

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
der Technischen Universität München

Können mit Hilfe hautphysiologischer Untersuchungen Melanome von melanozytären
Nävi unterschieden werden?

Ernestina Guillen Poveda

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors med.

genehmigte Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. W.-I. Worret
2. apl. Prof. Dr. R. Hein
3. Univ.-Prof. Dr. M. W. Ollert

Die Dissertation wurde am 31.01.2007 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.06.2007 angenommen.

1. Einleitung

1.1 Aufbau des Hautorgans

1.1.1 Komponenten

1.1.2 Epidermisbeschreibung

1.1.3 Aufbau und Funktion

1.2 Stratum corneum

1.3 Melanozytäre Tumoren

1.3.1 Pigmentzellnävi (syn. Nävuszellnävi, Muttermale)

1.3.2 Obligate Vorläuferläsionen

1.4 Malignes Melanom

1.4.1 Einleitung

1.4.2 Ätiologie und Epidemiologie

1.4.3 Klinische Klassifikation der primären Melanome

1.4.4 Stadieneinteilung

1.4.5 Diagnose

1.4.5.1 Die ABCD-Regel

1.4.5.2 Auflichtmikroskopie

1.4.5.3 Die ABCD-Regel der Dermatoskopie

1.4.5.4 Hautsonographie

1.4.5.5 Experimentelle dokumentierte nichtinvasive Methoden

1.4.5.6 Ausbreitungsdiagnostiken

1.4.5.7 Tumormarker

1.4.6 Prognose

- 1.5 Methoden zur Bewertung der Hautoberfläche
 - 1.5.1 Skin Surface Biopsy (Cyanoacrylatmethode)
 - 1.5.2 Mechanische Profilometrie
 - 1.5.3 Laser Profilometrie
 - 1.5.4 Optische Profilometrie
 - 1.5.5 Rasterelektronenmikroskopische Analyse von Hautreplikas
 - 1.5.6 Auflichtmikroskopische Analyse der Haut oder von Replikas
 - 1.5.7 Durchlichtmikroskopische Analyse von Replikas
- 1.6 Gegenstand der Arbeit

2. Material und Methode

- 2.1 Patientengut
- 2.2 Methoden
 - 2.2.1 Visioscan® VC 98
 - 2.2.2 SELS-Parameter
 - 2.2.2.1 SEsc (Schüppigkeit) und Rku (Kurtosis)
 - 2.2.2.2 SEr, SEsm, Sew
 - 2.2.3 Oberfläche
 - 2.2.4 Volumen
 - 2.2.5 Messungen
 - 2.2.6 Vorteile des SELS

3. Ergebnisse

- 3.1 Oberfläche
- 3.2 Volumen
- 3.3 SEr (Rauhigkeit)
- 3.4 SEsc (Schuppigkeit)
- 3.5 SEsm (Glätte)
- 3.6 SEw (Faltigkeit)
- 3.7 Rku (Kurtosis)

4. Diskussion

- 4.1 Diskussion der Werte
 - 4.1.1 Oberfläche
 - 4.1.2 Volumen
 - 4.1.3 Rauhigkeit
 - 4.1.4 Schuppigkeit
 - 4.1.5 Glätte
 - 4.1.6 Faltigkeit
 - 4.1.7 Kurtosis
- 4.2 Diskussion der Methode
 - 4.2.1 VISIOSCAN VC® 98 und das SELS 2000-Programm

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

7. Anhang

8. Lebenslauf

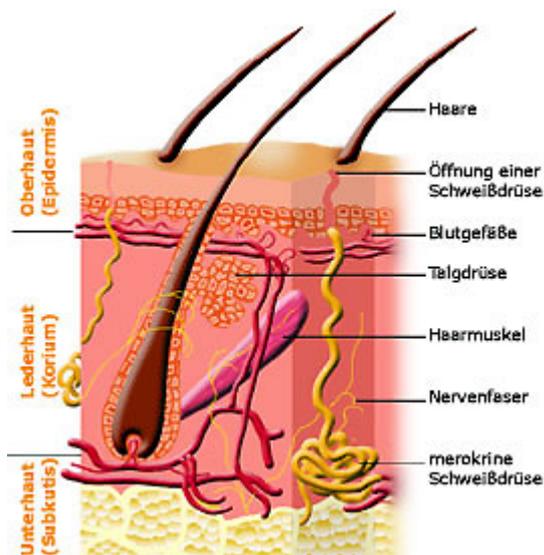
1. Einleitung

1.1 Aufbau des Hautorgans

Die Haut ist ein Flächenorgan (kein Kompaktorgan), das die Außenseite des Organismus überzieht und schützt. Die Gesamtfläche im Erwachsenenalter beträgt ca. 1,6-2 m², die Dicke liegt zwischen 1,5 und 4 mm (ohne Subkutis). Im Bereich der Körperöffnungen findet der Übergang der äußeren Haut in die Schleimhaut der inneren Oberflächen statt. Die hier anschließenden hautnahen Schleimhäute werden häufig in Krankheitsprozesse der äußeren Haut miteinbezogen oder können sogar Ort der Erstmanifestation sein [22].

1.1.1 Komponenten

Die Haut ist nicht nur ein Flächenorgan, sondern auch ein Schichtenorgan mit drei Hauptschichten [Rassner Dermatologie, Lehrbuch und Atlas, 5. Auflage]:



Epidermis (Oberhaut):

mehrschichtiges, verhornendes Plattenepithel

Dermis (Korium, Lederhaut):

Faserreiches Bindegewebe. Epidermis und Dermis werden zusammen als Kutis bezeichnet.

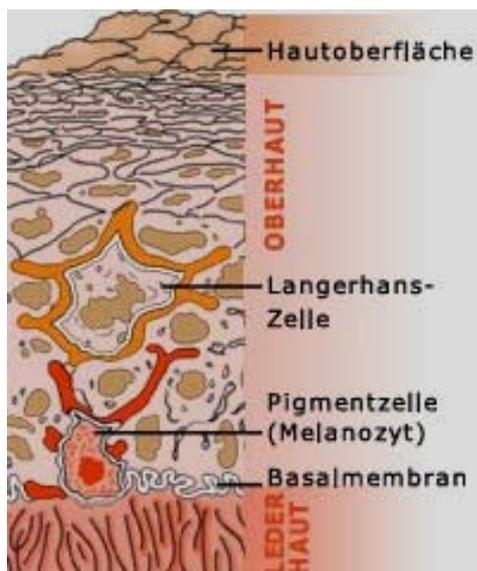
Subkutis (Unterhaut):

subkutanen Fettgewebe, das die Verbindung zur allgemeinen Körperfaszie herstellt.

1.1.2 Epidermisbeschreibung

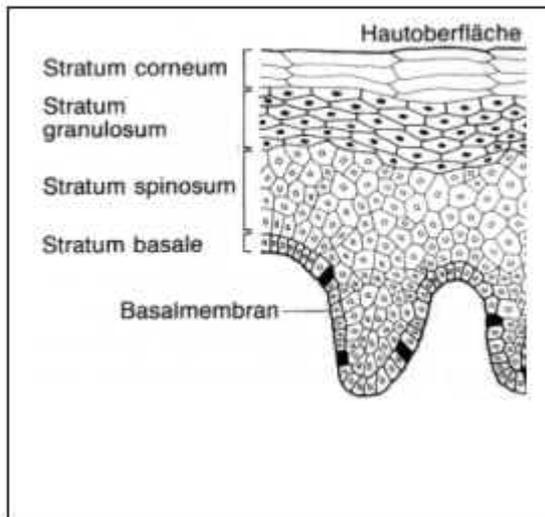
Die Epidermis besteht zu etwa 90% aus Keratinozyten, die sich in Korneozyten (Hornzellen) umwandeln. Diese Zellen bilden nach außen die Hornschicht.

Zusätzlich beherbergt die Epidermis die melaninbildenden Zellen des Pigmentsystems (Melanozyten), dendritische Zellen des Immunsystems (Langerhans-Zellen) und Zellen des peripheren Nervensystems (Merkel-Zellen). Die Dicke der Epidermis (einschließlich Hornschicht) liegt je nach Hautregion zwischen 0,04-0,4 mm. [Rassner Dermatologie, Lehrbuch und Atlas, 5. Auflage]



1.1.2.1 Aufbau und Funktion

Die Epidermis wird aus 4 horizontalen Zellschichten aufgebaut, von denen jede ihre besonderen morphologischen und funktionellen Charakteristika besitzt. Die Anordnung der Schichten (von innen nach außen):



Stratum basale (Basalschicht):

einlagige Schicht aus zylindrischen Zellen bestehend, die auf der Basalmembran aufsitzt.

Stratum spinosum (Stachelzellschicht):

2 bis 5 Zellschichten dicke Schicht; in ihm tritt eine Zunahme des Zellvolumens und eine allmähliche horizontale Umorientierung der Zellachse ein.

Stratum granulosum (Körnerschicht):

1 bis 3 Zellschichten umfassende Schicht, die durch die basophilen Keratohyalinkörner (Vorläufer der Keratinmatrix) gekennzeichnet ist.

Stratum corneum (Hornschicht):

Dieses besteht aus 10 bis 20 Zellschichten fest kohärenter, plättchenartiger, kernloser hexagonaler Keratinozyten, die aus Keratinfilamenten in einer amorphen Proteinmatrix, umhüllt sind. Funktionell gesehen ist die Epidermis ein Gewebe mit drei Funktionszonen, das sich von der Basis aus ständig erneuert:

Proliferationszone (Stratum basale):

Zellneubildung bzw. Epidermopoese.

Differenzierungszone (Stratum spinosum, Stratum granulosum):

Differenzierung und Zellreifung.

Funktionszone (stratum corneum):

Bildung der protektiven Hornschicht, Zellabstoßung.

Der Schichtenaufbau der Epidermis ist morphologischer Ausdruck der schrittweise ablaufenden Differenzierungs- und Reifungsprozesse mit dem Ziel der Zellverhornung (terminale Differenzierung).

1.2 Stratum corneum

Die äußere Schicht der Epidermis – die Hornschicht – besteht aus einem festen Anteil (pars compacta) mit etwa 15 bis 20 Zellschichten. Die Hornzellen (Corneozyten) sind durch Desmosomen, proteinreiche Anhängsel der Zellmembran ("Haftplättchen"), miteinander verbunden [59, 62, 63].

Lipidzusammensetzung:

Unter den Lipiden der Hornschicht herrschen die Ceramide mit einem Anteil von 40 Prozent vor. Daneben finden sich freie Fettsäuren (25 %) und Cholesterin (25 %) sowie Cholesterinsulfate. Für die barrierebildende und feuchtigkeitsbindende Funktion dieses komplexen Lipidgemisches sind in erster Linie die Ceramide verantwortlich. Chemisch gesehen handelt es sich dabei um eine Gruppe unterschiedlicher Sphingolipide, das heißt, um Verbindungen aus hochmolekularen Alkoholen, vor allem Sphingosin mit verschiedenen Fettsäuren wie zum Beispiel der Linolsäure.

Backstein-Zement-Modell:

Zwischen den Corneozyten liegen die epidermalen Lipide: Wenn man sich die Hornzellen als Backsteine vorstellt, so füllen die Lipide als Mörtel oder Zement die Zellzwischenräume (Backstein-Zement-Modell).

Permeabilitätsbarriere:

Die epidermalen Lipide nehmen 10 bis 30 Prozent des Gesamtvolumens der Hornschicht (Stratum corneum) ein. Das entspricht einem 100 bis 200mal höheren Anteil an Interzellulärsubstanz am Gesamtvolumen als in anderen Geweben. So bildet die Hornhaut eine effektive Permeabilitätsbarriere (Durchlässigkeitsbarriere), die zwei wichtige Funktionen erfüllt [59]:

1. Sie verhindert das Eindringen bestimmter Stoffe wie zum Beispiel Mikroben, chemische Substanzen und Allergene.
2. Sie minimiert den transepidermalen Wasserverlust (TEWL) und schützt den Organismus damit vor Austrocknung.

Entfernt man Hornzelllagen und damit die epidermalen Lipide, so wird die Haut für Wasser (TEWL) und andere Stoffe, auch für Schadstoffe und Allergene, durchlässiger.

Feuchthaltefaktoren:

Das Wasserbindungsvermögen der Haut wird wesentlich von der Zusammensetzung der Barrierylipide in der Hornschicht mitbestimmt. Auch die Proteinstruktur der Hornzellen ist für das Wasserbindungsvermögen der Haut bedeutend, wie beispielsweise das Vorhandensein der Aminosäure Arginin. Diese körpereigenen Substanzen, die das Wasser in der Hornschicht festhalten, nennt man natürliche Feuchthaltefaktoren (Natural Moisturizing Factor, NMF).

Diese Stoffe stammen aus dem Verhornungsprozeß (Differenzierung) der Keratinozyten (z.B. Pyrrolidincarbonsäure), dem Schweiß und dem Talgdrüsensekret (u.a. Harnstoff, Salze, organische Säuren)

Desquamation:

Das Stratum corneum, wird durch die Umwandlung von Keratinozyten in Corneozyten gebildet. Dieser Prozess beinhaltet das geordnete Absterben der Keratinozyten - ein Vorgang, der im wesentlichen einem programmierten Zelltod, also einer Apoptose, entspricht. Wie in anderen Geweben ist auch in der Epidermis die gesamte molekulare Maschinerie der Apoptose inklusive der pro- und antiapoptotischen Proteine der Bcl-2 Familie und der Caspasen vorhanden.

Zur Oberfläche hin wird die Hornschicht immer brüchiger, die einzelnen Zellen klaffen auseinander (pars disjunctiva), Zellen lockern sich und werden laufend unmerklich als Hautschüppchen abgestoßen. Diesen steten Prozess nennt man Desquamation. Der erwachsene Mensch verliert so täglich zirka 10 g an Hornschüppchen

1.3 Melanozytäre Tumoren

Die Tumoren der Pigmentzellen umfassen die gutartigen Pigmentzellnävi und das maligne Melanom. Die Pigmentzellnävi sind einer der häufigsten Hautläsionen und gehören zu den benignen Tumoren der Haut. Sie können jedoch Ausgangspunkt des Melanoms sein [22].

Das Melanom ist der bösartigste Hauttumor und die am häufigsten tödlich verlaufende Hautkrankheit bei der weißen Bevölkerung.

1.3.1 Pigmentzellnävi (Synonym: Nävuszellnävi, Muttermale)

Nävuszellnävi (NZN) sind eine morphologisch vielfältige Gruppe gutartiger melanozytärer Läsionen, die histologisch durch Nävuszellnester definiert sind.

Nävuszellen sind melanozytenähnlicher Pigmentzellen in Epidermis und/oder Dermis. Es ist noch nicht klar, ob diese Zellen direkt von der Neuralleiste (somatisch mutierte Melanoblasten) oder von bereits ausgewanderten peripheren Zellen (kutane Melanozyten, Nervenstrukturen der tiefen Dermis) abstammen. Nävuszellnävi besitzen zum Teil Eigenschaften von Fehlbildungen (Hamartome), zum Teil auch von gutartigen Neubildungen.

Die Nävuszellen proliferieren schon in utero und bilden dann die kongenitalen NZN oder sie bleiben als Keime in der Haut liegen und entwickeln sich später in erworbenen NZN.

Als Sonderformen von den Nävuszellnävi unterscheidet man unter anderen:

Spindelzellnävus:

relativ große, eher derbe Knoten, die haarlos, unpigmentiert und rötlich aussehen. Häufig im Kopfbereich bei Kindern lokalisiert.

Pigmentierte Spindelzellnävus (Reed-Tumor):

braunschwarze kugelige Papel, häufig bei Erwachsenen (Oberschenkel junger Frauen).

Halonävus (Sutton-nävus):

entzündlicher NZN mit depigmentiertem Hof, oft bei Jugendlichen, u.U. bei Vitiligo, sehr selten auch bei metastasierendem Melanom.

Blaue Nävi:

grau-schwarz-blau schimmerndes Knötchen. Eine maligne Entartung ist beschrieben worden.

Atypische Nävi (dysplastische NZN, Clark-Nävi):

auffälliger, größer als 5 mm NZN mit unregelmäßiger Pigmentierung und Konfiguration. Sie gelten als Melanompräkursoren und können isoliert oder im Rahmen des atypischen Nävuszellnävussyndrom auftreten.

1.3.2 Obligate Vorläuferläsionen

Darunter versteht man Hautläsionen, die mit erhöhter Wahrscheinlichkeit in Melanom übergehen. Zu unterscheiden wären dann zwischen dem Melanoma in situ und der Lentigo maligna.

1.4 Malignes Melanom

1.4.1 Einleitung

Das maligne Melanom ist ein hochgradig maligner Tumor der Melanozyten mit früher hämatogener und lymphogener Metastasierung, welches vorwiegend bei der weißen Bevölkerung auftritt und mit einer hohen Sterblichkeit verbunden ist.

1967 wurde von Clark die bis heute noch gültige Einteilung des malignen Melanoms vorgeschlagen [19, 32]. Er unterschied das oberflächlich spreitende Melanom (SSM), das primär knotige maligne Melanom (NMM) sowie das Lentigo-maligna-Melanom (LMM). 1976 wurde von Reed das akral-lentiginöse maligne Melanom (ALM) hinzugefügt. 3,5% sind unklassifizierbare Melanome, 4,9% sind Sonderformen wie beispielsweise Melanome auf kongenitalen Nävi, desmoplastische oder nävoide Melanome. In ca. 5% der Patienten mit metastasierem Melanom kann kein Primärtumor gefunden werden.

1.4.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die Melanominzidenz nimmt weltweit zu [10, 27, 54, 55, 56], insbesondere bei stark sonnenexponierten hellhäutigen Bevölkerungsgruppen. Das maligne Melanom macht derzeit in Mitteleuropa ca. 1,5-2,0% aller malignen Neubildungen aus. Jährlich erkranken ca. 8-12 neue MM/100.000 Einwohner, wobei der Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40-50 LJ. liegt.

In europäischem Vergleich werden höhere Inzidenzraten in Skandinavien und ähnliche Zahlen in England, Schottland und Italien beobachtet.

In den 80er Jahren lag die Melanominzidenz in den USA je nach Region bei 10-20 Fällen/100.000 Einwohner und Jahr, in Australien bei 30 Fällen/100.000 Einwohner und Jahr für Männer und 24 für Frauen.

Beim malignen Melanom wurden im letzten Jahrzehnt große Anstrengungen unternommen, die Aufklärung (primäre Prävention) und Früherkennung (sekundäre Prävention) zu verbessern [14, 49, 51, 52]. Die erste öffentlichkeitswirksame

Kampagne zur Prävention des malignen Melanoms wurde bereits in den 60er Jahren in Australien durchgeführt. Durch Aufklärung vermehrte sich das Wissen über Hautkrebs, und Einstellung und Verhalten der Bevölkerung in Bezug auf die Sonne änderten sich [74]. In Deutschland wurden Aufklärungsaktionen zunächst auf regionaler Ebene durchgeführt. 1989 initiierte die Kommission zur Früherkennung und Prävention des Melanoms der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft bundesweite Kampagnen. Regionale Aktionen ergänzten diese Aktivitäten in den 90er Jahren. Die Analyse bisheriger Aktionen zeigt, dass einmalige Aktivitäten wenig wirksam und dass Wiederholungen von öffentlichkeitswirksamen Präventionskampagnen notwendig sind, um das Wissen in der Bevölkerung über Hautkrebs zu verbessern und Einstellung und Verhalten gegenüber der UV-Exposition zu ändern [56].

Das anatomische Verteilungsmuster ist abhängig vom Geschlecht: Bei der weißen Bevölkerung werden bei Männern der obere Stamm, bei Frauen die unteren Extremitäten bevorzugt [52]. In einigen ethnischen Gruppen (Afrikaner, Asiaten) sind die Melanome hingegen selten und nahezu ausschließlich im Schleimhautbereich oder palmoplantar lokalisiert.

Individuen mit hoher Nävuszahl und Träger von Melanomvorläufern (sog. Dysplastische Nävi, kongenitale Nävi) sind besonders gefährdet [28, 41, 71, 82]. Polygene Erbfaktoren können zur familiären Häufung führen (sog. FAMMM: familial atypical multiple mole melanoma syndrome). Während beim Syndrom der dysplastischen Nävi eine genetische Instabilität mit verschiedenen Methoden nachgewiesen wurde, wird bei Xeroderma pigmentosum der DNA-Reparaturdefekt verantwortlich gemacht.

In Melanomzellen sind überzufällig häufig karyotypische Veränderungen in bestimmten Chromosomen gefunden worden. Diese erhalten möglicherweise melanomwachstumsregulierende Sequenzen oder Melanom-Suppressorgene. Neben diesen konstitutionellen Faktoren spielt unter den exogenen Einflussgrößen die UV-Belastung [51] eine zentrale Rolle. Kontrovers wird die Bedeutung toxischer, medikamentöser oder endokriner Einflüsse (z.B. Gravidität, Kontrazeptiva) beurteilt.

Zahlreiche Beispiele (Spontanremissionen, aggressive Verläufe bei Immunsupprimierten) belegen die Bedeutung immunologischer Faktoren in der Tumorprogression dieser Neoplasie.

In einer Analyse von Daten des Zentralregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft konnten verschiedene signifikante Risikofaktoren berechnet werden [54].

Eine Übersicht zeigt die Tabelle [54]:

| Signifikante Risikofaktoren | Adjustiertes relatives Risiko | 95%-Konfidenzintervall |
|---|--------------------------------------|-------------------------------|
| Gewöhnliche melanozytäre Nävi > 100 vs.< 10 | 7,6 | 3,5-16,2 |
| Atypische melanozytäre Nävi > 5 vs. keine | 6,1 | 2,3-16,3 |
| Aktinische Lentigines: viele vs. keine | 3,4 | 2,1-5,4 |
| Haarfarbe: rot vs. braun/schwarz | 3,5 | 1,7-7,2 |
| Hauttyp: I+II vs. III+IV | 1,4 | 1,0-1,8 |
| Nävuswachstum: ja vs. nein | 2,3 | 1,3-4,1 |

Der Sozialstatus kann auch einen Einfluss auf die Entstehung eines malignen Melanoms haben. Personen mit einem höheren ökonomischen Status haben ein höheres Risiko an Melanom zu erkranken [72].

1.4.3 Klinische Klassifikation der primären Melanome

Das Stadium I des malignen Melanoms (primäres Melanom) ist durch ein fokales Wachstum (einschließlich Lokalrezidiv, Satelliten- und In-Transit-Metastasen) ohne regionäre oder Fernmetastasen charakterisiert. Die primäre Melanome können klinisch in verschiedene Typen unterteilt werden [19, 22]:

Superfiziell spreitendes malignes Melanom (SSM):

Mit 57,4% der häufigste Typ. Zunächst nur makulöse (horizontales Wachstum), polyzyklisch, meist aber scharf begrenzte Hautveränderung.

Das SSM ist unterschiedlich gefärbt. Es zeigen sich diverse farbliche Bezirke, von hell- bis dunkelbraun und schwarz, die aber teilweise scharfbegrenzt voneinander sind. Depigmentierte rosige Areale sind nicht ungewöhnlich (Regressionszonen).

Das Auftreten von Knoten ist ein Ausdruck von dem Übergang in die vertikale Wachstumsphase.

Die Farbenvielfalt ist mannigfaltiger als die der Lentigo maligna oder des lentigo-maligna- Melanoms.

Die Anamnese kann mehrere Monate bis einige Jahre lang sein. Sehr selten sind vollständige Regressionen des Tumors beschrieben.

Noduläres malignes Melanom (NMM):

Zweithäufigste Form (21,4%) des malignen Melanoms mit ungünstiger Prognose aufgrund des schnellen vertikalen Wachstums.

Weichknotige, braun bis schwarze Hautveränderung, die häufig zur Blutung und Nekrosen neigt. Flach wachsende knotige maligne Melanome sind größer in ihrer Ausdehnung und beetartig erhaben, scharf begrenzt und zeigen keine Regressionszeichen, welche bei den eher halbkugeligen NMM teilweise beobachtet werden können.

Das gesamte Integument kann betroffen sein, inklusive Akren und Gesicht. Bevorzugt sind sie an Stamm und Extremitäten zu finden.

Lentigo maligna Melanom (LMM) :

Mit einer Häufigkeit von 8,8% ist das LMM meistens im Gesicht alter Menschen zu beobachten. Das LMM entsteht auf dem Boden einer Lentigo maligna, was in sich ein Karzinoma in situ darstellt. Die Entstehung eines dunkles, meist blauschwarz pigmentierten Areals mit gestörtem Oberflächenrelief und oft lackartigem Glanz oder eines papillomatösen bis knotigen Anteils innerhalb der bestehenden Lentigo maligna weist auf ein Lentigo-maligna-Melanom hin. Charakterisiert ist dieses Melanom durch das meist langsames Wachstum und die morphologische Eigenschaften: unregelmäßig begrenzter, scheckig pigmentierter Fleck mit knotigen Anteilen (Zeichen des vertikalen Wachstums). Günstige Prognose.

Akrolentiginöses Melanom (ALM) :

In den Akren (Finger, Zehen, Penis, Lippe, subungual bzw. Nagelfalz) lokalisierter Tumor mit lentiginöser Aspekt und erhöhter Blutungsneigung. In der Histologie fallen lentigoartige Epithelveränderungen, lichenoides, lymphozytäres Infiltrat und intraepithelial gelegene, atypische Melanozyten mit ausgeprägter Dendritenbildung auf.

Bei der weiße Bevölkerung eine eher seltene Form des malignen Melanoms (4%), während es häufiger bei Japanern und Schwarzen auftritt.

Die oftmals beschriebene schlechtere Prognose des ALM gegenüber dem SSM ist eine Folge der Lokalisation und nicht des Typs [26]. Das ALM ist demnach als akral lokalisiertes Melanom zu betrachten.

Amelanotisches Melanom:

Eine der seltenen Melanomformen, die aber häufig die Diagnosestellung eindeutig erschwert. Oft ist das Amelanotisches Melanom akral zu finden und präsentiert sich als rötlicher Knoten.

Desmoplastisches Melanom:

Sehr selten auftretend. Bevorzugt bei alten Menschen in sonnenexponierten Arealen. Morphologisch stellt dieses Melanom auch diagnostische Schwierigkeiten dar, weil es sehr variable und uncharakteristische Erscheinungsformen (häufig nur gering pigmentiert und/oder derbknotig) hat.

Sie führen häufig zu Rezidiven, relativ selten zu Fernmetastasen.

Insbesondere durch den Einsatz des S-100-Antikörpers [1] gelingt es, die melanozytäre Natur des fibrotisch-desmoplastischen Tumors frühzeitig bei der ersten Biopsie festzustellen. Die Tumorausdehnung kann exakt bestimmt werden und ermöglicht eine angemessene radikale chirurgische Sanierung.

1.4.4 Stadien-Einteilung

Seit 2001 besteht eine neue Klassifikation und Stadieneinteilung (Balch et al 2001), die inzwischen auch von der UICC akzeptiert worden ist [8].

Die TNM-Klassifikation [8, 90] des Melanoms (Balch et al 2001) wird in den folgenden Tabellen dargestellt:

| T-Klassifikation | Tumordicke | Weitere prognostische Parameter |
|-------------------------|-------------------|--|
| Tis Tx | keine Angabe | Melanoma in situ, keine Tumordinvasion Stadium nicht bestimmbar* |
| T1 | < = 1,0 mm | A: ohne Ulzeration, Level II-III B: mit Ulzeration, Level IV oder V |
| T2 | 1,01 - 2,0 mm | A: ohne Ulzeration B: mit Ulzeration |
| T3 | 2,01 - 4,0 mm | A: ohne Ulzeration B: mit Ulzeration |
| T4 | > 4,0 mm | A: ohne Ulzeration B: mit Ulzeration |

* Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor

| N-Klassifikation | Zahl metastatisch befallener Lymphknoten (LK) | Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung |
|-------------------------|--|--|
| N1 | 1 LK | A: Mikrometastasierung B: Makrometastasierung |
| N2 | 2 - 3 LK | A: Mikrometastasierung B: Makrometastasierung C: Satelliten oder in-transit Metastasen |
| N3 | > = 4 LK, Satelliten oder intransit Metastasen plus Lymphknoten-Beteiligung | |

| M-Klassifikation | Art der Fernmetastasierung | LDH |
|-------------------------|---|------------------|
| M1a | Haut, Subkutan oder Lymphknoten | normal |
| M1b | Lunge | normal |
| M1c | alle anderen Organmetastasen, jede Art von Fernmetastasierung | normal erhöht |

Die Stadieneinleitung des malignen Melanoms nach Balch et al wird in der nächsten Tabelle gezeigt [8]:

| Stadium | Primärtumor (pT) | Regionäre Lymphknoten-Metastasen (N) | Fern-Metastasen (M) |
|----------------|--|---|----------------------------|
| 0 | In situ Tumoren | keine | keine |
| IA | < = 1,0 mm, keine Ulzeration | keine | keine |
| IB | < = 1,0 mm mit Ulzeration oder Clark Level IV oder V | keine | keine |
| | 1,01 - 2,0 mm, keine Ulzeration | keine | keine |
| IIA | 1,01 - 2,0 mm mit Ulzeration | keine | keine |
| | 2,01 - 4,0 mm, keine Ulzeration | keine | keine |
| IIB | 2,01-4,0 mm mit Ulzeration | keine | keine |
| | > 4,0 mm, keine Ulzeration | keine | keine |
| IIC | > 4,0 mm mit Ulzeration | keine | keine |
| IIIA | jede Tumordicke, keine Ulzeration | Mikrometastasen | keine |
| IIIB | jede Tumordicke mit Ulzeration | Mikrometastasen bis zu drei | keine |
| | jede Tumordicke, keine Ulzeration | Makrometastasen, keine aber Satelliten- | keine |
| | jede Tumordicke +/- Ulzeration | und/oder in-transit Metastasen | keine |
| IIIC | jede Tumordicke mit Ulzeration | Bis zu drei Makrometastasen, | keine |
| | jede Tumordicke +/- Ulzeration | vier oder mehr Makrometastasen oder kapselüberschreitender Lymphknotenbefall oder Satelliten und/oder in-transit Metastasen mit Lymphknotenbefall | keine |
| IV | | | Fernmetastasen |

1.4.5 Diagnose

Außer den klinischen Hinweisen auf ein malignes Melanom nach der ABCD-Regel (Asymmetrie, Begrenzung, Colorit und Durchmesser), gibt es andere weitere Möglichkeiten bei der Diagnosestellung eines malignen Melanoms [89]. Diese wären, im Einzelnen:

- Dermatoskopie [20, 21] (Auflichtmikroskopie).
- Hautsonografie [23, 24] (20 MHz) zur Abschätzung der Tumordicke.
- Staging: Palpation aller Lymphknoten-Regionen, LK- und Oberbauch-Sonografie, Röntgen-Thorax in 2 Ebenen, Differentialblutbild, BSG, LDH, alkalische Phosphatase und Transaminasen.

Falls der klinischer Befund nicht eindeutig ist, folgt eine Diagnoseerklärung durch Exzisionsbiopsie (keine Probeexzision) und histologische Untersuchung. Die Exzisionsbiopsie bei fraglicher Melanomdiagnose soll dreidimensional im Gesunden erfolgen, im Falle der Diagnosebestätigung wird möglichst innerhalb eines Monats mit dem adäquaten Sicherheitsabstand nachexzidiert.

1.4.5.1 Die ABCD-Regel

Zur Verbesserung der klinischen Diagnostik bei initialen malignen Melanomen hat sich die ABCD-Regel durchgesetzt. Diese besagt, dass beim Vorliegen der Kriterien:

- A = Asymmetrie,
- B = unregelmäßige Begrenzung,
- C = Color (unterschiedliche Farbtöne),
- D = Durchmesser > 5mm und

an ein malignes Melanom gedacht werden muss.

Auch bei Dermatologen mit großer klinischer Erfahrung erlaubt diese Regel jedoch nur eine maximale Trefferquote von etwa 80%. Eine weitere Verbesserung der klinischen Diagnostik von pigmentierten Hautveränderungen kann durch die Auflichtmikroskopie und Dermatoskopie erreicht werden [21, 29, 78].

1.4.5.2 Auflichtmikroskopie

Die Dermatoskopie verbessert die Diagnostik insbesondere bei der Unterscheidung zwischen benignen und malignen melanozytären Tumoren [3, 4, 58]. So ist beispielsweise das gleichzeitige Vorkommen verschiedener Pigmentmuster in einem Pigmentmal ein deutlicher Hinweis für das mögliche Vorliegen eines malignen Melanoms. Welcher der dermatoskopischen Scores oder Algorithmen [2, 15, 76, 77, 79, 80] vom Untersucher verwendet wird, ist abhängig von seiner persönlichen Erfahrung. Alle Algorithmen verbessern die Sensitivität und Spezifität der Diagnose bei melanozytären Tumoren deutlich und zeigen eine gute Übereinstimmung zwischen Untersuchern, den definitiven Befunden und den angewandten Algorithmen [5].

Es sind verschiedene technische Varianten zu unterscheiden:

1. Dermatoskop:

Mit dem Delta-10-Dermatoskop wurde ein Gerät entwickelt, das aufgrund seines geringes Gewichtes und seiner einfachen Handhabung zur raschen und problemlosen Analyse von pigmentierten Hautveränderungen in der täglichen Praxis eingesetzt werden kann. Dieses Gerät erlaubt etwa eine 10fache Vergrößerung der mit einer Flüssigkeit (Paraffinöl, Desinfektionsspray) benetzten Hautveränderung. Die Beleuchtung des Objektes erfolgt unter einem Winkel von 20 Grad mit einer Halogenlampe, die im Dermatoskop integriert ist.

Dermatoskopische Kriterien beinhalten Farbtöne und Strukturelemente.

Folgende Farbtöne werden beobachtet:

| | |
|-----------------------------|--|
| Gelb | Epidermis |
| Grau-braun | pigmentierte Keratinozyten |
| Weißlich-gelblich | Pseudohornzysten |
| Grau-braun bis grau-schwarz | Zellverbände von Basaliome |
| Schwarz | Melanin in den oberen Epidermisschichten |
| Hell bis dunkelbraun | Melanin in der Junktionszone |
| Blau-grau | Melanin in der papillären Dermis |
| Stahlblau | Melanin in der papillären Dermis |

Folgende morphologische Strukturelemente werden beobachtet:

Pigmentnetz:

Wabenförmiges Pigmentnetz bei melanozytären Nävi. Das Fehlen einer Netzstruktur schließt melanozytäre Veränderungen nicht aus.

Strukturlose Areale:

Insbesondere bei melanozytären Nävi mit kurzen Reteleisten oder schwächerer Pigmentierung. In vielen melanozytären Nävi finden sich Netzstrukturen neben strukturlosen Arealen.

Pigmentschollen:

Neben stark pigmentierter melanozytärer Zellen in der unteren Epidermis oder im oberen Korium, Durchmesser > 0,1 mm.

Punkte:

Stark pigmentierte melanozytäre Zellen oder Makrophagen sowie einzelne stark pigmentierte Tumorzellen in der oberen Schicht des Stratum spinosum oder S. corneum.

Verzweigte Streifen:

gestörtes Pigmentnetz (Reste von stark pigmentierten –Reteleisten).

Pseudohornzysten:

Kreisrunde, weißlich-gelbliche Areale (bei seborrhoischen Keratosen).

Pseudofollikuläre Öffnungen:

Bei seborrhoischen Keratosen (geöffnete, komedonartige Strukturen).

Gefäßmuster:

Rote Lakunen durch vermehrte und erweiterte Gefäßräume in der papillären Dermis (bei eruptiven Hämangiomen und Angiokeratomen). Bei malignen Melanomen gibt es zwei Gefäßmuster: ein polymorphes Muster mit kleinen Gefäßen (rote Linie oder rote Punkte) sowie einander abgegrenzte milchigrote Schollen, die auf gut durchblutete amelanotische Tumorzellkomplexe hinweisen.

Ahornblattartige Strukturen:

Schmutzig grau-braune bis grauschwarze Strukturen, die wie ein Ahornblatt angeordnet sind und ein typisches Zeichen für pigmentierte Basaliome sind.

Stahlblaue Areale:

Blaue Schollen oder Punkte, typisch für blaue Nävi.

Bei allen dermatoskopischen Kriterien sind die lokalisationstypischen Besonderheiten zu berücksichtigen. So zeigt sich im Gesicht ein grobes Netzmuster, das als Pseudopigmentnetz bezeichnet wird. Hier ist die homogene Grundpigmentierung durch die Follikel und die pigmentfreien Ostien von Schweißdrüsen unterbrochen, und es entstehen so freie Löcher. An Hand- und Fußflächen sind bei melanozytären Nävi streifenförmige Verdichtungen zu erkennen, die nicht als melanomverdächtig angesehen werden dürfen.

2. Digitale Auflichtmikroskopie

Die moderne Entwicklung der digitalen Auflichtmikroskopie gestattet es, eine computerunterstützte Diagnostik zu betreiben und, ganz besonders wichtig bei Risikopatienten, diese in Computer zu speichern und im Rahmen von Verlaufskontrollen zu vergleichen und so durch die Veränderung von Nävuszellnävus eine frühzeitige Malignität zu erkennen [68, 81]. Zudem besteht die Möglichkeit der

Beratung durch Experten mittels Fernübertragung von Bildern und klinischer Informationen [5]. Auf dieser Weise kann die diagnostische Treffsicherheit erhöht werden [43].

Wie eine Metaanalyse von 22 Studien mit 9004 pigmentierten Hautläsionen zeigt, erreichen Experten im Vergleich zur klinischen Diagnostik mit der Dermatoskopie einen 35%igen Anstieg der diagnostischen Treffsicherheit und damit eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 79% [67]

1.4.5.3 ABCD-Regel der Dermatoskopie

Diese beruht auf einer halbquantitativen Bewertung der so genannten auflichtmikroskopischen ABCD-Kriterien, die sich teilweise von den klinischen ABCD-Kriterien unterscheiden. Für die Ausprägung dieser dermatoskopischen Kriterien bei einer bestimmten Hautveränderung wird jeweils ein Punktwert vergeben, und mittels einer Formel, durch die Merkmale unterschiedlich gewichtet werden, lässt sich dann ein Gesamtpunktwert errechnen, der Aussagen über die Dignität der Hautveränderung zulässt [20].

Im Einzelnen werden für die Kriterien folgende Punktwerte vergeben [20] (siehe Tabelle):

| ABCD-Kriterien | Anzahl der Punkte | Multiplikationsfaktor |
|--|--------------------------|------------------------------|
| Asymmetrie (in keiner, einer oder zwei Achsen) | 0 - 2 Punkte | 1,3 |
| Begrenzung (abrupter Abbruch des Pigmentnetzes in 0 - 8 Sekunden) | 0 - 8 Punkte | 0,1 |
| Color (weiß, rot, hellbraun, dunkelbraun, blaugrau, schwarz) | 1 - 6 Punkte | 0,5 |
| Differentialstruktur (Netz, strukturlose Areale, Punkte, Schollen, Streifen) | 1 - 5 Punkte | 0,5 |

Der Dermatoskopie-Punktwert errechnet sich durch Multiplikation der für die ABCD-Kriterien ermittelten Einzelwerte mit dem jeweiligen Multiplikationsfaktor und anschließende Addition der Werte. So ergibt sich beispielsweise für eine Pigmentveränderung mit Asymmetrie in zwei Achsen ($2 \times 1,3 = 2,6$), abruptem Abbruch des Pigmentnetzes in 5 Segmenten ($5 \times 0,1 = 0,5$), vier verschiedenen Farbtönen ($4 \times 0,5 = 2,0$) und drei verschiedenen Differentialstrukturen ($3 \times 0,5 = 1,5$) ein Gesamtpunktwert von 6,6.

Umfangreiche Studien [20, 77] haben gezeigt, dass Punktwerte über 5,45 deutlich auf ein malignes Melanom hinweisen. Hautveränderungen mit Werten zwischen 4,75 und 5,45 sind ebenfalls als verdächtig einzuordnen (z.B. atypischer Nävuszellnävus oder initiales Melanom) und sollten ebenfalls exzidiert werden.

Die ABCD-Regel der Dermatoskopie hat die Bewertung melanozytärer Läsionen wesentlich erleichtert [42]. Durch Verwendung des Dermatoskopie-Punktwertes konnten die Sensitivität von 84% (Dermatoskopie ohne Dermatoskopie-Punktwert) auf 93% (Dermatoskopie mit Dermatoskopie-Punktwert) bzw. die Spezifität von 84% auf 91% erhöht werden.

Durch die Auflichtmikroskopie wird die Differentialdiagnose pigmentierter Hautveränderungen erleichtert und die diagnostische Treffsicherheit im Vergleich zur rein klinischen Diagnose verbessert [67].

1.4.5.4 Hautsonographie

Die 20 MHz-Sonographie ist in der Lage, nicht invasiv Querschnittsbilder der Haut zu erzeugen [48]. Mit einem Auflösungsvermögen zur Tiefe von 80 μm können Tumore, entzündliche Infiltrate und intradermale Ödeme quantifiziert werden [39].

Die Überlegenheit der sonometrischen Tumordickenbestimmung gegenüber der palpatorischen Dickenabschätzung konnte bereits nachgewiesen werden [64].

Die Melanome stellen sich als spindelförmige echoarme bis echolose Areale mit meist unverändertem dorsalen Schallverhalten dar.

1.4.5.5 Experimentelle dokumentierte nichtinvasive Methoden

1. Laser-Doppler-Fluxmetrie:

Die Mikrozirkulation von Hauttumoren des Menschen kann nichtinvasiv mit den Methoden der klinischen Mikrozirkulationsforschung (Kapillarmikroskopie, Laser-Doppler-Fluxmetrie) visualisiert und gemessen werden [65].

Das Prinzip der Laser-Doppler-Flußmessung basiert auf der Tatsache, dass monochromatisches Licht dem Doppler Effekt unterworfen wird, sobald es an sich bewegenden Erythrozyten im mikrovaskulären Netzwerk reflektiert wird. Das Laser-Doppler-Signal wird im wesentlichen durch den Erythrozytenflu im subpapillären Plexus bestimmt.

In einer Studie der Universität Tübingen [65] wurde die Mikrozirkulation von 114 pigmentierten Hauttumoren mittels Laser-Doppler-Fluxmetrie untersucht. Es zeigte sich eine Erhöhung der Hautdurchblutung in der Mitte der Melanome im Vergleich mit den gutartigen Nävuszellnävi.

2. Laser-Profilometrie:

In einer Studie der Universität Bochum [47] zeigte sich dass Charakteristika des Hautoberflchenreliefs bei malignen Melanomen, melanozytären Nävi und andere Hauttumoren von differentialdiagnostischer Bedeutung sind. Diese Charakteristika (Rauhigkeitsparameter) können nichtinvasiv und objektiv mit Hilfe der dynamischen fokussierenden Laser-Profilometrie ermittelt werden [73].

3. Bildanalytische Verfahren:

Durch digitale Bildanalyse (Photos, auflichtmikroskopische Bilder [70], Sonogramme, etc.) zeigen sich Fortschritte in der Detektion sich verändernder Pigmentmale [7, 11, 30, 37, 50, 69, 70, 91].

4. Kernspintomographie:

Die verwendeten Geräte sind derzeit apparativ sehr aufwändig mit Magnetfeldern bis zu 9,4 Tesla. Es werden Auflösungen von unter 45µm erreicht. Eine Differenzierung verschiedener Tumorgewebe erscheint derzeit ex-vivo nicht möglich. Eine Weiterentwicklung dieser Technik könnte in der Zukunft die Diagnostik der Hauttumoren erleichtern [40].

5. Optical Coherence Tomography:

Bei der Optical Coherence Tomography werden die Schnittbilder durch Lichtimpulse verarbeitet. Dieses Verfahren zeigt ein hohes Auflösungsvermögen mit Differenzierung epidermaler Strukturen. Alterationen in der Epidermis durch verschiedene Faktoren (Wasser, Histamin, UVA-Strahlen) wurden bereits mit diesem Verfahren dokumentiert [92]. Weitere Untersuchungen müssen die Wertigkeit dieser Methode in der Differentialdiagnose pigmentierter Hauttumoren evaluieren.

6. Thermographie:

Mit dieser Methode wird die Temperaturverteilung der Hautoberfläche gemessen und aufgezeichnet. Indirekt werden Aussagen über die kutane Gefäßperfusion getroffen. Thermographische Studien haben gezeigt, dass maligne Melanome häufiger als andere Tumoren eine peritumorale Hyperthermie aufweisen [38].

1.4.5.6 Ausbreitungsdiagnostik

Die Ausbreitungsdiagnostik umfasst eine Lymphknotenultraschalluntersuchung des regionären Abflussgebietes, eine Röntgen-Thoraxaufnahme (2-Ebenen), die Sonographie des Abdomens einschließlich Becken und Peritoneum.

Bei „high-risk“ Melanomen (Tumordicke > 1,5mm) kann fakultativ zum Metastasenausschluss oder als initiale Vergleichskontrolle ein Schädel-CT und die Skelettszintigraphie durchgeführt werden. Bei diesen Melanomen können für die Ausbreitungsdiagnostik auch CT-Thorax und CT-Abdomen fallweise nützlich sein.

Die Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie als mögliche Alternative zu den konventionellen Staginguntersuchungen wird derzeit evaluiert. Diese Methode hat sich als effektiv für die Melanom-Metastasenerkennung bewert [85].

Bei histologisch unklaren Tumoren, amelanotischen Tumoren oder vermuteten Melanommetastasen dient die immunphänotypische Charakterisierung (S-100 Protein, HMB-45 Antigen) [1, 9] als Entscheidungshilfe.

1.4.5.7 Tumormarker

Mittlerweile stehen für das maligne Melanom kommerziell erhältliche Tumormarker zur Verfügung:

MIA („melanoma inhibitory activity“): Das Protein MIA wurde aufgrund seiner antiproliferativen Eigenschaften auf Melanomzellen in vitro im Zellkulturüberstand von Melanomzellen nachgewiesen und isoliert [18]. Eine bedeutende klinische Relevanz kommt der Bestimmung von MIA in Serum von Melanompatienten zu, da fast alle Patienten mit metastasiertem malignem Melanom (Stadium III und IV) stark erhöhte Werte im Serum aufweisen.

Das Protein S-100 ist deutlich erhöht bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom [1, 9].

Das MSH ist aufgrund geringer Sensitivität als Tumormarker beim malignen Melanom ungeeignet [84].

1.4.6 Prognose

Auf der Basis der differenzierten Diagnose muss abschließend eine prognostische Einschätzung als Grundlage der Patientenaufklärung und der Therapieplanung erfolgen.

Die 10-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv beträgt ca. 75-80%. Die wichtigsten prognostischen Faktoren beim primären malignen Melanom ohne Metastasen sind folgende [25, 32, 53]:

- Die vertikale Tumordicke nach Breslow am histologischen Präparat (kleiner oder gleich 1,0 mm: ca. 88-95% 10-Jahres-Überlebensrate; 1,01-2,0mm: ca. 79-84% 10-Jahres-Überlebensrate, 2,01 – 4,0 mm: ca. 64-73% 10-Jahres-Überlebensrate; > 4 mm: ca. 52-54% 10-Jahres-Überlebensrate); die Werte gelten für Tumoren ohne Ulzeration.
- der Invasionslevel nach Clark: Stadium I: Epidermisbefall, Stadium II: Tumorzellen im oberen Stratum papillare, Stadium III: Tumorzellen im gesamten Stratum papillare, Stadium IV: Tumorzellen bis Stratum reticulare, Stadium V: Subkutis (insb. die Unterscheidung zwischen Level II und III und IV/V)
- das Geschlecht (signifikant schlechtere Prognose für Männer) [53]
- die Tumorlokalisation (ungünstige Prognose für oberen Stamm, Oberarme, Hals und behaarten Kopf) [53]
- das Vorhandensein einer Ulzeration [53]
- Der Nachweis von Mikrometastasierung in den regionären Lymphknoten durch Wächterlymphknotenbiopsie [8, 16]

Das Alter stellt ebenfalls einen unabhängigen prognostischen Parameter dar, mit ungünstigerer Prognose für ältere Personen [6].

Das maligne Melanom kann sowohl primär lymphogen als auch primär hämatogen metastasieren. Etwa 2/3 aller Erstmetastasierungen sind zunächst auf das regionäre Lymphabflußgebiet beschränkt. Eine regionäre Metastasierung kann manifest werden mit

- Satelliten-Metastasen (bis 2 cm um den Primärtumor), sowie mit lokalen Rezidiven nach Entfernung des Primärtumors mit ungenügendem Sicherheitsabstand
- In-transit-Metastasen (in der Haut bis zur ersten Lymphknoten-Station) und mit
- regionären Lymphknotenmetastasen.

Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt bei Patienten mit Satelliten- und In-transit-Metastasen ca. 30-50 % und bei Patienten mit klinisch manifesten regionären LK-Metastasen ca. 20-40 %. Bei Fernmetastasierung ist die Prognose zumeist infaust, die mediane Überlebenszeit ohne Behandlung beträgt nur ca. 6-9 Monate, wobei je nach Organbefall eine erhebliche Variationsbreite vorliegt.

1.5 Methoden zur Bewertung der Hautoberfläche

Es gibt direkte und indirekte Methoden zur Bewertung der Hautoberfläche [46]. Außer der SELS 2000 (Surface Evaluation of the Living Skin) [86, 87, 88], welche in dieser Arbeit ausführlich beschrieben wird, gibt es andere direkte Verfahren zur Hautoberflächenbestimmung.

Unter den direkten Methoden [66] der Hautoberflächenanalyse wäre die Raster-Elektrodenmikroskopie [31] zu erwähnen. Mit diesem Verfahren werden mittels chemisch behandelten Hautbiopsien Aussagen über die Hauttopographie, sowie über die Hautqualität ermöglicht. Im Vergleich mit anderen Methoden bietet aber die *Scanning Electron Microscopy* nicht die Möglichkeit der mathematischen Auswertung der Hautparameter.

Direkte Methoden, wie die von Marks and Pearse entwickelte Skin Surface Biopsy (Cyanoakrilatmethode) [75], gehört nicht mehr zum alltäglichen Gebrauch.

Bei den indirekten Methoden werden Hautreplikate aus Silikon verwendet. Diese Replikate sind wie eine Art negative Abbildung der Haut und können mit verschiedenen Verfahren weiter untersucht werden.

Hier werden im einzelnen die diversen Verfahren, die im Laufe der Jahre für die Charakterisierung des Hautoberflächenprofils eingesetzt worden sind, diskutiert.

1.5.1 Skin Surface Biopsy (Cyanoacrylat) [75]

Mit Hilfe eines flüssigen Klebers (Cyanoacrylat) werden die obersten 3-6 Zellschichten der Epidermis (Stratum corneum) entfernt und entweder durch- oder auflichtmikroskopisch untersucht. Obwohl sich mit diesem Verfahren die Hautoberflächentopographie untersuchen lässt, sind keine quantifizierbaren Messungen möglich. Aufgrund der Invasivität des Verfahrens erscheint eine Anwendung bei der Melanom-Diagnostik nicht sinnvoll.

1.5.2 Mechanische Profilometrie

Es handelt sich um ein Verfahren das ursprünglich aus dem technischen Bereich kommt. Tronnier war 1959 der erste, der profilometrische Analysen von Replika durchführte [86].

Bei der mechanischen Profilometrie werden Objektoberflächen mittels eines kleinen Stiftes abgetastet und über einen Transducer in elektrische Signale umgewandelt und verstärkt.

Wenn die Replikas nicht hart genug sind um die Messungen durchzuführen, besteht die Möglichkeit erneute Abdrücke davon zu machen. Dadurch können jedoch gehäuft Messfehler entstehen.

Durch die Abtaststifte werden schmale Furchen nicht gemessen. Da die Stifte sich nur mit begrenzter Geschwindigkeit über die Replika bewegen können, ist das Verfahren zudem sehr zeitaufwändig.

1.5.3 Laser Profilometrie [47]

Wie die mechanische Profilometrie stammt dieses Verfahren aus dem technischen Bereich. In die Dermatologie wurde die Laser-Profilometrie erstmal von Saur et al. 1991 beschrieben.

In dieser Methode werden die Hautreplikate mit einem Laser bestrahlt und durch einen Reflexionsprozess, der durch eine optische Linse gewährleistet wird, in den Computer aufgenommen [83]. Zwischen der Linse und dem Laser wird ein Spiegel

platziert, welcher die Bewegungen von der Linse wahrnimmt und in den Computer überträgt. Die Daten werden dann mit einer Software bearbeitet. Möglich sind dreidimensionale Bilder, sowie die Berechnung von komplexen mathematischen Funktionen.

Die Vorteile der Laser Profilometrie im Vergleich mit der mechanischen Profilometrie sind in einzelnen:

- höhere Auflösung,
- fehlende Invasivität,
- berührungslose Messung ohne Beschädigung der Replikas,
- höhere Messfrequenz.

Trotzdem sind die Fehlmessungen aufgrund verwendeter Hautreplika (indirekte Methode) unvermeidlich. Zudem handelt es sich um ein sehr aufwändiges und teures Verfahren. Die komplexen Analysen erfordern eine Durchführung durch spezialisiertes Personal.

Bis dato wurde das Verfahren für die Evaluation maligner Melanome und Nävuszellnävi erfolgreich eingesetzt [33, 60, 61].

1.5.4 Optische Profilometrie [35,57]:

Die Replikatate werden durch eine CCD Kamera durchleuchtet und in dem Computer aufgenommen. Ein von der US National Aeronautics and Space Administration (NASA) entwickeltes Software-Programm, bearbeitet das schwarz-weiß Bild in 64 verschiedenen Grauwerten und zeigt dann ein zwei-dimensionales Profil.

Bei diesem Verfahren ändern sich die gemessenen Rauigkeitswerte aufgrund der Anisotropie der Haut in Abhängigkeit von dem Messwinkel.

Im Gegensatz zu der Laser-Profilometrie ist die Datenanalyse meist schnell und einfach durchzuführen.

1.5.5 Rasterelektronenmikroskopische Analyse von Hautreplika

Es werden meist mit Gold bedampfte, häufig aus Acrylaten bestehende Replika untersucht, welche von den meist aus Silikon bestehenden Replika für die Hautabformung hergestellt werden. Die Methode ist technisch sehr aufwändig und die Replika können zu Fehlmessungen führen.

1.5.6 Auflichtmikroskopische Analyse der Haut oder von Replika

Die direkte Betrachtung der Haut mit der Auflichtmikroskopie ermöglicht eine subjektive und nicht quantifizierbare Beurteilung der Hautoberfläche ohne die Möglichkeit der Objektivierung von Rauigkeitsparametern. Die durchgeführten Replika können visuell mit einem Stereomikroskop analysiert oder fotografiert werden.

1.5.7 Durchlichtmikroskopische Analyse von Replika

Durch die Herstellung von Silikon-Negativreplika der Haut mit klarem Nagellack, analysierte Sarkany 1962 das Hautoberflächenrelief. Im Laufe der Jahre erfolgte eine Verbesserung dieser Methode mit einer bildanalytischen Auswertung der Replika.

1995 erfolgte die Analyse der Hautreplika mittels eines Visiometer [44, 45]. Ein Silikonabdruck der Haut (Dicke: 0,5 mm) wurde durchleuchtet und der Wechsel von der Durchsichtigkeit von einer CCD Videokamera registriert. Die Dicke des Hautreliefs wurde nach dem Lambert-Beer Gesetz (Menge des aufgenommenen Lichtes) in 256 Grauwerte berechnet.

Ein Nachteil dieser Methode ist die lange Aushärtungszeit der Silikonreplika mit häufigerer Blasenbildung.

Neben subjektiven Bewertungen und Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen hautphysiologischer Untersuchungen (z.B. Hydratationsmessungen) wurden bisher vor allem die aus physikalischen Oberflächenmessungen abgeleiteten Verfahren der Profilometrie (mechanisch oder mit Laser) [12, 13, 34, 36, 47] zur Bewertung des

Oberflächenzustandes der Haut (modifiziert z.B. über Replikate) herangezogen oder auch die bildanalytische Auswertung schräg oder mit Durchlicht beleuchteter Replikate, letztere vor allem zur Faltenbestimmung.

1.6 Fragestellung der Arbeit

Die Fragestellung dieser Arbeit besteht darin ob aufgrund der Hautoberflächenuntersuchungen, Rückschlüsse auf den darunterliegenden Tumor (malignes Melanom) zu ziehen sind. Zu diesem Zweck wurde die Hautoberfläche von bösartigen Tumoren (malignes Melanom) und von gutartigen melanozytären Tumoren (Nävuszellnävi) mittels VISIOSCAN ®VC 98 und der Software SELS 2000 (Surface Evaluation of the Living Skin) gemessen.

Dafür wurden 6 Parameter berücksichtigt:

- Hautoberfläche,
- Volumen,
- Hautglätte,
- Hautrauhigkeit,
- Schuppigkeit und
- Falten.

Zusätzlich wurde noch ein Kurtosisparameter zur der Form des Histogramms der Grauwerte berechnet, der Information über den generellen Zustand der Haut gab.

Durch diese Arbeit wurde untersucht ob die Berücksichtigung anderer Oberflächen-Parametern, die Trefferquote bei der Melanomdiagnostik verbessern könnte.

2. Material und Methoden

2.1 Patientengut

Es wurden insgesamt 20 Personen mittels VISIOSCAN VC 98 untersucht.

10 Patienten zeigten diagnostisch gesicherte maligne Melanome, 8 davon wurden als SSM eingestuft, 1 als NMM und 1 als LMM.

Das Durchschnittsalter betrug 65,6 Jahre (im Alter zwischen 76 und 50). Die Geschlechtsverteilung lag bei männlich zu weiblich bei 6:4. Die klinische Diagnose wurde nach Exzision histologisch gesichert.

Die malignen Melanome waren vor allem am Kopf (3), am Unterschenkel (2), am Oberschenkel (1), am Rücken (1), am Schulterblatt (1), am Hals (1) und am Oberarm (1) lokalisiert.

10 Probanden zeigten das Bild von Nävuszellnävi.

Das Durchschnittsalter betrug 38 Jahre (im Alter zwischen 26 und 69 Jahre). Die Geschlechtsverteilung lag bei männlich zu weiblich bei 3:7.

Die Nävuszellnävi waren vor allem am Unterarm (3), am Gesicht (3), am Oberschenkel (2), am Rücken (1) und am Sternum (1) lokalisiert.

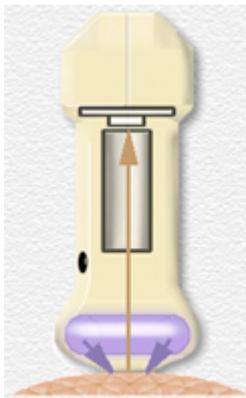
Nach der Aufnahme mit der Digitalkamera wurden die bereits oben beschriebenen SELS-Parameter (Glätte, Falten, Schuppigkeit, Rauigkeit und Kurtosis), die Hautoberfläche und das Volumen errechnet.

2.2 Methoden

2.2.1 Visioscan® VC 98

Im Gegensatz zu herkömmlichen Farbvideokameras, besitzt das VISIOSCAN ®VC 98 einen speziellen s/w Videosensorchip mit hoher Auflösung, einem Objektiv und einer UVA-Lichtquelle in einem kleinen, einfach zu handhabenden ergonomischen Plastikgehäuse aus Noryl. Zwei Halogenidstrahler, die sich gegenüberliegen, beleuchten die Haut einheitlich. Das Lichtspektrum und seine Intensität und Anordnung wurden so gewählt, dass nur das Stratum corneum ohne Reflexionen aus tieferen Hautschichten dargestellt wird.

Dieses Speziallicht vermeidet fast alle unerwünschten Reflexionen der Haut und bringt ein scharfes, nicht glänzendes Bild von Haut und Haaren hervor. Die Messfläche beträgt 6 x 8 mm. Das Hautbild wird von einer eingebauten CCD-Kamera aufgenommen und kann durch einen Bildspeicher in 265 Grauwerten Pixel für Pixel dargestellt werden, wobei 0 schwarz und 255 weiß ist.



Quelle: Software SELS 2000

2.2.2 SELS-Parameter

Die SELS Berechnungen (Surface Evaluation of Living Skin) bestehen aus folgenden Parametern:

SEsm (Hautglätte):

Spannungszustand der Haut.

SEsc (Schuppigkeit):

Dieser Parameter gibt Auskunft über die Kohäsion der Keratinozyten.

SEr (Hautrauhigkeit):

Exsikkation der Hornschicht.

SEw (Falten):

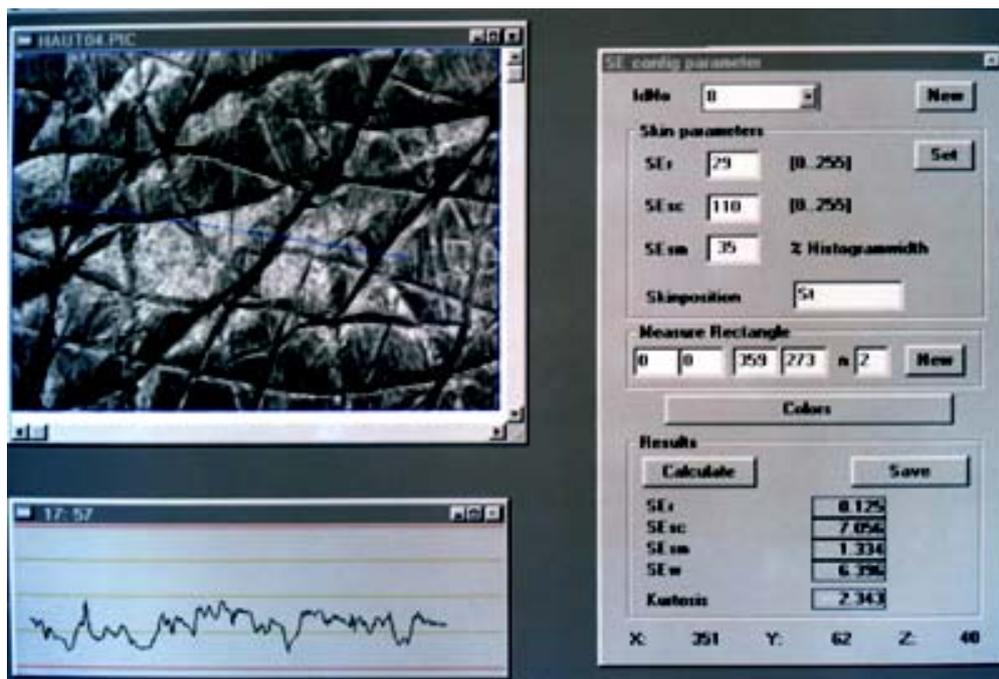
Elastizitätsverlust in der Cutis.

Rku (Kurtosis):

Dieser Parameter gibt Aufschluss über den generellen Zustand der Haut (siehe unten).

Um die Parameter SE_r , SE_{sc} und SE_{sm} zu berechnen, benötigt die Software 4 Schwellenwerte im Histogramm (das Histogramm zeigt die Häufigkeitsverteilung der Grauwerte(Höhen) eines gewählten Rechtecks. Dunkle Werte stellen Vertiefungen und helle Werte Erhöhungen des Mikroreliefs dar).

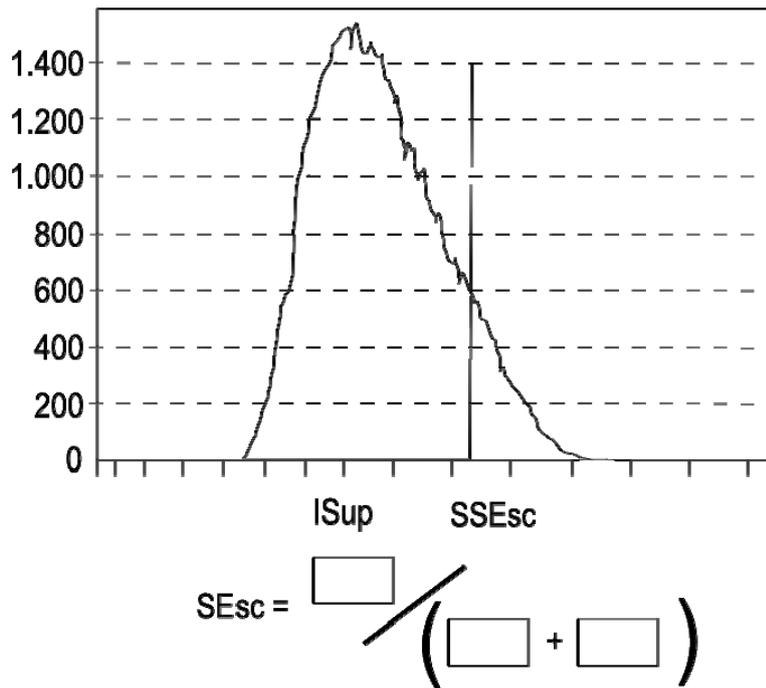
Die Schwellenwerte für die Rauigkeit, die Schuppigkeit und die Glätte werden vom Programm automatisch optimal berechnet.



Quelle: Software SELS 2000

2.2.2.1 SEsc (Schuppigkeit) und Rku (Kurtosis)

SEsc: Anzahl der Pixel, deren Grauwert höher ist, als der Schwellenwert von SEsc.
Je kleiner SEsc, desto feuchter die Hornschicht.



Quelle: Information und Bedienungsanleitung VISIOSCAN® VC98 und der Software SELS 2000 (Surface Evaluation of the Living Skin)

Die Kurtosis gibt die Qualität des Histogramms wieder. Je näher dieser Wert an 3 liegt, desto idealer ist die Histogrammkurve (desto glatter die Haut).

Der Kurtosisparameter ist ein statistischer Wert und erlaubt den Vergleich der Breite der Gauverteilung mit der Gaus'schen Kurve. Das Programm setzt vor dem Vergleich einige Filter zum Glätten auf die Histogrammkurve.

| Profile | Histogramm | Rku |
|--|--|-----|
|  |  | <3 |
|  |  | >3 |
|  |  | =3 |

Quelle: Information und Bedienungsanleitung VISIOSCAN® VC98 und der Software SELS 2000 (Surface Evaluation of the Living Skin)

2.2.2.2 S_{Er}, S_{Esm}, S_{Ew}

S_{Er}, S_{Esm}, S_{Ew} hängen von der Anzahl der Falten und ihrer Breite ab.

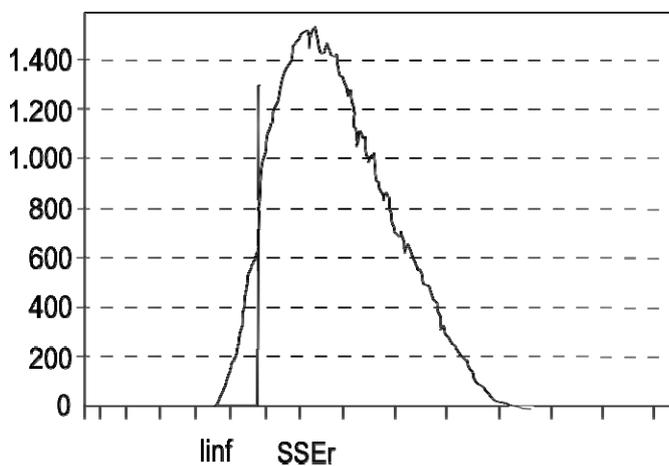
S_{Er} (Rauhigkeit) berechnet die Grauwerte oberhalb des gesetzten Limits im Verhältnis zum Gesamtbild.

l_{inf}: Anzahl der Pixel, deren Grauwert kleiner ist als der Schwellenwert von S_{Er}.

S_{Er} wird durch den Inflexionspunkt des Histogramms festgelegt.

F_a: Anzahl der Falten horizontal und vertikal.

Je kleiner dieser Wert ist, desto glatter ist die Haut.

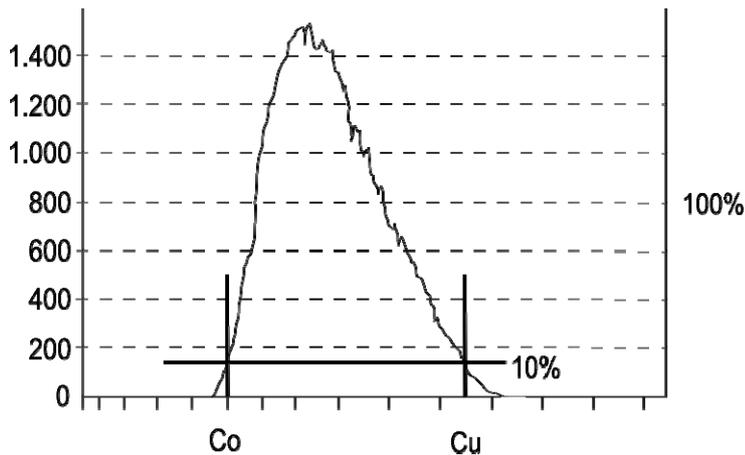


Quelle: Information und Bedienungsanleitung VISIOSCAN® VC98 und der Software SELS 2000 (Surface Evaluation of the Living Skin)

SEsm (Glätte)

Co, Cu: schwellenwerte von SEsm als %-Anteil des Maximums des Histogramms. Dieser Faktor schneidet den unteren Teil des Histogramms ab, in dem häufig alle möglichen Artefakte mitgemessen werden. Der Wert berechnet sich aus SEw und der Tiefe der Falten (aus dem Histogramm).

Fm: die mittlere Faltenbreite horizontal und vertikal.



Quelle: Information und Bedienungsanleitung VISIOSCAN® VC98 und der Software SELS 2000 (Surface Evaluation of the Living Skin)

SEw (Falten)

SEw errechnet sich aus der Anzahl und Verhältnis von horizontalen und vertikalen Falten. Je mehr Falten und je breiter diese sind, desto höher der Ergebniswert.

2.2.3 Oberfläche

Mit diesem Befehl wird im Berechnungsfeld die Größe der welligen Oberfläche des Hautbildes berechnet, die zu der flachen („geplätteten“) Ebene im Verhältnis $x:1$ steht. Je glatter eine Fläche vor dem „Bügeln“ war, desto näher liegen beide Werte aneinander. Dieses Ergebnis wird in Prozent (%) angezeigt.

Dieser Parameter zeigt die Glätte des Bildes. Er repräsentiert den Faktor zwischen der sichtbaren Oberfläche und der wirklichen (gestreckten). Je faltiger die Haut desto größer der Oberflächenwert. Besonders die Mikrofalteln lassen den Oberflächenwert stark ansteigen.

2.2.4 Volumen

Mit dem Befehl Volumen wird im Berechnungsfeld die Menge von Wasser berechnet, die benötigt würde, um das Rechteck bis zur gemittelten Höhe aller Berge zu füllen. Je glatter eine Fläche vor dem „Auffüllen“ war, desto weniger Wasser wird gebraucht. Das Ergebnis wird in V/mm^2 angezeigt.

Dieser Parameter ist ein Indikator für die Faltentiefe. Er wird durch die durchschnittliche Pixeltiefe berechnet und in Grauwerten angezeigt.

2.2.5 Messungen

Die Messungen wurden über dem Menüpunkt „Multi Image Analysis“ durchgeführt. Dadurch war es möglich, alle ausgewählten Messungen der bereits gespeicherten Bilder durchzuführen und in einem Report auszudrücken.

Um die gesamten Bilder miteinander vergleichbar zu machen und um eventuelle Ausleuchtungsschwankungen an den Bildrändern zu vermeiden wurde für alle Bilder das gleiche Rechteck gewählt. In diesem Fall das Rechteck Nummer 2.

Die Daten der Multi Image Analysis Datenbank wurden als dbase-Datei in Excel analysiert.

2.2.6 Vorteile des SELS 2000-Programmes

Das SELS-Programm bietet eine Vielzahl von Möglichkeiten in der Auswertung von Hautparametern. Das Bild kann zwei- oder dreidimensional ausgedruckt und mit Falschfarben dargestellt werden.

Neue SELS Parameter, die speziell zur Charakterisierung der Hautoberfläche entwickelt wurden, können in weniger als 1 Sek. berechnet werden. Andere Meßsysteme, die mit Replika arbeiten, können nur die Ständerdrauhigkeitsparameter (DNI 4762-4768) berechnen. Das Programm SELS 2000 berechnet auch Rauigkeitsparameter für jedes gewünschte Profil und in Sekunden auch für bis zu 180 Linien gleichzeitig, entweder horizontal, vertikal oder kreisförmig angeordnet (wobei die Tiefe jeweils als Grauwerte dargestellt wird).

Es können Oberflächen- und Texturparameter berechnet werden.

Ein Reproduzierbarkeitsfunktion überprüft die Qualität aller gemessenen Parameter und eine Verbesserungsfunktion kann mehrere Bilder von vor und nach Behandlungen auf Tendenzen der Parameter automatisch untersuchen.

Über eine große Anzahl Bilder können die verschiedenen Parameter gleichzeitig berechnet werden und in einen ausdrucksbaren Bericht gebracht werden.

Eine Personendatenbank erlaubt das Festhalten aller Informationen zur der gemessenen Person und ihren Bildern und allen Messwerten.

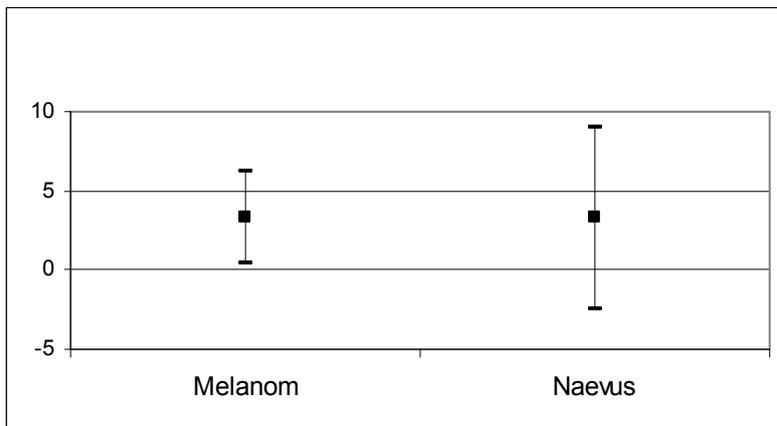
Da sich die einzelnen Messparameter des SELS gegenseitig beeinflussen können, was durch die bildanalytische Auswertung bedingt ist, ist es zweckmäßig, neben den Messwerten auch das vorliegende Hautbild klinisch zu beurteilen.

Nach der Aufnahme mit der Digitalkamera wurden die bereits oben beschriebenen SLES-Parametern (Glätte, Falten, Schuppigkeit, Rauigkeit und Kurtosis), die Hautoberfläche und das Volumen errechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Oberfläche

Die Oberfläche gibt Auskunft über die Glätte des Bildes. Je faltiger die gemessene Hautstelle, desto größer ist die Oberfläche.



In der folgenden Tabelle werden die Berechnungen für die Oberfläche von malignen Melanomen und Nävuszellnävus (Mittelwert, untere und obere Standardabweichung) dargestellt:

| Melanom | Naevus | |
|------------|------------|----------------------------------|
| 0,37837292 | 2,42446908 | Untere Grenze Standardabweichung |
| 3,298 | 3,1411 | Mittelwert |
| 6,21762708 | 9,02046908 | obere Grenze Standardabweichung |

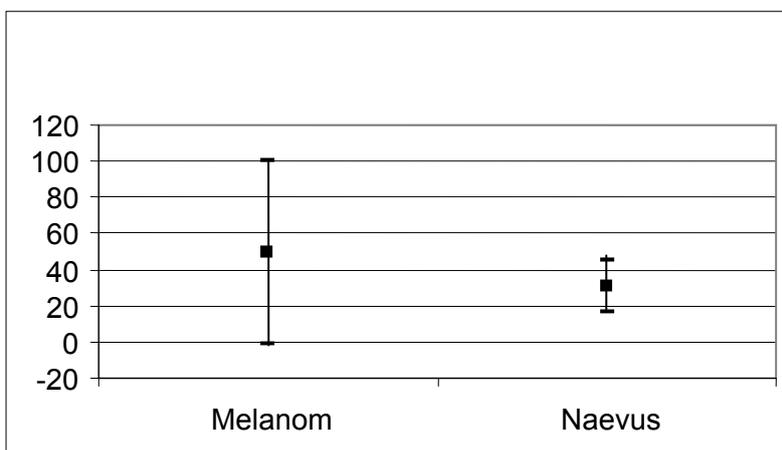
Zweistichproben unter der Annahme unterschiedlicher Varianzen:

| | Variable1 | Variable 2 |
|---|-------------------|-------------------|
| Mittelwert | 3,298 | 3,141111111 |
| Varianz | 2,218925 | 0,16279869 |
| Beobachtungen | 25 | 18 |
| Hypothetische Differenz der Mittelwerte | 0 | |
| Freiheitsgrade (df) | 29 | |
| t- Statistik | 0,50167183 | |
| P(T < = t) einseitig | 0,30984294 | |
| Kritischer t- Wert bei einseitigem t- Test | 1,6991271 | |
| P(T < = t) zweiseitig | 0,61968588 | |
| Kritischer t- Wert bei zweiseitigem t- Test | 2,04523076 | |

Anhand des T-Testes kann man die gemessene Oberfläche zwischen beiden Gruppen als nicht signifikant betrachten.

3.2. Volumen

Dieser Parameter ist ein Indikator für die Faltentiefe. Je größer die Faltentiefe, desto größer der gemessenen Volumen.



In der folgenden Tabelle werden die Berechnungen für das Volumen von malignen Melanomen und Nävuszellnävus (Mittelwert, untere und obere Standardabweichung) dargestellt:

| Melanom | Naevus | |
|---------|---------|----------------------------------|
| -1,2621 | 15,9836 | Untere Grenze Standardabweichung |
| 49,28 | 30,5 | Mittelwert |
| 99,8221 | 45,0163 | obere Grenze Standardabweichung |

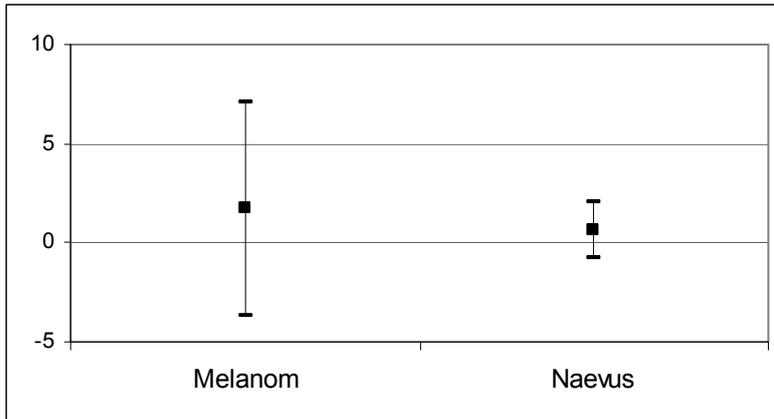
Zweistichproben unter der Annahme unterschiedlicher Varianzen:

| | Variable1 | Variable 2 |
|---|-------------------|------------|
| Mittelwert | 49,28 | 30,5 |
| Varianz | 664,96 | 54,8529412 |
| Beobachtungen | 25 | 18 |
| Hypothetische Differenz der Mittelwerte | 0 | |
| Freiheitsgrade (df) | 29 | |
| t-Statistik | 3,44916608 | |
| P(T ≤ t) einseitig | 0,00087093 | |
| Kritischer t- Wert bei einseitigem t- Test | 1,6991271 | |
| P(T ≤ t) zweiseitig | 0,00174187 | |
| Kritischer t- Wert bei zweiseitigem t- Test | 2,04523076 | |

Diesmal sind die Mittelwerte beider Gruppen deutlich unterschiedlich und anhand des T-Testes als statistisch signifikant zu werten. Die höheren Werte in der Melanomgruppe deuten auf eine Zunahme der Faltenantiefe hin.

3.3 SEr (Rauhigkeit)

Dieser Parameter gibt Auskunft über die Exsikkation der Haut. Je kleiner der Wert, desto glatter ist die Haut.



In der folgenden Tabelle werden die Berechnungen für die Rauhigkeit von malignen Melanomen und Nävuszellnävi (Mittelwert, untere und obere Standardabweichung) dargestellt:

| Melanom | Naevus | |
|----------------|---------------|----------------------------------|
| -3,6644 | 0,74856 | Untere Grenze Standardabweichung |
| 1,7052 | 0,67277 | Mittelwert |
| 7,0748 | 2,09412 | obere Grenze Standardabweichung |

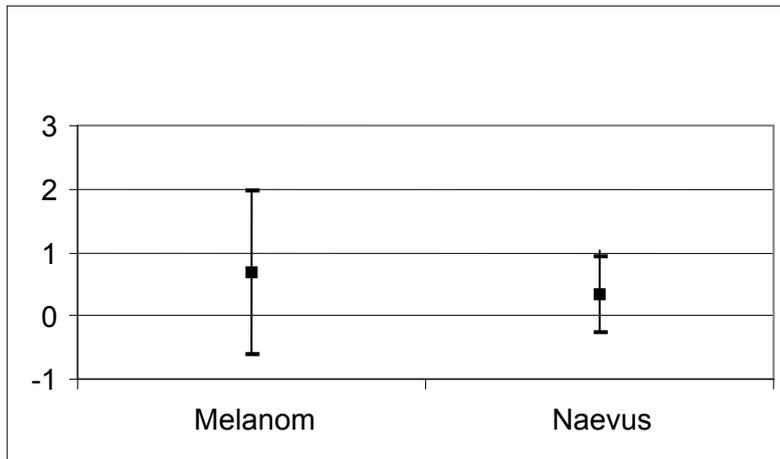
Zweistichproben unter der Annahme unterschiedlicher Varianzen

| | Variable1 | Variable 2 |
|---|-------------------|-------------------|
| Mittelwert | 0,67277778 | 1,7052 |
| Varianz | 0,52588007 | 7,50550933 |
| Beobachtungen | 18 | 25 |
| Hypothetische Differenz der Mittelwerte | 0 | |
| Freiheitsgrade (df) | 29 | |
| t-Statistik | -1,79875436 | |
| P(T < = t) einseitig | 0,041237 | |
| Kritischer t- Wert bei einseitigem t- Test | 1,6991271 | |
| P(T < = t) zweiseitig | 0,08247401 | |
| Kritischer t- Wert bei zweiseitigem t- Test | 2,04523076 | |

Anhand des T-Testes zeigt sich eine statistisch signifikante Differenz im Bereich beider gemessen Gruppen. Die höheren Werte innerhalb der Melanomgruppe deuten auf eine Zunahme der Exsikkation der Hornschicht bei malignen Tumoren hin.

3.4 SEsc (Schuppigkeit)

Dieser Parameter wird als Maß für den Trockenheitsgrad des Stratum corneums herangezogen. Je kleiner der Wert, desto feuchter ist die Hornschicht.



In der folgenden Tabelle werden die Berechnungen für die Schuppigkeit von malignen Melanomen und Nävuszellnävi (Mittelwert, untere und obere Standartabweichung) dargestellt:

| Melanom | Naevus | |
|----------------|---------------|----------------------------------|
| -0,61368 | 0,26154 | Untere Grenze Standartabweichung |
| 0,6688 | 0,334444 | Mittelwert |
| 1,951281 | 0,93043 | obere Grenze Standartabweichung |

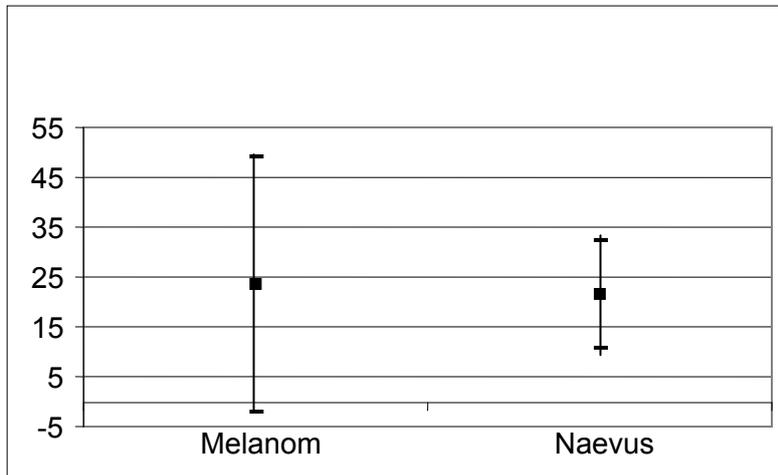
Zweistichproben unter der Annahme unterschiedlicher Varianzen

| | Variable1 | Variable 2 |
|---|-------------------|-------------------|
| Mittelwert | 0,33444444 | 0,6688 |
| Varianz | 0,09246144 | 0,42814433 |
| Beobachtungen | 18 | 25 |
| Hypothetische Differenz der Mittelwerte | 0 | |
| Freiheitsgrade (df) | 36 | |
| t-Statistik | -2,24089436 | |
| P(T < = t) einseitig | 0,01564702 | |
| Kritischer t- Wert bei einseitigem t- Test | 1,68829729 | |
| P(T < = t) zweiseitig | 0,03129404 | |
| Kritischer t- Wert bei zweiseitigem t- Test | 2,02809133 | |

Anhand des T-Testes ist die Differenz innerhalb beider Gruppen als statistisch signifikant zu betrachten. Die niedrigeren Werte innerhalb der Nävuszellnävi-Gruppe deuten auf eine feuchtere Hornschicht bei diesen Tumoren hin.

3.5 SEsm (Glätte)

Dieser Parameter deutet auf den Spannungszustand der Haut hin.



In der folgenden Tabelle werden die Berechnungen für die Glätte von malignen Melanomen und Nävuszellnävi (Mittelwert, untere und obere Standardabweichung) dargestellt:

| Melanom | Naevus | |
|----------------|---------------|----------------------------------|
| -2,137 | 10,5257 | Untere Grenze Standardabweichung |
| 23,433 | 21,28 | Mittelwert |
| 49,003 | 32,032 | obere Grenze Standardabweichung |

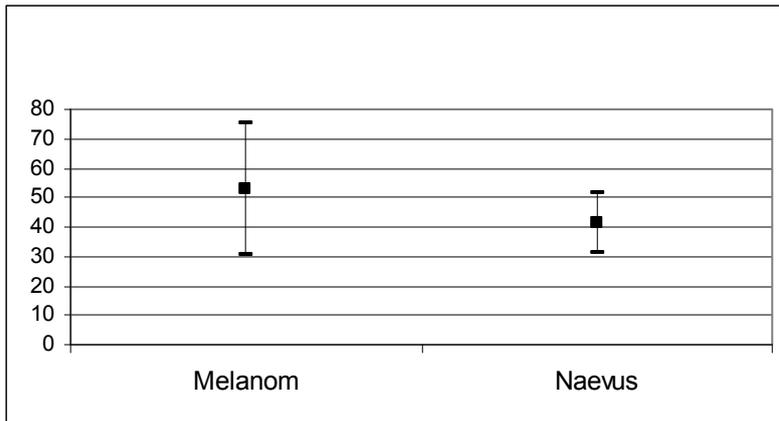
Zweistichproben unter der Annahme unterschiedlicher Varianzen

| | Variable1 | Variable 2 |
|---|--------------------|-------------------|
| Mittelwert | 21,27888889 | 23,4332 |
| Varianz | 30,09962222 | 170,205073 |
| Beobachtungen | 18 | 25 |
| Hypothetische Differenz der Mittelwerte | 0 | |
| Freiheitsgrade (df) | 34 | |
| t-Statistik | -0,739775845 | |
| P(T < = t) einseitig | 0,232256834 | |
| Kritischer t- Wert bei einseitigem t- Test | 1,690923455 | |
| P(T < = t) zweiseitig | 0,464513667 | |
| Kritischer t- Wert bei zweiseitigem t- Test | 2,032243174 | |

Der durchgeführte T-Test zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Bezug auf die Glätte. Im Bereich der Melanom-Gruppe ist jedoch ein höherer mittlerer Wert zu beobachten. Dieses Phänomen lässt sich durch die Zunahme des Spannungszustandes der Haut bei malignen Tumoren sehr gut erklären.

3.6 SEw (Faltigkeit)

Dieser Parameter gibt Auskunft über den Elastizitätsverlust in dem Cutis. Je mehr Falten und je breiter diese sind, desto höher ist der Ergebniswert.



In der folgenden Tabelle werden die Berechnungen für die Faltigkeit von malignen Melanomen und Nävuszellnävi (Mittelwert, untere und obere Standardabweichung) dargestellt:

| Melanom | Naevus | |
|----------------|---------------|----------------------------------|
| 30,2419 | 30,8816 | Untere Grenze Standardabweichung |
| 52,6824 | 41,0616 | Mittelwert |
| 75,1228 | 51,2417 | obere Grenze Standardabweichung |

Zweistichproben unter der Annahme unterschiedlicher Varianzen

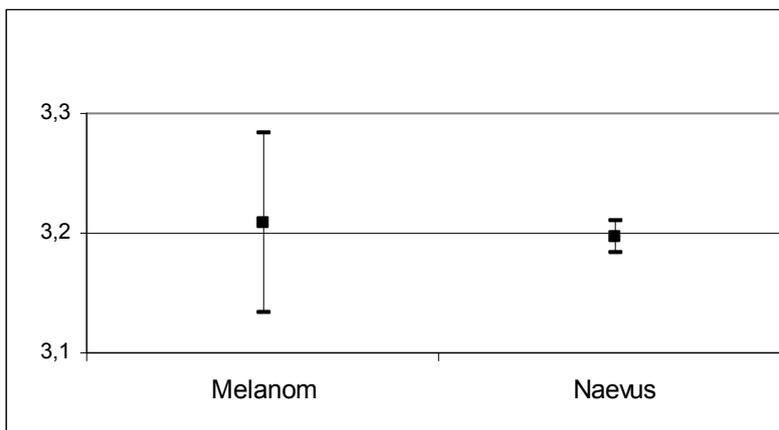
| | Variable1 | Variable 2 |
|---|--------------------|-------------------|
| Mittelwert | 41,0616667 | 52,6824 |
| Varianz | 26,9766029 | 131,084619 |
| Beobachtungen | 18 | 25 |
| Hypothetische Differenz der Mittelwerte | 0 | |
| Freiheitsgrade (df) | 36 | |
| t-Statistik | -4,47544708 | |
| P(T < = t) einseitig | 0,000036848 | |
| Kritischer t- Wert bei einseitigem t- Test | 1,68829729 | |
| P(T < = t) zweiseitig | 0,000073695 | |
| Kritischer t- Wert bei zweiseitigem t- Test | 2,02809133 | |

Der durchgeführte T-Test zeigt hohe statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Bezug auf die Faltigkeit (p: 0,000073695).

Im Bereich der Melanom-Gruppe zeigt sich eine deutliche Zunahme der Faltigkeit.

3.7 Rku (Kurtosis)

Dieser Parameter gibt Aufschluss über den generellen Zustand der Haut. Die Kurtosis gibt die Qualität des Histogramms wieder. Je näher dieser Wert an 3 liegt, desto idealer ist die Histogrammkurve (desto glatter die Haut).



In der folgenden Tabelle werden die Berechnungen für die Kurtosis von malignen Melanomen und Nävuszellnävi (Mittelwert, untere und obere Standartabweichung) dargestellt:

| Melanom | Naevus | |
|----------------|---------------|----------------------------------|
| 3,1331 | 3,1841 | Untere Grenze Standartabweichung |
| 3,2084 | 3,1972 | Mittelwert |
| 3,2836 | 3,21033 | obere Grenze Standartabweichung |

Zweistichproben unter der Annahme unterschiedlicher Varianzen

| | Variable1 | Variable 2 |
|---|-------------------|-------------------|
| Mittelwert | 3,19722222 | 3,2084 |
| Varianz | 4,4771E-05 | 0,00147233 |
| Beobachtungen | 18 | 25 |
| Hypothetische Differenz der Mittelwerte | 0 | |
| Freiheitsgrade (df) | 26 | |
| t-Statistik | -1,42672352 | |
| P(T < = t) einseitig | 0,08277937 | |
| Kritischer t- Wert bei einseitigem t- Test | 1,70561634 | |
| P(T < = t) zweiseitig | 0,16555874 | |
| Kritischer t- Wert bei zweiseitigem t- Test | 2,05553079 | |

Zwischen beiden Gruppen ist keine signifikante Differenz zu beobachten. Im Bereich der Melanom-Gruppe ist jedoch ein höherer mittlerer Wert zu beobachten. Dieses Phänomen lässt sich durch die Glättzunahme bei malignen Tumoren aufgrund des schnelleren Wachstums gut begründen.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Werte

Die gemessenen Parameter wurden mittels Excel-2000 ausgearbeitet. Dies erfolgte nach einer Importierung der Daten aus der Datenbank des Programms "Multi Image Analysis".

Nach Kalkulierung der Mittelwerte, Standardabweichungen sowie untere und obere Grenze der Standardabweichungen, erfolgte eine graphische Darstellung der zwei Gruppen (Melanome versus Nävuszellnävus) mittels Diagrammen (siehe Resultate). Dadurch konnte die Ausbreitung aller Werte dargestellt werden.

Für die statistische Auswertung der Werte wurde der T-Test angewendet. Der T-Test ist ein Verfahren zur statistischen Hypothesenprüfung. Das wichtigste Anwendungsgebiet ist wie in diesem Fall der Vergleich der Mittelwerte zweier Gruppen (Stichproben).

In unserem Fall handelt es sich um den Mittelwertvergleich von zwei unabhängigen Stichproben mit unterschiedlichen Varianzen. Es wird folgende Formel herangezogen:

$$T = \frac{\bar{x} - \bar{y} - \mu}{\sqrt{\sigma^2_1/\eta_1 + \sigma^2_2/\eta_2}}$$

Dabei ist:

X das arithmetische Mittel der ersten Gruppe,

y das arithmetische Mittel der zweiten Gruppe,

η_1 der Stichprobenumfang der ersten Gruppe,

η_2 der Stichprobenumfang der zweiten Gruppe,

σ^2_1 die Varianz (Schätzwert für die Grundgesamtheit) der ersten Gruppe,

σ^2_2 die Varianz (Schätzwert für die Grundgesamtheit) der zweiten Gruppe, und μ eine Größe, deren Betrag der zu prüfenden Nullhypothese entspricht. Diese Größe wurde als Null gesetzt und es wurde geprüft, ob die Differenz der beiden Mittelwerte größer als Null ist.

Die Varianzen beider Gruppen wurden durch die folgende Formel kalkuliert:

$$S = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2$$

In diesem Fall sind die Varianzen der Grundgesamtheit bekannt und die Teststatistik ist dann normalverteilt.

4.1.1 Oberfläche

Gibt Auskunft über die Glätte des Bildes. Je faltiger die gemessene Hautstelle, desto größer ist die Oberfläche. Die Mittelwerte beider gemessenen Gruppen sind kaum unterschiedlich. Anhand des T-Testes kann man die gemessene Oberfläche zwischen beiden Gruppen als nicht signifikant betrachten. In der Melanom-Gruppe zeigte sich ein leicht erhöhter Mittelwert von 3,298 im Vergleich zu 3,1411 in der Nävuszellnävi-Gruppe.

4.1.2 Volumen

Dieser Parameter ist ein Indikator für die Faltentiefe. Je größer die Faltentiefe, desto größer das gemessene Volumen. Diesmal sind die Mittelwerte beider Gruppen deutlich unterschiedlich. In der Melanom-Gruppe zeigt sich ein Mittelwert von 49,28/m² im Vergleich zu 30,5/m² in der Nävuszellnävi-Gruppe. Anhand des T-Testes ist diese Differenz statistisch signifikant (p: 0,001741). Die höheren Werte in der Melanom-Gruppe deuten auf eine Zunahme der Faltentiefe hin.

4.1.3 SEr (Rauhigkeit)

Dieser Parameter gibt Auskunft über die Exsikkation der Haut. Je kleiner der Wert, desto glatter ist die Haut. Anhand des T-Testes zeigt sich eine statistisch signifikante Differenz im Bereich beider gemessenen Gruppen (p : 0,08247401). Die höheren Werte innerhalb der Melanom-Gruppe deuten auf eine Zunahme der Exsikkation der Hornschicht bei malignen Tumoren hin.

4.1.4 SEsc (Schuppigkeit)

Dieser Parameter wird als Maß für den Trockenheitsgrad des Stratum corneums herangezogen. Je kleiner der Wert, desto feuchter ist die Hornschicht. Anhand des T-Testes ist die Differenz innerhalb beider Gruppen als statistisch signifikant zu betrachten (p : 0,03129404). Die niedrigeren Werte innerhalb der Nävuszellnävi-Gruppe deuten auf eine feuchtere Hornschicht bei benignen Tumoren hin.

4.1.5 SEsm (Glätte)

Dieser Parameter deutet auf den Spannungszustand der Haut hin. Der durchgeführte T-Test zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Bezug auf die Glätte (p : 0,464513667). Im Bereich der Melanom-Gruppe ist jedoch ein höherer mittlerer Wert zu beobachten. Dieses Phänomen lässt sich durch die Zunahme des Spannungszustandes der Haut bei malignen Tumoren sehr gut erklären. Die mangelnde Signifikanz des T-Testes könnte durch die kleine Probanden-Anzahl erklärt werden.

4.1.6 SEw (Faltigkeit)

Dieser Parameter gibt Auskunft über den Elastizitätsverlust in der Cutis.

Je mehr Falten und je breiter diese sind, desto höher der Ergebniswert. Der durchgeführte T-Test zeigt hohe statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Bezug auf die Faltigkeit ($p: 0,000073695$).

Im Bereich beider Gruppen gibt es deutliche Unterschiede im Bezug auf die Faltenzahl und Faltenbreite. Das mittlere Lebensalter in der Melanom-Gruppe betrug 65,6 Jahre, während in der Nävuszellnävi-Gruppe ein mittleres Lebensalter von 38 Jahren zu beobachten war. Da die Anzahl und Breite der Falten mit dem zunehmenden Alter korrelieren, zeigen sich höhere Werte im Bereich der Melanom-Gruppe.

4.1.7 Rku (Kurtosis)

Dieser Parameter gibt Aufschluss über den generellen Zustand der Haut.

Die Kurtosis gibt die Qualität des Histogramms wieder. Je näher dieser Wert an 3 liegt desto idealer ist die Histogrammkurve (desto glatter die Haut). Zwischen beiden Gruppen ist eine nichtsignifikante Differenz zu beobachten ($p: 0,16555874$), die Mittelwerte, sowie die unteren und oberen Werte der Standardabweichungen sind beinahe gleich.

Im Bereich der Melanom-Gruppe ist jedoch ein höherer mittlerer Wert zu beobachten. Dieses Phänomen lässt sich durch die Glättzunahme bei malignen Tumoren aufgrund des schnelleren Wachstums sehr gut erklären. Die mangelnde Signifikanz des T-Testes könnte durch die kleine Probanden-Anzahl zu erklären sein.

4.2 Diskussion der Methode

Die rein klinische Betrachtung der Hautoberfläche lässt lediglich eine subjektive qualitative Beurteilung zu und weist ein nur sehr begrenztes Auflösungsvermögen auf. Durch Anwendung der Auflichtmikroskopie lässt sich zwar die Auflösung erhöhen, die Subjektivität und die fehlende Quantifizierbarkeit bleiben jedoch bestehen. Deshalb sind andere, möglichst genaue, objektive und quantifizierbare Verfahren zur Hautoberflächenanalyse wünschenswert.

4.2.1.8 VISIOSCAN VC® 98 und das SELS 2000-Programm

Bei den Messungen der 7 in der Studie berücksichtigten Parameter (Oberfläche, Volumen, Glätte, Rauigkeit, Schuppigkeit, Falten und Kurtosis) wurde ein nichtinvasives Messgerät (VISIOSCAN VC® 98 sowie deren Software SELS 2000-Surface Evaluation of the Living Skin, Courage and Khazaka, Köln) verwendet.

Im Gegensatz zu herkömmlichen Farbvideokameras, besitzt das VISIOSCAN ®VC 98 einen speziellen s/w Videosensorchip mit hoher Auflösung, einem Objektiv und einer UVA-Lichtquelle. Das Lichtspektrum und seine Intensität und Anordnung wurden so gewählt, dass nur das Stratum Corneum ohne Reflexionen aus tieferen Hautschichten dargestellt wird.

Dieses Speziallicht vermeidet fast alle unerwünschten Reflexionen der Haut und bringt ein scharfes, nicht glänzendes Bild von Haut und Haaren hervor. Die Messfläche beträgt 6 x 8 mm. Das Hautbild wird von einer eingebauten CCD-Kamera aufgenommen und kann durch einen Bildspeicher in 265 Grauwerten Pixel für Pixel dargestellt werden, wobei 0 schwarz und 255 weiß ist.

Die SELS-Parameter wurden von Prof. Tronnier entwickelt. Die bereits beschriebenen SELS-Parameter entsprechen qualitativ und quantitativ dem physiologischen Zustand der Haut. Sie sind dimensionslos und bewusst von den Normen der Rauigkeitsmessung gelöst [86,87]. Die Methodik und die Vorteile des

Visioscans gegenüber anderen Methoden zur Hautoberflächenuntersuchung wurden bereits im Abschnitt Material und Methoden detailliert beschrieben.

Der wichtigste Vorteil gegenüber anderen Methoden ist die einfache Handhabung des Gerätes und die schnelle Auswertung der Messungen.

Das Programm SELS 2000 berechnet auch Rauigkeitsparameter für jedes gewünschte Profil und in Sekunden auch für bis zu 180 Linien gleichzeitig, entweder horizontal, vertikal oder kreisförmig angeordnet (wobei die Tiefe jeweils als Grauwerte dargestellt wird). Die Rauigkeitsparameter wurden in der durchgeführten Arbeit nicht berücksichtigt und es wird aus diesen Gründen nicht näher darauf eingegangen.

Diese Parameter wurden in einer Vielzahl von klinischen Studien entwickelt und überprüft und immer wieder verändert bis sie sich perfekt eigneten, die Hautoberfläche zu beschreiben.

Da sich die einzelnen Messparameter des SELS gegenseitig beeinflussen können, was durch die bildanalytische Auswertung bedingt ist, ist es zweckmäßig, neben den Messwerten auch das vorliegende Hautbild klinisch zu beurteilen.

Die Untersuchungen zeigen, dass ein Aufquellen der Hornschicht die Rauigkeit nicht beeinflusst, die Schuppigkeit und die Anzahl der Falten jedoch vermindert und, wie erwartet die Glätte erhöht.

Es gibt diverse hautphysiologische Einflussfaktoren, die die Messungen beeinflussen können, darunter zählen der Wassergehalt der Epidermis, die gemessene Körperregion und das Alter. Je intakter der Hydrolipidfilm der Haut ist, desto weniger rau ist die Haut an dieser Stelle.

Die gemessene Körperregion hat auch Einfluss auf den Feuchtigkeitswert und somit auch auf die Hautrauigkeit, besonders die Dicke des Stratum corneums und die Anzahl und Aktivität der Schweißdrüsen.

Die Hautrauigkeit ist außerdem abhängig vom Alter. Mit zunehmendem Alter wird die Anzahl der sekundären Falten, die der Haut Halt geben, immer geringer. Die primären Falten vertiefen sich. In diesem Zusammenhang spielt die lichtbedingte, vorzeitige Hautalterung eine große Rolle.

Hautkrankheiten und Tumore, wie in diesem Fall die untersuchten Melanome, können zudem die Hautrauigkeit (SEr) verändern.

Pharmazeutika und Kosmetika können ebenfalls die Rauigkeit der Haut verändern. Raumkonditionen (Temperatur und Luftfeuchtigkeit) wirken auch auf die Hautoberfläche. Ideale Messbedingungen für die Feuchtigkeitsmessungen sind ca. 20° C und ca. 50% Luftfeuchtigkeit. Dementsprechend spielen auch die Jahreszeiten oder unterschiedliche Klimabedingungen eine Rolle für die Messung. Durch die niedrigere Luftfeuchtigkeit im Winter ist der Hydrolipidfilm der Haut geringer.

Zusätzliche Belastung durch häufiges Waschen kann zu starkem Austrocknen der Haut führen. Im Sommer ist die Transpiration höher, aber auch die ebenfalls höhere Luftfeuchtigkeit dunstet weniger Wasser von der Hautoberfläche ab, und das Stratum corneum ist feuchter.

In der Studie wurden die Messungen innerhalb der Sommermonate (Juni, Juli und August) durchgeführt. Ein Einfluss des Alters und des Lebensstils der Probanden auf die Messungen ist unvermeidlich. Zudem muss man den möglichen Einfluss der Haare auf die Messungen berücksichtigen. Da bei den Melanomen die Hautstelle nicht rasiert wurde um mögliche Verletzungen zu vermeiden, erfolgte auch keine Rasur bei den Nävuszellnävi-Probanden.

5. Zusammenfassung

Mit der Fragestellung ob aufgrund der Hautoberflächenuntersuchungen, Rückschlüsse auf den darunter liegenden Tumor (malignes Melanom) zu ziehen sind wurden 10 Nävi und 10 Melanome mit Hilfe des Visioscans untersucht. Die Parameter, die hierbei interessierten, waren die sog. SELS-Parameter (Glätte, Faltigkeit, Schuppigkeit und Rauhigkeit).

Es zeigte sich, dass bei den Melanomen sowohl die Rauhigkeit als auch die Schuppigkeit höher ist als bei den Nävuszellnävi (statisch signifikant mittels T-Test) waren. Diese Werte sind durch die vermehrte Exsikkation der Hornschicht mit entsprechender Zunahme der Schuppigkeit bei malignen Melanomen zu erklären.

Die Faltigkeit war im Bereich der Melanom-Gruppe deutlich höher als im Bereich der Nävuszellnävi-Gruppe (statistisch signifikant). Da im Alter die Anzahl und Breite der Falten zunehmen, könnte dies auf den Altersunterschied beider Gruppen zurückzuführen sein. Während das mittlere Lebensalter in der Melanom-Gruppe 65, Jahre betrug, war in der Nävuszellnävi-Gruppe ein mittleres Lebensalter von 38 Jahren zu beobachten.

Insgesamt zeigt sich innerhalb der Melanom-Gruppe eine Zunahme des Volumens (Faltentiefe) sowie der Faltigkeit (Anzahl und Breite der Falten). Zudem ist innerhalb dieser Gruppe eine Zunahme der Schuppigkeit und der Rauhigkeit zu beobachten.

Die Glätte zeigte höhere Werte innerhalb der Melanomgruppe. Eine mögliche Erklärung wäre die wachstumsbedingte Zunahme der Spannungszustand der Haut bei malignen Tumoren. Dieser Wert war mittels T-Test als statistisch nicht signifikant zu werten.

Drei der Vier SELS-Parameter zeigten statistisch signifikante Unterschiede mittels T-Test. Wenn diese Werte an einem größeren Patientengut bestätigt werden, könnten die Visioscan-Untersuchungen eine Bereicherung der klinischen Diagnostik des malignen Melanoms darstellen.

6. Literaturverzeichnis

1. Abraham AD, Fuller LC, Du Vivier AW, Higgins EM, Sherwood RA.
Serum S-100 protein: a potentially useful prognostic marker in cutaneous melanoma.
Br J Dermatol 137: 381-385 (1997)

2. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M.
Epiluminiscence 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 134: 1563-1570 (1998)

3. Argenziano G, Scalvenzi M, Staibano S, Brunetti B, Piccolo D, Delfino M, De Rosa G, Soyer HP.
Dermatoscopic pitfalls in differentiating pigmented Spitz naevi from cutaneous melanomas.
Br J Dermatol;141(5): 788-93 (Nov 1999)

4. Argenziano G, Soyer HP.
Dermoscopy of pigmented skin lesions;a valuable tool for early diagnosis of melanoma.
Lancet Oncol;2(7): 443-9 (Jul 2001)

5. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, Binder M, Cerroni L, De Rosa G, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, Landthaler M, Menzies SW, Pehamberger H, Piccolo D, Rabinovitz HS, Schiffner R, Staibano S, Stolz W, Bartenjev I, Blum A, Braun R, Cabo H, Carli P, De G, V, Fleming MG, Grichnik JM, Grin CM, Halpern AC, Johr R, Katz B, Kenet RO, Kittler H, Kreusch J, Malvey J, Mazzocchetti G, Oliviero M, Ozdemir F, Peris K, Perotti R, Perusquia A, Pizzichetta MA, Puig S, Rao B, Rubegni P, Saida T, Scalvenzi M, Seidenari S, Stanganelli I, Tanaka M, Westerhoff K, Wolf IH, Braun-Falco O, Kerl H, Nishikawa T, Wolff K, Kopf AW

Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet.

J Am Acad Dermatol 48: 679-693 (2003)

6. Austin PF, Cruse CW, Lyman G, Schroer K, Glass F, Reintgen Ds.

Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population.

Ann Surg Oncol 1: 487-494 (1994)

7. Bahmer FA, Rohrer C

Ein Beitrag zur Abgrenzung früher Melanome mittels einer einfachen Methode der hochauflösenden Hautoberflächenfotographie.

Akt. Dermatol 11: 149-153 (1985)

8. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton AJ, Kirkwood JM, MacMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF.

Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma.

J Clin Oncol 19: 3635-3648 (2001a)

9. Berking C., Schlüpen E.M., Schrader A., Atzpodien J., Volkenandt M.
Tumor markers in peripheral blood of patients with malignant melanoma:
multimarker RT-PCR versus a luminoimmunometric assay for S-100.
Arch. Dermatol. Res. 291 479-484 (1999)
10. Binder M, Pehamberger H, Steiner A, Wolff K.
Das maligne Melanom in Österreich. Analyse des Patientenkollektivs der I.
Universitäts-Hautklinik Wien 1963-1988. In Orfanos CE, Garbe C (Hrsg). Das
maligne Melanom der Haut. Neue Ergebnisse zur Epidemiologie, Diagnostik,
experimentellen Forschung, Therapie und Nachsorge.
Zuckschwerdt, München, S.25-31 (1990)
11. Binder M, Puspoeck.Schwarz M, Steiner A, Kittler H, Muellner M, Wolff K,
Pehamberger H.
Epiluminiscence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term
formal training improves the diagnostic performance of dermatologists.
J Am Acad Dermatol 36: 197-202 (1997)
12. Binder M, Macheiner W, Schmidt JB.
Die Profilometrie .Eine Dokumentationsmethode der Hautstruktur.
Der Hautarzt 45: 546-550, (1994)
13. Binder M., Macheiner W., Schmidt J.B.
Die Profilometrie.
Der Hautarzt. 45: 546-550 (1994)

14. Blum A., Garbe C., Rassner G.

Prävention des malignen Melanoms.

Der Hautarzt. 49: 826-834 (1998)

15. Blum A, Rassner G, Garbe C.

Modified ABC-point list of dermoscopy: A simplified and highly accurate dermoscopic algorithm for the diagnosis of cutaneous melanocytic lesions.

J Am Acad Dermatol 48: 672-678 (2003)

16. Bongers V., Borel rinkes I.H.M., Barneveld P.C., van Dijk M.R.C., van Dijk P.P., van Vloten W.A.

Towards quality assurance of the sentinel node procedure in malignant melanoma patients. a single institution evaluation and a european survey.

European Journal of Nuclear Medicine. 26:84-90 (1999)

17. A. Bono, S. Tomatis, C. Bartoli, G. Tragni, G. Radaelli, A. Maurichi, and R. Marchesini.

The ABCD system of melanoma detection: A spectrophotometric analysis of the asymmetry, border, color, and dimension.

Cancer 85(1), p. 72-77 (1999)

18. Bosserhoff A.K., Golob M., Buettner R., Landthaler M., Hein R.

MIA („melanoma inhibitory activity“). Biologische Funktionen und Klinische Relevanz beim malignen Melanom.

Der Hautarzt. 49: 762-769 (1998)

19. Braun-Falco O, Landthaler M, Hözel D, Konz B, Schmoeckel C.
Klassifizierung, Diagnose und Differentialdiagnose maligner Melanome.
Chirurg 57: 593-600 (1986)
20. Braun-Falco O, Stolz W, Bilek P, Merkle T, Landthaler M.
Das Dermatoskop. Eine Vereinfachung der Auflichtmikroskopie von pigmentierten Hautveränderungen.
Der Hautarzt. 41: 131-136 (1990)
21. Braun RP, Saurat JH, French LE.
Dermoscopy of pigmented lesions: a valuable tool in the diagnosis of melanoma.
SwissMed Wkly. 134 (7-8): 83-90 (2004)
22. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH
Dermatologie und Venerologie.
4. Auflage, Springer-Verlag, Berlin (1995)
23. Breitbart EW, Hicks R, Rehenning W.
Möglichkeiten der Ultraschalldiagnostik in der Dermatologie.
Z Hautkr 61: 522-526 (1985)
24. Breitbart EW, Rehenning W.
Möglichkeiten und Grenzen der Ultraschalldiagnostik zur in vivo Bestimmung der Invasionstiefe des malignen Melanoms.
Z Hautkr 58: 975-987 (1983)

25. Breslow A.

Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.

Ann Surg 172: 902-908 (1970)

26. Breuninger H., Köhler K., Drepper H., Bastian B., Bröcker E.B., Göhl J., Groth W., Hermanek P., Hohenberger W., Lippold A., Kölmel K., Landthaler M., Peters A., Tilgen W.

Ist das akrolentiginöse Melanom (ALM) maligner als das superfiziell spreitende Melanom (SSM) in einer High-risk-Lokalisation?

Der Hautarzt. 45: 529-531 (1994)

27. Burton RC, Coates MS, Hersey P, Roberts G, Chetty MP, Chen S, Hayes MH, Howe CG, Amstrong BK.

An analysis of a melanoma epidemic.

Int J Cancer 55: 765-770 (1993)

28. Carey WP Jr, Thompson CJ, Synnestvedt M, Guerry D 4th, Halpern A, Schultz D, Elder DE

Dysplastic nevi as a melanoma risk factor in patients with familial melanoma.

Cancer 74: 3118-3125 (1994)

29. Carli P, deGiorgi V, Chiarugi A, Nardini P, Weinstock MA, Crocetti E, Stante M, Giannotti B.

Addition of dermatoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study.

J Am Acad Dermatol. 50 (5): 683-9 (2004)

30. Cascinelli N, Ferrario M, Bufalino R, Zurrida S, Galimberti V, Mascheroni L, Bartoli C, Clemente C.

Results obtained by using a computerized image analysis system designed as an aid to diagnosis of cutaneous melanoma.

Melanoma Research 2: 163-170 (1992)

31. Chwirot BW, Sypniewska N, Swiatlak J.

Diagnostic potential of fluorescence of formalin-fixed paraffin-embedded malignant melanoma and pigmented skin lesions: quantitative study of fluorescence intensity using fluorescence microscope and digital imaging.

Melanoma Res; 11(6): 569-76 (Dec 2001)

32. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC.

The histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanomas of the skin.

Cancer Res 29: 705-727 (1969)

33. Connemann BJ, Busche H, Kreusch J, Teichert HM, Wolff HH.

Quantitative surface topography as a tool in the differential diagnosis between melanoma and naevus.

Skin Res Technol 1: 180-186 (1995)

34. Cook TH.

Profilometry of skin. A useful tool for the substantiation of cosmetic efficacy.

J Soc Cosmet Chem 31: 339-359 (1980)

35. Corcuff P., de Rigal J., Leveque J.L.
Image analysis of the cutaneous relief.
Bioeng Skin Newslett. 4; 16 (1982)
36. Corcuff P, Lévèque JL
Skin surface replica image analysis of furrows and wrinkles. In: Serup J, Jemec GBH. Non invasive methods and the skin.
CRC Boca raton, S. 89-96 (1995)
37. Dhawan AP.
An expert system for the early detection of malignant melanoma using knowledge-based image analysis.
Anal Quant Cytol Histol 10: 405-416 (1988)
38. Di Carlo A.
Thermography and the possibilities for its applications in clinical and experimental dermatology.
Clin Dermatol 13: 329-336 (1995)
39. el Gammal S, Auer T, Hoffmann K, Matthes U, Altmeyer P.
Möglichkeiten und Grenzen der hochauflösenden (20 und 50 MHz) Sonographie in der Dermatologie.
Akt Dermatol 18: 197-208 (1992)
40. el Gammal S, Aygen S, Hartwig R, Bauermann T, Hoffmann K, Altmeyer P.
NMR-Mikroskopie der menschlichen Haut.
Z Hautkr 67: 114-121 (1992)

41. Evans RD, Kopf AW, Lew RA, Rigel DS, Bart RS, Friedmann RJ, Rivers JK.
Risk factors of the development of malignant melanoma- I. Review of case control studies.
J Dermatol Surg Oncol 14: 393-408 (1988)
42. Feldmann R, Fellenz C, Gschnait F.
Die ABCD Regel in der Dermatoskopie: Analyse von 500 melanozytären Läsionen.
Der Hautarzt. 49(6): 473-76 (1998)
43. Ferrara G, Argenziano G, Soyer HP, D'Argenio P, Carli P, Cerroni L, Chimenti S, De Giorgi V, Delfino M, De Rosa G, El Shabrawi-Caelen L, Ferrari A, Massi D, Mazzocchetti G, Peris K, Piccolo D, Santucci M, Scalvenzi M, Staibano S.
Histopathologic interobserver agreement on the diagnosis of melanocytic skin lesions with equivocal dermoscopic features: a pilot study.
Tumori; 86(6): 445-9 (Nov-Dec 2000)
44. Fluhr J.W., Bettinger J., Gloor M.
Skin Visiometer SV 400 zur Hautrauheitsmessung: EDV-gestützte Transmissions-Profilometrie.
Kosmet. Med. 18 : 42-47 (1996)
45. Fluhr J.W., Gehring W., Gloor M.
Analyse der Hautrauheit bei Personen unterschiedlicher Altersgruppen mit dem Visiometer.
Akt. Dermatol 21: 151-156 (1995)

46. Fischer T.W., Wigger-Alberti W., Elsner P.
Direct and Non-Direct Measurement Techniques for Analysis of Skin Surface Topography.
skin Pharmacol Appl Skin Physiol 12: 1-11 (1999)
47. Freitag M.
Nichtinvasive Laser-Profilometrie auf dem Prinzip der dynamischen Fokussierung: Untersuchungen beim kutanen malignen Melanom und ausgewählten Differentialdiagnos.
Dissertation- Universität Bochum (2002)
48. Freitag M, Hoffmann K, Altmeyer P.
Nicht invasive hochauflösende Sonographie des malignen Melanoms der Haut.
Fortschr Med 114: 251-256 (1996)
49. 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 35: 130-151 (1985)
50. Fritsch P, Pechlaner R.
Differentiation of benign from malignant melanocytic lesions using incident light microscopy.
Ackerman AB (ed) Pathology of Malignant Melanoma. Masson, New York, pp 301-312 (1981)

51. Garbe C.

Sonne und malignes Melanom.
Der Hautarzt 43: 251-257 (1992)

52. Garbe C.

Risikofaktoren für die Entwicklung maligner Melanome und Identifikation von Risikopersonen im deutschsprachigen Raum.
Der Hautarzt. 46: 309-314 (1995)

53. Garbe C.

Primäre Diagnostik, Ausbreitungsdiagnostik und Prognoseschätzung des malignen Melanoms.
Onkologe 2: 441-448 (1996)

54. Garbe C., Büttner P., Ellwanger U., Bröcker E.B., Jung E.G., Orfanos C. E., Rassner G., Wolff H.H.

Das Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in den Jahren 1983-1993. Epidemiologische Entwicklungen und aktuelle therapeutische Versorgung des malignen Melanoms der Haut.
Der Hautarzt. 46: 683-692 (1995)

55. Garbe C., Büttner P., Ellwanger U., Orfanos C.E.

Die Versorgung des primären Malignen Melanoms der Haut im deutschen Sprachraum in den Jahren 1983 bis 1993. Eine Studie des Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.
Der Hautarzt. 46: 762-770 (1995)

56. Grin-Jorgensen CM, Rigel DS, Friedmann RJ.
The worldwide incidence of malignant melanoma.
In Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong S (eds). –cutaneous melanoma. JB Lippincott, Philadelphia: 27-39 (1992)
57. Grove G.L., Grove M.G., Leyden J.J.
Optical profilometry: an objektive method for quantification of facial wrinkles.
J. Am Acad. Dermatol. 2: 631-637 (1989)
58. Guillod J.
Clinical differential diagnosis of pigmented skin changes and contribution of epiluminescence microscopy
Ther Umsch; 56(6): 312-7 (Jun 1999)
59. Haftek M.
The stratum corneum
Ann Dermatol Venereol; 129 (1 Pt 2):117-22 (Jan 2002)
60. Handels H, Ross T, Kreusch J, Wolff HH, Poppl SJ.
Image analysis and pattern recognition for computer supported skin tumor diagnosis.
Medinfo;9 Pt 2:1056-62 (1998)
61. Handels H, Ross T, Kreusch J, Wolff HH, Poppl SJ.
Computer-supported diagnosis of melanoma in profilometry.
Methods Inf. Med;38(1):43-9 (Mar 1999)

62. Harding CR.

The stratum corneum: structure and function in health and disease.

Dermatol Ther; 17Suppl 1:6-15 (2004)

63. Hein R.

Manual Maligne Melanome.

Tumorzentrum München (2000)

64. Hoffmann K, Happe M, Schüller S, Stücker M, Wiesner M, Gottlöber P, Schwarz M, Strahler J, Neubauer H, Jung C, Petereit S, Welzel J, Brautzsch N, Bohmeyer J, Wohlrab J, Freitag M, Altmeyer P.

Stellenwert der 20 MHz-Sonographie des malignen Melanoms und pigmentierter Läsionen in der Routinediagnostik.

Ultraschall Med 20: 104-109 (1999)

65. Jünger M., Steins A., Schlangenhauß B., Rassner G.

Die Mikrozirkulation des kutanen Melanoms.

Der Hautarzt. 50: 848-852 (1999)

66. Kautzky F., Dahm M.W., Drosner M., Köhler L.D., Vogt H.-J., Borreli S.

Direct profilometry of the skin: Its reproducibility and variability.

J. Eur Acad. Dermatol. Venereol. 5: 15-23 (1995)

67. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M.

Diagnostic accuracy of dermatoscopy.

Lancet Oncol 3: 159-165 (2002)

68. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M.

Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminiscence microscopy: Patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi and common nevi.

J Am Acad Dermatol 43: 467-476 (2000)

69. Kreusch J, Rassner G.

Standardisierte auflichtmikroskopische Unterscheidung melanozytischer und nichtmelanozytischer Pigmentmale.

Hautarzt 42: 77-83 (1991a)

70. Kreusch J, Rassner G.

Auflichtmikroskopie pigmentierter Hautveränderungen. Ein Bildatlas.

Thieme, Stuttgart, New York (1991)

71. Krüger S, Garbe C, Büttner P, Stadler R, Gugenmoos-Holzmann I, Orfanos CE.

Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi as risk markers and direct precursors of cutaneous malignant melanoma. Results of a case control study in melanoma patients and nonmelanoma control subjects.

J Am Acad. Dermatol 26: 920-926 (1992)

72. Lee PY, Silverman MK, Rigel DS, Vossaert KA, Kopf AW, Bart RS, Garfinkel L, Levenstein MJ

Level of education and the risk of malignant melanoma.

J Am Acad Dermatol 26: 59-63 (1992)

73. Lunderstädt R, Müller U.

Laserprofilometrie zur quantitativen Analyse der menschlichen
Hautoberfläche.

Technisches messen 59: 448-453 (1992)

74. MacCarthy WH.

The Australian experience in sun protection and screening for melanoma.

J Surg Oncol. 86 (4): 263-45 (2004)

75. Marks R., Pearse A.D.

Surfometry: A method of evaluating the internal structure of the stratum
corneum

Br J. Dermatol. 92: 651-657(1975)

76. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH

Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking
specific surface microscopic features.

Arch Dermatol 132: 1178-1182 (1996)

77. 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. 30: 551-559 (1994)

78. Oliveria SA, Geller AC, Dusza SW, Marghoob AA, Sachs D, Weistock MA, Buckminster M, Hlapern AC.

The fragmingham school nevus study: a pilot study.
Arch. Dermatol 140(5): 545-51 (2004)

79. Oliviero MC.

How to diagnose malignant melanoma.
Nurse Pract;27(2):26-7, 31-5; quiz 36-7 (Feb 2002)

80. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K

In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions.
J Am Acad Dermatol 17: 571-583 (1987)

81. Remy W, Doehnel KA.

Das flexible elektronische Mikroskop (Scopeman). Eine Vereinfachung von Dokumentation und Verlaufskontrollen in der Auflichtmikroskopie dermatologisch relevanter Effloreszenzen.
Dt Derm 39: 65-67 (1991)

82. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, Friedman RJ, Vinokur AF, Heilman ER, Levenstein M.

Dysplastic nevi: markers for increased risk for melanoma.
Cancer 63: 386-391 (1989)

83. Saur R., Schramm U., Steinhoff R., Wolff HH.
Strukturanalyse der Hautoberfläche durch computergeschützte
Laserprofilometrie.
Der Hautarzt. 42: 499-506 (1991)
84. Schwartze G., Fiedler H.
Zur diagnostischen Bedeutung des α -MSH beim malignen Melanom des
Menschen.
Der Hautarzt. 45: 468-470 (1994)
85. Swetter SM, Carroll LA, Johnson DL, Segall GM.
Positron emission tomography is superior to computer tomography for
metastatic detection in melanoma patients.
AnnSurg oncol: 646-653 (2002)
86. Tronnier H.
Ergebnisse der Hautoberflächenanalyse mit SELS
Kosmetische Medizin 19, (Ausgabe 5. Dez. 1998)
87. Tronnier H., Wiebusch M., Heinrich U., Stute R.
Zur Beurteilung der Oberflächenstruktur der Haut (SELS).
Akt. Dermatol. 23: 290-295 (1997)
88. Tronnier H., Heinrich U.
Die Hautoberflächenstrukturanalyse.
TW Dermatologie 21: 54-61(1991)

89. Tronnier M., Garbe C., Bröcker E.B., Stadler R., Steinkraus V., Soyer H.P., Wolff H.H.

Standards der histo-pathologischen Diagnose maligner Melanome. Empfehlungen der Arbeitsgruppe des Zentralsregisters Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.

Der Hautarzt. 48: 720-729 (1997)

90. UICC.

TNM Classification of malignant tumors.

5th ed. (Sobin LH, Wittekind C, eds). John Wiley & Sons New York (1997)

91. Voigt H, Classen R.

Computer vision and digital imaging technology in melanoma detection.

Semin Oncol;29(4):308-27 (Aug 2002)

92. Wenzel J, Rinhardt C, Lanckenau E, Winter C, Wolff HH

Changes in function and morphology of normal human skin: evaluation using optical coherence tomography.

Br J Dermatol; 150 (2): 220-225 (2004)

7. Anhang

Visioscan Messungen in der Melanom-Gruppe

| Name | Oberfläche | Volumen | SEr | SEsc | SEsm | SEw | Rku |
|-------------|-------------------|----------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|
| A1 | 2,42 | 35 | 0,1 | 0,83 | 16,02 | 59,34 | 3,2 |
| A2 | 3,46 | 65 | 4,38 | 1,87 | 18,19 | 43,73 | 3,27 |
| B1 | 2,83 | 110 | 0,59 | 0,42 | 22,15 | 76,91 | 3,2 |
| B2 | 2,84 | 69 | 0,99 | 0,71 | 25,75 | 76,63 | 3,2 |
| B3 | 3,29 | 35 | 2,07 | 0,47 | 23,91 | 45,38 | 3,2 |
| C1 | 2,79 | 48 | 0,37 | 0,85 | 19,71 | 52,28 | 3,21 |
| C2 | 2,63 | 41 | 0,67 | 1,14 | 19,76 | 52,41 | 3,21 |
| C3 | 3,04 | 26 | 0,13 | 0,07 | 17,08 | 38,65 | 3,2 |
| D1 | 2,51 | 32 | 0,16 | 0,14 | 17,29 | 56,12 | 3,2 |
| D2 | 2,49 | 32 | 0,38 | 0,12 | 18,3 | 61,63 | 3,21 |
| D3 | 2,88 | 24 | 0,07 | 0,07 | 19,53 | 45 | 3,2 |
| E1 | 3 | 61 | 3,54 | 1,67 | 37,28 | 65,18 | 3,21 |
| E2 | 3,8 | 45 | 1,17 | 0,47 | 18,82 | 35,84 | 3,2 |
| F1 | 2,8 | 31 | 0,03 | 0,11 | 15,3 | 65,39 | 3,21 |
| F2 | 3,63 | 35 | 0,84 | 0,15 | 23,79 | 43,73 | 3,2 |
| F3 | 3,63 | 35 | 0,84 | 0,15 | 23,79 | 43,73 | 3,2 |
| G1 | 3,61 | 36 | 1,29 | 0,4 | 19,65 | 39,71 | 3,2 |
| G2 | 3,31 | 47 | 2,29 | 1,06 | 22,02 | 48,94 | 3,2 |
| H1 | 10,19 | 102 | 1,66 | 0,87 | 82,55 | 37,94 | 3,09 |
| H2 | 2,81 | 31 | 0,41 | 0,28 | 21,53 | 46,3 | 3,2 |
| I1 | 2,5 | 31 | 0,16 | 0,04 | 18,3 | 61,63 | 3,2 |
| I2 | 2,74 | 37 | 0,44 | 0,41 | 23,3 | 61,63 | 3,21 |
| J1 | 2,95 | 34 | 0,42 | 0,32 | 19,39 | 51,43 | 3,21 |
| J2 | 2,99 | 83 | 7,69 | 1,58 | 22,06 | 60,61 | 3,25 |
| J3 | 3,31 | 107 | 11,94 | 2,52 | 20,36 | 46,92 | 3,33 |

Visioscan Messungen in der Nävuszellnävi-Gruppe

| Name | Oberfläche | Volumen | SEr | SEsc | SEsm | SEw | Rku |
|-------------|-------------------|----------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|
| K1 | 3,41 | 23 | 0,19 | 0,11 | 20,24 | 36,15 | 3,2 |
| K2 | 3,46 | 27 | 0,33 | 0,11 | 31,42 | 49,09 | 3,18 |
| L1 | 3 | 30 | 1,58 | 0,46 | 19,21 | 36,59 | 3,2 |
| L2 | 2,91 | 26 | 0,57 | 0,47 | 19,16 | 41,47 | 3,2 |
| M1 | 3,35 | 43 | 0,55 | 1,21 | 22,54 | 35,78 | 3,2 |
| M2 | 2,75 | 40 | 0,64 | 0,86 | 15,95 | 40,29 | 3,21 |
| N1 | 3,03 | 24 | 1,44 | 0,1 | 20,83 | 43,39 | 3,2 |
| O1 | 2,62 | 25 | 0,18 | 0,06 | 16 | 46,92 | 3,2 |
| O2 | 3,21 | 26 | 0,2 | 0,51 | 20,01 | 34,74 | 3,2 |
| P1 | 3,03 | 34 | 0,36 | 0,22 | 21,52 | 40,75 | 3,2 |
| P2 | 3,89 | 27 | 0,15 | 0,37 | 26,48 | 33,44 | 3,19 |
| Q1 | 3,29 | 26 | 0,26 | 0,05 | 17,38 | 40,52 | 3,2 |
| Q2 | 2,63 | 22 | 0,01 | 0,1 | 15,77 | 38,65 | 3,2 |
| R1 | 3,94 | 41 | 2,83 | 0,5 | 31,94 | 43,39 | 3,19 |
| R2 | 3,31 | 47 | 1,54 | 0,28 | 28,09 | 53,82 | 3,19 |
| S1 | 2,69 | 29 | 0,49 | 0,22 | 14,85 | 42,19 | 3,2 |
| S2 | 2,64 | 30 | 0,63 | 0,18 | 15,12 | 42,95 | 3,2 |
| T1 | 3,38 | 29 | 0,16 | 0,21 | 26,51 | 38,98 | 3,19 |

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

| | |
|---------------|---------------------------|
| Geburtsdatum | 04.09.1976 in |
| Geburtsort | Petrer (Alicante) Spanien |
| Familienstand | verheiratet |
| Nationalität | spanisch |
| Konfession | katholisch |

Schulbildung

| | |
|-------------|--|
| 1982 – 1990 | Grundschule Hermanas Carmelitas, Elda (Alicante) |
| 1990 – 1994 | Colegio Sagrada Familia, Elda (Alicante) |
| 07. 1994 | Allgemeine Hochschulreife |

Hochschulbildung

| | |
|----------------------|---|
| Seit 10. 1994 | Universidad Miguel-Hernandez, Elche (Alicante) |
| 10. 1995 – 03. 1996 | Austauschprogramm Erasmus Ludwig-Maximilians Universität, München |
| 10. 1997 – 020. 1998 | Universität Duisburg-Essen |
| 05. 1998 – 05. 2002 | Technische Universität München |
| 08. 1998 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 04. 2001 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 04. 2001 – 03. 2002 | Praktisches Jahr |
| 04. 2002 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Erteilung der Approbation |

Assistenzärztliche Tätigkeit

| | |
|-----------|---|
| Seit 2003 | Ärztin im Praktikum/Assistenzärztin Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie Klinikum Bogenhausen |
|-----------|---|