beobachteten nämlich mehr Hautläsionen im Follow-up und führten zudem fast ein Drittel mehr Exzisionen durch.

Im Gegensatz zur Untersuchung von Kittler et al., wo eine Farbveränderung bei 5,9% der benignen melanozytären Hautveränderungen, bei 9,1% der dysplastischen Nävi und bei 12,5% der Melanome vorkam, wurden neue Farben in unserer Analyse nur bei 2,6% der benignen melanozytären Nävi und bei 3,3% der dysplastischen Nävi entdeckt. Bei Kittler wurde damit bei fast doppelt so vielen melanozytären Nävi und bei fast dreimal so vielen dysplastischen Nävi eine Farbveränderung registriert. Die Melanome zeigten dieses substanzielle Kriterium hingegen nicht. Es konnte somit kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Dignität und dem Auftreten neuer Farben gefunden werden. Jedoch lag eine eingeschränkte Validität des Chi-Quadrat-Tests vor. Somit erheben diese Ergebnisse keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit. Eventuell wäre bei einer größeren Fallzahl dieses Kriterium auch bei den Melanomen nachweisbar gewesen.

Substanzielle strukturelle dermatoskopische Veränderungen wurden in unserer Analyse bei 5,0% der benignen melanozytären Nävi und bei 10,0% der

dysplastischen Nävi gesehen. 33,33% der Melanome wiesen ebenfalls strukturelle dermatoskopische Modifikationen auf. Hier konnte ein deutlicher Trend zu einer häufigeren Malignität bei Erfüllung dieses Kriteriums beobachtet werden. Dies ist konform mit den Ergebnissen von Kittler, nach denen solche Veränderungen auch vor allem im Zusammenhang mit Melanomen gesehen wurden. So zeigten 50,0% der Melanome dieses Kriterium. Dagegen traten nur bei 9,1% der dysplastischen Nävi und bei 5,9% der benignen melanozytären Nävi strukturelle dermatoskopische Veränderungen auf.

5.3 Beobachtete Modifikationen bei exzidierten malignen Melanomen

Beide im Follow-up entdeckten und exzidierten Melanome zeigten im Zeitverlauf eine asymmetrische Größenzunahme (siehe Tab. V.5.3.b); die Assoziation zwischen der Dignität und dem Auftreten dieses Kriteriums war mit $p=0,001$ statistisch höchst signifikant.

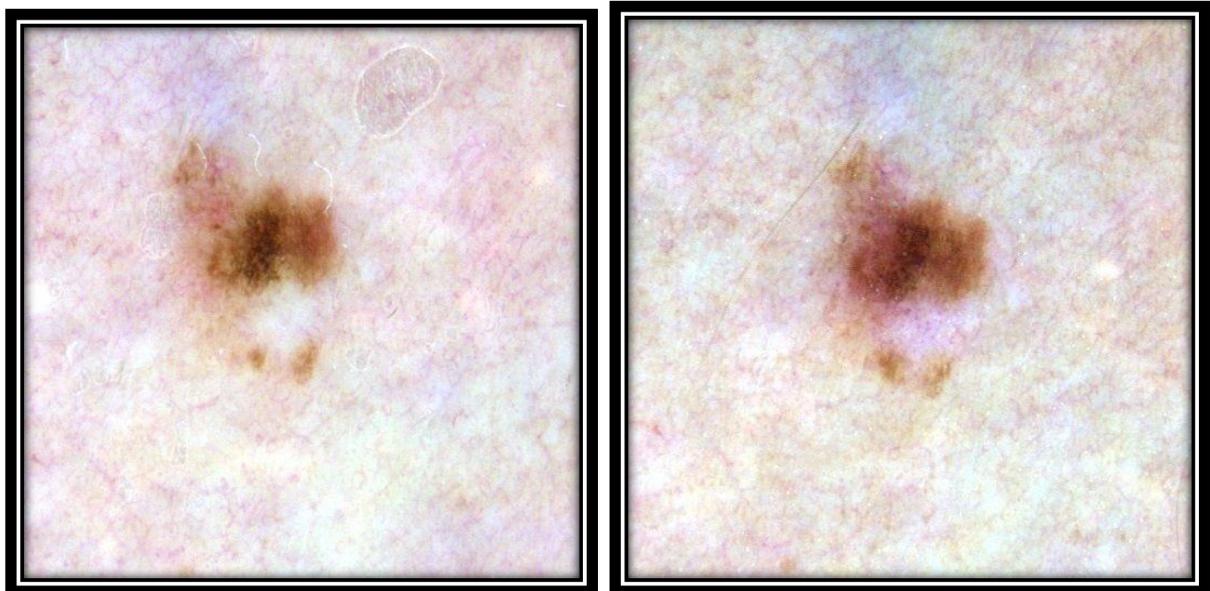


Abb. V.5.3.a und V.5.3.b Initiales superfiziell spreitendes malignes Melanom (Clark-Level II, TD 0,35 mm). b, diese Aufnahme wurde 6 Monate nach a gemacht. Das Melanom zeigt eine asymmetrische Größenzunahme sowie eine Verdunkelung.

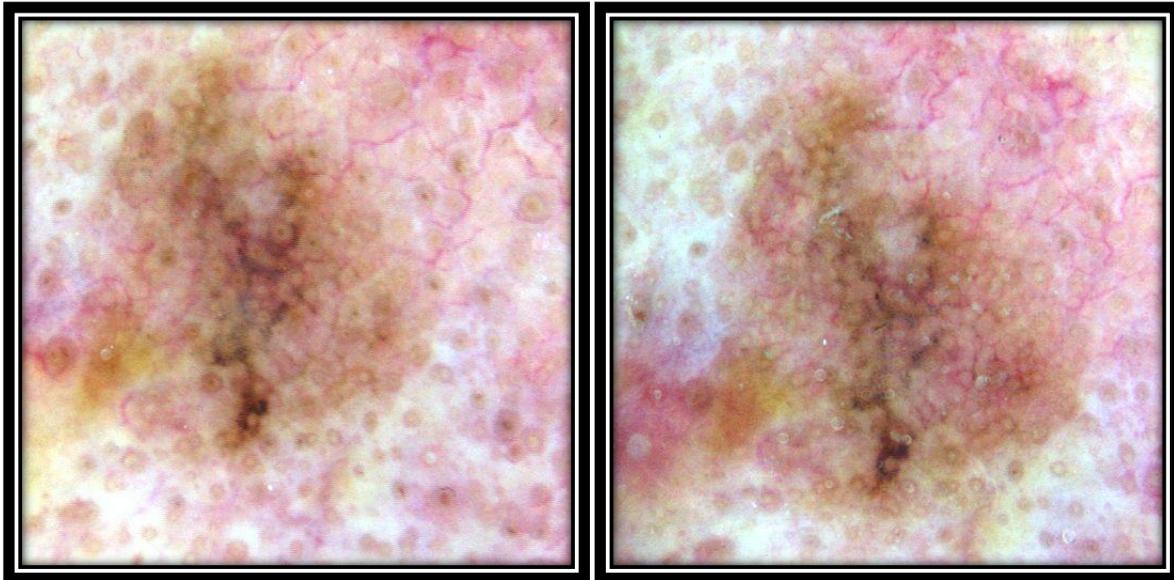


Abb. V.5.3.c und V.5.3.d Initiales Lentigo-maligna-Melanom (Clark-Level I-II, TD 0,2 mm). d, diese Aufnahme wurde 5 Monate nach c gemacht. Das Melanom zeigt eine asymmetrische Größenzunahme.

Vergleicht man dieses Ergebnis mit der Studie von Kittler et al., so fällt auf, dass in unserer Analyse Melanome doppelt so oft eine asymmetrische Größenzunahme zeigten wie in der Untersuchung von Kittler: 100% (N=2) in unserer Untersuchung versus 50% (N=4) bei Kittler. Dies könnte zum Beispiel darin begründet sein, dass wir die Hautläsionen über einen längeren Follow-up Zeitraum beobachteten als dies in der Untersuchung von Kittler geschah. Denkbar wäre, dass vielleicht auch in der Studie von Kittler et al. mehr Melanome eine asymmetrische Größenzunahme gezeigt hätten, wenn diese über einen längeren Zeitraum beobachtet worden wären. Eine andere potentielle Ursache für diese Differenz könnte allerdings auch die geringere Fallzahl in unserer Untersuchung sein. So kamen in unserer Analyse 2 im Follow-up exzidierte maligne Melanome vor, während in der Studie von Kittler 8 im Follow-up exzidierte Melanome beobachtet wurden. Vielleicht wären bei einer größeren Fallzahl auch in unserer Analyse Melanome registriert worden, die kein asymmetrisches Größenwachstum im Zeitverlauf gezeigt hätten.

Bei Kittler et al. traten substantielle strukturelle dermatoskopische Veränderungen bei 50% der malignen Melanome auf [121]. Strukturelle dermatoskopische Veränderungen traten hingegen bei den beiden exzidierten Melanomen in unserer Analyse nicht auf.

Andere substantielle Veränderungen, wie das Auftreten struktureller dermatoskopischer Veränderungen, eine Regression der Hautläsionen oder Farbveränderungen konnten nicht beobachtet werden. Auch in der Untersuchung von Kittler et al. waren eine Regression und Farbveränderungen nur bei einem Melanom (12,5%) beobachtet worden. Strukturelle dermatoskopische Veränderungen registrierten Kittler et al. dagegen bei 50% der Melanome. Möglicherweise wären in unserer Analyse bei einer größeren Fallzahl im Laufe der Zeit auch strukturelle dermatoskopische Veränderungen aufgetreten.

Dagegen war bei einem Melanom eine Verdunkelung (siehe Tab. V.5.3.a) dokumentiert worden, also ein Kriterium, das laut Kittler mit benignen melanozytären Hautveränderungen in Verbindung gebracht wird [121].

Weitere nicht-substanzielle Kittler-Kriterien wie eine symmetrische Größenzunahme, eine Aufhellung der Hautveränderungen, eine Abnahme schwarzer Punkte, eine Entzündungsreaktion, eine andere Zahl oder Verteilung von Schollen oder das Verschwinden des Netzes mit Ersatz durch eine diffus braune Pigmentierung wurden bei keinem der 2 Melanome festgestellt und unterstreichen somit Kittlers Ergebnisse, dass diese Veränderungen eher bei gutartigen melanozytären Hautläsionen zu beobachten sind [121].

Tab. V.5.3.a Nicht-substanzielle Modifikationen bei exzidierten Melanomen

	Symmetrische Größenzunahme	Aufhellung	Verdunkelung	Andere Zahl oder Verteilung von Schollen	Abnahme schwarzer Punkte	Entzündungsreaktion	Verschwinden des Netzes
Melanome (N=2)	0%	0%	50% (N=1)	0%	0%	0%	0%

Tab. V.5.3.b Substanzielle Modifikationen bei exzidierten Melanomen

	Asymmetrische Größenzunahme	Regression	Farbveränderung	Strukturelle dermatoskopische Veränderungen
Melanome (N=2)	100% (N=2)	0%	0%	0%

5.4 Beobachtete Modifikationen bei exzidierten melanozytären Nävi und dysplastischen Nävi

In der histologischen Untersuchung wurden 31 benigne melanozytäre Nävi und 9 dysplastische Nävi diagnostiziert. Davon blieben 22,6% der benignen melanozytären Nävi und 22,2% der dysplastischen Nävi im Zeitverlauf stabil.

Bei den melanozytären Nävi wurde in 35,5% (N=11) eine symmetrische Größenzunahme (siehe Abb. V.5.4) gesehen, bei den dysplastischen Hautveränderungen in 22,2% (N=2).

Auch bei Kittler et al. wurde eine symmetrische Größenzunahme vor allem im Zusammenhang mit gutartigen (bei 97,6% der melanozytären Nävi) und dysplastischen (81,9%) Hautveränderungen beobachtet [121].

Bei Kittler zeigten melanozytäre Nävi und dysplastische Hautläsionen öfter dieses Kriterium, jedoch waren grundsätzlich auch mehr dysplastische Nävi und benigne melanozytäre Nävi untersucht worden: 33 dysplastische Nävi bei Kittler et al. versus 9 dysplastische Nävi in unserer Studie. Auch die Anzahl der benignen melanozytären Nävi war mit 34 etwas höher als in unserer Analyse [121]. Eventuell wäre bei einer größeren Fallzahl auch in unserer Arbeit dieses Kriterium häufiger bei benignen melanozytären Nävi und dysplastischen Nävi aufgetreten.

Die symmetrische Größenzunahme eignet sich offenbar gut dazu, eine Hautveränderung eher als benigne einzuordnen, da dieses Kriterium vor allem im Zusammenhang mit benignen melanozytären Nävi beziehungsweise bei einem kleineren Teil der dysplastischen Hautveränderungen beobachtet wurde.

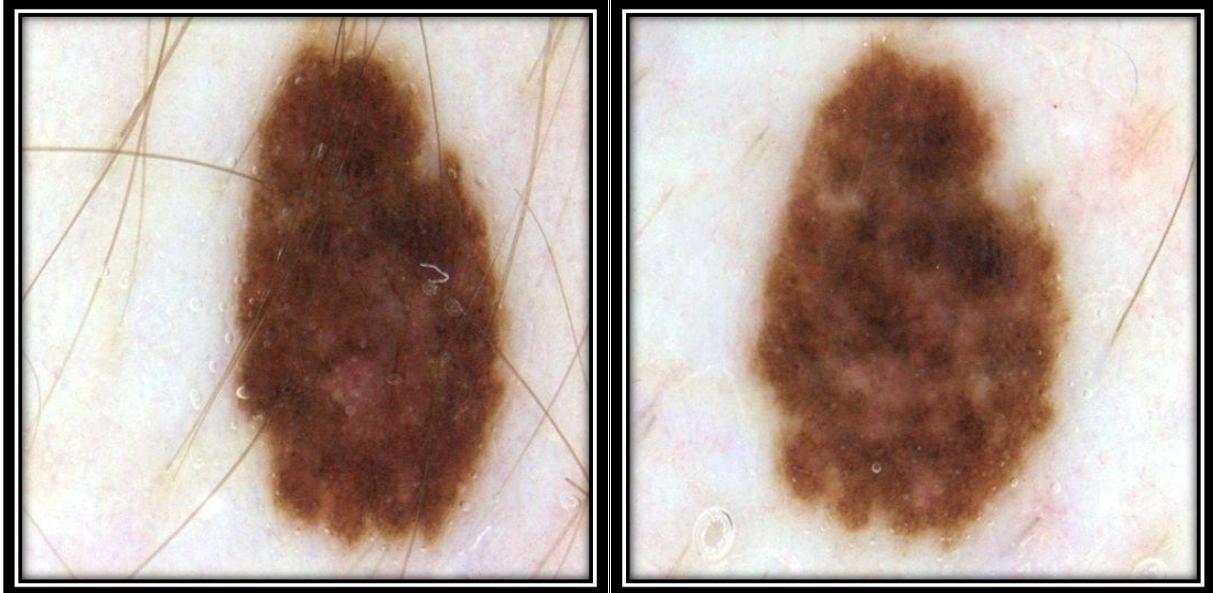


Abb. V.5.4.a und V.5.4.b Melanozytärer Nävus. Die Aufnahme b entstand 15 Monate nach a. Die Hautläsion zeigt eine symmetrische Größenzunahme.

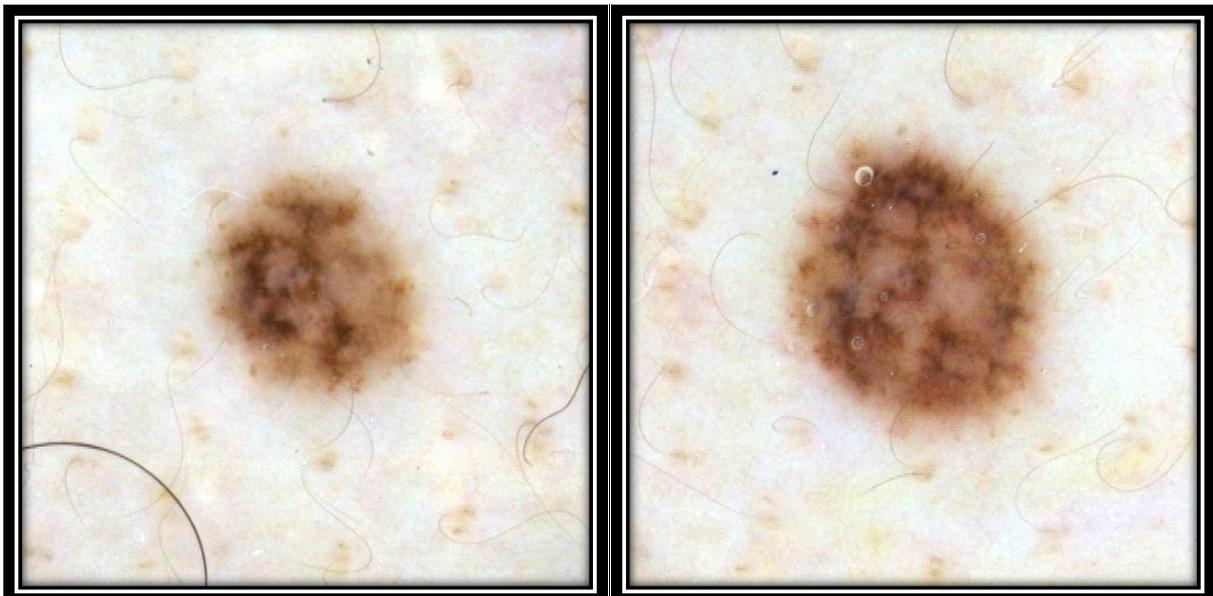


Abb. V.5.4.c und V.5.4.d Dysplastischer Nävus. Die Aufnahme d entstand 13 Monate nach c. Es zeigt sich eine symmetrische Größenzunahme und eine andere Zahl brauner Globuli.

12,9% (N=4) der benignen und 11,1% (N=1) der dysplastischen Nävi waren asymmetrisch gewachsen. Kittler erzielte bezüglich dieses Kriteriums bei den dysplastischen Nävi ähnliche Ergebnisse (12,1%). Es fällt aber auf, dass eine

asymmetrische Größenzunahme der Hautveränderungen in seiner Studie nur bei 2,9% (N=1) der melanozytären Nävi vorkam [121].

Ein asymmetrisches Größenwachstum war in unserer Studie also sowohl bei den benignen (12,9% bei uns versus 2,9% bei Kittler) als auch bei den malignen Läsionen (100% bei uns versus 50% bei Kittler) öfter dokumentiert worden. Obwohl die Häufigkeit des Auftretens einer asymmetrischen Größenzunahme bei den dysplastischen Hautveränderungen in beiden Studien so gut übereinstimmen, legt dies die Vermutung nahe, dass in unserer Arbeit generell die Schwelle zur Feststellung eines fokalen Größenwachstums niedriger als bei Kittler et al. war (hohe Interobservervariabilität).

Neue Farben und strukturelle dermatoskopische Modifikationen traten bei jeweils 3,2% (N=1) der melanozytären Nävi auf, dies stellt einen etwas geringeren Anteil dar als bei Kittler mit jeweils 5,9% (N=2) [121].

Bei dysplastischen Hautveränderungen wurde kein Auftreten neuer Farben beobachtet, wohingegen Kittler dieses Kriterium bei 9,1% der dysplastischen Nävi feststellte.

Strukturelle dermatoskopische Veränderungen kamen in unserer Untersuchung bei 22,2% (N=2) der dysplastischen Nävi und damit öfter als in der Studie von Kittler (bei 9,1% der dysplastischen Nävi) vor.

Eine Regression wurde bei keinem der 31 melanozytären Nävi beziehungsweise der 9 dysplastischen Hautveränderungen festgestellt. Dieses Kriterium war auch in der Studie von Kittler nur bei 2,9% (N=1) der melanozytären Nävi und bei 3,0% (N=1) der dysplastischen Nävi aufgetreten.

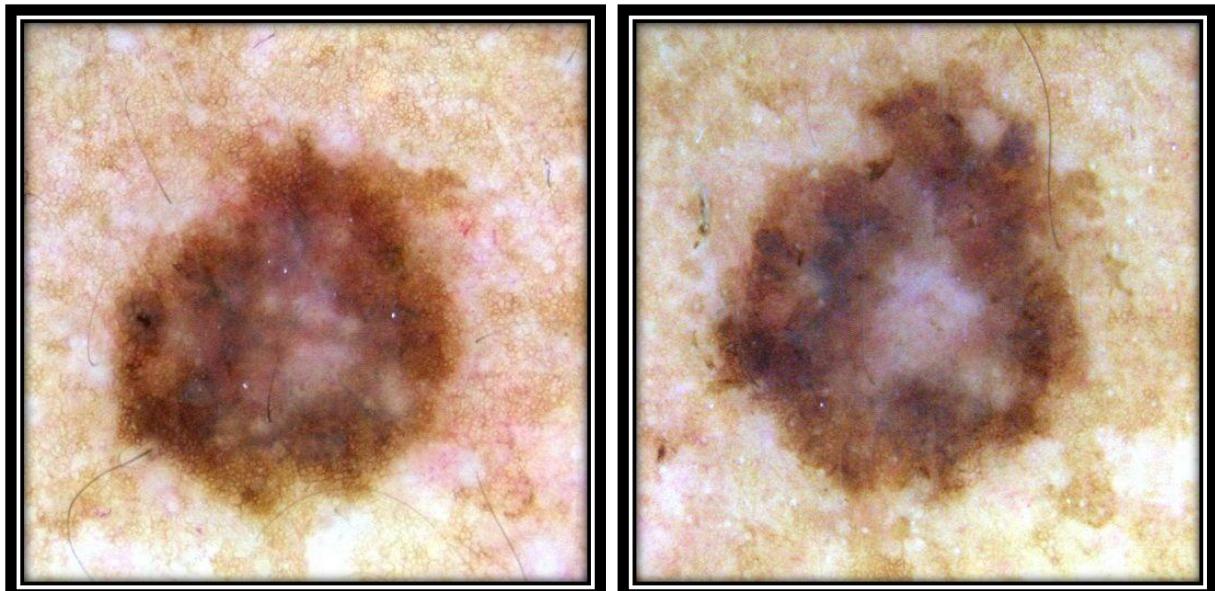


Abb. V.5.4.e und V.5.4.f Dysplastischer Nävus. Die Aufnahme f entstand 30 Monate nach e. Die Hautläsion weist strukturelle dermatoskopische Veränderungen sowie eine asymmetrische Größenzunahme auf.

Eine Aufhellung war nur bei melanozytären Nävi sichtbar und konnte bei diesen in 16,1% (N=5) festgestellt werden. Dies passt zur Feststellung von Kittler, dass eine Aufhellung vor allem bei benignen Hautveränderungen auftritt.

Bei 19,4% (N=6) der melanozytären Nävi beziehungsweise bei 33,3% (N=3) der dysplastischen Hautveränderungen konnte eine Verdunkelung beobachtet werden.

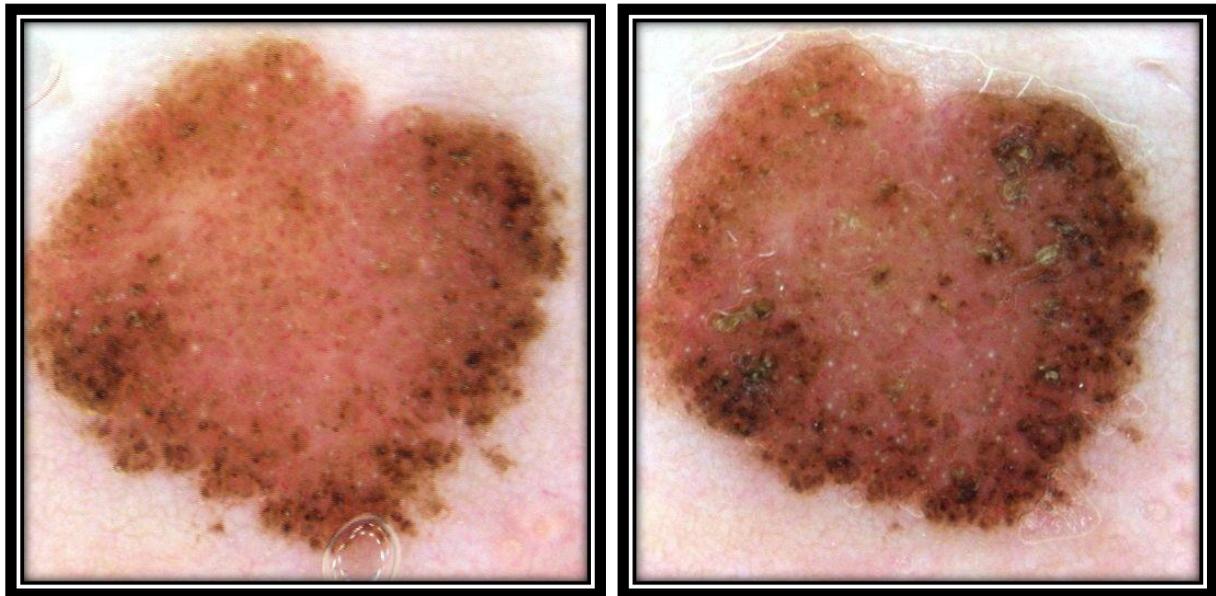


Abb. V.5.4.g und V.5.4.h Melanozytärer Nävus. Nach 12 Monaten zeigt sich eine Verdunkelung und eine andere Zahl beziehungsweise Verteilung brauner Globuli.

Eine andere Zahl oder Verteilung von Schollen wiesen 22,6% (N=7) der benignen melanozytären Nävi und 33,3% (N=3) der dysplastischen Nävi auf. 11,1% (N=1) der dysplastischen Nävi zeigten eine Abnahme schwarzer Punkte im Zeitverlauf, wohingegen dieses Kriterium bei benignen melanozytären Nävi nicht registriert wurde. Eine Entzündungsreaktion trat in unserer Analyse nur bei 3,2% (N=1) der benignen melanozytären Nävi auf, bei dysplastischen Nävi und malignen Melanomen hingegen gar nicht. Dies unterstreicht die Hypothese von Kittler, nach der eine Entzündungsreaktion eher in Assoziation mit gutartigen Hautveränderungen auftritt. Ein Verschwinden des Netzes wurde in der Untersuchung nicht beobachtet.

Tab. V.5.4.a Substanzielle Modifikationen bei exzidierten benignen melanozytären Nävi und dysplastischen Nävi

	Asymmetrische Größenzunahme	Regression	Farbveränderung	Strukturelle dermatoskopische Veränderungen
Benigne melanozytäre Nävi (N=31)	12,9% (N=11)	0%	3,2% (N=1)	3,2% (N=1)
Dysplastische Nävi (N=9)	11,1% (N=1)	0%	0%	22,2% (N=2)

Tab. V.5.4.b Nicht-substanzielle Modifikationen bei exzidierten benignen melanozytären Nävi und dysplastischen Nävi

	Symmetrische Größenzunahme	Aufhellung	Verdunkelung	Andere Zahl oder Verteilung von Schollen	Abnahme schwarzer Punkte	Entzündungs- reaktion	Verschwin- den des Netzes
Benigne melano- zytäre Nävi (N=31)	35,5% (N=11)	16,1% (N=5)	19,4% (N=6)	22,6% (N=7)	0%	3,2% (N=1)	0%
Dysplasti- sche Nävi (N=9)	22,2% (N=2)	0%	33,3% (N=3)	33,3% (N=3)	11,1% (N=1)	0%	0%

6. Maligne Melanome

6.1 Gesamtzahl der Melanome

Insgesamt wurde eine Anzahl von 183 malignen Melanomen exzidiert. Darunter fanden sich 20 (10,9%) in-situ-Melanome. Bei 163 Melanomen waren das Clark-Level und die Tumordicke bestimmbar. Hier ergab die histologische Untersuchung am häufigsten ein Clark-Level von IV (46%, N=75), gefolgt von einem Clark-Level von II (17,8%, N=29) und III (14,7%, N=24). Es wurde eine Tumordicke von median 0,80 mm gemessen. Dies liegt nur geringfügig über dem in der Literatur angegebenen Wert, nach dem maligne Melanome bei über der Hälfte der Patienten mit einer Tumordicke von < 0,75 mm (Stand: 1997) detektiert werden.

Teilweise werden in anderen Untersuchungen aber maligne Melanome mit einer wesentlich geringeren Eindringtiefe gefunden.

So entdeckten zum Beispiel Haenssle et al. in einer Studie aus dem Jahr 2004 während der Patientenerstvorstellung 41,2% in-situ-Melanome und 58,8% frühe invasive Melanome mit einer medianen Tumordicke von 0,55 mm [124]. Allerdings handelte es sich dabei um Patienten mit einem hohen Risiko für eine Melanomentwicklung, nämlich um Patienten mit mehr als 50 melanozytären Nävi oder mehr als 3 klinisch atypischen Nävi, Patienten mit Atypical-mole-syndrome (3 oder mehr histologisch dysplastische Nävi) oder FAMMM-Patienten (mindestens 2 Melanome bei erst- oder zweitgradig Verwandten) [124].

Dieses Patientengut entspricht nicht dem einer dermatologischen Praxis mit einem hohen Anteil von Niedrig-Risikopatienten. Insofern fällten die Untersucher vielleicht schneller eine Entscheidung zugunsten einer Exzision, weil die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Melanoms höher ist als bei einer „normalen“ Patientenpopulation.

6.2 Maligne Melanome im Follow-up

42 (8,8%) von 480 im Verlauf dokumentierten Hautläsionen wurden exzidiert.

Dabei entdeckten wir 2 maligne Melanome (5% Trefferquote). Darunter war ein superfiziell spreitendes Melanom mit einer Tumordicke von 0,35 mm und einem Clark-Level von II. Bei dem anderen Melanom handelte es sich um ein Lentigo-maligna-Melanom mit einer Tumordicke von 0,2 mm und einem Clark-Level von I-II. Beide Melanome wurden nur aufgrund substanzieller Modifikationen im Zeitverlauf exzidiert. Ursprünglich war das initiale superfiziell spreitende Melanom als dysplastischer Nävus diagnostiziert worden und das initiale Lentigo-maligna-Melanom als Lentigo maligna.

Dagegen entdeckten Menzies et al. 7 maligne Melanome unter 61 (11,5%) Hautläsionen, die morphologische Veränderungen zeigten. Diese Trefferquote ist vergleichbar mit den Detektionsraten, die auch Kittler et al. (8 maligne Melanome unter 75 exzidierten melanozytären Hautläsionen= 10,7%) sowie Haenssle et al. (53 Melanome unter 637 Exzisionen= 8,3%) erzielten. Hier ist jedoch die Tatsache zu berücksichtigen, dass Kittler und Haenssle et al. eine vorherige Selektion des Patientenguts vornahmen. So schlossen Kittler et al. beispielsweise nur Patienten mit multiplen klinisch atypischen Nävi mit in die Studie ein und Haenssle et al. nur

Atypical-mole-syndrom-Patienten, das heißt Patienten mit 3 oder mehr histologisch dysplastischen Nävi, beziehungsweise FAMMM-Patienten (familial atypical mole and multiple melanoma syndrome), das heißt Patienten mit einer Familienanamnese von mindestens 2 Melanomen bei erst- oder zweitgradig Verwandten. Bei diesen Patienten besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung eines malignen Melanoms [121] [125].

Schiffner et al. entdeckten dagegen kein Melanom im Follow-up. Auch in dieser Studie war ähnlich wie in unserer Untersuchung keine vorherige Selektion des Patientenguts erfolgt, vielmehr entsprach die Patientenpopulation der einer normalen dermatologischen Praxis mit einem eher geringen Anteil an Hochrisiko-Patienten und einem großen Anteil an Niedrig-Risiko-Patienten. Allerdings wurden in dieser Arbeit mit 272 melanozytären Hautläsionen im Follow-up auch nur etwa halb so viele Hautläsionen wie in unserer Analyse untersucht [129].

Die Tumordicke für die beiden im Follow-up entdeckten frühen Melanome (0,2 mm und 0,35 mm) ähnelt den Werten, die die frühen invasiven Melanome in der Untersuchung von Kittler (0,3 mm, 0,55 mm und 0,6 mm) und Menzies (0,25 mm und 0,28 mm) aufwiesen [121] [126].

VI Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden retrospektiv 1957 pigmentierte Hautläsionen von 1023 Patienten untersucht. Bei insgesamt 417 Hautveränderungen erfolgte eine Exzision. Die histologische Untersuchung dieser Läsionen ergab 20 in-situ-Melanome, 163 invasive Melanome, 32 dysplastische Nävi und 132 benigne melanozytäre Nävi. Bei den übrigen 70 Hautveränderungen handelte es sich um nicht-melanozytäre Hautläsionen.

Eine Verlaufsdokumentation wurde bei 480 pigmentierten Hautläsionen über einen medianen Zeitraum von 16,8 Monaten durchgeführt. 42 dieser Hautläsionen wurden exzidiert. Dabei erzielten wir eine Trefferquote bezüglich maligner Melanome von 5% (N=2). Die beiden im Follow-up entdeckten Melanome fielen ausschließlich durch im Zeitverlauf aufgetretene subtile Modifikationen auf, was die Bedeutung der digitalen computergestützten Dermatoskopie unterstreicht. Diese eignet sich hervorragend dazu, die Prognose für den Patienten zu verbessern, da es möglich ist, Melanome schon in einem sehr frühen Stadium mit geringer Eindringtiefe zu finden. So konnten in unserer Untersuchung die malignen Melanome mit einer sehr geringen Tumordicke von 0,2 mm respektive 0,35 mm exzidiert werden.

Beide Melanome zeigten im Zeitverlauf sowohl substanzielle als auch nicht-substanzielle Veränderungen. Es konnte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Kriterium asymmetrische Größenzunahme und Malignität sowie ein deutlicher Trend zu einer häufigeren Dysplasie beim Auftreten struktureller dermatoskopischer Veränderungen gefunden werden.

Insgesamt wurden bei 5,5% der im Follow-up beobachteten Hautläsionen substanzielle Modifikationen gefunden. Dies korreliert gut mit den Daten von Kittler et al. Nicht-substanzielle Veränderungen traten bei 52,7% der im Follow-up beobachteten Hautläsionen auf und wurden im Vergleich zu der Studie von Kittler et al. und Schiffner et al. etwas öfter entdeckt. Eine symmetrische Größenzunahme konnte bei keinem einzigen exzidierten malignen Melanom nachgewiesen werden. Hingegen zeigten 35,5% der exzidierten benignen melanozytären Nävi und 22,2% der exzidierten dysplastischen Nävi dieses Kriterium. Dieses Ergebnis ist konform mit der Untersuchung von Kittler, der eine symmetrische Größenzunahme als nicht-substanzielles Kriterium ebenfalls häufiger im Zusammenhang mit benignen Hautläsionen beobachtete. Außerdem konnten wir ebenso wie Kittler et al. nachweisen, dass andere nicht-substanzielle Kriterien wie eine Aufhellung oder eine Verdunkelung der Hautläsion, eine andere Zahl oder Verteilung von Schollen und eine Entzündungsreaktion vor allem bei benignen melanozytären Hautveränderungen auftreten. Eine Abnahme schwarzer Punkte und das Verschwinden des Pigmentnetzes konnten zwar bei den exzidierten benignen Hautveränderungen nicht beobachtet werden, jedoch traten unter den nicht-exzidierten benignen melanozytären Nävi im Follow-up diese Kriterien auf und zwar wiederum bei keiner einzigen malignen Läsion, sondern nur bei benignen melanozytären und dysplastischen Nävi.

Zwischen der dermatoskopischen Diagnose und dem Goldstandard bei der Diagnostik pigmentierter Hautläsionen, der Histologie, bestanden eine sehr hohe Korrelation von $r=0,90$ und auch ein hoher Kappa-Koeffizient von $0,76$.

Die größte Diskrepanz zwischen beiden Methoden lag bei der Einordnung atypischer Nävi durch die Dermatoskopie. Deren Dysplasie konnte histologisch nur in ungefähr einem Drittel der Fälle bestätigt werden. Die Ursache hierfür ist höchstwahrscheinlich in der noch bis heute unscharfen Definition dermatoskopisch atypischer beziehungsweise histologisch dysplastischer Nävi zu suchen.

Trotzdem ist die Dermatoskopie aufgrund der auch in dieser Analyse gezeigten hohen Übereinstimmung mit der Histologie ein sehr gut geeignetes, nicht invasives Mittel bei der Diagnostik pigmentierter Hauttumoren.

Die computergestützte dermatoskopische Diagnostik kann und wird das Urteil eines erfahrenen Dermatologen allerdings nicht ersetzen. Das Computersystem würde beispielsweise bei Patienten mit dysplastischem Nävusyndrom multiple Hautläsionen als exzisionsbedürftig anzeigen. Der Kliniker hingegen hat die Fähigkeit die relative Ähnlichkeit beziehungsweise den relativen Abweichungsgrad zwischen den unterschiedlichen Läsionen schnell zu beurteilen. Dies erlaubt dem Dermatologen potentiell maligne Melanome aus hunderten von Nävi zu erkennen.

Zusammenfassend mit den Daten aus der Literatur lässt sich sagen, dass die computergestützte Dermatoskopie eine sehr gute Screening- und Follow-up Methode darstellt, da sie die frühe Diagnose eines malignen Melanoms in einem kurablen Stadium ermöglicht. Aufgrund der zeitintensiven und damit kostspieligen Untersuchungsprozedur ist jedoch zu überlegen, diese vor allem bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Melanomentwicklung anzuwenden.

VII Literaturverzeichnis

1. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, Vachon CM, Schild SE, McWilliams RR, Hand JL, Laman SD, Kottschade LA, Maples WJ, Pittelkow MR, Pulido JS, Cameron JD, Creagan ET: Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2007;82:364-380.
2. Aguilera P, Puig S, Guilabert A, Julia M, Romero D, Vicente A, Gonzalez-Ensenat MA, Malvehy J: Prevalence study of nevi in children from Barcelona. Dermoscopy, constitutional and environmental factors. *Dermatology* 2009;218:203-214.
3. Katalinic A, Kunze U, Schafer T: Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003;149:1200-1206.
4. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, Strobel W, Garbe C: The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer* 2006;107:1331-1339.
5. Kopf AW: Prevention and early detection of skin cancer/melanoma. *Cancer* 1988;62:1791-1795.
6. Leiter U, Garbe C: Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol* 2008;624:89-103.
7. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R: Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res* 2007;17:393-399.
8. Wang SQ, Rabinovitz H, Kopf AW, Oliviero M: Current technologies for the in vivo diagnosis of cutaneous melanomas. *Clin Dermatol* 2004;22:217-222.
9. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW: Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin* 1985;35:130-151.
10. Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K: In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol* 1993;100:356S-362S.
11. Sober AJ: Digital epiluminescence microscopy in the evaluation of pigmented lesions: a brief review. *Semin Surg Oncol* 1993;9:198-201.
12. Ascierto PA, Palmieri G, Celentano E, Parasole R, Caraco C, Daponte A, Chiofalo MG, Melucci MT, Mozzillo N, Satriano RA, Castello G: Sensitivity and specificity of epiluminescence microscopy: evaluation on a sample of 2731 excised cutaneous pigmented lesions. The Melanoma Cooperative Study. *Br J Dermatol* 2000;142:893-898.
13. Blum A, Clemens J, Argenziano G: Modified dermoscopic algorithm for the differentiation between melanocytic and nonmelanocytic skin tumors. *J Cutan Med Surg* 2006;10:73-78.
14. Stanganelli I, Serafini M, Bucch L: A cancer-registry-assisted evaluation of the accuracy of digital epiluminescence microscopy associated with clinical examination of pigmented skin lesions. *Dermatology* 2000;200:11-16.
15. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M: Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002;3:159-165.

16. Bono A, Bartoli C, Cascinelli N, Lualdi M, Maurichi A, Moglia D, Tragni G, Tomatis S, Marchesini R: Melanoma detection. A prospective study comparing diagnosis with the naked eye, dermoscopy and telespectrophotometry. *Dermatology* 2002;205:362-366.
17. Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, Nardini P, Weinstock MA, Crocetti E, Stante M, Giannotti B: Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:683-689.
18. Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, Mannone F, Massi D, Chiarugi A, Giannotti B: Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997-2001. *Br J Dermatol* 2004;150:687-692.
19. Carli P, De Giorgi V, Chiarugi A, Nardini P, Mannone F, Stante M, Quercioli E, Sestini S, Giannotti B: Effect of lesion size on the diagnostic performance of dermoscopy in melanoma detection. *Dermatology* 2003;206:292-296.
20. Kittler H, Guitera P, Riedl E, Avramidis M, Teban L, Fiebiger M, Weger RA, Dawid M, Menzies S: Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol* 2006;142:1113-1119.
21. Bauer P, Cristofolini P, Boi S, Burrioni M, Dell'Eva G, Micciolo R, Cristofolini M: Digital epiluminescence microscopy: usefulness in the differential diagnosis of cutaneous pigmentary lesions. A statistical comparison between visual and computer inspection. *Melanoma Res* 2000;10:345-349.
22. Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S: Morphological features of Spitz naevus as observed by digital videomicroscopy. *Acta Derm Venereol* 2000;80:117-121.
23. Celebi ME, Iyatomi H, Schaefer G, Stoecker WV: Lesion border detection in dermoscopy images. *Comput Med Imaging Graph* 2009;33:148-153.
24. Braun-Falco O, Stolz W, Bilek P, Merkle T, Landthaler M: [The dermatoscope. A simplification of epiluminescent microscopy of pigmented skin changes]. *Hautarzt* 1990;41:131-136.
25. Anderson RR, Parrish JA: The optics of human skin. *J Invest Dermatol* 1981;77:13-19.
26. Stolz W B-FO BP, Burgdorf WHC, Landthaler M: *Farbatlas der Dermatoskopie*. Berlin, Wien, 2002.
27. MacKie RM: An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin. *Br J Dermatol* 1971;85:232-238.
28. Melski JW: Water-soluble gels in epiluminescence microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:129-130.
29. Neynaber S, Wolff H: Diagnosis of scabies with dermoscopy. *CMAJ* 2008;178:1540-1541.
30. Dupuy A, Dehen L, Bourrat E, Lacroix C, Benderdouche M, Dubertret L, Morel P, Feuilhade de Chauvin M, Petit A: Accuracy of standard dermoscopy for diagnosing scabies. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:53-62.
31. Cabrera R, Daza F: Tungiasis: eggs seen with dermoscopy. *Br J Dermatol* 2008;158:635-636.
32. Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH: Dermoscopy of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:109-121.
33. Soyer HP, Argenziano G, Chimenti S, Ruocco V: Dermoscopy of pigmented skin lesions. *Eur J Dermatol* 2001;11:270-276; quiz 277.
34. Menzies SW, Ingvar C, McCarthy WH: A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma. *Melanoma Res* 1996;6:55-62.
35. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M: Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions.

- Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1563-1570.
36. Stolz W, Bilek P, Landthaler M, Merkle T, Braun-Falco O: Skin surface microscopy. *Lancet* 1989;2:864-865.
 37. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cagnetta AB, Vogt T, Landthaler M, Bilek P, Braun-Falco O, Plewig G: The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:551-559.
 38. Ferrara G, Soyer HP, Malvehy J, Piccolo D, Puig S, Sopena J, Zalaudek I, Argenziano G: The many faces of blue nevus: a clinicopathologic study. *J Cutan Pathol* 2007;34:543-551.
 39. Pizzichetta MA, Soyer HP, Massone C, Cerroni L: Clinical and dermoscopic features of agminated blue nevus. *Arch Dermatol* 2007;143:1225-1226.
 40. Kopf AW, Rabinovitz H, Marghoob A, Braun RP, Wang S, Oliviero M, Polsky D: "Fat fingers:" a clue in the dermoscopic diagnosis of seborrheic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:1089-1091.
 41. Braun RP, Rabinovitz HS, Krischer J, Kreuzsch J, Oliviero M, Naldi L, Kopf AW, Saurat JH: Dermoscopy of pigmented seborrheic keratosis: a morphological study. *Arch Dermatol* 2002;138:1556-1560.
 42. Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M: Dermoscopy: basic concepts. *Int J Dermatol* 2008;47:712-719.
 43. Scalvenzi M, Lembo S, Francia MG, Balato A: Dermoscopic patterns of superficial basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2008;47:1015-1018.
 44. Pan Y, Chamberlain AJ, Bailey M, Chong AH, Haskett M, Kelly JW: Dermoscopy aids in the diagnosis of the solitary red scaly patch or plaque—features distinguishing superficial basal cell carcinoma, intraepidermal carcinoma, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:268-274.
 45. Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Cicale L, Petrillo G, Ruocco E, Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP: Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol* 2004;140:1485-1489.
 46. Feldmann R, Fellenz C, Gschnait F: [The ABCD rule in dermatoscopy: analysis of 500 melanocytic lesions]. *Hautarzt* 1998;49:473-476.
 47. de Troya-Martin M, Blazquez-Sanchez N, Fernandez-Canedo I, Frieyro-EliceGUI M, Funez-Liebana R, Rivas-Ruiz F: [Dermoscopic study of cutaneous malignant melanoma: descriptive analysis of 45 cases]. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:44-53.
 48. Iyatomi H, Oka H, Celebi ME, Ogawa K, Argenziano G, Soyer HP, Koga H, Saida T, Ohara K, Tanaka M: Computer-based classification of dermoscopy images of melanocytic lesions on acral volar skin. *J Invest Dermatol* 2008;128:2049-2054.
 49. Tanaka M: Dermoscopy. *J Dermatol* 2006;33:513-517.
 50. Dalmau J, Abellana C, Puig S, Zaballos P, Malvehy J: Acral melanoma simulating warts: dermoscopic clues to prevent missing a melanoma. *Dermatol Surg* 2006;32:1072-1078.
 51. Ishihara Y, Saida T, Miyazaki A, Koga H, Taniguchi A, Tsuchida T, Toyama M, Ohara K: Early acral melanoma in situ: correlation between the parallel ridge pattern on dermoscopy and microscopic features. *Am J Dermatopathol* 2006;28:21-27.
 52. Friedman RJ, Gutkowitz-Krusin D, Farber MJ, Warycha M, Schneider-Kels L, Papastathis N, Mihm MC, Jr., Googe P, King R, Prieto VG, Kopf AW, Polsky D, Rabinovitz H, Oliviero M, Cagnetta A, Rigel DS, Marghoob A, Rivers J, Johr R, Grant-Kels JM, Tsao H: The diagnostic performance of expert dermoscopists vs a computer-vision system on small-diameter melanomas. *Arch Dermatol* 2008;144:476-482.

53. Piccolo D, Smolle J, Argenziano G, Wolf IH, Braun R, Cerroni L, Ferrari A, Hofmann-Wellenhof R, Kenet RO, Magrini F, Mazzocchetti G, Pizzichetta MA, Schaeppi H, Stolz W, Tanaka M, Kerl H, Chimenti S, Soyer HP: Teledermoscopy--results of a multicentre study on 43 pigmented skin lesions. *J Telemed Telecare* 2000;6:132-137.
54. Schindewolf T, Schiffner R, Stolz W, Albert R, Abmayr W, Harms H: Evaluation of different image acquisition techniques for a computer vision system in the diagnosis of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:33-41.
55. Stolz W, Schiffner R, Pillet L, Vogt T, Harms H, Schindewolf T, Landthaler M, Abmayr W: Improvement of monitoring of melanocytic skin lesions with the use of a computerized acquisition and surveillance unit with a skin surface microscopic television camera. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:202-207.
56. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I: Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol* 2008;159:331-336.
57. Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ: Biopsy of the pigmented lesion--when and how. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:852-871.
58. Cyr PR: Atypical moles. *Am Fam Physician* 2008;78:735-740.
59. Lorentzen HF, Weismann K: [Dynamic dermoscopy]. *Ugeskr Laeger* 2006;168:4105-4106.
60. Zalaudek I, Sgambato A, Ferrara G, Argenziano G: Diagnosis and management of melanocytic skin lesion in the pediatric praxis. A review of the literature. *Minerva Pediatr* 2008;60:291-312.
61. Dulon M, Weichenthal M, Blettner M, Breitbart M, Hetzer M, Greinert R, Baumgardt-Elms C, Breitbart EW: Sun exposure and number of nevi in 5- to 6-year-old European children. *J Clin Epidemiol* 2002;55:1075-1081.
62. McGregor B, Pfitzner J, Zhu G, Grace M, Eldridge A, Pearson J, Mayne C, Aitken JF, Green AC, Martin NG: Genetic and environmental contributions to size, color, shape, and other characteristics of melanocytic naevi in a sample of adolescent twins. *Genet Epidemiol* 1999;16:40-53.
63. Zalaudek I, Grinschgl S, Argenziano G, Marghoob AA, Blum A, Richtig E, Wolf IH, Fink-Puches R, Kerl H, Soyer HP, Hofmann-Wellenhof R: Age-related prevalence of dermoscopy patterns in acquired melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2006;154:299-304.
64. Rao BK, Wang SQ, Murphy FP: Typical dermoscopic patterns of benign melanocytic nevi. *Dermatol Clin* 2001;19:269-284.
65. Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, Marghoob AA, Rabinovitz HS, Polsky D, Kopf AW: The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:45-52.
66. Pellacani G, Longo C, Malvehy J, Puig S, Carrera C, Segura S, Bassoli S, Seidenari S: In vivo confocal microscopic and histopathologic correlations of dermoscopic features in 202 melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2008;144:1597-1608.
67. Braun RP, Krischer J, Saurat JH: The "wobble sign" in epiluminescence microscopy as a novel clue to the differential diagnosis of pigmented skin lesions. *Arch Dermatol* 2000;136:940-942.
68. Ozdemir F, Karaarslan IK, Akalin T: Variations in the dermoscopic features of acquired acral melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2007;143:1378-1384.
69. Altamura D, Altobelli E, Micantonio T, Piccolo D, Fargnoli MC, Peris K: Dermoscopic patterns of acral melanocytic nevi and melanomas in a white population in central Italy. *Arch Dermatol* 2006;142:1123-1128.

70. Ingordo V, Iannazzone SS, Cusano F, Naldi L: Dermoscopic features of congenital melanocytic nevus and Becker nevus in an adult male population: an analysis with a 10-fold magnification. *Dermatology* 2006;212:354-360.
71. Lodha R, McDonald WS, Elgart GW, Thaller S: Dermoscopy for congenital melanocytic nevi. *J Craniofac Surg* 2003;14:661-665.
72. Seidenari S, Pellacani G, Martella A, Giusti F, Argenziano G, Buccini P, Carli P, Catricala C, De Giorgi V, Ferrari A, Ingordo V, Manganoni AM, Peris K, Piccolo D, Pizzichetta MA: Instrument-, age- and site-dependent variations of dermoscopic patterns of congenital melanocytic naevi: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2006;155:56-61.
73. Changchien L, Dusza SW, Agero AL, Korzenko AJ, Braun RP, Sachs D, Usman MH, Halpern AC, Marghoob AA: Age- and site-specific variation in the dermoscopic patterns of congenital melanocytic nevi: an aid to accurate classification and assessment of melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2007;143:1007-1014.
74. Marchell R, Marghoob AA, Braun RP, Argenziano G: Dermoscopy of pigmented Spitz and Reed nevi: the starburst pattern. *Arch Dermatol* 2005;141:1060.
75. Pizzichetta MA, Argenziano G, Grandi G, de Giacomo C, Trevisan G, Soyer HP: Morphologic changes of a pigmented Spitz nevus assessed by dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:137-139.
76. Nino M, Brunetti B, Delfino S, Panariello L, Russo D: Spitz nevus: follow-up study of 8 cases of childhood starburst type and proposal for management. *Dermatology* 2009;218:48-51.
77. de Giorgi V, Massi D, Sestini S, Alfaioli B, Carelli G, Carli P: Cutaneous collision tumour (melanocytic naevus, basal cell carcinoma, seborrheic keratosis): a clinical, dermoscopic and pathological case report. *Br J Dermatol* 2005;152:787-790.
78. Bologna JL: Reticulated black solar lentigo ('ink spot' lentigo). *Arch Dermatol* 1992;128:934-940.
79. Annessi G, Cattaruzza MS, Abeni D, Baliva G, Laurenza M, Macchini V, Melchi F, Ruatti P, Puddu P, Faraggiana T: Correlation between clinical atypia and histologic dysplasia in acquired melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:77-85.
80. Roesch A, Landthaler M, Vogt T: [The dysplastic nevus. Separate entity, melanoma precursor or diagnostic dilemma?]. *Hautarzt* 2003;54:871-883; quiz 884-875.
81. Naeyaert JM, Brochez L: Clinical practice. Dysplastic nevi. *N Engl J Med* 2003;349:2233-2240.
82. Schmoekel C, Wagner-Grosser G, Braun-Falco O: [Clinical diagnosis of early malignant melanomas]. *Hautarzt* 1985;36:558-562.
83. Fikrle T, Pizinger K: Dermatoscopic differences between atypical melanocytic naevi and thin malignant melanomas. *Melanoma Res* 2006;16:45-50.
84. Burroni M, Sbrano P, Cevenini G, Risulo M, Dell'eva G, Barbini P, Miracco C, Fimiani M, Andreassi L, Rubegni P: Dysplastic naevus vs. in situ melanoma: digital dermoscopy analysis. *Br J Dermatol* 2005;152:679-684.
85. Pellacani G, Cesinaro AM, Longo C, Grana C, Seidenari S: Microscopic in vivo description of cellular architecture of dermoscopic pigment network in nevi and melanomas. *Arch Dermatol* 2005;141:147-154.
86. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, Guerry Dt, Clark WH, Jr.: Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997;277:1439-1444.
87. Halpern AC, Guerry Dt, Elder DE, Trock B, Synnestvedt M: A cohort study of melanoma in patients with dysplastic nevi. *J Invest Dermatol* 1993;100:346S-349S.
88. Giblin AV, Thomas JM: Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007;60:32-40.

89. Lipsker DM, Hedelin G, Heid E, Grosshans EM, Cribier BJ: Striking increase of thin melanomas contrasts with stable incidence of thick melanomas. *Arch Dermatol* 1999;135:1451-1456.
90. Volkenandt M, Schmidt M, Konz B, Gummer M, Hein R, Plewig G, Holzel D: [Clinical and epidemiological data of patients with malignant melanoma from the Munich Tumor Center 1977-1997]. *Hautarzt* 1999;50:470-478.
91. Rivers JK: Is there more than one road to melanoma? *Lancet* 2004;363:728-730.
92. Meyer P, Sergi C, Garbe C: Polymorphisms of the BRAF gene predispose males to malignant melanoma. *J Carcinog* 2003;2:7.
93. Novakovic B, Clark WH, Jr., Fears TR, Fraser MC, Tucker MA: Melanocytic nevi, dysplastic nevi, and malignant melanoma in children from melanoma-prone families. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:631-636.
94. Oliveria S, Dusza S, Berwick M: Issues in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001;1:453-459.
95. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, Loria DI, Osterlind A, Greinert R, Navarro C, Fabbrocini G, Barbera C, Sancho-Garnier H, Gafa L, Chiarugi A, Mossotti R: Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer* 2006;94:743-751.
96. Randi G, Naldi L, Gallus S, Di Landro A, La Vecchia C: Number of nevi at a specific anatomical site and its relation to cutaneous malignant melanoma. *J Invest Dermatol* 2006;126:2106-2110.
97. Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, et al.: Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentiginos: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994;102:700-705.
98. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, Friedman RJ, Vinokur AF, Heilman ER, Levenstein M: Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. *Cancer* 1989;63:386-389.
99. Thomas NE, Groben P: Invasive superficial spreading melanomas arising from clinically normal skin. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:466-470.
100. Soyer HP, Smolle J, Leitinger G, Rieger E, Kerl H: Diagnostic reliability of dermoscopic criteria for detecting malignant melanoma. *Dermatology* 1995;190:25-30.
101. Zalaudek I, Leinweber B, Soyer HP, Petrillo G, Brongio S, Argenziano G: Dermoscopic features of melanoma on the scalp. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:S88-90.
102. Stante M, De Giorgi V, Cappugi P, Giannotti B, Carli P: Non-invasive analysis of melanoma thickness by means of dermoscopy: a retrospective study. *Melanoma Res* 2001;11:147-152.
103. Sahin MT, Ozturkcan S, Ermertcan AT, Gunes AT: A comparison of dermoscopic features among lentigo senilis/initial seborrheic keratosis, seborrheic keratosis, lentigo maligna and lentigo maligna melanoma on the face. *J Dermatol* 2004;31:884-889.
104. Schiffner R, Perusquia AM, Stolz W: One-year follow-up of a lentigo maligna: first dermoscopic signs of growth. *Br J Dermatol* 2004;151:1087-1089.
105. Massi D, Nardini P, De Giorgi V, Carli P: Simultaneous occurrence of multiple melanoma in situ on sun-damaged skin (lentigo maligna), solar lentigo and labial melanosis: the value of dermoscopy in diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:193-197.

106. Braun RP, Thomas L, Kolm I, French LE, Marghoob AA: The furrow ink test: a clue for the dermoscopic diagnosis of acral melanoma vs nevus. *Arch Dermatol* 2008;144:1618-1620.
107. Pang BK, Kossard S: Surface microscopy in the diagnosis of micropapular cutaneous metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:775-776.
108. Bono R, Giampetruzzi AR, Concolino F, Puddu P, Scoppola A, Sera F, Marchetti P: Dermoscopic patterns of cutaneous melanoma metastases. *Melanoma Res* 2004;14:367-373.
109. Malvehy J PS: Principles of dermoscopy.
110. Schulz H: Epiluminescence microscopy features of cutaneous malignant melanoma metastases. *Melanoma Res* 2000;10:273-280.
111. Wang SQ, Katz B, Rabinovitz H, Kopf AW, Oliviero M: Lessons on dermoscopy #7. The diagnosis was thrombosed hemangioma. *Dermatol Surg* 2000;26:891-892.
112. Elgart GW: Seborrheic keratoses, solar lentigines, and lichenoid keratoses. Dermoscopic features and correlation to histology and clinical signs. *Dermatol Clin* 2001;19:347-357.
113. Braun RP, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH: Dermoscopic diagnosis of seborrheic keratosis. *Clin Dermatol* 2002;20:270-272.
114. Kolm I, Puig S, Iranzo P, Malvehy J: Dermoscopy in Gorlin-Goltz syndrome. *Dermatol Surg* 2006;32:847-851.
115. Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B: Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2000;136:1012-1016.
116. Demirtasoglu M, Ilknur T, Lebe B, Kuskü E, Akarsu S, Ozkan S: Evaluation of dermoscopic and histopathologic features and their correlations in pigmented basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:916-920.
117. Peris K, Altobelli E, Ferrari A, Fagnoli MC, Piccolo D, Esposito M, Chimenti S: Interobserver agreement on dermoscopic features of pigmented basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2002;28:643-645.
118. Zalaudek I, Argenziano G, Leinweber B, Citarella L, Hofmann-Wellenhof R, Malvehy J, Puig S, Pizzichetta MA, Thomas L, Soyer HP, Kerl H: Dermoscopy of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2004;150:1112-1116.
119. Bauer J, Leinweber B, Metzler G, Blum A, Hofmann-Wellenhof R, Leitz N, Dietz K, Soyer HP, Garbe C: Correlation with digital dermoscopic images can help dermatopathologists to diagnose equivocal skin tumours. *Br J Dermatol* 2006;155:546-551.
120. Astner S, Dietterle S, Otberg N, Rowert-Huber HJ, Stockfleth E, Lademann J: Clinical applicability of in vivo fluorescence confocal microscopy for noninvasive diagnosis and therapeutic monitoring of nonmelanoma skin cancer. *J Biomed Opt* 2008;13:014003.
121. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M: Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:467-476.
122. Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M: Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2000;136:316-320.
123. Kittler H, Binder M: Risks and benefits of sequential imaging of melanocytic skin lesions in patients with multiple atypical nevi. *Arch Dermatol* 2001;137:1590-1595.
124. Haenssle HA, Vente C, Bertsch HP, Rupperecht R, Abuzahra F, Junghans V, Ellinghaus B, Emmert S, Hallermann C, Rosenberger A, Neumann C: Results of a surveillance programme for patients at high risk of malignant melanoma using digital and conventional dermoscopy. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:133-138.

125. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, Thoms KM, Bertsch HP, Zutt M, Rosenberger A, Neumann C, Emmert S: Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol* 2006;126:980-985.
126. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy WH: Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2001;137:1583-1589.
127. Skvara H, Teban L, Fiebiger M, Binder M, Kittler H: Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol* 2005;141:155-160.
128. Bauer J, Metzler G, Rassner G, Garbe C, Blum A: Dermatoscopy turns histopathologist's attention to the suspicious area in melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2001;137:1338-1340.
129. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, Stolz W: Long-term dermoscopic follow-up of melanocytic naevi: clinical outcome and patient compliance. *Br J Dermatol* 2003;149:79-86.
130. Bauer J, Blum A, Strohacker U, Garbe C: Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol* 2005;152:87-92.
131. Carlos-Ortega B, Sanchez-Alva ME, Ysita-Morales A, Angeles-Garay U: [Correlation among simple observation and dermoscopy in the study of pigmented lesions of the skin]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45:541-548.
132. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH: Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol* 1996;132:1178-1182.
133. Dal Pozzo V, Benelli C, Roscetti E: The seven features for melanoma: a new dermoscopic algorithm for the diagnosis of malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 1999;9:303-308.
134. Carli P, De Giorgi V, Naldi L, Dosi G: Reliability and inter-observer agreement of dermoscopic diagnosis of melanoma and melanocytic naevi. *Dermoscopy Panel. Eur J Cancer Prev* 1998;7:397-402.
135. Bono A, Tolomio E, Trincone S, Bartoli C, Tomatis S, Carbone A, Santinami M: Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter \leq 3 mm. *Br J Dermatol* 2006;155:570-573.
136. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P: Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001;137:1343-1350.
137. Jamora MJ, Wainwright BD, Meehan SA, Bystryn JC: Improved identification of potentially dangerous pigmented skin lesions by computerized image analysis. *Arch Dermatol* 2003;139:195-198.
138. Perrinaud A, Gaide O, French LE, Saurat JH, Marghoob AA, Braun RP: Can automated dermoscopy image analysis instruments provide added benefit for the dermatologist? A study comparing the results of three systems. *Br J Dermatol* 2007;157:926-933.
139. Binder M, Kittler H, Seeber A, Steiner A, Pehamberger H, Wolff K: Epiluminescence microscopy-based classification of pigmented skin lesions using computerized image analysis and an artificial neural network. *Melanoma Res* 1998;8:261-266.

VIII Annex

1. Abkürzungsverzeichnis

Tab. VIII Abkürzungen

AMS	Atypical-mole-syndrome
DPW	Dermatoskopischer Punktwert
DSDP	Digitaler standardisierter Dermatoskopie-Punktwert
FAMMM	Familial atypical mole and multiple melanoma syndrome
n.g.	nicht genannt

2. Danksagungen

Herrn Prof. Dr. Wilhelm Stolz, Chefarzt der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin am Klinikum München Schwabing für die Möglichkeit, diese Analyse durchführen zu dürfen und für seine wertvolle Hilfe bei der Erstellung der Dissertation.

Frau Dr. med. Ulrike Weigert für die kontinuierliche fachliche Betreuung und stete Unterstützung bei der vorliegenden Arbeit.

Zudem danke ich Frau Dr. med. Tanja Kottmann für ihre Beratung und Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Dank sagen möchte ich auch meinen Eltern, Monika Koeninger und Winfried Lieder für ihr Interesse an meiner Arbeit und für die Kraft und Liebe, die mich durch die Jahre meines Studiums begleitet haben.

Von ganzem Herzen danke ich auch meinem Freund, David-Nicola Vedovo für seine unermüdliche Unterstützung, seine Liebe und Motivation.