

**Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Abteilung Dermatologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken**

**Nichtinvasive Methoden zur Differenzierung
dermaler melanozytärer Läsionen
– Klinische ABCD-Regel, Dermatoskopie, Laser-
Doppler-Fluxmetrie –**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Katrin Jennifer Dierolf
aus
Waiblingen**

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. A. Strölin

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Eichner

für meine Eltern Reni und Bernhard
und meinen Bruder Armin

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1 EINLEITUNG	5
1.1 Melanozytäre Nävi – Epidemiologie, Einteilung und Bedeutung	5
1.2 Das maligne Melanom – Epidemiologie, Einteilung und Bedeutung	6
1.3 Tumorassoziierte Angiogenese	7
1.4 Nichtinvasive Methoden zur Diagnosestellung bei malignen Hauttumoren	9
1.4.1 Anamnese und klinische Beurteilung	9
1.4.2 Dermatoskopie	10
1.4.3 Laser-Doppler-Fluxmetrie	11
1.5 Zielsetzung der Arbeit	12
2 MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 Patientenkollektiv	13
2.2 Messanordnung und Studienverlauf	13
2.3 Klinische Beurteilung der melanozytären Nävi	15
2.4 Dermatoskopische Beurteilung der melanozytären Nävi	16
2.4.1 Korrelation zwischen Dermatoskopie und Histopathologie	16
2.5 Klassifikationssysteme zur dermatoskopischen Diagnosestellung	21
2.5.1 ABCD-Regel der Dermatoskopie	21
2.5.2 7-Point-List	23
2.5.3 Modifizierte ABC-Regel	26
2.5.4 3-Point-Checklist	29

2.6	Laser-Doppler-Fluxmetrie	30
2.6.1	Elektronische Datenverarbeitung	33
2.7	Analyse der LDF-Zeitreihen	33
2.7.1	Fast-Fourier-Transformation (FFT)	33
2.7.2	Wavelet-Analyse	34
2.8	Studiendesign	36
2.9	Statistik	37
3	ERGEBNISSE	39
3.1	Histologische Befunde und Anamnese	39
3.2	Ergebnisse der klinischen und dermatoskopischen Begutachtung	40
3.2.1	Klinische ABCD-Regel	41
3.2.2	ABCD-Regel der Dermatoskopie nach Stolz	42
3.2.3	7-Point-List nach Argenziano	44
3.2.4	Modifizierte ABC-Regel nach Blum	45
3.2.5	3-Point-List nach Soyer	46
3.3	Peritumorale Hauttemperatur	47
3.4	Lineare Analyse der LDF-Zeitreihen	49
3.4.1	LDF-Minimalwerte, Maximalwerte und Mittelwerte bei 2048 Einzeldaten (ED)	49
3.5	Wavelet-Analyse	55
3.5.1	Prozentualer Einfluss der Herzaktion, der Atmung und der Thermo- regulation auf die Gesamtrhythmik der dermalen Perfusion	55
3.5.1.1	Prozentualer Einfluss der Herzaktion auf die Gesamtrhythmik	55
3.5.1.2	Prozentualer Einfluss der Atmung auf die Gesamtrhythmik	57
3.5.1.3	Prozentualer Einfluss der Thermoregulation auf die Gesamtrhythmik	59
3.5.2	Δ VSV-Werte bei unterschiedlichen Längen der LDF-Zeitreihen	62

3.6	Sensitivität und Spezifität	66
3.6.1	Minimal- Maximal- und Mittelwerte	66
3.6.2	Prozentualer Einfluss der Herzaktion auf die Gesamtrhythmik	70
3.6.3	Δ VSV	71
3.6.4	Übersicht der erzielten Sensitivitäten und Spezifitäten	72
4	DISKUSSION	74
4.1	Anamnese	74
4.2	Klinische ABCD-Regel und Regeln der Dermatoskopie	76
4.3	Die Laser-Doppler-Fluxmetrie - Diskussion der Methode	77
4.4	Laser-Doppler-Fluxmetrie und Neoangiogenese	78
4.4.1	LDF-Zeitreihen (lineare Analyse)	79
4.4.2	Wavelet-Analyse	80
4.4.2.1	Einfluss der Herzaktion auf die Gesamtrhythmik	81
4.4.2.2	Einfluss der Atmung auf die Gesamtrhythmik	82
4.4.2.3	Einfluss der Thermoregulation auf die Gesamtrhythmik	83
4.4.2.4	Δ VSV	84
4.4.3	Sensitivität/Spezifität	85
4.5	Schlussfolgerung	86
5	ZUSAMMENFASSUNG	89
6	LITERATUR	92
7	DANKSAGUNG	101
8	LEBENS LAUF	103

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALM	Akrolentiginöses Melanom
AU	Arbitrarische Einheit (entspricht PU)
BMI	Body-Mass-Index
Δ VSV	Vasomotions-Skalierungs-Varianz-Kontrast
DPW	Dermatoskopie-Punktwert
ED	Einzeldaten
Hz	Hertz
IR	Definitionsbereich (25%-Quartil und 75%-Quartil)
KI	Konfidenzintervall
LDF	Laser Doppler Flux
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
n	Anzahl der Patienten
nm	Nanometer
NM	Primär noduläres Melanom
p	Signifikanzbereich (Irrtumswahrscheinlichkeit)
PC	Personalcomputer
PU	Perimed Units (entspricht AU)
SD	Standardabweichung
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
Tab.	Tabelle
V	Vasomotionsfeld
VSV	Vasomotions-Skalierungs-Varianz

1 Einleitung

Immer häufiger werden Ärzte, und damit sind nicht explizit Dermatologen gemeint, mit der Problematik dermalen Veränderungen konfrontiert. Das Gebiet der Hauttumoren nimmt im Verlauf der letzten Jahrzehnte immer größeren und bedeutenderen Raum in der Medizin ein. Dies betrifft vor allem die primäre, sekundäre aber auch tertiäre Prävention und macht deutlich, wie wichtig es ist, diagnostische Maßnahmen zur Früherkennung von tumorösen dermalen Veränderungen zu evaluieren. Die Inzidenz des malignen Melanoms nahm in der hellhäutigen Bevölkerung über die letzten Jahrzehnte kontinuierlich zu [2,9,26,27,45,48]. Deshalb ist die Früherkennung von malignen dermalen Veränderungen und deren Vorstufen von enormer Bedeutung.

1.1 Melanozytäre Nävi – Epidemiologie, Einteilung und Bedeutung

Eine Einteilung der Nävi wird je nach Herkunft und Lage getroffen. Melanozytäre Tumoren bestehen aus Nävuszellen, epidermalen Melanozyten oder dermalen Melanozyten. Je nach Lokalisation im Hautniveau lassen sich Junctionsnävi, Nävi vom Compound Typ und dermale Nävi unterscheiden [21]. Ein aberrantes Wachstum und Entwicklung einer Dysplasie innerhalb einer solchen dermalen Läsion sind möglich. Diese Eigenschaften melanozytärer Nävi gelten als potentiell prä-maligne Merkmale [21,25,52]. Den benignen Nävi lassen sich die zellreichen und kombinierten blauen Nävi, die kongenitalen Nävi sowie die dysplastischen Nävi zuordnen. Von den genannten hat insbesondere der dysplastische Nävus in der Diskussion im Hinblick auf die Melanom-entstehung große Bedeutung. Dysplastische Nävi sind erworbene melanozytäre Nävi, die sich meist in der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter insbesondere am Rumpf und oft zahlreich entwickeln [21,83]. In der Regel unterscheiden sie sich sowohl klinisch als auch histologisch von Nävi ohne

Dysplasie und werden als mögliche Melanomvorläufer diskutiert [65]. Trotz weltweiter Forschungsarbeiten gibt es noch keinen Konsens in der Diskussion darüber, ob es sich beim dysplastischen Nävus um eine eigene Entität, eine Vorläuferläsion maligner Melanome oder um eine Verlegenheitsdiagnose handelt [65].

1.2 Das maligne Melanom – Epidemiologie, Einteilung und Bedeutung

Wie bereits erwähnt, hat die Häufigkeit maligner Melanome in den letzten Jahren weltweit zugenommen. Die Inzidenz in Deutschland stieg seit dem Beginn der 70er bis in die 90er Jahre von drei Fällen auf zehn bis zwölf Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr [24]. Maligne Melanome treten bevorzugt bei Menschen in den mittleren Lebensjahren auf. Vor der Pubertät sind sie sehr selten [80]. Sie können an jeder Hautstelle, an den Schleimhäuten (Mund, Genitale) und als Aderhautmelanome auftreten [40,80]. Maligne Melanome gehören zu den bösartigsten Malignomen der Haut oder Schleimhaut. Für die individuelle Prognose und Einschätzung der Metastasierungsrate ist die Tumordicke nach Breslow von großer Bedeutung. Bei einer Tumordicke kleiner als 0,75 mm ist das Metastasierungsrisiko gering, bei einer Tumordicke größer als 3,0 mm besteht allerdings ein hohes Metastasierungsrisiko [17,47]. Daher ist es wichtig, maligne dermale Veränderungen frühzeitig zu erkennen um rechtzeitig therapeutisch eingreifen zu können. Das biologisch maligne Verhalten liegt dabei nicht so sehr in einer örtlichen Aggressivität des Primärtumors, als vielmehr in seiner ausgeprägt starken und oft recht frühzeitigen Neigung zu lymphogener und/oder hämatogener Metastasenbildung mit möglichem letalem Ausgang [66,80].

Tucker et al. konnten zeigen, dass bereits ein klinisch atypischer Nävuszell-nävus das Melanomrisiko um das 2fache erhöht. Ein 12fach erhöhtes Risiko wurde bei Individuen mit 10 oder mehr atypischen Nävi festgestellt [78]. Die Gesamtzahl klinisch unauffälliger Nävi gilt Studien zufolge ebenfalls als Risikofaktor für die Entstehung eines Melanoms [25,28]. Seit einiger Zeit ist

jedoch bekannt, dass 2/3 der malignen Melanome de novo, d. h. auch ohne eine Vorläuferläsion, entstehen [1].

Maligne Melanome sind zumeist tief braune bis bläulich-schwärzliche, oft in ihrer Farbintensität unterschiedlich ausgeprägte Tumore. Das typische maligne Melanom existiert jedoch nicht, da Größe, Gestalt, Tiefenausdehnung, Farbe, sekundäre Veränderungen (Blutung, Nässen, Verkrustung, Erosion, Ulzeration oder verruziforme Entwicklung) sowie regressive Veränderungen eine außerordentliche morphologische Vielfalt bedingen. Folgende Melanomtypen werden unterschieden [18]:

- *Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)*
- *Primär noduläres Melanom (NM)*
- *Lentigo-maligna-Melanom (LMM)*
- *Akrolentiginöses Melanom (ALM)*

1.3 Tumorassoziierte Angiogenese

Die meisten Tumoren entstehen durch Teilung aus einer Mutterzelle, bei der aufgrund von Mutationen Protoonkogene, oft auch Entwicklungskontrollgene inadäquat aktiviert und Tumorsuppressorgene sowie Differenzierungsgene inaktiviert werden, die auch das Entwicklungs- und Regenerationswachstum dirigieren. Jeder Tumor beginnt zunächst als umschriebene Läsion. Bei der weiteren Tumorprogression verlieren einzelne Tumorzellen – und damit auch ihre Nachkommen – Differenzierungsmerkmale, so dass die Kommunikation zwischen ihnen abbricht und für sie kein Grund mehr besteht, weiterhin im Zellverband zu verbleiben. Störungen der Proliferation und Differenzierung bestimmen das Wachstum und das Aussehen eines Tumors. Die Morphologie eines Tumors lässt daher Rückschlüsse auf seine Herkunft und sein biologisches Verhalten zu [62].

Im Rahmen der Tumorprogression sind Veränderungen und Abnormitäten der Gefäßentwicklung erkennbar [61].

Die pathologische Angiogenese zeichnet sich durch eine quantitativ fehlgesteuerte Gefäßbildung (verstärkte oder verringerte Angiogenese) sowie durch funktionell inadäquate Gefäße aus. Dabei liegt ein Ungleichgewicht von stimulatorischen und inhibitorischen Faktoren zugrunde [59,75]. Bei der Tumorangiogenese entstehen wirre, nicht ausreichend ausgereifte Gefäßnetzwerke, denen eine heterogene Durchblutung des Tumorgewebes folgt. Die pathologische Angiogenese ist grundsätzlich durch ähnliche molekulare Mechanismen gesteuert wie die physiologische Angiogenese [36].

Nach Ribatti et al. [61] ist die Anzahl der Mikrogefäße bei Melanomen signifikant höher gegenüber benigner Nävi. Bei einer atypischen Veränderung der Gefäßarchitektur innerhalb einer melanozytären Läsion zeigte sich eine statistisch signifikante Zunahme der Anzahl der Mikrogefäße gegenüber Nävi ohne Strukturveränderungen. Auch die Entwicklung eines frühen Melanoms ist von einer hohen Anzahl an Mikrogefäßen begleitet. Ribatti et al. konnten einen statistisch signifikanten Anstieg der Gefäßanzahl von Nävi ohne atypischer Veränderung zu atypischen Nävi zeigen. Dieser Trend der Zunahme der Gefäßanzahl ließ sich ebenfalls im Progressionsverlauf zum frühen Melanom darstellen. Jedoch waren hier keine signifikanten Unterschiede gegenüber atypischen Nävi vorhanden. Metastasierende Melanome zeigten im Vergleich zu frühen Melanomen wiederum eine signifikant höhere Anzahl der Mikrogefäße [61].

An der Universitätshautklinik Tübingen wurde an 61 Patienten mit melanozytären Hautveränderungen bereits eine Studie durchgeführt. Mittels Laser-Doppler-Flux (LDF) wurde der Blutfluss der dermalen Läsionen erfasst. Die Messung erfolgte in der Mitte und am Rand des Tumors sowie an kontralateraler klinisch gesunder Haut. Bei benignen melanozytären Nävi als auch beim malignen Melanom war zu erkennen, dass die Durchblutung vom Zentrum über den Rand zur gesunden Haut abnimmt. Im Zentrum bei malignen Melanomen lag im Vergleich zum Zentrum der benignen melanozytären Nävi eine deutliche Mehrdurchblutung vor [32].

Auch Jünger et al. konnten in ihrer Studie zur Mikrozirkulation des kutanen Melanoms zeigen, dass sich bei allen histologisch gesicherten Melanomen morphologische Veränderungen der Kapillaren finden [39]. Im Zentrum des Tumors lag eine inhomogene Gefäßanordnung mit korkenzieherartigen Veränderungen der Kapillaren vor. Des Weiteren waren glomerulumartige Formationen sowie eine randständige Hypervaskularisation mit auf den Tumor zuwachsenden Kapillaren zu beobachten. Die melanomassoziierten Kapillaren waren dilatiert und wiesen zudem ausgeprägte Kaliberschwankungen auf. Bei histologisch nachgewiesenen melanozytären Nävi zeigten sich diese morphologischen Veränderungen in geringerer Ausprägung. Im Vergleich zum Melanom war hier die Kapillaranordnung eher homogen. Eine randständige Hypervaskularisation mit auf den Tumor zuwachsenden Gefäßen sowie größere Kaliberschwankungen fehlten vollständig [39].

1.4 Nichtinvasive Methoden zur Diagnosestellung bei malignen Hauttumoren

1.4.1 Anamnese und klinische Beurteilung

Zu Beginn jeder Diagnostik sollte eine ausführliche und genaueste Anamnese erhoben werden. Diese sollte insbesondere die Fragen nach einer bisheriger UV-Exposition vor allem in der Kindheit, einer familiären Prädisposition, eigene Vorbelastung durch benigne sowie frühere maligne dermale Hautveränderungen, Gefäßerkrankungen, Alter, Geschlecht, Gewicht, Blutdruck und Begleiterkrankungen [8,28,34,52,65,66] unbedingt beinhalten. Aufgrund dieser Faktoren kann ein eventuell bestehendes Risikoprofil erstellt werden.

Von sehr großer Bedeutung für die Diagnostik ist die Beurteilung dermalen melanozytärer Hautläsionen mit Hilfe der Klinischen ABCD-Regel [63], die eine durch Studien belegte große Übereinstimmung zur Histologie bezüglich der ersten Einschätzung über Benignität und Malignität ermöglicht [13,65]. Die

Diagnose eines malignen Melanoms kann durch einen erfahrenen Dermatologen in bis zu 80% der Fälle bereits klinisch gestellt werden [63].

1.4.2 Dermatoskopie

Die Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie, Epilumineszenzmikroskopie, Dermatoskopie) ist eine nichtinvasive Untersuchungsmethode in der Dermatologie. Mit dieser können pigmentierte und nichtpigmentierte Hauttumoren im Vergleich zur Klinik mit deutlich höherer Sensitivität und Spezifität diagnostiziert werden [3,4,11,35,41,44,70,74,77,82]. Dabei ist das Wissen über die Korrelation zwischen der Dermatoskopie und der Histopathologie ein wesentlicher Bestandteil und Voraussetzung dafür um die Dermatoskopie im klinischen Alltag einsetzen zu können [7,72,73,84]. Die Korrelation dermatoskopischer und histopathologischer Befunde ist von großer Bedeutung für die Weiterentwicklung der Beurteilungskriterien für die Dermatoskopie. Des Weiteren kann die Dermatoskopie in histopathologisch unklaren Fällen wichtige Hinweise auf die Interpretation der histomorphologischen Befunde geben.

Auf dem Gebiet der Dermatoskopie kommen verschiedene Klassifikationen und Algorithmen für die Diagnosestellung zum Einsatz. In dieser Arbeit wurden 25 Hauttumoren mit Hilfe folgender Bewertungssysteme klassifiziert, auf die im Kapitel Material und Methoden näher eingegangen wird:

- ABCD-Regel nach Stolz [77]
- 7-Point-List nach Argenziano [3]
- Modifizierte ABC-Regel nach Blum [12]
- 3-Point-Checklist nach Soyer [71]

Seit einiger Zeit steht auch die Computerdermatoskopie im Rahmen der Diagnostik zur Verfügung. Mit Hilfe einer auf das Dermatoskop aufgesetzten Videokamera und digitaler Bildanalyse ist es möglich, die dermatoskopischen Bilder direkt auf dem Monitor zu beurteilen und abzuspeichern. Dieses Ver-

fahren ermöglicht eine kontinuierliche Verlaufskontrolle über Jahre hinweg und hilft dabei, Veränderungen präzise zu beurteilen. Folglich kann rechtzeitig, d. h. nicht zu früh aber auch nicht zu spät, therapeutisch eingegriffen werden [11].

1.4.3 Laser-Doppler-Fluxmetrie

Aufgrund der oben genannten tumorassoziierten Neovaskularisation und der veränderten Gefäßarchitektur gewinnt die Erfassung und der Nachweis dieser Veränderungen im Rahmen der Diagnostik immer mehr an Bedeutung [32]. Die Mikrozirkulation von Hauttumoren kann mittels der Laser-Doppler-Fluxmetrie (LDF) visualisiert und der Blutfluss gemessen sowie quantifiziert werden [14,15,43].

Die Laser-Doppler-Fluxmetrie wurde erstmalig von Riva et al. 1972 benutzt, um den Fluss in kleinen Gefäßen aufzuzeichnen [64]. Stern berichtete 1975 erstmals über eine Frequenzverbreiterung von aus der Haut reflektiertem monochromatischem Licht [76].

Laser-Doppler-Flux-Messungen finden ihre Anwendung in unterschiedlichen medizinischen Bereichen, wie zum Beispiel im Rahmen der Diagnostik einer Mikroangiopathie, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [37,38,51] oder einer chronischen Veneninsuffizienz [19]. Ein weiterer Anwendungsbereich stellt die Untersuchung der Blutperfusion bei melanozytären Hautläsionen dar [32].

Mit Hilfe der Laser-Doppler-Fluxmetrie steht uns im Rahmen der Früherkennung zusätzlich zu den bisher bestehenden klinischen Untersuchungsmethoden ein weiteres nichtinvasives und schmerzloses Verfahren zur Diagnosefindung bei dermalen melanozytären Veränderungen zur Verfügung.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es verschiedene nichtinvasive Methoden zur Diagnostik benigner und maligner dermaler melanozytärer Läsionen anzuwenden und gegenüberzustellen. Mittels der Laser-Doppler-Fluxmetrie und neuester linearer und nichtlinearer Analysestrategien aus der Chaostheorieforschung sollen veränderte Regulationsmechanismen der kutanen Mikrozirkulation bei Patienten mit dermalen melanozytären Läsionen ermittelt, quantifiziert und ausgewertet werden. Ziel ist es, Unterschiede in der Perfusion und der Gesamtrhythmik des Blutflusses aufzuzeigen, abhängig davon, ob es sich bei der Läsion um einen Nävus ohne Dysplasie, einen Nävus mit Dysplasie oder ein malignes Melanom handelt. Es soll untersucht werden, ob die Laser-Doppler-Fluxmetrie (LDF) und ihre lineare und nicht-lineare Analyse (Wavelet-Analyse) es möglich macht, eine genauere Differenzierung melanozytärer Hautläsionen treffen zu können. Ein weiteres Ziel ist es, die Sensitivität und Spezifität aller hier untersuchten Methoden der nichtinvasiven Diagnostik (Klinische ABCD-Regel, Regeln der Dermatoskopie, Laser-Doppler-Fluxmetrie) zu ermitteln.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Juli 2003 bis März 2004 wurden an der Universitätshautklinik Tübingen insgesamt 50 Patienten untersucht, die eine melanozytäre Hautläsion aufwiesen. Durch einen Facharzt der Dermatologie wurde die Indikation zur operativen Exzision gestellt.

Unter den 50 Patienten waren 30 Frauen und 20 Männer im Alter von 4 bis 84 Jahren. Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte anamnestisch. In einem Anamnesebogen wurden die Daten und Angaben jedes einzelnen Patienten festgehalten. Dieser Fragebogen enthielt folgende Angaben: frühere Malignome, Hauterkrankungen, Gefäßerkrankungen, Kreislaufdysregulationen, Begleiterkrankungen, Rauchgewohnheiten, Alkoholkonsum, sportliche Aktivität sowie die Medikamenten- und Familienanamnese. Des Weiteren erfolgte die Dokumentation von Name, Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht (Body-Mass-Index), Blutdruck, peritumorale Hauttemperatur, Lokalisation und Größe der Läsion.

2.2 Messanordnung und Studienverlauf

Mittels Auflichtmikroskopie wurden Farbaufnahmen der Hautläsionen unterschiedlicher Dignität und Größe zur späteren Auswertung gemacht und digital gespeichert (FotoFinder dermatoscope (TeachScreen Software GmbH, Bad Birnbach, Deutschland)). Nach Erhebung der Anamnese wurden die Probanden aufgefordert, sich in bequemer Position auf die Untersuchungsfläche zu legen. Nach Einnahme der entsprechenden Position wurde zunächst die peritumorale Hauttemperatur (1 bis 1,5 cm peritumoral) gemessen und anschließend die Läsion und deren Lokalisation mittels einer Polaroidaufnahme dokumentiert. Im

Anschluss daran wurden die Sonden des Laser-Doppler-Flux Gerätes mit doppelseitig klebenden Ringen in der Mitte und am Rand der Hautläsion sowie an einem entsprechenden kontralateralen gesunden Hautareal angebracht. Die korrekte Lage der Sonden wurde mittels Fotoaufnahmen dokumentiert.

Nach Aufforderung an den Probanden möglichst ruhig zu liegen, nicht zu sprechen und gleichmäßig zu atmen, erfolgte die Messung unter standardisierten Bedingungen (Raumtemperatur bei 23°C, ruhige Lagerung, stabile Luftfeuchtigkeit, gleich bleibende Umgebungsbedingungen). Über einen Zeitraum von 10 Minuten wurden simultan Messwerte aus den drei Arealen erhoben und gespeichert. Bei Nävi, die zu klein waren, um beide Sonden (Mitte, Rand) gleichzeitig zu positionieren, erfolgten zwei Messungen in Folge. Die Messung im gesunden Referenzareal erfolgte jeweils zeitgleich. Abschließend wurde eine Blutdruckmessung durchgeführt.

Nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis wurden die Hautläsionen in örtlicher Betäubung exzidiert und die Diagnose histologisch gestellt. Die Einstufung der Läsionen mittels Klinischer ABCD-Regel sowie die Beurteilung der dermatoskopischen Aufnahmen erfolgten retrospektiv durch einen Facharzt der Hautklinik Tübingen, der über das histologische Ergebnis nicht in Kenntnis gesetzt war.

2.3 Klinische Beurteilung der melanozytären Nävi

Die Klinische ABCD-Regel, die ursprünglich von Friedmann et al. eingeführt wurde, setzt sich aus den Kriterien Asymmetrie, Begrenzung, Farbe und dem Durchmesser zusammen (Tabelle 1) [63,65].

Kriterium

Asymmetrie (A)	von Form und/oder Farbe in einer, keiner oder 2 Achsen
Begrenzung (B)	regelmäßig oder unregelmäßig
Color (C)	mehrere Farben: weiß, rot, hell-, dunkelbraun, blaugrau, schwarz
Durchmesser (D)	größer oder kleiner 6 mm

Tabelle 1: Klinische ABCD-Regel

Im Rahmen der ABCDE-Regel wird ein zusätzliches Kriterium „E“ wie Erhabenheit begutachtet. Gehen alle fünf Kriterien in die Bewertung mit ein, liegt ab drei positiven Befunden ein Malignomverdacht vor. Wird die Erhabenheit nicht berücksichtigt reichen bereits zwei positive Befunde für einen Verdacht aus.

Bei der Klinischen ABCD-Regel nach Friedmann werden insgesamt ein bis vier Punkte verteilt. Das Kriterium der Erhabenheit wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt. Die Anwendung dieser Regel ist anhand eines Beispiels dargestellt (Abb. 1).



Abb. 1: malignes Melanom

Asymmetrie	vorhanden
Begrenzung	irregulär
Color	vielfarbig
Durchmesser	> 6mm

→ Alle vier Kriterien sind erfüllt

2.4 Dermatoskopische Beurteilung der melanozytären Nävi

2.4.1 Korrelation zwischen Dermatoskopie und Histopathologie

Die Technik der Dermatoskopie erlaubt eine bessere Visualisierung der Hautoberfläche und der in ihr gelegenen Strukturen. Die mit dem bloßen Auge nicht sichtbaren morphologischen Strukturen sind durch das Dermatoskop darstellbar und sind eine verbessernde und wichtige Unterstützung bei der Dignitätsbeurteilung von Hauttumoren. Hierzu gehören z.B. das typische (Abb. 2) und das atypische Pigmentnetz (Abb. 3), Dots und Globuli (Abb. 4), Regressionszeichen (Abb. 5), Streifen (Abb. 6), blau-weiße Schleier (Abb. 7), Pigmentierungen (Abb. 8) und verschiedene Gefäßstrukturen (Abb. 9) [10].

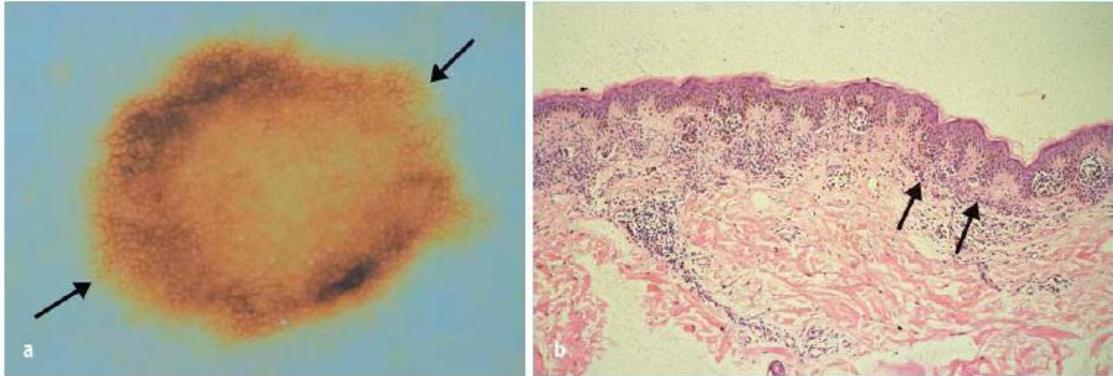


Abb. 2: **a:**Typisches Pigmentnetz in einem melanozytären Nävus. Es findet sich ein feines, regelmäßiges Netz mittelbrauner Linien (Pfeile) vor einem hellbraunen Hintergrund.

b:Das typische Pigmentnetz entspricht histologisch regelmäßig verlängerten und vermehrt pigmentierten Reteleisten (Pfeile).

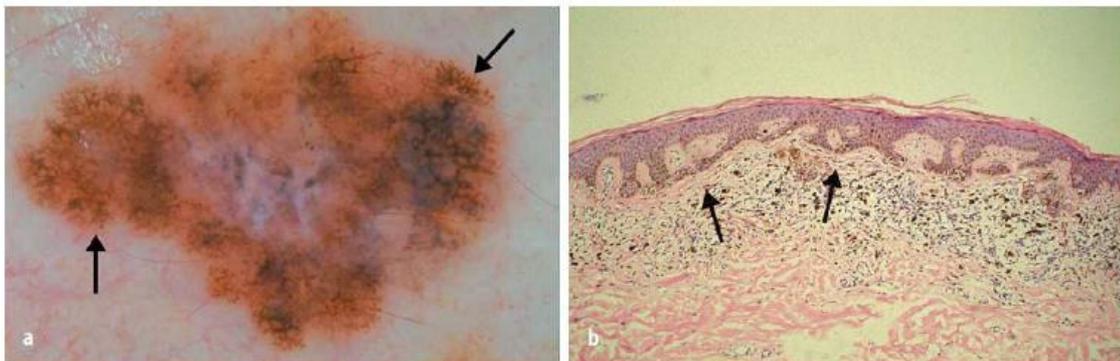


Abb. 3: **a:**Superfiziell spreitendes Melanom (SSM) mit Anteilen eines atypischen Pigmentnetzes. Es zeigt sich als Netz mit unregelmäßigen Maschen, das Teil der asymmetrischen Gesamtarchitektur des Tumors ist und am Rand abrupt endet (Pfeile).

b:Das atypische Pigmentnetz entspricht histopathologisch unregelmäßig verbreiterten und verlängerten Reteleisten mit unterschiedlichen Abständen (Pfeile).

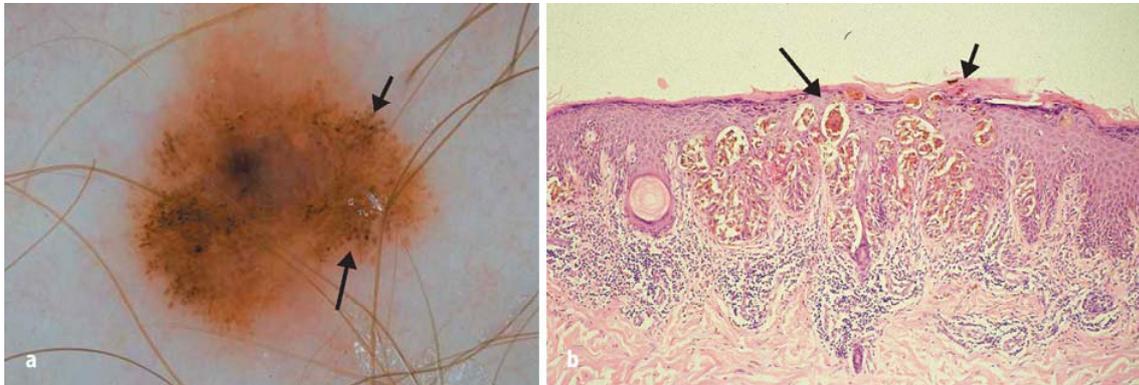


Abb. 4: **a:**Schwarze Punkte (=Dots) (kurzer Pfeil) und braune Globuli (langer Pfeil) verschiedener Größe und in unregelmäßiger, asymmetrischer Anordnung bei einem Melanom (SSM).

b:Irreguläre Nester stark pigmentierter Melanozyten, die an der Junctionszone liegen (Globuli) (langer Pfeil), von dieser aufwärts steigen und bis ins Stratum corneum ausgeschleust werden (schwarze Punkte) (kurzer Pfeil).

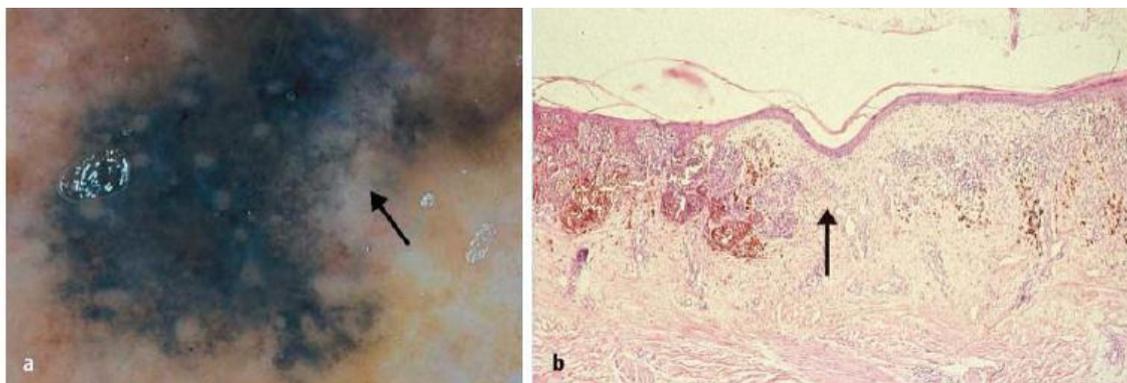


Abb. 5: **a:**Superfiziell spreitendes Melanom (SSM) mit ausgeprägten weißen Arealen als Zeichen der Regression (Pfeil), links davon blaue Areale.

b:Histopathologisch stellen sich die weißen Areale als Fibrose der oberen Dermis dar (Pfeil). Pigmentierte Melanozytennester oder Melanomzellen fehlen in der Regressionszone.

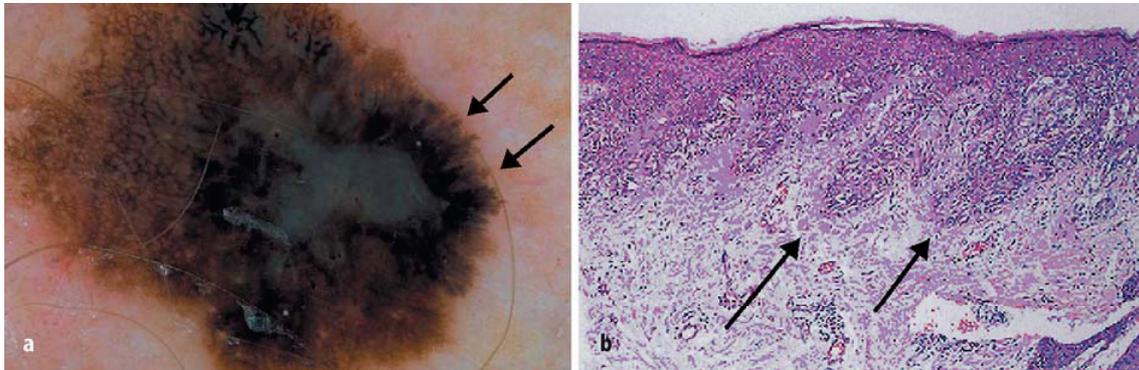


Abb. 6: **a:** Superfiziell spreitendes Melanom (SSM) mit am Rand gelegenen, radiär angeordneten Streifen (Pfeile).
b: Histopathologisch zeigen sich lang ausgezogene Reteleisten mit Nestern und einzelnen atypischen Melanozyten, teilweise horizontal konfluierend (Pfeile).

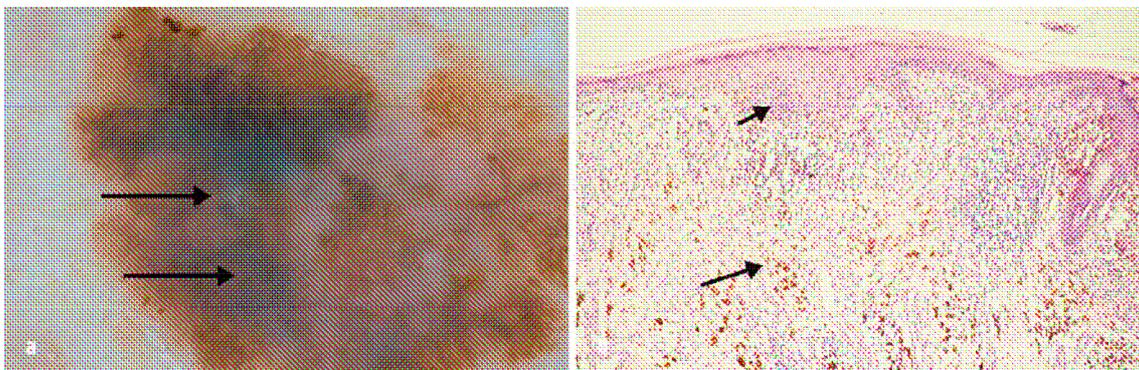


Abb. 7: **a:** Blau-weiße Schleier in einem superfiziell spreitenden Melanom (SSM) (Pfeile).
b: Das histopathologische Korrelat der blau-weißen Schleier ist eine Akanthose der Epidermis (kleiner Pfeil) mit kompakter Orthokeratose und Hypergranulose über konfluierenden Nestern pigmentierter Melanozyten und Melanophagen (großer Pfeil).

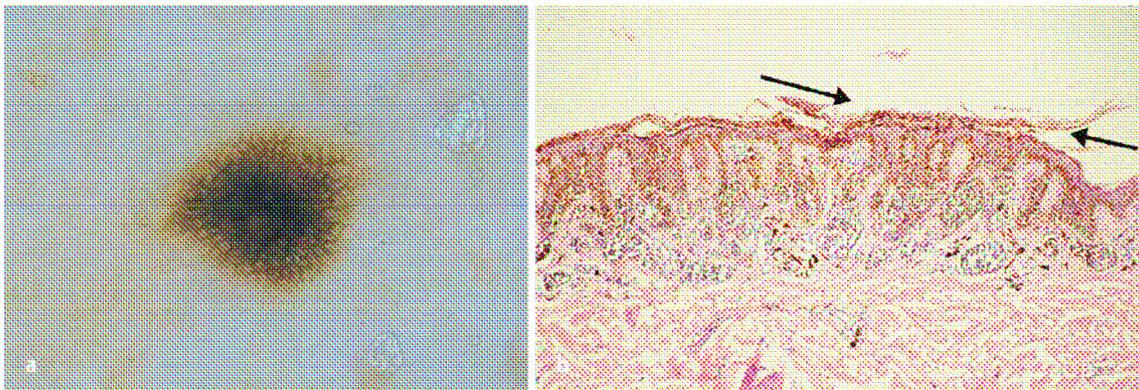


Abb. 8: **a:**Nävus mit zentral gelegener homogener Pigmentierung.
b:Histopathologisch findet sich im Bereich des Nävus eine deutliche Pigmentierung der gesamten Epidermis einschließlich der Hornschicht (pigmentierte Parakeratose, Pfeil).

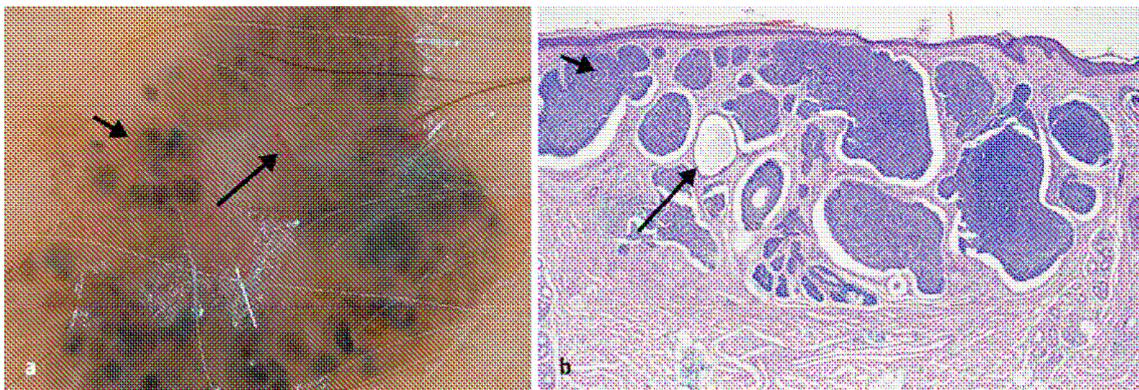


Abb. 9: **a:**Irregulär angeordnetes, unterschiedlich großes Gefäß in einem Basalzellkarzinom (großer Pfeil rechts) sowie einem blattartigen Areal (kleiner Pfeil links).
b:Histopathologisch ektatisches Tumorgefäß des Basalzellkarzinoms (langer Pfeil). Die blattartigen Pigmentierungen entsprechen den soliden Nestern basaloider Zellen (kurzer Pfeil).

Die Dermatoskopie kommt auch bei vielen anderen Hautveränderungen zur Dignitätsbeurteilung zum Einsatz, so z. B. bei seborrhoischen Keratosen, Hämangiomen, Angiokeratomen und Dermatofibromen [10].

2.5 Klassifikationssysteme zur dermatoskopischen Diagnosestellung

Auf dem Gebiet der Dermatoskopie stehen mehrere Bewertungssysteme zur Verfügung. In dieser Studie wurden die ABCD-Regel der Dermatoskopie nach Stolz, die 7-Point-List nach Argenziano, die Modifizierte ABC-Regel nach Blum sowie die 3-Point-List nach Soyer berücksichtigt und angewendet. Diese basieren jeweils auf einem Punkte-System und werden im Folgenden näher erläutert.

2.5.1 ABCD-Regel der Dermatoskopie

Stolz und Mitarbeiter entwickelten überwiegend auf der Grundlage der Musteranalyse [56,67] mittels einer multivariaten Berechnung von 31 semi-quantitativ erfassten dermatoskopischen Kriterien bei 194 benignen und malignen melanozytären Hautläsionen die ABCD-Regel der Dermatoskopie [53,77]. Die Aufnahmen erfolgten mit einer 10fachen Vergrößerung und mit einer anschließenden Bewertung mittels Diaprojektion.

Bei der Bestimmung der **Asymmetrie (A)** wird die Hautveränderung mit Hilfe von zwei senkrecht aufeinander stehenden Achsen bewertet. Hierbei spielen neben der Kontur auch Strukturelemente und Farben innerhalb der Läsion eine Rolle. Die Punkteverteilung ist von null (keine Asymmetrie) bis zwei (Asymmetrie in zwei Achsen) möglich.

Zur Bestimmung der **Begrenzung (B)** wird die Hautveränderung in acht gleich große Segmente eingeteilt. Jedes Segment wird auf einen abrupten Abbruch des Pigmentnetzes analysiert. Somit können zwischen null (kein Abbruch in einem Segment) und acht Punkte (Abbruch in allen Segmenten) vergeben werden.

Für die Bestimmung des **Color (C)**-Punktwertes werden sechs verschiedene Farbtöne unterschieden: weiß, rot, hell- bzw. dunkelbraun, blaugrau und schwarz. Entsprechend der gefundenen Anzahl von Farben werden zwischen einem und sechs Punkte vergeben.

Aus fünf Komponenten können sich die **Differentialstrukturen (D)** von melanozytären Läsionen zusammensetzen: Netzwerk, strukturlose Areale (mehr als 10% der Gesamtfläche), Streifen (ab drei), Schollen (ab zwei) und Punkte (ab drei).

Für die vier Merkmale wurde ein semiquantitatives Beurteilungsschema mit unterschiedlicher Gewichtung der einzelnen Kriterien entwickelt (Tabelle 2), mit dem ein **Dermatoskopie-Punktwert (DPW)** zur Dignitätsbeurteilung von melanozytären Läsionen bestimmt werden kann:

$$\text{DPW} = A \times 1,3 + B \times 0,1 + C \times 0,5 + D \times 0,5$$

Kriterium	mögliche Punkte	Gewichtung	Minimum	Maximum
Asymmetrie (A)	0-2	1,3	0	2,6
Begrenzungsabbruch (B)	0-8	0,1	0	0,8
Colorit-Vielfalt (C)	1-6	0,5	0,5	3,0
Differentialstrukturen (D)	1-5	0,5	0,5	2,5
Dermatoskopie-Punktwert			1,0	8,9

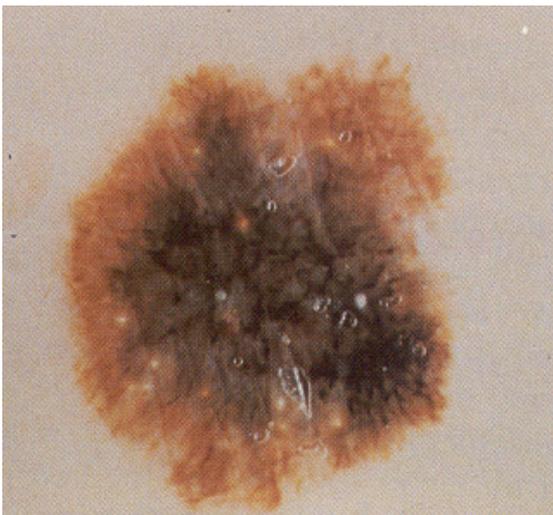
Tabelle 2: Übersicht der vier Kriterien der ABCD-Regel, deren möglichen Punkte, deren Gewichtung, Minimum und Maximum sowie dem Dermatoskopie-Punktwert (DPW) [53,77].

Stolz und Mitarbeiter klassifizierten die untersuchten Läsionen und ermittelten folgende Werte und Dignitätseinteilung:

Dermatoskopie-Punktwert (DPW)	Dignitätseinteilung
1,0 - 4,75	Unverdächtige Hautveränderung
4,8 - 5,45	Suspekte Hautveränderung
> 5,45	Melanom sehr wahrscheinlich

Tabelle 3: Dignitätseinteilung aufgrund des erzielten Punktwerts

Die Anwendung dieser Regel ist anhand eines Beispiels dargestellt (Abb. 10) [53].



Asymmetrie	= 1
Begrenzungsabbruch	= 5
Colorit-Vielfalt (hell- und dunkelbraun)	= 4
Differentialstrukturen	= 4
Punkte gesamt (DPW)	= 5,8

Abb. 10: superfiziell spreitendes Melanom

2.5.2 7-Point-List

Analog zu Stolz und Mitarbeitern entwickelten Argenziano et al. ein Verfahren, um mit Hilfe der Dermatoskopie (10fache vergrößerte Aufnahme mit anschließender Bewertung mittels Diaprojektion) eine Klassifikation von melano-

zytären Hautläsionen in ihrer Dignität zu erreichen [3]. Im Unterschied zu Stolz et al. basiert die 7-Point-List auf einer vereinfachten Musteranalyse von 342 melanozytären Läsionen (225 atypische und unauffällige melanozytäre Nävi sowie 117 malignen Melanomen). Nach statistischen Verfahren (im ersten Modell mit einer univariaten Analyse und der Gewichtung mittels Odds Ratio, im zweiten Modell mit einer multivariaten Analyse und der Gewichtung mittels Odds Ratio) kristallisierten sich drei Haupt- und vier Nebenkriterien mit unterschiedlicher Gewichtung heraus (Tabelle 4).

Mit dem Begriff des „atypischen Pigmentnetzes“ sind alle Muster des Pigmentnetzes gemeint, die von einer Regelmäßigkeit abweichen.

Das Merkmal der „grau-blauen Areale“ beinhaltet unregelmäßige, konfluierende, grau- bis weißlich-blaue diffuse Pigmentierung.

Mit dem Begriff der „atypischen Gefäßmuster“ sind unregelmäßige, unterschiedlich lumige bis teilweise lakunenartige Gefäße in einer melanozytären Läsion gemeint, die ein Kriterium der Malignität darstellen.

Der Begriff „radiäre Streifen“ schließt die Pseudopodien ein, da beide als morphologisch identisch angesehen werden.

Kriterium	Punktwert
<i>Hauptkriterien</i>	
Atypisches Pigmentnetz	2
Grau-blaue Areale	2
Atypische Gefäßmuster	2
<i>Nebenkriterien</i>	
Radiäre Streifen	1
Unregelmäßige diffuse Pigmentierung	1
Irreguläre Dots und Globuli	1
Regressionsmuster	1

Tabelle 4: Merkmale der 7-Point-List [3].

Unregelmäßig diffuse Pigmentierung wird von der homogenen Pigmentierung unterschieden und als Kriterium der Malignität gewertet.

Punkte (Dots) und Globuli unterscheiden sich zwar in der Größe, werden jedoch auf Grund der schwierigen Unterscheidung in der 10fachen Vergrößerung zu einem Kriterium zusammengefasst.

Weißer, narbenartige, hypopigmentierte Bereiche, die auch teilweise mit graublauen Punkten versehen sein können, werden als „Regressionsmuster“ bewertet.

Die zu vergebende Punktzahl kann zwischen null und zehn variieren. Ab einer Punktzahl von drei, d.h. bei dem Nachweis von einem Haupt- und einem Nebenkriterium bzw. zwei Haupt- oder drei Nebenkriterien, besteht nach Argenziano et al. dermatoskopisch der Verdacht auf ein Melanom Die Anwendung dieser Regel ist anhand eines Beispiels dargestellt (Abb. 11) [3].



Abb. 11: malignes Melanom

2.5.3 Modifizierte ABC-Regel

Auf der Grundlage des Algorithmus von Stolz und Mitarbeitern [53,77], den Ergebnissen von Menzies et al. [49,50] sowie von Kittler et al. [42] wurde von Blum et al. [12] eine Klassifikation mit dem Ziel entwickelt, die Berechnung zur Dignitätseinteilung im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Algorithmen zu vereinfachen (Tabelle 5).

Kennzeichen	Kriterium	Punktwert
A	Asymmetrie (ab einer Achse)	1
(A)	Asymmetrie (innerhalb der Läsion, ab einer Achse)	1
B	Begrenzungsabbruch ($> 1/4$)	1
C	Color (> 2)	1
D	Differentialstrukturen (>2)	1
E	Evolution/Änderung vom Patienten bemerkt	+ 1
	Keine bzw. unsichere Angaben	0
	Unverändert in den letzten drei Monaten	- 1

Tabelle 5: Klassifikationsvorschlag (Modifizierte ABC-Regel), basierend auf dem Algorithmus von Stolz et al. [53,77], Menzies et al. [49,50] und Kittler et al. [42].

Die zu beurteilende melanozytäre Hautveränderung wird in ihrer Gesamtheit auf Asymmetrie, ob in einer oder zwei Achsen, überprüft. Trifft eines der beiden Kriterien zu, wird ein Punkt vergeben.

Ergänzend zu dem Verfahren von Stolz et al. [53,77] und basierend auf den Beobachtungen von Menzies et al. [49,50], wird eine bestehende Asymmetrie der Strukturen innerhalb der Läsion separat mit einem Punkt gewertet. Da es sich hierbei um ein Kriterium innerhalb der Läsion handelt, wurde der zweite Buchstabe A mit einer Klammer versehen.

Gibt es einen Pigmentabbruch bei mehr als einem Viertel der gesamten Zirkumferenz, wird ein Punkt vergeben.

Liegen drei oder mehr unterschiedliche Farben vor, wird dies mit einem Punkt bewertet. Analog zu Stolz et al. wurden die sechs Farben weiß, rot, hell-, dunkelbraun, blaugrau und schwarz gewählt.

Finden sich drei oder mehr der fünf Differentialstrukturen, wird ein Punkt vergeben. Die Differentialstrukturen wurden ebenfalls von Stolz und Mitarbeitern übernommen: Netzwerk, strukturlose Areale (mehr als 10% der Gesamtfläche), Streifen (ab drei), Schollen (ab zwei) und Punkte (ab drei).

Als ergänzendes Kriterium wurde analog zu Kittler et al. die Evolution eingeführt, die einer Veränderung entspricht. Bemerkte der Patient eine Veränderung in den letzten drei Monaten, wird ein Punkt vergeben. Kann der Patient nur unsichere oder keine Angaben machen, wird kein Punkt vergeben. Gibt der Patient glaubhaft an, dass die Hautläsion sich in den letzten drei Monaten nicht verändert hat, wird ein Punkt abgezogen. Abgefragt werden eine Veränderung der Größe, des Randes, der Farbe oder der Textur.

Somit können maximal sechs Punkte bei der Beurteilung von melanozytären Hautläsionen vergeben werden. Ab einem Wert von vier Punkten liegt ein Melanomverdacht vor. Die Anwendung dieser Regel ist anhand eines Beispiels dargestellt (Abb. 12) [12].



Asymmetrie (ab einer Achse)	= 1
Asymmetrie der Differentialstrukturen innerhalb der Läsion (ab einer Achse)	= 1
Begrenzungsabbruch (>1/4)	= 0
Color (>2)	= 1
Differentialstrukturen (>2)	= 1
Evolution in den letzten 3 Monaten)	= -1
Punkte gesamt:	3

Abb. 12: Compound-Nävus mit Dysplasie

Die Evolution wurde im Rahmen der hier vorliegenden Studie nicht berücksichtigt.

2.5.4 3-Point-Checklist

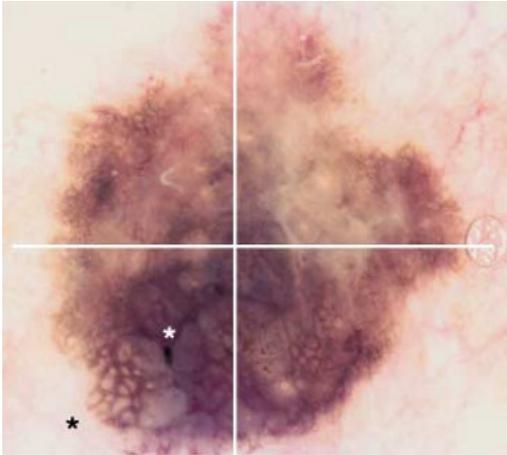
Ziel der Arbeitsgruppe um Soyer [71] war es, ein neues einfacheres System zur Beurteilung von pigmentierten Hautläsionen zu entwickeln. Aus den bisher existierenden, jedoch umfangreicheren Klassifikationssystemen wurden für die 3-Point-Checklist drei Kriterien ausgewählt. Diese drei basieren auf einer im Internet durchgeführten Studie (Consensus Net Meeting) [5]. Dazu zählen die Asymmetrie, ein atypisches Netzwerk sowie blau-weiße Strukturen (Tabelle 6).

Kriterien	Definition
Asymmetrie	Asymmetrische Verteilung von Farbe und Strukturen
Atypisches Netzwerk	Pigmentiertes Netzwerk mit irregulären Löchern und dicken Linien
Blau-weiße Strukturen	Blaue und/oder weiße Farbe jeglicher Art

Tabelle 6: Merkmale der 3-Point-Checklist. Treffen zwei Kriterien zu, ist eine verdächtige Läsion wahrscheinlich.

In der Studie von Soyer et al. [71] erhielten sechs Ärzte ohne spezielle dermatoskopische Kenntnisse eine einstündige Einführung in die Kriterien der 3-Point-Checklist. Daraufhin erfolgte eine Bewertung von 231 pigmentierten Hauttumoren durch die sechs Nicht-Experten und einen Experten. Der Experte erzielte mit Hilfe bisheriger Schemata eine Sensitivität von 89,6% und eine Spezifität von 94,2%. Erfolgte die Bewertung durch die Nicht-Experten nach bisherigen Kriterien, so erzielten sie eine Sensitivität von 69,7% und eine Spezifität von 82,8%. Die Sensitivität konnte aufgrund der erarbeiteten 3-Point-Checklist auf 96,3% verbessert werden. Die Spezifität betrug 32,8%. Durch die Bewertung von Nicht-Experten hätten $\frac{1}{3}$ der Exzisionen von gutartigen aber

klinisch suspekten pigmentierten Läsionen verhindert werden können. Die Anwendung dieser Regel ist anhand eines Beispiels dargestellt (Abb. 13) [71].



Asymmetrische Verteilung der Farbe und der Strukturen (in 2 Achsen)

Atypisches Netzwerk (schwarzes Sternchen)

Blau-weiße Strukturen (weißes Sternchen)

→ Alle drei Kriterien der 3-Point-Checklist sind vorhanden.

Abb. 13: Frühes invasives Melanom

Sowohl die klinische als auch die dermatoskopische Begutachtung erfolgte durch einen erfahrenen Dermatologen der Universitätshautklinik Tübingen.

2.6 Laser-Doppler-Fluxmetrie

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit wurde die Hautdurchblutung mit der Methode der Laser-Doppler-Fluxmetrie (LDF) gemessen. Bei den verwendeten Laser-Doppler-Fluxgeräten handelt es sich um Laser, die rotes Laserlicht emittieren (Wellenlänge: 780 nm bzw. 632 nm). In diesen Emissionsbereichen ist es möglich, eine Eindringtiefe von ca. 1 - 1,5 mm zu erreichen und in dieser Tiefe die Durchblutung der Kapillaren zu erfassen. Die Eindringtiefe des Lasers ist zum einen abhängig von der Wellenlänge des emittierten Lichtes. Dabei gilt, je kleiner die Wellenlänge desto geringer die Tiefe [29]. Zum anderen hängt die Eindringtiefe von der Beschaffenheit der Geweboberfläche, z. B. Temperatur, Dicke und Pigment ab. Aufgrund der so erreichten Tiefe repräsentiert der gemessene Wert überwiegend den Blutfluss des thermoregulatorisch wirkenden subpapillären Gefäßplexus. Ähnlich wie bei der herkömmlichen Doppler-

messung mit Hilfe von Schallwellen basiert die Technik auf dem von Christian Doppler (1803-1853) beschriebenen Prinzip der Frequenzverschiebung von reflektierten Schallwellen durch sich bewegende Teile. Das vom Laser emittierte monochromatische, hochfrequente Licht wird über eine Glasfaser zur Hautoberfläche des zu untersuchenden Gewebes geleitet und dort diffus gestreut. Dabei wird es an den sich bewegenden Erythrozyten reflektiert und schließlich von einem Photodetektor erfasst. Das Laser-Doppler-Signal korreliert linear mit der Gewebepfusion, definiert als dem Produkt aus Gewebehämatokrit und mittlerer Partikelgeschwindigkeit [54].

Das empfangene Signal wird daraufhin in das elektrische Laser-Doppler-Signal umgewandelt. Die als „Flux“ bezeichnete relative richtungslose Messgröße wird in Perimed Units (PU) angegeben.

Die Laser-Doppler-Flux Daten wurden simultan von einem PC aufgezeichnet (DIADEM-Programm). Erfasst wurden 30.000 Einzeldaten aus denen der mittlere kutane Blutfluss errechnet werden konnte.

Die drei eingesetzten Faseroptiksonden fixierte man auf den zu untersuchenden Hautarealen mit doppelseitig klebenden Ringen am liegenden Patienten. Es erfolgte eine Registrierung unter standardisierten Bedingungen (spontaner Hauttemperatur, ruhiger Lagerung auf der Untersuchungsfläche, stabiler Raumtemperatur (23°C) und gleich bleibender Luftfeuchtigkeit) über 10 Minuten. Um Bewegungsartefakte zu minimieren und somit die Qualität der Messung zu erhöhen, wurde der Patient aufgefordert, sich während der Messzeit nicht zu bewegen und nicht zu sprechen. Wie alle Untersuchungen, die auf dem Doppler-Prinzip beruhen, ist auch das LDF-Signal extrem bewegungsempfindlich. Sowohl Bewegungen der Messsonde selbst als auch solche der zu untersuchenden Oberfläche können Artefakte generieren. Deshalb wurde keinerlei Druck, beispielsweise durch Aufsetzen der Glasfaser ausgeübt, da dies zu einer Verminderung der Gewebepfusion führen kann.

Für die Laser-Doppler-Fluxmessung kam das Modell PF2b (Periflux, Perimed KB Stockholm Schweden) (Laser 1) und das Modell 4001 (Periflux, Perimed KB Stockholm Schweden) mit zwei Kanälen (Laser 2 und 3) zum Einsatz.

Das gesunde Vergleichsareal wurde mit Hilfe des Modells PF2b gemessen, die Läsion mit dem Modell 4001.

Die Lokalisation der Fiberoptiksonden wurde genau dokumentiert (Abb. 14).

Standardanordnung der Messung: Laser 1 - gesundes Vergleichsareal
Laser 2 - Zentrum der Läsion
Laser 3 - Rand der Läsion.

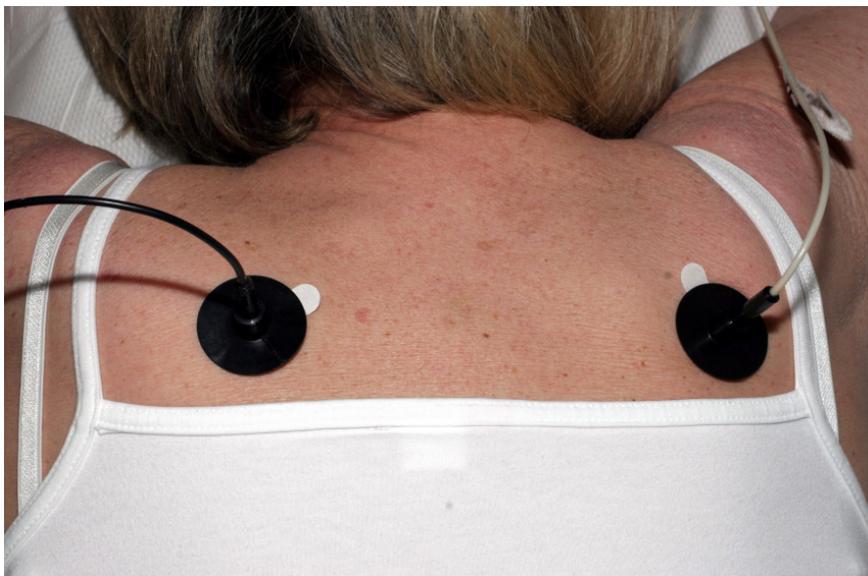


Abb. 14: Registrierung der LDF-Zeitreihen am Patienten mit Messungen im Läsionsareal (links) sowie an kontralateralem gesundem Referenzareal (rechts). Im Bild sichtbar sind die Sondenhalter mit den aufgesetzten Sonden und den optischen Lichtleitern.

2.6.1 Elektronische Datenverarbeitung

Die Messdatenerfassung des Laser-Doppler-Fluxes erfolgte mit Hilfe der Windows®-basierten Software Diadem® (Version 8.1, National Instruments, Gesellschaft für Strukturanalyse, Aachen).

Mit einer Sampling-Frequenz von 50 Hz wurden Zeitreihen über 10 Minuten mittels eines externen A/D-Wandlers erfasst (AnaDig I0, MMBus von Seng). Dabei wurde das analoge Laser-Doppler-Flux-Signal von den Sonden simultan über den A/D-Wandler digitalisiert und auf der PC-Festplatte gespeichert. Nach der Aufzeichnung der Messwerte wurden die Zeitreihen mit Hilfe der Fourier-Analyse und der Wavelet Transformation ausgewertet [14,57]. Dank der Möglichkeit, Autosequenzen innerhalb von Diadem® zu definieren, kann sowohl die Datenerfassung als auch die abschließende Datenauswertung, abhängig von der Aufgabenstellung, fast vollständig automatisiert werden.

Die Einzeldaten (30.000 pro Kanal) wurden als Dateien zu jeder Messung auf Festplatte abgelegt und sind daher jederzeit einer weiteren manuellen Analyse zugänglich.

2.7 Analyse der LDF-Zeitserien

2.7.1 Fast-Fourier-Transformation (FFT)

Die Fourier-Analyse stellt die konventionelle Auswertungsmethode für Zeitreihen dar.

Diese Methode eignet sich vor allem für sehr regelmäßige und lineare Systeme und ist auf das Superpositionsprinzip zurückzuführen. Dieses basiert auf der ungestörten Überlagerung der einzelnen Freiheitsgrade des Systems. Bestehen nichtlineare Zusammenhänge zwischen verschiedenen Freiheitsgraden des Systems, werden diese nicht berücksichtigt [14]. Diese lineare Methode der

Analyse im Rahmen der Mikrozirkulation ist nicht kritiklos zu verwenden und zum Teil nur bedingt geeignet, da die Dynamik der Hautdurchblutung des Menschen als biologisches Lebewesen komplexen, nichtlinearen Gesetzmäßigkeiten unterliegt [14]. In der Regel sind viele der registrierten Körperfunktionen auf das Engste miteinander verwoben und selbst Einflüsse der Umgebung wirken merklich auf das Messergebnis ein. So wird die Hautdurchblutung durch Faktoren wie Herzschlag, Vasomotion und Gefäßwiderstand beeinträchtigt. Alle sind mehr oder weniger durch viele verschiedene Faktoren beeinflussbar. Der Gefäßtonus z. B. reagiert schon auf geringe Temperaturunterschiede empfindlich. Der Herzschlag kann durch Gefühlsregungen, Hirnaktivität und den Entspannungszustand verändert werden.

Die Inhalte der Zeitreihen werden so sehr komplex und sind nur unvollkommen von der Umwelt zu isolieren. Die Fourier-Spektren zeigen dann keine scharfen Linien. Sie bestehen aus sehr breiten Verteilungen und sind somit kaum auszuwerten. Fourier-Transformationen geben den Frequenzinhalt wieder, wobei zeitliche Aspekte völlig verloren gehen. Dadurch erhält man für ganz unterschiedliche Zeitreihen nahezu identische Fourier-Spektren [14]. Konkrete Aussagen über die Mikrozirkulation sind folglich oft nicht möglich.

2.7.2 Wavelet-Analyse

Aus den Zeitreihen können physiologische Einflussgrößen wie z.B. die Herzaktion, die Thermoregulation, die Elastizität der großen Gefäße, die Atmung und zentrale oder lokale Gefäßregulationen bestimmt werden [14]. Aus den Zeitreihen des LDF werden charakteristische Informationen über die gesunde und pathologisch veränderte Zirkulation gewonnen. Dies gelingt jedoch nur, wenn der Analysealgorithmus dem untersuchten System optimal angepasst wird.

Die Wavelet-Analyse ist eine Weiterentwicklung der Fourier-Analyse und ermöglicht die Untersuchung nichtlinearer oder unregelmäßiger Systeme. Bei der Fourier-Analyse liegt nur eine Frequenz-Auflösung vor, bei der Wavelet-Analyse

gibt es sowohl eine spektrale Auflösung (Frequenzabhängig; y-Achse) als auch eine Zeitauflösung (x-Achse). Die Wavelet-Entwicklungen bieten den Vorteil, Darstellungen in einer festen Basis zu liefern, so dass verschiedene Zeitreihen sehr gut miteinander verglichen werden können [14].

Die Wavelet-Analyse eines Laser-Doppler-Flux-Signals (LDF) wird interpretiert, indem Vasomotions-Ereignisse zu Skalierungsebenen der Wavelet-Darstellung zugeordnet werden. Eine Wavelet-Transformation zerlegt gleichzeitig die Zeit-Skalierungs-Ebenen und die Zeit selbst [20]. Diese zweidimensionale Darstellung der eindimensionalen Vasomotionsdaten ist die Basis für die qualitativen Interpretationen und die statistische Auswertung. Sowohl die Zeit-Darstellung als auch die Fourier-Darstellung zeigt unterschiedliche Aspekte und sind beide von großer Bedeutung [32].

In der vorliegenden Arbeit werden die Einflüsse interpretiert nach Herzaktion, Atmung und Thermoregulation. Die mathematischen Algorithmen und die entsprechenden Versuchsaufbauten sind in der Studie von Häfner et al. beschrieben [31]. Diese Einflüsse werden in der vorliegenden Arbeit als prozentuale Einflüsse an der Gesamtrhythmik angegeben (%). Die Wavelet-Analyse erlaubt eine Differenzierung zwischen langsamen Prozessen wie dem Einfluss der Atmung, und schnellen Prozessen wie den Pulswellen. Dabei wird die Wavelet-Darstellung als Vasomotionsfeld V bezeichnet und kann quantifiziert werden durch die Vasomotions-Skalierungs-Varianz VSV . Um verschiedene Vasomotionsfelder V vergleichen zu können, insbesondere bei gesunder und kranker Haut (z.B. bei einer melanozytären Läsion o. ä.), wird die Gegenüberstellung der Vasomotions-Skalierungs-Varianzen ΔVSV verwendet [32]. ΔVSV (Vasomotions-Skalierungs-Varianz-Kontrast) ermöglicht es, Aussagen darüber zu machen, inwieweit sich die Perfusion bei melanozytären Läsionen von der Perfusion in klinisch unauffälliger Haut unterscheidet [32].

Die Abbildung 15 zeigt ein Beispiel einer Wavelet-Analyse. Aufgelöst werden in dieser Abbildung der Herzschlag und die Atmung.

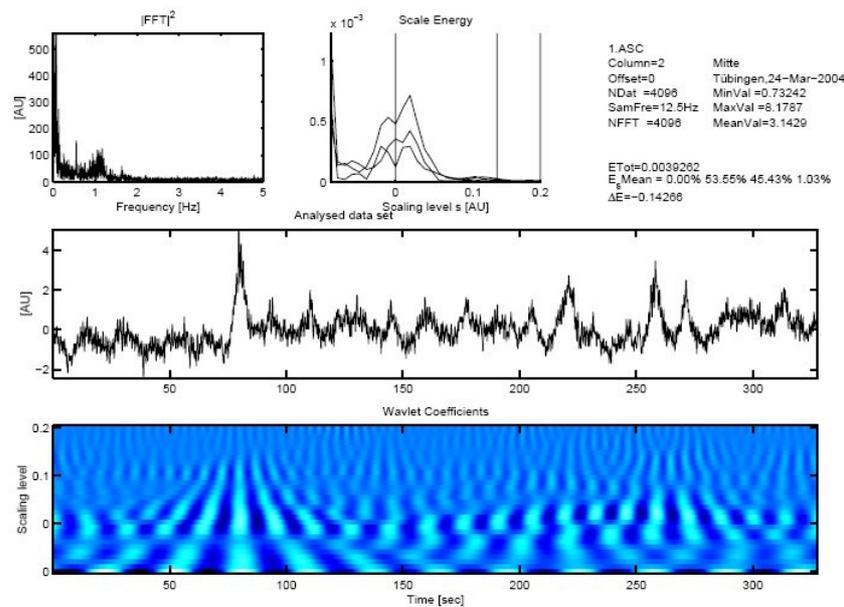


Abb. 15: Darstellung einer Wavelet-Analyse. Der obere linke Graph zeigt die Fourier-Analyse, die Zeitreihe darunter stellt die originale Zeitreihe dar. Die eigentliche Wavelet-Analyse ist im unteren Graph aufgetragen. (Einheit: AU = PU)

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Wavelet-Analyse zur Untersuchung nichtlinearer Systeme bei der Darstellung des prozentualen Anteils der Herzaktion, der Atmung und der Thermoregulation an der Gesamtrhythmik der Blutperfusion und der Darstellung der ΔVSV -Werte durchgeführt.

Die in der Arbeit verwendete Abkürzung PU bedeutet die vom Hersteller der LDF-Geräte generierte Abkürzung Perimed Units und entspricht den Arbiträren Einheiten (AU).

2.8 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive und monozentrische Studie, die von der Ethikkommission begutachtet wurde. Die Studie wurde durchgeführt an der

Universitäts-Hautklinik Tübingen

Liebermeisterstr. 25

72076 Tübingen

2.9 Statistik

Zur deskriptiven statistischen Auswertung der Messergebnisse und deren graphischen Darstellung kamen die Programme Microsoft Excel 2000[®], PlotIT V3.2 sowie Jmp V3.1.5. zur Anwendung.

Als deskriptive statistische Kennwerte wurden Mittelwert und Standardabweichung (SD) bei normalverteilten Werten angegeben. Diese wurden im Rahmen der Beschreibung des Patientenkollektives und bei der Hauttemperatur ermittelt. Bei den Angaben hinter „SD“ handelt es sich um die einfache Standardabweichung.

Bei nichtnormal verteilten Daten wurden der Median und das 25%- und 75%-Quartil berechnet. Anwendung fand dieses Verfahren bei der Betrachtung der Läsionsgröße und bei der Darstellung der Minimal-, Maximal- und Mittelwerte der LDF-Zeitreihen, dem prozentualen Einfluss der Herzaktion, Atmung und Thermoregulation an der Gesamtrhythmik der Perfusion und der Δ VSV-Werte. Bei den Angaben hinter „IR“ handelt es sich zunächst um das 25%- Quartil und im Weiteren hinter dem Querstrich um das 75%- Quartil. In den Schaubildern, werden die Mediane mittels Box- und Wiskerdiagrammen dargestellt. Den Grafiken sind die Mediane, die Hinges-Werte sowie die Extremwerte zu entnehmen. Der Bereich zwischen dem unteren Hinges und dem oberen Hinges beschreibt den Quartilsabstand. Dieser ist die Differenz zwischen dem ersten und dritten Quartil (d.h. zwischen dem 25. und 75. Perzentil). Der Begriff Hinges-Werte wurde vom Erfinder des Box- und Whiskerdiagramm, Dr. John Tukey, anstelle der Quartile verwendet. Sie werden wie die Quartile genutzt, liegen jedoch zum Teil etwas näher am Median [58].

Zur Ermittlung von signifikanten Unterschieden zwischen den drei Patientengruppen (Patienten mit dysplastischem Nävus, Patienten ohne Dysplasie und Melanompatienten) wurde der Wilcoxon/Kruskal-Wallis Test angewendet.

Mit dem Student-t-Test für gepaarte Stichproben erfolgte für den kutanen Blutfluss und die Ergebnisse aus der Wavelet-Analyse eine zweiseitige Prüfung, ob sich systematische Unterschiede innerhalb eines Patienten (intraindividuell) zeigen abhängig von der Lokalisation der Datenerfassung. Die mittlere

Differenz, die sich hier ergibt ist jeweils in Klammer hinter den p-Werten aufgeführt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 47 p-Werte ermittelt. Aufgrund der durchgeführten Bonferroni-Korrektur wäre eine klinische Relevanz ab einem Wert von $p < 0,001$ anzunehmen.

Die histopathologische Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose ist Goldstandard der Melanomdiagnostik. In dieser Arbeit wird die nichtinvasive Diagnostik auf Sensitivität und Spezifität geprüft. Die Angabe der Sensitivität und Spezifität erfolgt in Prozent (%). Die Sensitivität und Spezifität ermittelten wir bei der Klinischen ABCD-Regel sowie bei den Regeln der Dermatoskopie. Auch bei den Minimal-, Maximal- und Mittelwerten der LDF-Zeitreihen, dem prozentualen Einfluss der Herzaktion und den Δ VSV-Werten wurden die Sensitivität und Spezifität errechnet. Die hier beurteilten Tests und Parameter wurden als positiv gewertet wenn ein Malignitätsverdacht vorliegt. Die Festlegung der Grenzwerte erfolgte anhand der Mittelwerte.

Unter der Sensitivität eines Tests versteht man die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Kranker als krank erkannt wird. Sie entspricht dem Quotient aus den richtig positiven Tests und der Summe aus falsch negativen und richtig positiven Tests.

Unter der Spezifität eines Tests versteht man die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Gesunder als gesund erkannt wird. Sie ist gleich dem Quotient aus den richtig negativen Tests und der Summe aus richtig negativen und falsch positiven Tests. Weiterhin wurde das 95%-Konfidenzintervall ermittelt. In diesem Konfidenzintervall liegt der zu ermittelnde Wert mit 95%iger Wahrscheinlichkeit.

3 Ergebnisse

3.1 Histologische Befunde und Anamnese

Von den 50 exziierten melanozytären Hautveränderungen waren 31 Nävi vom Compound Typ, 4 vom Junction Typ, 1 Nävus Reed vom Compound Typ, 1 blauer Nävi, 2 congenitale Nävi, 3 papillomatöse Nävi und 2 nicht weiter klassifizierte melanozytäre Nävi.

Bei 6 der exziierten melanozytären Hautveränderungen wurde ein superfiziell spreitendes Melanom diagnostiziert. 1 mit Clark Level II bei einer Tumordicke von 0,49 mm, 2 mit Clark Level III bei einer Tumordicke von 0,7 mm bzw. 0,68 mm, 2 mit Clark Level IV bei einer Tumordicke von 0,98 mm bzw. 1,35 sowie 1 mit Clark Level V bei einer Tumordicke von 2,8 mm.

Es fand sich bei den benignen melanozytären Läsionen bei 16 Exzidaten eine Dysplasie, davon handelte es sich in einem Fall um eine schwere Dysplasie.

Das mittlere Lebensalter der Patienten mit nachgewiesener Dysplasie betrug 42,5 SD 17,6 Jahre, bei den Patienten ohne Dysplasie betrug das Alter im Mittel 30,9 SD 17,0 Jahre. Die Patienten mit Melanom waren mit im Mittel 60,2 SD 13,9 Jahren deutlich älter. Die Lokalisation der gemessenen Läsion befand sich unter den Patienten mit nachgewiesener Dysplasie bei einem Patienten am Arm, bei 3 Patienten im Bereich des Beines, bei 5 Patienten an der Brust, bei einem Patienten am Kopf und bei 6 Patienten im Bereich des Rückens. Bei Patienten ohne Dysplasie befand sich die Läsion bei 2 Patienten am Arm, bei 3 Patienten am Bein, bei 6 Patienten im Bereich der Brust, bei 2 Patienten am Fuß, bei einem Patienten an der Hand, bei 2 Patienten am Kopf und bei 12 Patienten im Bereich des Rückens. Betrachtet man nun die Gruppe der Melanompatienten zeigte sich die Lokalisation bei einem am Arm, bei 4 Patienten im Bereich des Beines und bei einem am Kopf. Die Läsionsgröße betrug bei den Patienten, die eine Dysplasie aufwiesen im Median 49,0 mm² IR 25,0/120,0, bei den Patienten ohne Dysplasie ließ sich ein Median von

25,0 mm² IR 12,75/70,0 nachweisen. Größer war die Läsion bei den Patienten mit Melanom, der Median betrug 108 mm² IR 75,0/225,0.

Der systolische Blutdruck ergab bei den Patienten mit Dysplasie im Mittel einen Wert von 131,3 SD 13,5 mmHg, der diastolische Wert lag bei 85,3 SD 10,6 mmHg. Patienten ohne Dysplasie zeigten systolische Blutdruckwerte von 123,5 SD 15,3 mmHg und diastolische Werte von 79,4 SD 11,1 mmHg. Betrachtet man dies bei Patienten mit Melanom, zeigt sich ein mittlerer systolischer Blutdruck von 139,0 SD 16,0 mmHg und ein diastolischer Wert von 82,0 SD 13,0 mmHg.

Die Patienten mit Dysplasie hatten im Mittel einen BMI von 25,27 SD 3,85 kg/m², die Patienten ohne Dysplasie hatten einen BMI von 21,78 SD 3,59 kg/m² und bei Patienten mit Melanom lag ein deutlich höherer mittlerer BMI von 30,7 SD 5,3 kg/m² vor.

Bei den befragten Begleiterkrankungen gaben 2 Patienten mit Dysplasie einen Diabetes mellitus an. Unter den Patienten ohne Dysplasie hatten 3 einen Diabetes mellitus und bei den Melanompatienten lag bei 2 Patienten ein Diabetes mellitus vor.

Ein arterieller Hypertonus wurde von 7 der Patienten mit Dysplasie angegeben, jeweils 3 Patienten ohne Dysplasie sowie mit einem Melanom gaben einen arteriellen Hypertonus an.

Anamnestisch lag bei 5 Patienten mit Dysplasie, bei 3 Patienten ohne Dysplasie und bei keinem der Melanompatienten ein früheres Melanom vor.

3.2 Ergebnisse der klinischen und dermatoskopischen Begutachtung

Von den 50 exzidierten melanozytären Nävi erfolgte bei allen eine histologische Befundung. Bei 25 dieser melanozytären Läsionen erfolgte eine dermatoskopische Dokumentation und Begutachtung. Bei 47 Läsionen erfolgte die klinische Begutachtung mittels der ABCD-Regel. Die Begutachtungen durch den Dermatologen erfolgte anhand elektronisch gespeicherter Aufnahmen. Hier ließ die Qualität der Aufnahmen nur 25 bzw. 47 Begutachtungen zu.

Bei der Ermittlung der Sensitivität und Spezifität der vier dermatoskopischen Regeln, befand sich unter den melanozytären Läsionen ein Melanom.

3.2.1 Klinische ABCD-Regel

Im Rahmen der Auswertung mittels der Klinischen ABCD-Regel erhielten 6 Nävi einen Punktwert von 0; 12 einen Punktwert von 1; 12 erhielten 2 Punkte; bei 13 wurden 3 Punkte vergeben und 4 erhielten 4 Punkte. Ein Melanomverdacht gilt bei 2 oder mehr Punkten. Somit wurden hier 30 der 47 melanozytären Nävi als verdächtig eingestuft und 17 als unbedenklich.

Tatsächlich fanden sich unter den mittels der Klinischen ABCD-Regel beurteilten Nävi laut den histologischen Befunden 4 superfiziell spreitende Melanome. Diese wurden auch klinisch als Melanome erkannt. Bei den restlichen 26, die als verdächtig eingestuft wurden, war bei 10 eine Dysplasie nachzuweisen. Jedoch lag histologisch bei 6 der exzidierten Nävi eine Dysplasie vor, die nicht als verdächtig eingestuft wurden. In der folgenden Tabelle wurden die als benigne eingeschätzten Nävi als Test negativ bezeichnet, die malignen als Test positiv.

	Nävi	Melanome	
Test negativ	richtig negativ: 17	falsch negativ: 0	Summe Test negativ: 17
Test positiv	falsch positiv: 26	richtig positiv: 4	Summe Test positiv: 30
	Summe Gesunde: 43	Summe Kranke: 4	

Tabelle 7: Darstellung der mittels der Klinischen ABCD-Regel als benigne Nävi bzw. Melanome eingestuften Läsionen in einer Vierfeldertafel.

Diagnostische Sensitivität = 100%
95%-Konfidenzintervall: 40 - 100

Diagnostische Spezifität = 40%
95%-Konfidenzintervall: 25 - 56

Anhand der Vierfeldertafel (Tabelle 7) und der damit ermittelten Sensitivität und Spezifität konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der Klinischen ABCD-Regel eine 100%ige Sensitivität erzielt wurde. Somit wurden alle Melanome auch als solche erkannt. Die Spezifität lag bei 40%.

3.2.2 ABCD-Regel der Dermatoskopie nach Stolz

Von den 25 begutachteten melanozytären Nävi wurden mittels der ABCD-Regel nach Stolz 14 als unverdächtig, 7 als suspekt und 4 als melanomverdächtig beurteilt. Vergleicht man dies mit dem histologischen Ergebnis, fand sich 1 Melanom unter den als verdächtig eingestuft, bei den anderen 3, die als falsch positiv bewertet wurden, zeigte sich bei 2 eine Dysplasie. Von den 7 als suspekt eingestuften melanozytären Nävi wiesen im histologischen Befund 3 eine Dysplasie auf. Die nach Stolz erkannten 14 benignen Läsionen wiesen in 8 Fällen eine Dysplasie auf. In der folgenden Tabelle zählte man die als suspekt eingestuften melanozytären Läsionen zu den benignen Läsion. Die als benigne eingeschätzten Nävi wurden als Test negativ bezeichnet, die malignen als Test positiv.

	Nävi	Melanome	
Test negativ	richtig negativ: 21	Falsch negativ: 0	Summe Test negativ: 21
Test positiv	Falsch positiv: 3	Richtig positiv: 1	Summe Test positiv: 4
	Summe Gesunde: 24	Summe Kranke: 1	

Tabelle 8: Darstellung der mittels der ABCD-Regel der Dermatoskopie nach Stolz als benigne Nävi bzw. Melanome eingestuftten Läsionen in einer Vierfeldertafel.

Diagnostische Sensitivität = 100%
(basiert auf einer Beobachtung)

Diagnostische Spezifität = 88%
95%-Konfidenzintervall: 68 - 97

Anhand der Vierfeldertafel (Tabelle 8) und der damit ermittelten Sensitivität und Spezifität konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der ABCD-Regel der Dermatoskopie nach Stolz eine hohe Sensitivität (100%) erzielt wurde und somit alle Melanome auch als solche erkannt wurden. Die Spezifität lag bei 88%.

3.2.3 7-Point-List nach Argenziano

Bei der Bewertung mittels der 7-Point-List wurden 16 Läsionen, der 25 befundeten, als benigne und 9 als melanomverdächtig eingestuft. Auch hier fand sich nur ein histologisch gesichertes Melanom, bei den restlichen 8 konnte in 4 Fällen eine Dysplasie nachgewiesen werden. Unter den 16 als benigne eingestuften Läsionen zeigte sich das Vorliegen einer Dysplasie bei 9 der Nävi. In der folgenden Tabelle wurden die als benigne eingeschätzten Nävi als Test negativ bezeichnet, die malignen als Test positiv.

	Nävi	Melanome	
Test negativ	richtig negativ: 16	falsch negativ: 0	Summe Test negativ: 16
Test positiv	falsch positiv: 8	richtig positiv: 1	Summe Test positiv: 9
	Summe Gesunde: 24	Summe Kranke: 1	

Tabelle 9: Darstellung der mittels der 7-Point-List nach Argenziano als benigne Nävi bzw. Melanome eingestuften Läsionen in einer Vierfeldertafel.

Diagnostische Sensitivität = 100%
(basiert auf einer Beobachtung)

Diagnostische Spezifität = 67%
95%-Konfidenzintervall: 45 - 84

Anhand der Vierfeldertafel (Tabelle 9) und der damit ermittelten Sensitivität und Spezifität konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der 7-Point-List nach Argenziano eine hohe Sensitivität (100%) erzielt wurde und somit alle Melanome auch als solche erkannt wurden. Die Spezifität lag bei 67%.

3.2.4 Modifizierte ABC-Regel nach Blum

Nach dieser Regel wurde bei 5 melanozytären Nävi ein Melanomverdacht gestellt, 20 galten als unverdächtig. Von den 5 Verdächtigen wurde eins histologisch als Melanom bestätigt, bei den restlichen 4 fand sich bei einem eine Dysplasie. Bei 12 der 20 als unverdächtig eingestuften Läsionen ließ sich eine Dysplasie nachweisen. In der folgenden Tabelle wurden die als benigne eingeschätzten Nävi als Test negativ bezeichnet, die malignen als Test positiv.

	Nävi	Melanome	
Test negativ	richtig negativ: 20	falsch negativ: 0	Summe Test negativ: 20
Test positiv	falsch positiv: 4	richtig positiv: 1	Summe Test positiv: 5
	Summe Gesunde: 24	Summe Kranke: 1	

Tabelle 10: Darstellung der mittels der Modifizierten ABC-Regel nach Blum als benigne Nävi bzw. Melanome eingestuften Läsionen in einer Vierfeldertafel.

Diagnostische Sensitivität = 100%
(basiert auf einer Beobachtung)

Diagnostische Spezifität = 83%
95%-Konfidenzintervall: 63 - 95

Anhand der Vierfeldertafel (Tabelle 10) und der damit ermittelten Sensitivität und Spezifität konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der Modifizierten ABC-Regel nach Blum eine hohe Sensitivität (100%) erzielt wurde und somit alle Melanome auch als solche erkannt wurden. Die Spezifität lag bei 83%.

3.2.5 3-Point-List nach Soyer

Unter den 25 befundeten melanozytären Läsionen fand sich ein benigner, 13 suspekter und 11 melanomverdächtige Nävi. Auch hier konnte nur in einem Fall histologisch ein Melanom nachgewiesen werden. Unter den 10 übrigen, als melanomverdächtig eingestuften Nävi, fand sich bei 6 eine Dysplasie. Unter den 13 als suspekt eingestuften Nävi lag bei 7 eine Dysplasie vor. Der als benigne eingestufte Nävus hatte keine dysplastischen Veränderungen. In der folgenden Tabelle wurden die als suspekt eingestuften Nävi als benigne gewertet. Die als benigne eingeschätzten Nävi wurden als Test negativ bezeichnet, die malignen als Test positiv.

	Nävi	Melanome	
Test negativ	richtig negativ: 14	falsch negativ: 0	Summe Test negativ: 14
Test positiv	falsch positiv: 10	richtig positiv: 1	Summe Test positiv: 11
	Summe Gesunde: 24	Summe Kranke: 1	

Tabelle 11: Darstellung der mittels der 3-Point-List nach Soyer als benigne Nävi bzw. Melanome eingestuften Läsionen in einer Vierfeldertafel.

Diagnostische Sensitivität = 100%
(basiert auf einer Beobachtung)

Diagnostische Spezifität = 58%
95%-Konfidenzintervall: 37 - 78

Anhand der Vierfeldertafel (Tabelle 11) und der damit ermittelten Sensitivität und Spezifität konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der 3-Point-List nach Soyer eine hohe Sensitivität (100%) erzielt wurde und somit alle Melanome auch als solche erkannt wurden. Die Spezifität lag bei 58%.

3.3 Peritumorale Hauttemperatur

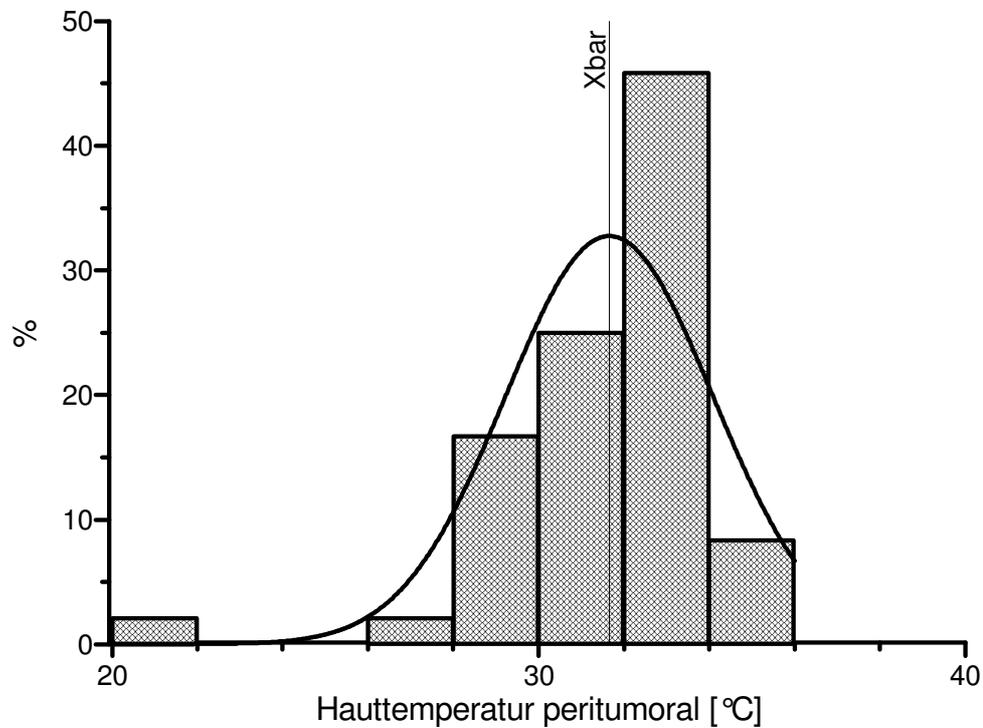


Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der individuell gemessenen Hauttemperatur.
Xbar entspricht dem Mittelwert der gemessenen Daten.

Die prozentuale Verteilung der Hauttemperatur ist der Abbildung 16 zu entnehmen und betrug im Mittel 31,7 SD 2,4 °C. Die zwei niedrigsten Werte (20,9°C und 28,8°C) wurden an den Fußsohlen ermittelt.

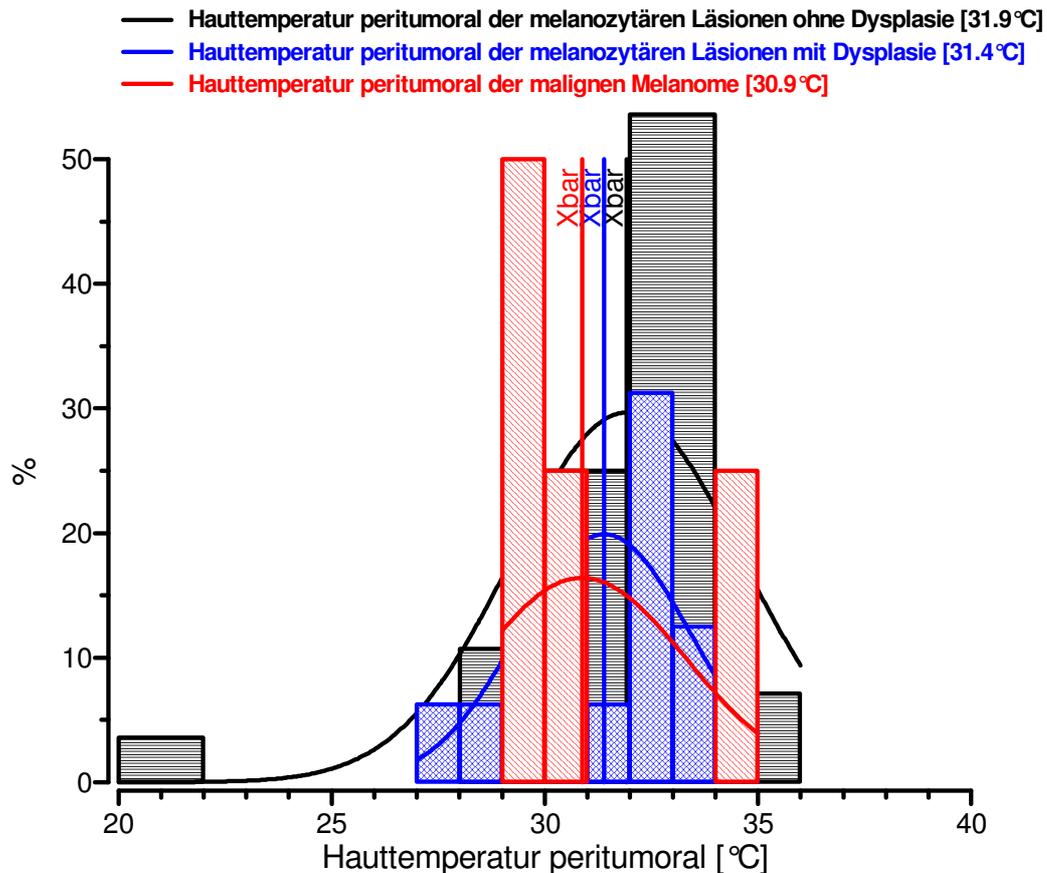


Abb. 17: Prozentuale und nach der histologischen Diagnose aufgesplittete Häufigkeitsverteilung der individuell gemessenen Hauttemperatur. \bar{X} entspricht dem Mittelwert der gemessenen Daten. Die dargestellten Balken (3 Diagnosegruppen: schwarz, blau, rot) sind überlappend dargestellt.

Betrachtet man die Verteilung der Hauttemperatur bei melanozytären Nävi ohne Dysplasie, zeigte sich ein Mittelwert von 31,9 SD 2,7°C. Der Mittelwert der Hauttemperatur bei Läsionen mit Dysplasie betrug 31,4 SD 2,0°C. Bei den Melanomen zeigte sich ein Mittelwert von 30,9 SD 2,4°C. Somit lag bei den Melanomen die geringste mittlere Hauttemperatur vor.

Die prozentuale Verteilung ist in Abbildung 17 dargestellt.

3.4 Lineare Analyse der LDF-Zeitreihen

Es ist zu berücksichtigen, dass bei der Erfassung der Daten mittels LDF-Zeitreihen für die lineare und nichtlineare Analyse aus messtechnischen Gründen bei 3 Patienten keine Werte in der Mitte und bei einem Patienten kein Wert am Rand der melanozytären Läsion ermittelt werden konnte. Hier war das Pigment der Läsionen für den Laserstrahl nicht durchgängig, so dass keine Daten gemessen werden konnten. Somit reduziert sich die Anzahl der Patienten auf n=47 (Daten aus der Mitte der Läsion) bzw. n=49 (Daten aus dem Randgebiet der Läsion).

3.4.1 LDF-Minimalwerte, Maximalwerte und Mittelwerte bei 2048 Einzeldaten (ED)

Aus den Zeitreihen mit einer Gesamtdauer von 2048 Einzeldaten (entspricht bei einer Sampling Frequenz von 50 Hz einem Beobachtungszeitraum von 40.96 sec) wurden die Minimalwerte, die Maximalwerte und die Mittelwerte dieser LDF-Zeitreihen ermittelt. In Abhängigkeit davon, ob bei der melanozytären Läsion eine Dysplasie vorlag oder nicht oder ob ein Melanom nachzuweisen war, wurden diese Werte im Bereich der Mitte der Läsion, des Randes der Läsion und in klinisch unauffälliger Haut dargestellt (Tabelle 12, 13 und 14).

Mitte der Läsion (n=47)	ohne Dysplasie (n=27)	mit Dysplasie (n=14)	Melanom (n=6)	
Minimalwert (PU)	8,8 IR 1,5/17,6	4,6 IR 0,6/10,9	44,4 IR 14,9/54,4	p = 0,03
Maximalwert (PU)	29,8 IR 14,2/54,2	18,0 IR 7,9/35,0	89,6 IR 35,0/103,0	p = 0,05
Mittelwert (PU)	14,8 IR 6,2/31,7	10,9 IR 3,3/19,8	65,2 IR 25,2/79,3	p = 0,05

Tabelle 12: Darstellung der Mediane und Quartile ermittelt aus den Minimalwerten, den Maximalwerten und den Mittelwerten der LDF-Zeitreihen über einen Zeitraum von 2048 ED, ermittelt in der Mitte der melanozytären Läsion. Die p-Werte ergeben sich jeweils aus dem Vergleich der drei Diagnosegruppen zueinander (Bsp: Minimalwerte in der Mitte bei Nävi ohne Dysplasie zu Nävi mit Dysplasie zu Melanome).

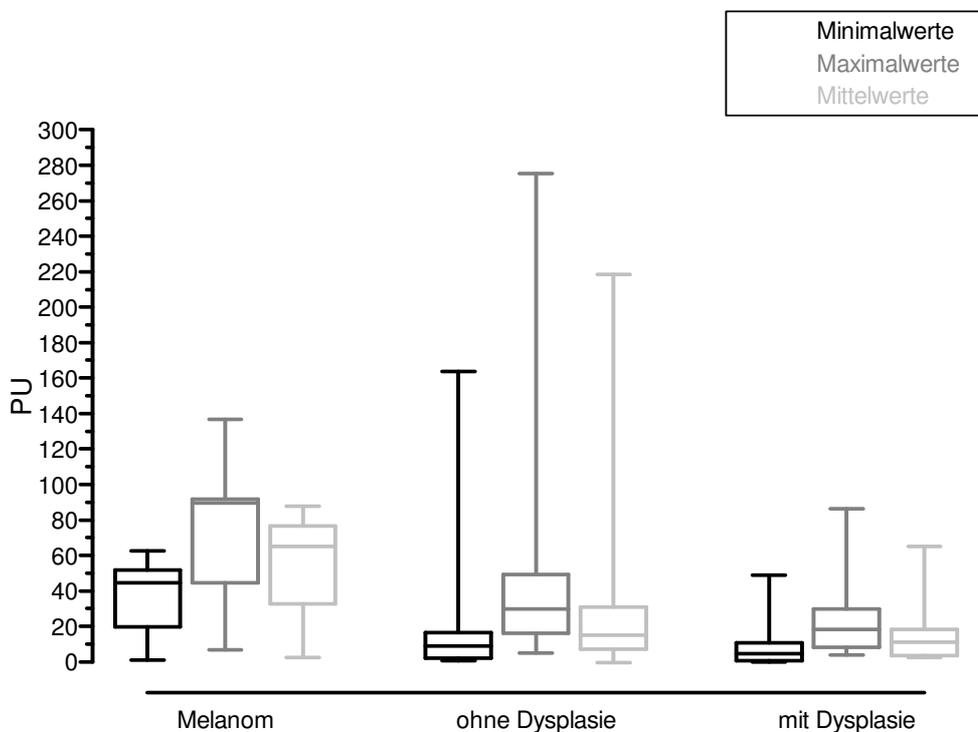


Abb. 18: Darstellung der Minimal-, Maximal- und Mittelwerte der LDF-Zeitreihen in Abhängigkeit zur histologischen Diagnose bei 2048 ED im Bereich der Mitte der melanozytären Läsion. (n=47)

In Abbildung 18 ist dargestellt, dass in der Mitte der melanozytären Läsion die LDF Minimal-, Maximal- und auch die Mittelwerte der Zeitreihen bei Patienten mit Melanomen den Median betrachtet höher waren als bei Patienten ohne Dysplasie. Bei Patienten mit Dysplasie waren diese im Vergleich am niedrigsten.

Rand der Läsion (n=49)	ohne Dysplasie (n=28)	mit Dysplasie (n=15)	Melanom (n=6)	
Minimalwert (PU)	6,4 IR 2,7/13,4	2,9 IR 0,9/12,7	21,2 IR 5,9/98,5	p = 0,16
Maximalwert (PU)	25,2 IR 14,3/39,1	17,1 IR 11,2/41,0	47,6 IR 14,9/142,6	p = 0,35
Mittelwert (PU)	15,8 IR 8,0/22,2	9,9 IR 6,2/26,7	33,6 IR 10,3/111,9	p = 0,18

Tabelle 13: Darstellung der Mediane und Quartile ermittelt aus den Minimalwerten, den Maximalwerten und den Mittelwerten der LDF-Zeitreihen über einen Zeitraum von 2048 ED, ermittelt am Rand der melanozytären Läsion. Die p-Werte ergeben sich jeweils aus dem Vergleich der drei Diagnosegruppen zueinander (Bsp: Minimalwerte am Rand bei Nävi ohne Dysplasie zu Nävi mit Dysplasie zu Melanome).

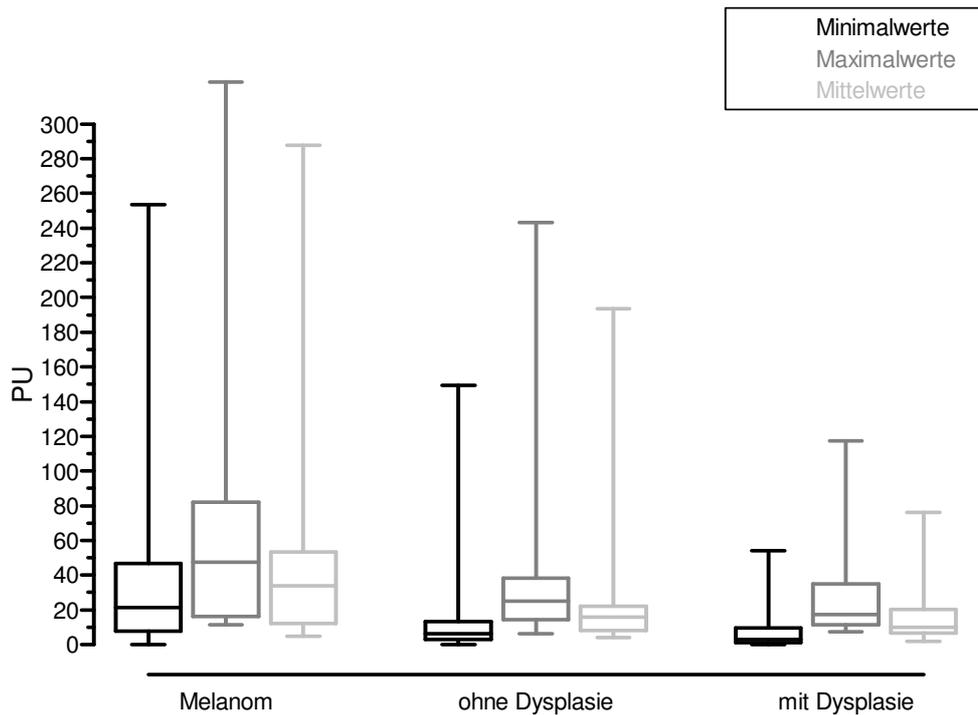


Abb. 19: Darstellung der Minimal-, Maximal- und Mittelwerte der LDF-Zeitreihen in Abhängigkeit zur histologischen Diagnose bei 2048 ED im Bereich des Randes der melanozytären Läsion. (n=49)

In Abbildung 19 ist dargestellt, dass am Rand der melanozytären Läsion die LDF Minimal-, Maximal- und auch die Mittelwerte der Zeitreihen bei Patienten mit Melanomen den Median betrachtet höher waren als bei Patienten ohne Dysplasie. Bei Patienten mit Dysplasie waren diese im Vergleich am niedrigsten.

In gesundem Hautareal (n=50)	ohne Dysplasie (n=28)	mit Dysplasie (n=16)	Melanom (n=6)	
Minimalwert (PU)	17,3 IR 13,9/26,0	13,7 IR 10,7/16,0	23,1 IR 18,2/44,9	p = 0,01
Maximalwert (PU)	39,6 IR 33,5/73,6	22,6 IR 16,0/30,9	47,3 IR 33,9/99,5	p = 0,01
Mittelwert (PU)	26,5 IR 21,4/40,4	16,2 IR 13,6/19,5	30,0 IR 25,2/68,6	p = 0,001

Tabelle 14: Darstellung der Mediane und Quartile ermittelt aus den Minimalwerten, den Maximalwerten und den Mittelwerten der LDF-Zeitreihen über einen Zeitraum von 2048 ED, ermittelt in klinisch unauffälligem Hautareal. Die p-Werte ergeben sich jeweils aus dem Vergleich der drei Diagnosegruppen zueinander (Bsp: Minimalwerte in gesunder Haut bei Nävi ohne Dysplasie zu Nävi mit Dysplasie zu Melanome).

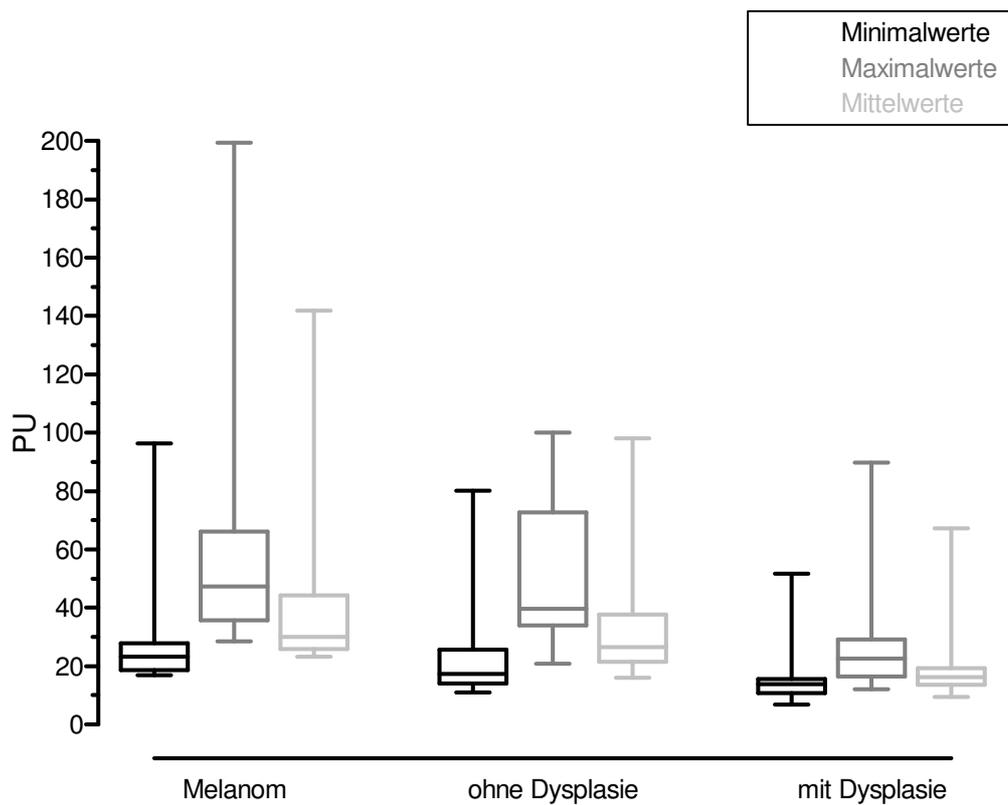


Abb. 20: Darstellung der Minimal-, Maximal- und Mittelwerte der LDF-Zeitreihen in Abhängigkeit zur histologischen Diagnose bei 2048 ED in gesundem Hautareal. (n=50)

In Abbildung 20 ist dargestellt, dass im gesunden Hautareal die LDF Minimal-, Maximal- und auch die Mittelwerte der Zeitreihen bei Patienten mit Melanomen den Median betrachtet höher waren als bei Patienten ohne Dysplasie. Bei Patienten mit Dysplasie waren diese im Vergleich am niedrigsten.

3.5 Wavelet-Analyse

3.5.1 Prozentualer Einfluss der Herzaktion, der Atmung und der Thermoregulation auf die Gesamtrhythmik der dermalen Perfusion

3.5.1.1 Prozentualer Einfluss der Herzaktion auf die Gesamtrhythmik

Aus den Zeitreihen mit einer Gesamtdauer von 2048 Einzeldaten (entspricht bei einer Sampling Frequenz von 50 Hz einem Beobachtungszeitraum von 40.96 sec) wurde der prozentuale Einfluss der Herzaktion ermittelt. In Abhängigkeit von der Histologie wurden diese Werte im Bereich der Mitte (n=47) der Läsion, des Randes (n=49) der Läsion und in klinisch unauffälliger Haut (n=50) dargestellt (Tabelle 15).

	ohne Dysplasie (%)	mit Dysplasie (%)	Melanom (%)	
Herzaktion Mitte (n=47)	38,6 IR 15,8/53,1 (n=27)	33,9 IR 16,7/58,0 (n=14)	63,1 IR 45,3/71,9 (n=6)	p = 0,29
Herzaktion Rand (n=49)	38,9 IR 17,8/57,9 (n=28)	50,3 IR 12,0/63,3 (n=15)	73,9 IR 55,7/86,6 (n=6)	p = 0,02
Herzaktion Gesund (n=50)	26,0 IR 14,9/47,0 (n=28)	28,8 IR 19,1/40,2 (n=16)	38,7 IR 19,5/73,4 (n=6)	p = 0,49

Tabelle 15: Darstellung des prozentualen Einflusses der Herzaktion, ermittelt in der Mitte und am Rand der melanozytären Läsion sowie in gesundem Hautareal.

Vergleicht man den prozentualen Einfluss der Herzaktion intraindividuell an den drei Messlokalisationen (Mitte, Rand, Gesund), ergaben sich folgende p-Werte. (Tabelle 16). Die p-Werte ergeben sich aus dem Vergleich des prozentualen Anteils der Herzaktion z. Bsp. in der Mitte zu dem Anteil der Herzaktion am Rand bei Nävi mit Dysplasie usw.. In Klammer ist die jeweilige mittlere Differenz aufgeführt.

	Mitte/Rand	Mitte/Gesund	Rand/Gesund
mit Dysplasie	p=0,37 (-6,28)	p=0,64 (3,01)	p=0,14 (10,2)
ohne Dysplasie	p=0,56 (2,45)	p=0,07 (8,97)	p=0,02 (10,3)
Melanom	p=0,1 (-14,4)	p=0,31 (12,32)	p=0,01 (26,69)

Tabelle 16: p-Werte: Herzaktion

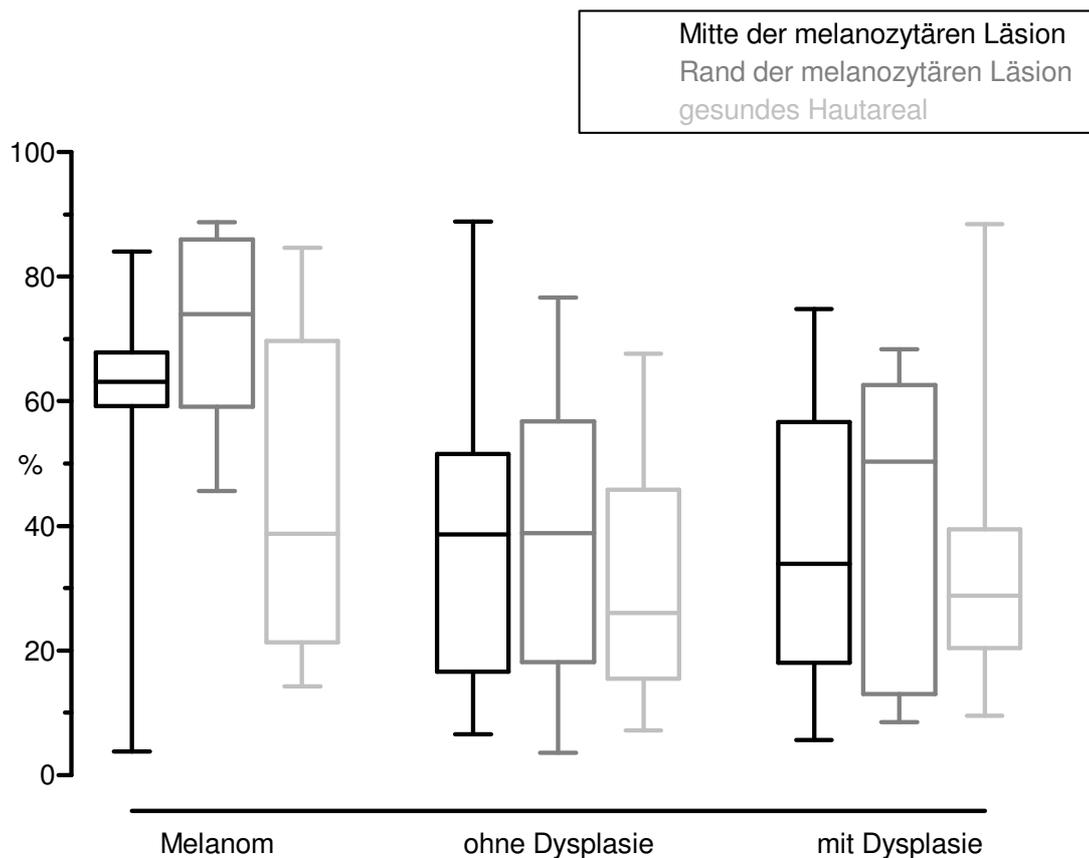


Abb. 21: Darstellung des prozentualen Einflusses der Herzaktion auf die Gesamtrhythmik.

In Abbildung 21 ist dargestellt, dass bei Patienten mit einem Melanom der Einfluss der Herzaktion in der Mitte, am Rand sowie in gesunder Haut prozentual höher lag als bei Patienten mit bzw. ohne Dysplasie. Sowohl bei Melanomen, bei Läsionen mit Dysplasie als auch bei Läsionen ohne Dysplasie war dieser Einfluss im Randbereich am höchsten.

3.5.1.2 Prozentualer Einfluss der Atmung auf die Gesamtrhythmik

Aus den Zeitreihen mit einer Gesamtdauer von 4096 Einzeldaten (entspricht bei einer Sampling Frequenz von 50 Hz einem Beobachtungszeitraum von 81,92 sec) wurde der prozentuale Einfluss der Atmung ermittelt. In Abhängigkeit von der Histologie wurden diese Werte im Bereich der Mitte (n=47) der Läsion, des Randes (n=49) der Läsion und in klinisch unauffälliger Haut (n=50) dargestellt (Tabelle 17).

	ohne Dysplasie (%)	mit Dysplasie (%)	Melanom (%)	
Atmung Mitte (n=47)	34,6 IR 19,7/53,9 (n=27)	26,7 IR 18,2/37,8 (n=14)	24,4 IR 8,6/41,5 (n=6)	p = 0,4
Atmung Rand (n=49)	40,3 IR 21,9/51,3 (n=28)	45,6 IR 25,2/62,5 (n=15)	52,1 IR 31,6/74,1 (n=6)	p = 0,47
Atmung Gesund (n=50)	39,6 IR 25,1/45,4 (n=28)	41,3 IR 26,5/55,5 (n=16)	65,9 IR 51,2/71,2 (n=6)	p = 0,02

Tabelle 17: Darstellung des prozentualen Einflusses der Atmung ermittelt in der Mitte und am Rand der melanozytären Läsion sowie in gesundem Hautareal.

Vergleicht man den prozentualen Einfluss der Atmung intraindividuell an den drei Messlokalisationen (Mitte, Rand, Gesund), ergaben sich folgende p-Werte. (Tabelle 18). Die p-Werte ergeben sich aus dem Vergleich des prozentualen Anteils der Atmung z. Bsp. in der Mitte zu dem Anteil der Atmung am Rand bei Nävi mit Dysplasie usw.. In Klammer ist die jeweilige mittlere Differenz aufgeführt.

	Mitte/Rand	Mitte/Gesund	Rand/Gesund
mit Dysplasie	p=0,02 (-14,0)	p=0,01 (-10,5)	p=0,63 (3,32)
Ohne Dysplasie	p=0,8 (-0,94)	p=0,73 (-1,45)	p=0,73 (1,78)
Melanom	p=0,09 (-25,7)	p=0,009 (-33,97)	p=0,41 (-8,28)

Tabelle 18:p-Werte: Atmung

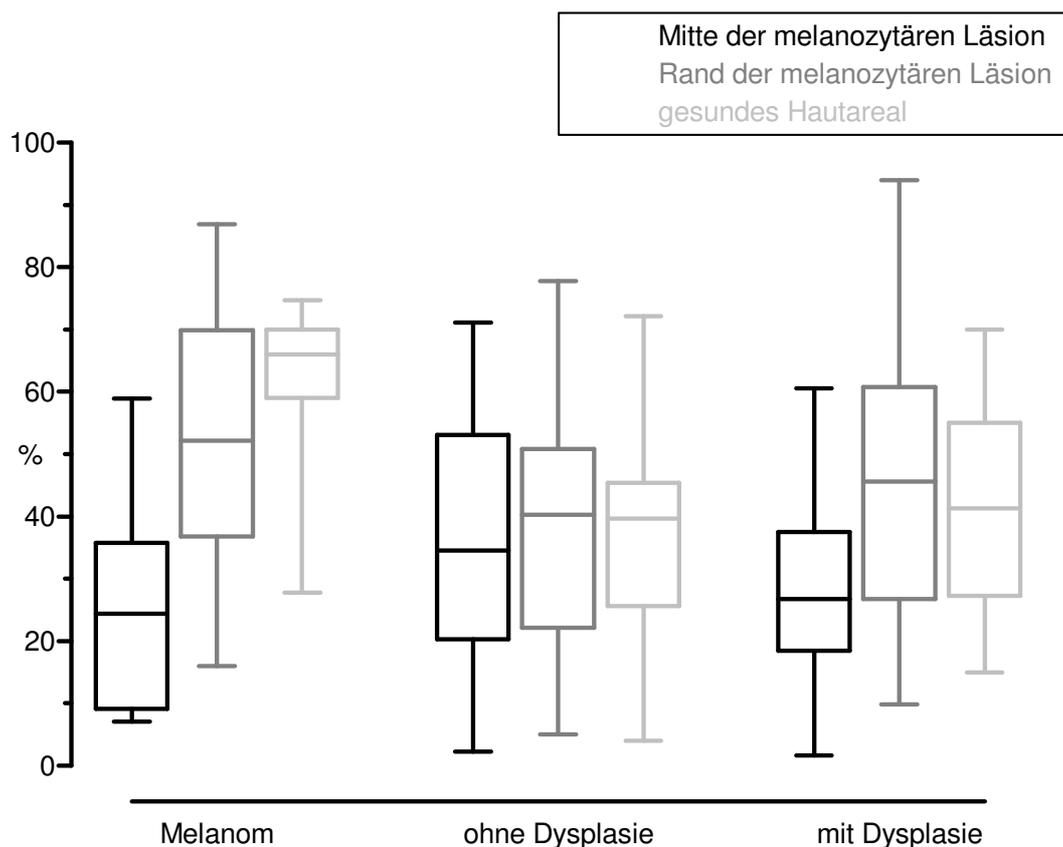


Abb. 22: Darstellung des prozentualen Einflusses der Atmung auf die Gesamtrhythmik.

In Abbildung 22 ist dargestellt, dass bei Patienten mit einem Melanom der Einfluss der Atmung in gesunder Haut und am Rand der Läsion prozentual höher lag als bei Patienten mit bzw. ohne Dysplasie. Bei Läsionen mit Dysplasie als auch bei Läsionen ohne Dysplasie ist dieser Einfluss im Randbereich am höchsten. Bei Melanompatienten ist eine Zunahme des prozentualen Einflusses der Atmung von der Mitte über den Rand zu gesunder Haut zu erkennen.

3.5.1.3 Prozentualer Einfluss der Thermoregulation auf die Gesamtrhythmik

Aus den Zeitreihen mit einer Gesamtdauer von 16384 Einzeldaten (entspricht bei einer Sampling Frequenz von 50 Hz einem Beobachtungszeitraum von 327,68 sec) wurde der prozentuale Einfluss der Thermoregulation ermittelt. In Abhängigkeit von der Histologie wurden diese Werte im Bereich der Mitte (n=47) der Läsion, des Randes (n=49) der Läsion und in klinisch unauffälliger Haut (n=50) gegenüber dargestellt (Tabelle 19).

	ohne Dysplasie (%)	mit Dysplasie (%)	Melanom (%)	
Thermoregulation Mitte (n=47)	29,8 IR 15,1/58,6 (n=27)	33,2 IR 20,6/58,2 (n=14)	42,3 IR 16,8/62,6 (n=6)	p = 0,77
Thermoregulation Rand (n=49)	35,8 IR 19,8/56,4 (n=28)	46,3 IR 28,8/62,9 (n=15)	48,6 IR 31,9/62,4 (n=6)	p = 0,55
Thermoregulation Gesund (n=50)	38,9 IR 25,1/51,4 (n=28)	47,1 IR 39,5/61,1 (n=16)	70,6 IR 57,5/77,5 (n=6)	p = 0,02

Tabelle 19: Darstellung des prozentualen Einflusses der Thermoregulation, ermittelt in der Mitte und am Rand der melanozytären Läsion sowie in gesundem Hautareal.

Vergleicht man den prozentualen Einfluss der Thermoregulation intraindividuell an den drei Messlokalisationen (Mitte, Rand, Gesund), ergaben sich folgende p-Werte (Tabelle. 20). (Die p-Werte ergeben sich aus dem Vergleich des prozentualen Anteils der Thermoregulation z.Bsp. in der Mitte zu dem Anteil der Thermoregulation am Rand bei Nävi mit Dysplasie usw.. In Klammer ist die jeweilige mittlere Differenz aufgeführt.

	Mitte/Rand	Mitte/Gesund	Rand/Gesund
mit Dysplasie	p=0,49 (-0,07)	p=0,09 (-0,12)	p=0,6 (-2,71)
ohne Dysplasie	p=0,16 (-5,03)	p=0,24 (-5,36)	p=0,94 (-0,33)
Melanom	p=0,42 (-7,25)	p=0,09 (-27,93)	p=0,15 (-20,68)

Tabelle 20: p-Werte: Thermoregulation

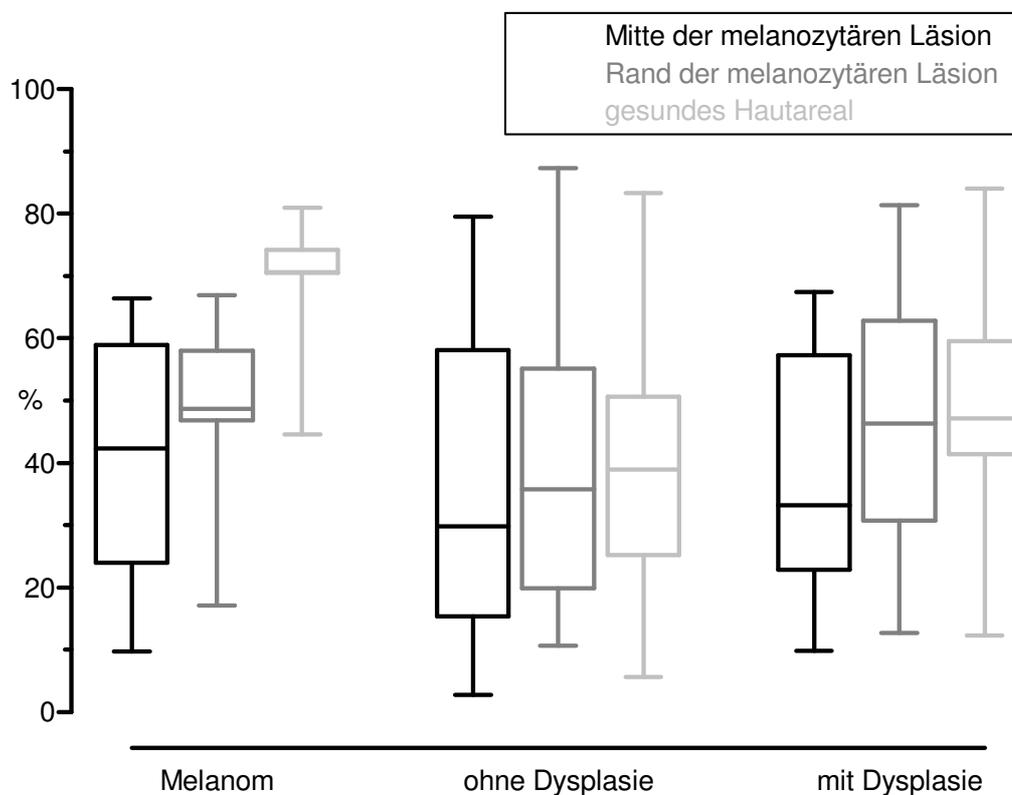


Abb. 23: Darstellung des prozentualen Einflusses der Thermoregulation auf die Gesamtrhythmik.

In Abbildung 23 ist dargestellt, dass bei Patienten mit einem malignen Melanom der Einfluss der Thermoregulation in der Mitte, am Rand sowie in gesunder Haut prozentual höher lag, als bei Patienten mit bzw. ohne Dysplasie. Sowohl bei Melanomen, bei Läsionen mit Dysplasie als auch bei Läsionen ohne Dysplasie war dieser Einfluss in gesunder Haut am höchsten. Bei allen drei Diagnosegruppen war eine Zunahme des prozentualen Einflusses der Atmung von der Mitte über den Rand zu gesunder Haut zu erkennen.

3.5.2 Δ VSV-Werte bei unterschiedlichen Längen der LDF-Zeitreihen

Aus den Zeitreihen mit einer Gesamtdauer von 2048 Einzeldaten (entspricht bei einer Sampling Frequenz von 50 Hz einem Beobachtungszeitraum von 40,96 sec), von 4096 Einzeldaten (entspricht bei einer Sampling Frequenz von 50 Hz einem Beobachtungszeitraum von 81,93 sec) sowie von 16384 Einzeldaten (entspricht bei einer Sampling Frequenz von 50 Hz einem Beobachtungszeitraum von 327,68 sec) wurden die Δ VSV-Werte an der Mitte (n=47) sowie am Rand (n=49) ermittelt. In Abhängigkeit von der Datenlänge wurden die Mediane und Quartile dieser Δ VSV-Werte bei unterschiedlicher Diagnose (Tab. 21) dargestellt.

		2048 ED	4096 ED	16384 ED
ohne Dysplasie	Δ VSVMitte (n=27)	- 0,16 IR - 0,54/0,58	- 0,02 IR - 0,76/0,54	- 0,14 IR - 0,81/0,56
	Δ VSVRand (n=28)	- 0,23 IR - 0,54/0,27	- 0,2 IR - 0,68/0,16	- 0,34 IR - 0,66/0,17
mit Dysplasie	Δ VSVMitte (n=14)	0,22 IR - 0,22/0,78	0,38 IR - 0,51/0,75	- 0,11 IR - 0,7/0,75
	Δ VSVRand (n=15)	0,6 IR 0,28/0,75	0,57 IR 0,29/0,78	0,46 IR 0,07/0,81
Melanom	Δ VSVMitte (n=6)	0,76 IR 0,44/0,9	0,8 IR 0,54/0,86	0,74 IR 0,55/0,91
	Δ VSVRand (n=6)	0,72 IR 0,44/0,83	0,72 IR 0,56/0,81	0,74 IR 0,56/0,88

Tabelle 21: Darstellung der Δ VSV-Werte der LDF-Zeitreihen bei unterschiedlicher Länge der Datensätze.

Länge (ED)		ohne Dysplasie	mit Dysplasie	Melanom	p-Wert
2048	Δ VSVMitte	- 0,16 IR - 0,54/0,58 (n=27)	0,22 IR - 0,22/0,78 (n=14)	0,76 IR 0,44/0,9 (n=6)	p = 0,04
	Δ VSVRand	- 0,23 IR - 0,54/0,27 (n=28)	0,6 IR 0,28/0,75 (n=15)	0,72 IR 0,44/0,83 (n=6)	p < 0,0007

Tabelle 22: Darstellung der Δ VSV-Werte der LDF-Zeitreihen bei 2048 ED bei unterschiedlicher Diagnose.

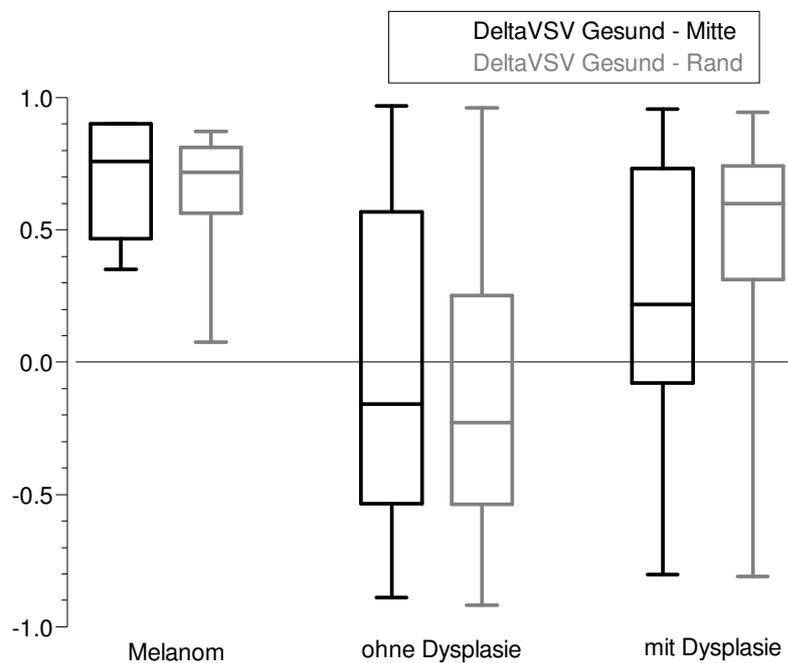


Abb. 24: Darstellung der Δ VSV-Werte in Abhängigkeit zur histologischen Diagnose bei 2048 ED.

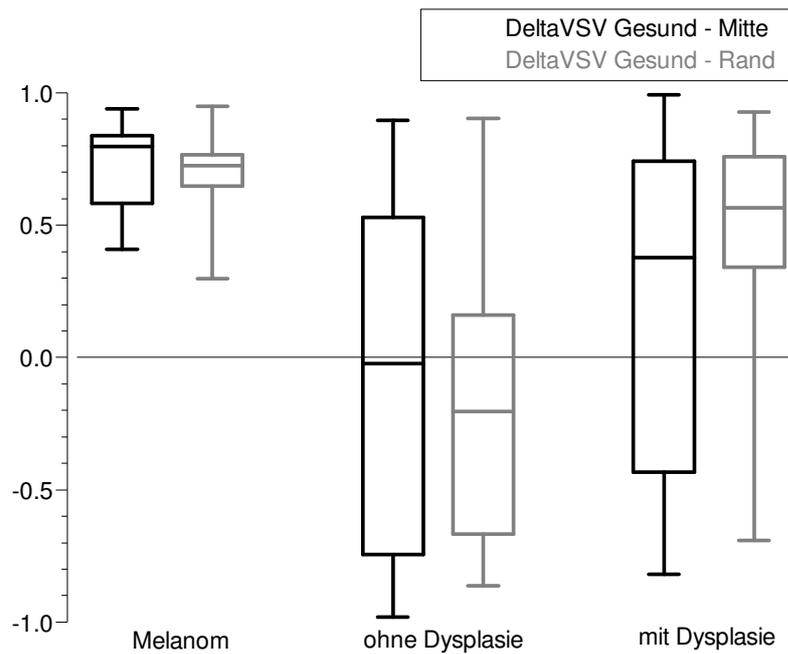


Abb. 25: Darstellung der Δ VSV-Werte in Abhängigkeit zur histologischen Diagnose bei 4096 ED.

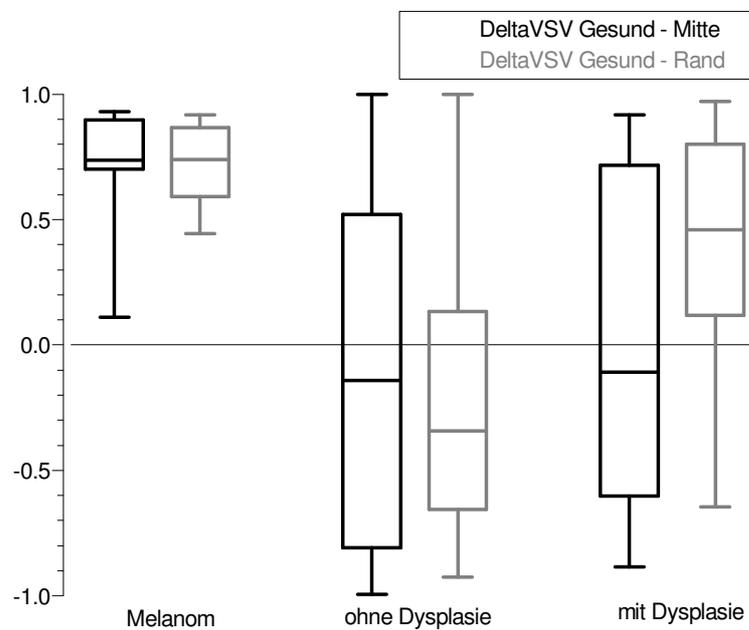


Abb. 26: Darstellung der Δ VSV-Werte in Abhängigkeit zur histologischen Diagnose bei 16384 ED.

Betrachtet man die Δ VSV-Werte, zeigte sich, dass die größten Unterschiede zu gesunder Haut bei Melanomen vorliegen. Je weiter die Werte von null abweichen, desto größere Unterschiede bestehen. Dagegen ist zu erkennen, dass bei Nävi, bei denen keine Dysplasie nachzuweisen war, die Werte am geringsten vom Null-Wert abweichen. Die ermittelten Δ VSV-Werte bei Nävi mit Dysplasie liegen zwischen diesen beiden Bereichen (Abb. 24,25,26). Weiterhin ist zu erkennen, dass sich keine Abhängigkeit von der Länge der Datensätze, betrachtet man die Werte intraindividuell, zeigen. Differenziert man nach den drei Diagnosegruppen, so zeigen sich hier jedoch deutliche Unterschiede betrachtet man DeltaVSV Rand ($p < 0,0007$) (Tab. 22). Auch hier zeigte sich keine Zeitabhängigkeit. Bei 4096 ED und 16384 ED ließen sich gleiche Ergebnisse zeigen.

3.6 Sensitivität und Spezifität

Unter 3.2 wurden für die Klinische ABCD-Regel und die vier Regeln der Dermatoskopie die Sensitivität und die Spezifität ermittelt. Im Folgenden werden diese Bewertungskriterien für die Parameter aufgezeigt, die mit Hilfe der LDF-Zeitreihen erhoben wurden.

Wie bereits erwähnt konnten messtechnischen Gründen bei 3 Patienten keine Werte in der Mitte und bei einem Patienten kein Wert am Rand der melanozytären Läsion ermittelt werden. Hier war das Pigment der Läsionen für den Laserstrahl nicht durchgängig, so dass keine Daten gemessen werden konnten. Es wurden nur diejenigen Patienten in die Statistik aufgenommen, bei denen alle drei Werte erhoben werden konnten. Somit ging man von einer Fallzahl von 46 aus.

3.6.1 Minimal- Maximal- und Mittelwerte

Die Ermittlung der Sensitivität und der Spezifität erfolgte bei den Minimal-, Maximal- und den Mittelwerten für die Zeitreihen mit einer Gesamtlänge von 2048 Einzeldaten (entspricht bei einer Sampling Frequenz von 50 Hz einem Beobachtungszeitraum von 40.96 sec).

Lag eine benigne Läsion vor, wurden die Patienten in den Vierfeldertafeln als gesund gewertet. Bei histologischem Nachweis eines malignen Melanoms zählten die Patienten zur Gruppe der Kranken.

Minimalwerte

Als Grenzwert wurde nach Betrachtung der LDF-Minimalwerte (im Mittel) der Wert 30 PU festgelegt. Somit wurden alle Patienten mit Werten > 30 PU in der Mitte oder am Rand als maligne eingestuft und der Test als positiv gewertet (Tabelle 23).

	Gesunde	Kranke	
Test negativ	richtig negativ: 32	falsch negativ: 2	Summe Test negativ: 34
Test positiv	falsch positiv: 8	richtig positiv: 4	Summe Test positiv: 12
	Summe Gesunde: 40	Summe Kranke: 6	

Tabelle 23: Darstellung der anhand der LDF-Minimalwerte als benigne Nävi bzw. Melanome eingestuften Läsionen in einer Vierfeldertafel.

Diagnostische Sensitivität = 67%
95%-Konfidenzintervall: 22 - 96

Diagnostische Spezifität = 80%
95%-Konfidenzintervall: 64 - 91

Maximalwerte

Als Grenzwert wurde nach Betrachtung der LDF-Maximalwerte (im Mittel) ein Wert von 55 PU festgelegt. Somit wurden alle Patienten mit Werten > 55 PU in der Mitte oder am Rand als maligne eingestuft und der Test als positiv gewertet (Tabelle 24).

	Gesunde	Kranke	
Test negativ	richtig negativ: 28	falsch negativ: 1	Summe Test negativ: 29
Test positiv	falsch positiv: 12	richtig positiv: 5	Summe Test positiv: 17
	Summe Gesunde: 40	Summe Kranke: 6	

Tabelle 24: Darstellung der anhand der ermittelten LDF-Maximalwerte als benigne Nävi bzw. Melanome eingestuften Läsionen in einer Vierfeldertafel.

Diagnostische Sensitivität = 83%
95%-Konfidenzintervall: 36 - 100

Diagnostische Spezifität = 70%
95%-Konfidenzintervall: 53 - 83

Mittelwerte

Als Grenzwert wurde nach Betrachtung der LDF-Mittelwerte (im Mittel) ein Wert von 45 PU festgelegt. Somit wurden alle Patienten mit Werten > 45 PU in der Mitte oder am Rand als maligne eingestuft und der Test als positiv gewertet (Tabelle 25).

	Gesunde	Kranke	
Test negativ	richtig negativ: 31	falsch negativ: 2	Summe Test negativ: 33
Test positiv	falsch positiv: 9	richtig positiv: 4	Summe Test positiv: 13
	Summe Gesunde: 40	Summe Kranke: 6	

Tabelle 25: Darstellung der anhand der ermittelten LDF-Mittelwerte als benigne Nävi bzw. Melanome eingestuften Läsionen in einer Vierfeldertafel.

Diagnostische Sensitivität = 67%
95%-Konfidenzintervall: 22 - 96

Diagnostische Spezifität = 78%
95%-Konfidenzintervall: 62 - 89

3.6.2 Prozentualer Einfluss der Herzaktion auf die Gesamtrhythmik

Die Ermittlung der Sensitivität und der Spezifität erfolgte für den prozentualen Einfluss der Herzaktion für die Zeitreihen mit einer Gesamtlänge von 2048 Einzeldaten (entspricht bei einer Sampling Frequenz von 50 Hz einem Beobachtungszeitraum von 40.96 sec).

Als Grenzwert wurde nach Betrachtung der Mittelwerte (des prozentualen Einflusses der Herzaktion) der Wert 55% festgelegt. Somit wurden alle Patienten mit Werten $> 55\%$ in der Mitte oder am Rand als maligne eingestuft und der Test als positiv gewertet (Tabelle 26).

	Gesunde	Kranke	
Test negativ	richtig negativ: 24	falsch negativ: 1	Summe Test negativ: 25
Test positiv	falsch positiv: 16	richtig positiv: 5	Summe Test positiv: 21
	Summe Gesunde: 40	Summe Kranke: 6	

Tabelle 26: Darstellung der anhand des ermittelten prozentualen Einflusses auf die Gesamtrhythmik als benigne Nävi bzw. Melanome eingestuft Läsionen in einer Vierfeldertafel.

Diagnostische Sensitivität = 83%
95%-Konfidenzintervall: 36 - 100

Diagnostische Spezifität = 60%
95%-Konfidenzintervall: 43 - 75

3.6.3 Δ VSV

Die Ermittlung der Sensitivität und der Spezifität erfolgte bei den Δ VSV-Werten für die Zeitreihen mit einer Gesamtlänge von 2048 Einzeldaten (entspricht bei einer Sampling Frequenz von 50 Hz einem Beobachtungszeitraum von 40.96 sec).

Als Grenzwert wurde nach Betrachtung der Mittelwerte (der Δ VSV-Werte) der Wert 0,62 festgelegt. Somit wurden alle Patienten mit Werten $> 0,62$ in der Mitte oder am Rand als maligne eingestuft (Tabelle 27).

	Gesunde	Kranke	
Test negativ	richtig negativ: 23	falsch negativ: 1	Summe Test negativ: 24
Test positiv	falsch positiv: 17	richtig positiv: 5	Summe Test positiv: 22
	Summe Gesunde: 40	Summe Kranke: 6	

Tabelle 27: Darstellung der anhand der ermittelten Δ VSV-Werte als benigne Nävi bzw. Melanome eingestuftes Läsionen in einer Vierfeldertafel.

Diagnostische Sensitivität = 83%
95%-Konfidenzintervall: 36 - 100

Diagnostische Spezifität = 58%
95%-Konfidenzintervall: 41 - 73

3.6.4 Übersicht der erzielten Sensitivitäten und Spezifitäten

Die unterschiedlichen Methoden, die im Rahmen dieser Studie zur Anwendung kamen, sind in der Tabelle 29 dargestellt. Die Angaben der Sensitivität und Spezifität erfolgt in Prozent (%).

	Sensitivität	Spezifität	n Kranke (Melanom)	n Gesunde (Nävi mit bzw. ohne Dysplasie)
Klinische ABC-Regel	100 (KI:40-100)	40 (KI:25-56)	4	43
ABCD-Regel (Stolz)	100	88 (KI:68-97)	1	24
7-Point-List (Argenziano)	100	67 (KI:45-84)	1	24
3-Point-List (Soyer)	100	58 (KI:37-78)	1	24
Modifizierte ABC-Regel (Blum)	100	83 (KI:63-95)	1	24
Minimalwerte LDF	67 (KI:22-96)	80 (KI: 64-91)	6	40
Maximalwerte LDF	83 (KI:36-100)	70 (KI:53-83)	6	40
Mittelwerte LDF	67 (KI:22-96)	78 (KI:62-89)	6	40
prozentualer Einfluss der Herzaktion	83 (KI:36-100)	60 (KI:43-75)	6	40
ΔVSV	83 (KI:36-100)	58 (KI:41-73)	6	40

Tabelle 28: Überblick der ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten. (**n** = Anzahl der Kranken (Melanom) bzw. Anzahl der Gesunden Patienten (benigne Nävi); **KI** = 95%-Konfidenzintervall).

Die Sensitivität und Spezifität wurde bei allen Parametern für die Zeitreihen über eine Länge von 2048 ED ermittelt. Die Werte aus der Mitte und dem Rand der melanozytären Läsion gingen gemeinsam in die jeweilige Sensitivität und Spezifität ein.

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden verschiedenste nichtinvasive Methoden zur Diagnostik dermalen melanozytärer Läsionen angewandt und ausgewertet. Mittels der Klinischen ABCD-Regel und vier Regeln der Dermatoskopie erfolgte eine Beurteilung der Läsionen. Des Weiteren wurden Messungen der dermalen Blutperfusion an unterschiedlichen Lokalisationen der Läsion (Mitte und Rand) sowie in gesunder Haut mittels der Laser-Doppler-Fluxmetrie (LDF) durchgeführt. Durch die lineare und nichtlineare Analyse der LDF-Zeitreihen wurde die dermale Perfusion quantifiziert und ausgewertet. Unsere Untersuchungen sollten aufzeigen, inwieweit diese Methoden zur Diagnostik und Differenzierung benigner und maligner melanozytärer Hautläsionen genutzt werden können. Die melanozytären Läsionen wurden unterteilt in melanozytäre Nävi ohne Dysplasie, Nävi mit Dysplasie und maligne Melanome.

4.1 Anamnese

Anhand der anamnestischen Daten lässt sich bei der Betrachtung der Läsionsgröße darstellen, dass eine tendenzielle Größenzunahme von Nävi ohne Dysplasie, über Nävi mit Dysplasie hin zum Melanom vorliegt. Lag keine Dysplasie vor, betrug die Läsionsgröße im Median 25,0 mm² (IR 12,75/70,0), Nävi mit Dysplasie waren im Median 49,0 mm² (IR 25,0/120) groß und bei den Melanomen zeigte sich eine Läsionsgröße von 108 mm² (IR 75/225,0). Dieses Ergebnis entspricht den Kriterien der Klinischen ABCD-Regel [13,63,65].

Beim systolischen Blutdruck lässt sich ebenfalls eine tendenzielle Zunahme zwischen den Diagnosegruppen feststellen. Patienten ohne Dysplasie hatten einen mittleren systolischen Blutdruck von 123,5 SD 15,3 mmHg, Patienten mit Dysplasie hatten einen Wert von 131,3 SD 13,5 mmHg, bei Melanompatienten

ließ sich ein Wert von 139,0 SD 16,0 mmHg ermitteln. Die diastolischen Werte zeigen keine wesentlichen Unterschiede.

Weiterhin ist auffällig, dass auch beim Body-Mass-Index (BMI) diese Steigerung von Nävi ohne Dysplasie über Nävi mit Dysplasie hin zum Melanom zu beobachten ist. Lag keine Dysplasie vor, betrug der BMI im Mittel 21,78 SD 3,59 kg/m², Patienten mit Dysplasie hatten einen BMI von 25,27 SD 3,85 kg/m² und bei Patienten mit Melanom lag der BMI bei 30,7 SD 5,3/m².

Die bei der Anamnese erhobenen Daten weisen daraufhin, dass zusätzlich zu den präventiven Maßnahmen, wie z. B. ein dermatologisches Screening der melanozytären Läsionen durch einen Hautarzt (Klinische ABCD-Regel) und den weiteren diagnostischen Methoden (Dermatoskopie) zur frühzeitigen Erkennung dermalen tumoröser Veränderungen weitere Faktoren im Rahmen der Prävention eine Rolle spielen könnten. Zusätzlich zu den in der Literatur bewiesenen Risikofaktoren, wie zum Beispiel Alter, UV-Exposition, früheres Melanom, Anzahl der Nävi, familiäre Belastung, andere Hauterkrankungen [8,28,66,69,78] etc. könnten sowohl das Körpergewicht als auch der Blutdruck Einfluss auf eine dermale melanozytäre Tumorentwicklung nehmen. Übergewicht und erhöhte Blutdruckwerte sind in der Medizin ein Risikofaktor für verschiedenste Erkrankungen. Zusammenhänge zwischen einem erhöhten BMI und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (Herzinfarkt, arterieller Hypertonus), Diabetes mellitus, Gallensteine, das Kolorektale Karzinom, das Mamma- und Corpuskarzinom, um nur einige zu nennen, sind in der Literatur bestätigt [22,23,46,60,68,81]. Die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse weisen darauf hin, dass Übergewicht und erhöhter systolischer Blutdruck auch für melanozytäre Läsionen von Bedeutung sein könnten. Aufgrund der Probandenanzahl dieser Studie kann dieser Schluss jedoch nicht gezogen werden. Der mögliche Zusammenhang eines erhöhten Körpergewichts und eines erhöhten Risikos an einem malignen Melanom zu erkranken wurde in einer umfangreichen Studie von Odenbro et al. gezeigt [55]. Jedoch wurde auch von Odenbro et al. auf die Notwendigkeit weiterer Studien hingewiesen.

4.2 Klinische ABCD-Regel und Regeln der Dermatoskopie

Im Rahmen dieser Studie erfolgte die Begutachtung der melanozytären Hautläsionen jeweils durch einen Facharzt der Dermatologie der Universitäts-hautklinik Tübingen. Zur Anwendung kamen die Klinische ABCD-Regel sowie vier Regeln der Dermatoskopie (nach Stolz, nach Argenziano, nach Blum, nach Soyer). Bei allen diesen diagnostischen Regeln wurde eine Sensitivität von 100% erzielt und somit alle malignen Hautläsionen als solche erkannt. Bei der Klinischen ABCD-Regel lag die Spezifität bei 40%. Bei den Regeln der Dermatoskopie lagen die Spezifitäten bei 88% (ABCD-Regel nach Stolz), 67% (7-Point-List nach Argenziano), 58% (3-Point-List nach Soyer) und 83% (Modifizierte ABC-Regel nach Blum).

Insgesamt sind die Sensitivitäten und Spezifitäten der hier untersuchten Studienpopulation vergleichbar mit den Daten in der Literatur. Die Spezifitäten aller diagnostischen Methoden in der vorliegenden Untersuchung liegen jedoch bei etwas geringeren Werten. Dies kann auf die geringe Probandenzahl zurückzuführen sein.

Folgend sind die Daten, die in der Literatur zu finden sind, kurz dargestellt:

Klinische ABCD-Regel:	Sensitivität	86%
	Spezifität:	77% [13]
ABCD-Regel nach Stolz:	Sensitivität:	92,8%
	Spezifität:	91,2% [53,77]
7-Point-List nach Argenziano:	Sensitivität:	95%
	Spezifität:	75% [3]
Modifizierte ABC-Regel nach Blum:	Sensitivität:	90,5%
	Spezifität:	87% [12]
3-Point-List nach Soyer:	Sensitivität:	96,3%(Nichtexperten)
	Spezifität:	32,8%(Nichtexperten) [71]

Unter der in der Literatur kontrovers diskutierten Hypothese, dass dysplastische Nävi eine Art Vorläuferstellung im Entwicklungsprozess des malignen Melanoms einnehmen, ist es im Rahmen weiterer Untersuchungen zu prüfen,

wie die jeweilige Sensitivität und Spezifität sich verändert, wenn die dysplastischen Nävi nicht zu den benignen Läsionen sondern zu den Melanomen gezählt werden. Das heißt, dass die Einteilung nicht in benigne gegenüber maligne Läsionen vorgenommen wird, sondern die Trennung in Gesunde (Nävi ohne Dysplasie) und Kranke (Nävi mit Dysplasie, Melanome) erfolgt.

4.3 Die Laser-Doppler-Fluxmetrie - Diskussion der Methode

Mit der Laser-Doppler-Fluxmetrie und der linearen und nichtlinearen Analyse ist es möglich, Veränderungen der dermalen Perfusion und Parameter, die diese beeinflussen, zu erfassen und zu quantifizieren. Im Rahmen dermalen benigner und maligner Krankheitsprozesse ist dies von großer Bedeutung. Unter dem Aspekt, Krankheitsprozesse gezielter zu erkennen und frühzeitig therapeutisch in dermale Tumorprozesse eingreifen zu können sowie Therapieerfolge zu quantifizieren, wurden bereits viele Studien mit der Methode der Laser-Doppler-Fluxmetrie durchgeführt. So konnten mit der Laser-Doppler-Fluxmetrie im Gegensatz zu gesunder Haut bei melanozytären Hautläsionen Veränderungen nachgewiesen werden [32]. Bräuer et al. forschte auf dem Gebiet der Differenzierung zwischen Melanomen und gutartigen Hautveränderungen, bei arterieller Verschlusskrankheit und beim Raynaud-Syndrom [15]. Auch bei Patienten mit postthrombotischem Syndrom ließen sich veränderte Verhältnisse der Perfusion und der Gesamtrhythmik des Blutflusses gegenüber gefäßgesunden Probanden nachweisen [33]. In einer Studie an gefäßgesunden Probanden wurde von Häfner et al. mittels LDF und der Wavelet-Analyse die Rhythmik der Hautperfusion untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass sich rhythmische Veränderungen der Hautdurchblutung physiologischen Einflüssen zuordnen lassen und diese mit Hilfe der nichtlinearen Analyse quantifizierbar sind [31]. Im Rahmen einer Studie an Patienten mit Psoriasis vulgaris konnte ebenfalls mit Hilfe der nichtlinearen Analyse der kutanen Blutperfusion Veränderungen nachgewiesen werden [2]. Die Wavelet-Analyse als neues Verfahren zur

dynamischen Beschreibung eines biologischen Systems gewinnt hierbei immer mehr an Bedeutung [15,31-33,39]. Mit Hilfe der linearen Analyse und der nicht-linearen Analyse (Wavelet-Analyse) von LDF-Zeitreihen wurde in dieser Studie untersucht, ob sich die Veränderungen der Blutperfusion und der physiologischen Regulationsmechanismen (Herzaktion, Atmung und Thermoregulation) zur Differenzierung zwischen unterschiedlichen Diagnosen (Nävi ohne Dysplasie, Nävi mit Dysplasie, malignes Melanom) nutzen lassen.

4.4 Laser-Doppler-Fluxmetrie und Neoangiogenese

Die hier ermittelten Unterschiede in der Perfusion und der Gesamtrhythmik des Blutflusses bei melanozytären Nävi und bei Melanomen sind auf die morphologischen und funktionellen Veränderungen im Rahmen von Tumorprozessen zurückzuführen. Durch Ausschüttung von Wachstumsfaktoren und Ansammlung von Mastzellen bei tumorösen Prozessen kommt es zu nachweisbaren Veränderungen in der Gefäßarchitektur [61]. Diese Gefäßveränderungen spiegeln sich in einer veränderten Perfusion wider und können mittels der Laser-Doppler-Fluxmetrie und der Wavelet-Analyse gemessen und quantifiziert werden. Somit können Unterschiede bei den verschiedenen Diagnosen ermittelt werden. Untersuchungen in Studien an malignen Hautveränderungen zeigten eine veränderte Kapillarmorphologie in unterschiedlichen Lokalisationen. Im Zentrum von Melanomen lag eine inhomogene Gefäßanordnung mit korkenzieherartigen Veränderungen der Kapillaren vor. Es waren glomerulumartige Formationen sowie eine randständige Hypervaskularisation mit auf den Tumor zuwachsenden Kapillaren zu beobachten. Des Weiteren waren die melanomassoziierten Kapillaren dilatiert und wiesen ausgeprägte Kaliberschwankungen auf. Bei den Tumoren, die histologisch als Naevuszellnaevus beurteilt wurden, zeigten sich ebenfalls morphologische Veränderungen der Kapillaren. Im Vergleich zu den Melanomen waren diese jedoch geringer ausgeprägt. Die scheinbar ungeordnete Gefäßanordnung fehlte, die Kapillaren wiesen trotz morphologischer Veränderungen eine eher

homogene Anordnung auf. Eine Hypervaskularisation mit auf den Tumor zuwachsenden Gefäßen sowie größere Kaliberschwankungen fehlten vollständig [39,75].

Die Messungen bei den untersuchten Patienten erfolgten in der Mitte und am Rand der melanozytären Läsion sowie in einem makroskopisch unauffälligen kontralateralen Hautareal. Es wurden die Mediane der Minimal-, der Maximal- und der Mittelwerte ermittelt.

4.4.1 LDF-Zeitreihen (lineare Analyse)

Bei den Minimal-, Maximal- und den Mittelwerten der LDF-Zeitreihen zeigen sich an allen drei Messlokalisationen bei Melanomen deutlich erhöhte Durchblutungswerte gegenüber melanozytären Nävi. Differenziert man die benignen Hautläsionen weiterhin in Nävi ohne Dysplasie und Nävi mit Dysplasie, sind hier ebenfalls Unterschiede nachweisbar. Alle gemessenen LDF-Werte zeigen bei Nävi mit Dysplasie erniedrigte Werte gegenüber Nävi ohne Dysplasie. In der Mitte und in gesundem Hautareal sind die größten Unterschiede zwischen den drei Diagnosegruppen vorhanden. Am Rand sind diese am geringsten. Häfner et al. zeigte 2005 an 61 Patienten mit melanozytären Hautläsionen, dass bei Melanomen ein erhöhter LDF-Wert gegenüber melanozytären Nävi vorliegt, der sich jedoch nicht als diagnostisches Kriterium eignet. Die Mediane lagen bei melanozytären Nävi in der Mitte bei 47,9 PU (IR 13,4/76,2), am Rand bei 39,1 PU (IR 9,8/62,5) und in klinisch gesunder Haut bei 22,5 PU (IR 10,7/57,6). Bei Melanomen ermittelte Häfner Werte von 62,5 PU (IR 36,1/168,3) in der Mitte, 40,5 PU (IR 20,0/111,8) am Rand und in gesunder Haut von 18,6 PU (IR 15,1/33,7). Es zeigten sich signifikante Unterschiede bei Melanomen zwischen Mitte bzw. Rand gegenüber gesunder Haut [32]. Bei den benignen melanozytären Nävi wurden in der vorliegenden Studie die Werte, abhängig davon ob histologisch eine Dysplasie vorlag oder nicht, getrennt betrachtet. Der Median der Mittelwerte der LDF-Werte lag bei melanozytären Nävi ohne Dysplasie in der Mitte bei 14,8 PU (IR 6,2/31,7), am Rand bei 15,8 PU (IR 8,0/22,2) und in

gesunder Haut bei 26,5 PU (IR 21,4/40,4). Bei den Nävi mit Dysplasie lagen die Mediane in der Mitte bei 10,9 PU (IR 3,3/19,8), am Rand bei 9,9 PU (IR 6,2/26,7) und in gesunder Haut bei 16,2 PU (IR 13,6/19,5). Ließ sich ein Melanom nachweisen, lagen die Werte in der Mitte bei 65,2 PU (IR 25,2/79,3), am Rand bei 33,6 PU (IR 10,3/111,9) und in gesunder Haut bei 30,0 PU (IR 25,2/68,6). Die ermittelten Werte machen deutlich, dass bei benignen Nävi der Blutfluss in der Mitte gegenüber gesunder Haut geringer ist. Dieses Verhältnis kehrt sich bei Vorliegen einer malignen Veränderung um. Hier ist der Blutfluss in der Mitte gegenüber gesunder Haut wie auch dem Rand erhöht. Diese Ergebnisse sind den Ergebnissen von Häfner et al. bei Melanomen entsprechend [32]. Die hier quantifizierbare Mehrdurchblutung in einem maligne veränderten melanozytären Hautareal ist mit den morphologischen und funktionellen Gefäßveränderungen im Rahmen der melanomassoziierten Neoangiogenese zu vereinbaren und erklärbar. Die Zunahme der Perfusion kann sich, auf die in Studien nachgewiesenen Veränderungen der Kapillararchitektur (inhomogene Kapillaranordnung, dilatierte Kapillare, Kaliberschwankungen, Hypervaskularisation im Randbereich) und melanomassoziierte biochemische Veränderungen (z. B. Ausschüttung von Wachstumsfaktoren) [39,61,75,79] zurückführen lassen. Die Ergebnisse machen jedoch deutlich, dass die lineare Analyse der LDF-Zeitreihen zur Differenzierung zwischen den hier untersuchten drei Diagnosegruppen nicht geeignet ist.

4.4.2 Wavelet-Analyse

Durch die Wavelet-Analyse als Verfahren zur dynamischen Beschreibung eines biologischen Systems, wie z. B. die Beschreibung der kutanen Mikrozirkulation, können der prozentuale Einfluss der Herzaktion, der Atmung sowie der Thermoregulation auf die Gesamtrhythmik des Blutflusses dargestellt und quantifiziert werden [31,32]. Des Weiteren kann mit Hilfe der Wavelet-Analyse die Gesamtenergie und ein Wert errechnet (Δ VSV) werden, der den Vasomotionskontrast innerhalb eines Patienten beschreibt. Alle genannten Parameter wurden in dieser Studie ermittelt.

4.4.2.1 Einfluss der Herzaktion auf die Gesamtrhythmik

Der hier ermittelte prozentuale Einfluss der Herzaktion auf die Gesamtrhythmik der dermalen Blutperfusion war bei Melanompatienten am Rand deutlich erhöht (73,9% IR 55,7/86,6) gegenüber Messungen in gesunder Haut (38,7% IR 19,5/73,4) dieser Patientengruppe. Die Werte am Rand bei Nävi mit Dysplasie (50,3% IR 12,0/63,3) waren ebenfalls erhöht gegenüber gesunder Haut und lagen zwischen denjenigen von Melanomen und Nävi ohne Dysplasie (38,9% IR 17,8/57,9). Somit zeigt sich eine Zunahme des Einflusses der Herzaktion am Rand der melanozytären Läsion von Nävi ohne Dysplasie über Nävi mit Dysplasie zu Melanomen. Bisher durchgeführte Studien machen deutlich, dass es im Rahmen dermalen Tumorprozesse am Rand einer melanozytären Läsion zu einer Hypervaskularisation kommt [39]. Dies ist möglicherweise durch den Parameter des prozentualen Einflusses der Herzaktion auf die Gesamtrhythmik des Blutflusses darzustellen. Betrachtet man die Mitte der Läsion, zeigt sich auch hier ein erhöhter Einfluss der Herzaktion bei Melanompatienten gegenüber der Mitte bei benignen Nävi. Jedoch in geringerem Ausmaß als im Randbereich.

Die Werte am Rand sind bei Nävi mit Dysplasie als auch bei Melanomen erhöht gegenüber der Mitte und gesunder Haut. Der Wert in gesunder Haut ist von den drei Messlokalisationen (Mitte, Rand, gesundes Hautareal) am geringsten. Auch dies ist mit der Entwicklung einer Hypervaskularisation am Rand im Rahmen der Tumorprogression zu vereinbaren. Eine mögliche Ursache für den zunehmenden Einfluss der Herzaktion auf die Gesamtrhythmik in den gemessenen LDF-Zeitreihen ist in einer Dilatation der zuführenden Widerstandsgefäße zu suchen. Dabei ist ein stark gesteigerter Anteil arterieller Pulsationen, bedingt durch die Herzaktion, ein typisches Kennzeichen für maximal dilatierte präkapilläre Sphinkter [32]. Sieht man als Indikator für die bestehende Dilatation der gemessenen Gefäße den prozentualen Anteil der Herzaktion, sind demnach die Gefäße am Rand der melanozytären Läsion bei Vorliegen einer Dysplasie bzw. Melanom stärker dilatiert gegenüber der Mitte und gesunder Haut. Die geringste Dilatation zeigt sich im Bereich gesunder Haut. Bei Nävi ohne

Dysplasie ließen sich keine dementsprechende Anzeichen auf Dilatation ermitteln.

4.4.2.2 Einfluss der Atmung auf die Gesamtrhythmik

Bei Nävi mit Dysplasie als auch bei Melanomen ist im Bereich der Mitte gegenüber dem Rand und gesunder Haut der prozentuale Anteil der Atmung an der Gesamtrhythmik des Blutflusses geringer. Hier zeigen sich die größten intra-individuellen Unterschiede. In einer Studie an Patienten mit Psoriasis vulgaris ließ sich ein verminderter Einfluss der respiratorischen Druckschwankungen auf das Kapillarbett feststellen. Dies wurde auf einen möglicherweise erhöhten Drucksprung zwischen den kleinen Venolen und den großen Venen zurückgeführt [2,6]. Auch bei den hier untersuchten Patienten ist zu zeigen, dass die respiratorischen Druckschwankungen, die bei Inspiration und Expiration als Zeichen der Atmung entstehen, in der Mitte der Nävi mit Dysplasie und der malignen Hautläsionen weniger deutlich sind als in gesunder Haut. Liegt keine Dysplasie oder Melanom vor, sind nur geringste Unterschiede zwischen Mitte, Rand und gesundem Hautareal messbar. Dies macht deutlich, dass die Projektion der Atmung in die dermale Perfusion bei Nävi mit Dysplasie und Melanomen gestört bzw. verändert ist. Betrachtet man das gesunde Hautareal bei Melanompatienten so zeigt sich ein deutlicher Unterschied gegenüber Patienten mit einer benignen Läsion. Es stellt sich hier die Frage ob ein Zusammenhang zwischen der Hautperfusion und der malignen Erkrankung vorliegt oder sich das Melanom eventuell auf die Durchblutung der normalen Haut auswirkt. Es ist anzunehmen, dass diese messbaren Unterschiede auf strukturelle Kapillarveränderungen sowie molekulare Faktoren zurückzuführen sind. Um hier Aussagen treffen zu können sind jedoch weitere Untersuchungen nötig.

4.4.2.3 Einfluss der Thermoregulation auf die Gesamtrhythmik

Mit der Laser-Doppler-Fluxmetrie wird der obere horizontale Gefäßplexus mit erfasst. Dieser liegt 1.0 bis 1.5 mm unterhalb der Hautoberfläche und wirkt somit im Besonderen als Thermoregulator. Die dermale Kapillarschleife, bestehend aus einem aufsteigenden Schenkel, einer intrapapillären Schlinge mit einer Haarnadelkurve und einem absteigenden Schenkel, der in postkapilläre Venolen des horizontalen Gefäßplexus mündet, entspringt aus einer terminalen Arteriole des horizontalen Gefäßplexus [16]. Histologisch sind bei arteriellen Kapillaren zu erkennen, dass diese von mehreren Lagen Perizyten umschlossen sind, die Tight-junctions mit Endothelzellen durch Lücken in der Basalmembran bilden. Diese Perizyten enthalten kontraktile Proteine, die für eine zelluläre Kontraktion notwendig sein können. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass der prozentuale Anteil der Thermoregulation an der Gesamtrhythmik des Blutflusses bei Melanompatienten in gesunder Haut am höchsten ist. Betrachtet man die drei Diagnosegruppen, ist es auffällig, dass eine kontinuierliche Zunahme des prozentualen Anteils der Thermoregulation von Nävi ohne Dysplasie über Nävi mit Dysplasie zum Melanom vorliegt. Sowohl in der Mitte, am Rand als auch in gesundem Hautareal zeigt sich diese Tendenz. Diese ist in gesunder Haut am deutlichsten. Die hier durchgeführten Tests auf Unterschiede innerhalb einer Diagnosegruppe (intraindividuell) machen deutlich, dass die größten Unterschiede bei Melanomenpatienten vorliegen, wenn der prozentuale Anteil der Thermoregulation in der Mitte im Verhältnis zu gesunder Haut betrachtet wird. Auch bei den Nävi mit Dysplasie ist dieses Verhältnis von Mitte zu gesunder Haut zu erkennen. Liegt keine Dysplasie vor, ist dieses Verhältnis weniger stark ausgeprägt. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie an gefäßgesunden Probanden. Durch die Gabe von Lokalanästhetika wurde die thermorelevante Rhythmik ähnlich wie hier bei der tumorassoziierten Neoangiogenese gedämpft [30]. Es ist jedoch anzunehmen, dass gerade beim Einfluss der Thermoregulation auf die Gesamtrhythmik des Blutflusses auch andere Faktoren von Bedeutung sind. Z. B. ist hier die Lokalisation

der melanozytären Läsion zu beachten. Die Melanome in dieser Studie befanden sich, außer eines am Kopf, an den Extremitäten und ergaben bei der Messung der peritumoralen Hauttemperatur im Mittel einen niedrigeren Wert gegenüber den benignen Läsionen. Die geringe Probandenzahl macht es jedoch nicht möglich genauere Aussagen zu treffen. Die Faktoren, die möglicherweise auf die Veränderungen in der Thermoregulation im Rahmen der Tumorgenese Einfluss nehmen, sind in weiteren Studien zu untersuchen und zu diskutieren. Auch hier ist der ersichtliche Unterschied zwischen gesunder Haut bei Melanompatienten zu gesunder Haut bei Patienten mit einer benignen melanozytären Läsion zu erwähnen. Wie sich diese Unterschiede erklären und inwiefern sich der prozentuale Anteil der Atmung und der Thermoregulation bei Melanomen im Gegensatz zu benignen Läsionen, die Durchblutung gesunder Haut betreffend, zur Diagnostik nutzbar machen lassen wäre in weiteren Studienansätzen zu hinterfragen.

4.4.2.4 Δ VSV

Δ VSV (Vasomotions-Skalierungs-Varianz-Kontrast) ermöglicht es, Aussagen darüber zu machen, inwieweit sich die Perfusion bei melanozytären Läsionen von der Perfusion in klinisch unauffälliger Haut unterscheidet [32]. Die hier ermittelten Werte zeigen deutliche Unterschiede bei Melanomen gegenüber gesunder Haut. Differenziert man die benignen Nävi weiter und betrachtet Nävi mit Dysplasie unabhängig von den Nävi ohne Dysplasie, liegen auch hier bereits Veränderungen der Blutperfusion vor. Bei Nävi ohne Dysplasie ist der Unterschied gegenüber gesunder Haut am geringsten. Geht man davon aus, dass Veränderungen gegenüber gesunder Haut als pathologische Prozesse gewertet werden, weisen die erhöhten Δ VSV-Werte bei Melanomen und Nävi mit Dysplasie auf die tumorassoziierte Neoangiogenese und die Veränderungen in der Gefäßmorphologie hin. Häfner et al. zeigte, dass Δ VSV als Index für eine tumorassoziierte Neoangiogenese angesehen werden kann und Δ VSV ein hilfreicher Parameter darstellt, der es ermöglicht, zwischen benignen und malignen melanozytären Hautläsionen mit hoher Sensitivität und Spezifität

unterscheiden zu können [31,32]. Immer wieder stellt sich in der Literatur die Frage, ob dysplastische Nävi unmittelbare Vorläufer des malignen Melanoms sind [25,52,65]. Ribatti et al. konnten nachweisen, dass bei Nävi ohne Dysplasie die Anzahl der Mikrogefäße gering ist und signifikant bei atypischen Strukturveränderungen zunimmt [61]. Die hier ermittelten Werte deuten darauf hin, dass eine kontinuierliche Veränderung der Rhythmik in der Blutperfusion von Nävi ohne Dysplasie über Nävi mit Dysplasie hin zum Melanom stattfindet. Die Zunahme der Veränderung der Perfusion von Nävi ohne Dysplasie zu Nävi mit Dysplasie hin zum Melanom gegenüber gesunder Haut ist durch ΔVSV darstellbar. ΔVSV könnte somit als diagnostischer Parameter zum Einsatz kommen. Dies würde den Einsatz der Laser-Doppler-Fluxmetrie und der Wavelet-Analyse im Rahmen der Tumorprogression zur Erkennung pathologischer Veränderungen vor Übergang zur Malignität möglich machen. Es ließ sich im Rahmen dieser Studie des Weiteren darstellen, dass sich die ermittelten Werte unabhängig von der Länge der Datensätze zeigen. Weder intraindividuelle Unterschiede noch Unterschiede zwischen den drei Diagnosegruppen (Nävi ohne Dysplasie, Nävi mit Dysplasie, Melanome) zeigen sich zeitabhängig.

4.4.3 Sensitivität/Spezifität

Ob das von uns angewandte nichtinvasive Messverfahren (Laser-Doppler-Fluxmetrie) zu diagnostischen Zwecken genutzt werden oder als ergänzende Untersuchung zu den bestehenden und bewährten Methoden (Klinischen ABCD-Regel, Dermatoskopie) eingesetzt werden kann, war Fragestellung dieser Studie. Wünschenswert ist eine Steigerung der Spezifität durch Kombination der verschiedenen Verfahren. Die Sensitivität der klinischen und der dermatoskopischen Regeln ist bereits sehr gut. Dies wird sowohl bei unserer Auswertung sowie in der Literatur deutlich [3,12,71,77]. Die Sensitivität ist bei der linearen Analyse der LDF-Zeitreihen und der Wavelet-Analyse geringer. Somit kann die hier angewandte Methode auf keinen Fall die bisher in der klinischen Routine etablierten diagnostischen Methoden ersetzen.

Lineare Analyse:

Bei den Minimalwerten lagen eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 80% vor. Die Sensitivität bei den Maximalwerten lag bei 83%, die Spezifität bei 70%. Bei den Mittelwerten zeigten sich eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 78%.

Wavelet-Analyse:

Bei der Auswertung des prozentualen Einflusses der Herzaktion lagen eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 60% vor. Die gemessenen Δ VSV-Werte zeigten eine Sensitivität von 83%, eine Spezifität von 58%. In der Studie von Häfner et al. wurde den Δ VSV-Werten eine Sensitivität von 99% und eine Spezifität von 97% ermittelt [32].

In weiteren Studien ist zu testen, ob sich die jeweilige Sensitivität und Spezifität verändert, wenn man die Werte aus der Mitte und die aus der Randregion getrennt von einander betrachtet. In dieser Arbeit erfolgte die Einteilung zur Ermittlung der Sensitivität in benigne gegenüber maligne Läsionen. Unter der Hypothese, der möglichen Vorläuferstellung der dysplastischen Nävi bei der Melanomentstehung, ist zu prüfen, wie sich die Sensitivität und Spezifität verändert, wenn diese Einteilung in Gesunde (Nävi ohne Dysplasie) und Kranke (Nävi mit Dysplasie, Melanome) erfolgt.

4.5 Schlussfolgerung

Unterschiede der Perfusion sind zwischen melanozytären Nävi ohne Dysplasie, Nävi mit Dysplasie und malignen Melanomen mittels der Laser-Doppler-Fluxmetrie, der linearen Analyse und der Wavelet-Analyse zu zeigen. Die hier angewandte nichtinvasive Methode der Laser-Doppler-Fluxmetrie macht deutlich, dass eine Methode zur Quantifizierung der dermalen Perfusion sowie der physiologischen Regulationsmechanismen auf die Gesamtrhythmik des Blutflusses vorliegt. Wir konnten darstellen, dass die Mikrozirkulation und die Regulationsmechanismen, die auf die Perfusion Einfluss nehmen, in benignen und malignen dermalen melanozytären Läsionen sich unterscheiden. Die Ver-

änderungen sind nicht nur bei Melanomen gegenüber benignen Läsionen festzustellen, sondern zeigen sich auch zwischen benignen Läsionen ohne Dysplasie und Nävi mit Dysplasie. Die nichtlineare Analyse (Wavelet-Analyse) der LDF-Zeitreihen gewinnt hier an Bedeutung. Den durchgeführten Untersuchungen zufolge stellt sich vor allem der globale Vasomotionskontrast (ΔVSV) als hilfreicher Parameter zu einer genaueren Differenzierung dar. Eine Abhängigkeit von der Länge der Datensätze zeigte sich nicht.

Aufgrund der hier ermittelten Ergebnisse ist denkbar, dass ein frühzeitiges Erkennen einer malignen Entwicklung von melanozytären Hautläsionen möglich ist. Somit könnten dysplastische Nävi mit Hilfe der Laser-Doppler-Fluxmetrie und der nichtlinearen Analyse gezielter als mit den bereits etablierten Diagnosemöglichkeiten alleine eruiert und behandelt werden, bevor eine maligne Veränderung entsteht. Dies wäre für den Patienten von großer Bedeutung, da zu diesem Zeitpunkt noch keine Metastasierung vorliegt und kurativ therapiert werden kann.

Die Laser-Doppler-Fluxmetrie und die nichtlineare Analyse können bezüglich der hier ermittelten Sensitivität und Spezifität nicht den letzten Beitrag zur Entscheidung für oder gegen eine Exzision einer melanozytären Läsion liefern. Bei Patienten mit einem dysplastischen Nävussyndrom wird diese Methode gegebenenfalls zusätzliche Informationen liefern. Bei diesen Patienten ist es nicht möglich alle verdächtigen Nävi zu entfernen. Es ist jedoch denkbar, bei der Indikationsstellung zur Exzision einzelner melanozytärer Läsionen im Rahmen des dysplastischen Nävussyndroms die Laser-Doppler-Fluxmetrie und die nichtlineare Analyse mittels der Wavelet-Analyse als ergänzende Methoden einzusetzen. Als Folge könnte bei diesen Patienten die Anzahl der Exzisionen reduziert werden. Bei Patienten, die nur ein oder zwei auffällige Nävi aufweisen, wird letztendlich die Exzision und histologische Untersuchung nachwievor im Vordergrund stehen. Die Wertigkeit der bisher in der Diagnostik genutzten und etablierten klinischen und dermatoskopischen Regeln konnte durch die Methode der LDF-Fluxmetrie und ihrer Analyse im direkten Vergleich nicht in Frage gestellt werden. Auch eine Gleichwertigkeit wurde noch nicht

erreicht. Weitere Studien an einem umfangreicheren Patientenkollektiv sind notwendig, um genauere Aussagen treffen zu können. Imposant erscheint, wie sich Sensitivitäten und Spezifitäten der verschiedenen Verfahren zur Melanomerkennung unterscheiden können. In dieser Arbeit gelang es leider nicht, über die Vasomotionsanalyse die erwartete hohe Spezifität und Sensitivität zu erzielen, was an der geringen Fallzahl der Patienten liegt. Es gelang aber eindrucksvoll zu zeigen, wie sich Vasomotionsparameter abhängig von der histologischen Diagnose intraindividuell unterscheiden. Diese Unterschiede lassen sich nur durch nichtlineare Analysestrategien aufzeigen und sollten deutlich weiter ins Bewusstsein der Mediziner Einzug halten.

5 Zusammenfassung

Dysplastische Nävi und maligne Melanome sind gekennzeichnet durch morphologische und funktionelle Veränderungen der Gefäßarchitektur, der Perfusion und der Vasomotion. Bei melanozytären Läsionen mit Dysplasie zeigen sich sichtbare (Klinische ABCD-Regel, Dermatoskopie) und messbare (Laser-Doppler-Fluxmetrie) Veränderungen. In dieser Studie sollte untersucht werden, inwieweit sich die Laser-Doppler-Fluxmetrie zur genaueren Differenzierung von benignen und malignen dermalen melanozytären Läsionen einsetzen lässt. Die Ergebnisse wurden mit den bisher in der Routine angewandten nichtinvasiven Methoden zur Diagnostik verglichen. Für alle hier untersuchten Methoden erfolgte die Ermittlung der Sensitivität und Spezifität.

Material und Methoden: Bei 50 Probanden, 30 Frauen und 20 Männern im Alter zwischen 4 und 84 Jahren, wurden neben der Anamneseerhebung die melanozytären Hautläsionen unterschiedlicher Dignität durch nichtinvasive Methoden zur Diagnostik untersucht. Zur Anwendung kamen die Klinische ABCD-Regel, vier Regeln der Dermatoskopie (ABCD-Regel der Dermatoskopie, 7-Point-List, Modifizierte ABC-Regel, 3-Point-Checklist) und die Laser-Doppler-Fluxmetrie. Die Erfassung der LDF-Zeitreihen erfolgte kontinuierlich unter standardisierten Bedingungen an der Mitte und am Rand der Läsion sowie an einem kontralateralen Referenzareal. Die Messungen wurden über einen Zeitraum von 10 Minuten durchgeführt.

Ergebnisse: Bei Patienten mit Melanomen lag der BMI mit $30,7 \text{ SD } 5,3 \text{ kg/m}^2$ höher als bei Patienten mit benigner dermalen melanozytärer Läsion. Lag eine Dysplasie vor, zeigte sich auch hier ein erhöhter BMI ($25,27 \text{ SD } 3,85 \text{ kg/m}^2$) gegenüber Patienten mit Nävi ohne Dysplasie ($21,78 \text{ SD } 3,59 \text{ kg/m}^2$). Die Läsionsgröße nahm von Nävi ohne Dysplasie über Nävi mit Dysplasie zum Melanom hin zu. Des Weiteren war ein zunehmendes Lebensalter der Probanden sowie ansteigende systolischen Blutdruckwerte von Nävi ohne Dysplasie hin zu Melanomen zu ermitteln. Die Sensitivität und Spezifität der

klinischen ABCD-Regel und der hier angewandten Regeln der Dermatoskopie zeigten vergleichbare Ergebnisse wie in der Literatur angegeben. Die Sensitivität lag bei allen vier Regeln bei 100%, die jeweilige Spezifität lag zwischen 40% und 88%. Die Mediane der Minimal-, Maximal- und der Mittelwerte der LDF-Zeitreihen bei Melanompatienten waren in der Mitte, am Rand als auch in gesunder Haut höher als bei Patienten mit benigner Läsion. Mit Hilfe der nichtlinearen Analyse (Wavelet-Analyse) der LDF-Zeitreihen konnte dargestellt werden, dass der prozentuale Einfluss der Herzaktion auf die Gesamtrhythmik der Perfusion am Rand einer malignen Läsion (73,9% IR 55,7/86,6) deutlich erhöht ist gegenüber gesunder Haut (38,9% IR 17,8/57,9). Lag eine Dysplasie vor, war der prozentuale Einfluss der Herzaktion am Rand ebenfalls gegenüber gesunder Haut erhöht. Im Randbereich war eine Zunahme des prozentualen Einflusses der Herzaktion zwischen Nävi ohne Dysplasie (38,9% IR 17,8/57,9), Nävi mit Dysplasie (50,3% IR 12,0/63,3) und Melanomen (73,9% IR 55,7/86,6) messbar. Der prozentuale Anteil der Atmung an der Gesamtrhythmik der Perfusion nahm in der Mitte der dysplastischen und malignen Läsionen gegenüber gesunder Haut ab. Tendenzielle Veränderungen lagen beim prozentualen Einfluss der Thermoregulation vor. Bei Melanomen und Nävi mit Dysplasie war der Anteil der Thermoregulation in gesunder Haut gegenüber der Mitte erhöht. Δ VSV zeigte deutliche Unterschiede zwischen den drei Diagnosegruppen im Randgebiet der Läsionen. Die größten Unterschiede zu gesunder Haut waren bei Melanomen messbar, gefolgt von den Nävi mit Dysplasie. Lag keine Dysplasie vor, war der Unterschied am geringsten. Es zeigte sich hier, dass keine Abhängigkeit von der Länge der Datensätze besteht.

Schlussfolgerung: Zu den bisher in der Dermatologie bewährten und etablierten nichtinvasiven Methoden zur Diagnostik melanozytärer Hautveränderungen (Klinische ABCD-Regel, Dermatoskopie) kommt durch die Laser-Doppler-Fluxmetrie eine unterstützende Methode hinzu. Mit Hilfe der Laser-Doppler-Fluxmetrie und der nichtlinearen Analyse (Wavelet-Analyse) lassen sich Veränderungen der Perfusion in dermalen melanozytären Läsionen erfassen und quantifizieren. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin,

dass mit dieser nichtinvasiven Methode nicht nur Aussagen über die Benignität und Malignität getroffen werden können, sondern bereits unter den benignen Läsionen dysplastische Veränderungen messbar sind. Vor allem mit Hilfe des globalen Vasomotions-Kontrasts (Δ VSV) scheint es möglich zur genaueren Differenzierung beizutragen. Bei Patienten mit einem dysplastischen Nävus-syndrom könnten diese Methoden zusätzliche Informationen zur Entscheidung, welche Nävi exzidiert werden sollten, liefern. Bei einzelnen verdächtigen Nävi wird aufgrund der in dieser Studie ermittelten Sensitivität und Spezifität letztendlich die Exzision im Vordergrund stehen.

6 Literatur

1. Ackerman AB. 1983
What naevus is dysplastic, a syndrom and the commonest precursor of malignant melanoma? A riddle and an answer.
Histopathology 13:241-256.
2. Albrecht, R. 2006
Nichtlineare Analyse der kutanen Blutperfusion bei der Psoriasis vulgaris.
Inaugural Dissertation, Medizinische Fakultät Tübingen.
3. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De G, V, Sammarco E, Delfino M. 1998
Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis.
Arch.Dermatol. 134(12):1563-1570.
4. Argenziano G, Soyer HP. 2001
Dermoscopy of pigmented skin lesions--a valuable tool for early diagnosis of melanoma.
Lancet Oncol. 2(7):443-449.
5. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. 2003
Dermoscopy of pigmented skin lesions: Result of a consensus meeting via the Internet.
J Am Acad Dermatol 48:679-693.
6. Barton S, Abdullah M, Marks R. 1992
Quantification of microvascular changes in the skin in patients with psoriasis.
Br J Dermatol. 126:569-574.
7. Bauer J, Metzler G, Rassner G, et al. 2001
Deramtoscopy terns histopathologist's attention to the suspicious area in melanocytic lesions.
Arch.Dermatol 137:1338-1340.
8. Begg CB, Hummer A, Mujumdar U, Armstrong Bk, Kricker A, Marrett LD, Millikan RC, Gruber SB, Anton-Culver H, Klotz JB, Zanetti R, Gallagher RP, Dwyer T, Rebbeck, TR, Berwick M, GEM Study Group. 2004
Familial aggregation of melanoma risks in a large population-based sample of melanoma cases.
Cancer Causes Control 15(9):957-965.

-
9. Berwick M, Wiggins C. 2006
The current epidemiology of cutaneous malignant melanoma.
Font Biosci 11:1244-1254.
 10. Blum A, Metzler G, Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP, Garbe C, Bauer J. 2003
Korrelation von Dermatoskopie und Histopathologie bei melanozytären und nicht-melanozytären Hauttumoren.
Hautarzt 54:279-293.
 11. Blum A, Rassner G, Garbe C. 2000
Auflichtmikroskopie und digitale Bildanalyse pigmentierter Hautveränderungen.
Hautarzt 10:786-788.
 12. Blum A, Rassner G, Garbe C. 2003
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(5):672-678.
 13. Bono A, Bartoli C, Casinelli N, Lualdi M, Maurichi A, Moglia D, Tragni G, Tomatis S, Marchesini R, Cesare B. 2002
Melanoma detection.
Dermatology 205:362-366.
 14. Bräuer, K. 2002
Chaos, Attraktoren und Fraktale - mathematische und physikalische Grundlagen nichtlinearer Phänomene mit Anwendungen in Physik, Biologie und Medizin.
Logos Verlag. Berlin.
 15. Bräuer K, Hahn M. 1999
Nonlinear analysis of blood flux in human vessels.
Phys Med.Biol. 44(7):1719-1733.
 16. Braverman I, Yen A. 1977
Ultrastructure of the human dermal microcirculation. II. The capillary loops of the dermal papillae.
J Invest Dermatol. 68:436-445.
 17. Breslow A. 1970
Thickness, cross-sectional areas, and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.
Ann Surg 172:902-908.

18. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. 1969
The histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanomas of the skin.
Cancer Res 29:705-727.
19. Creutzig A, Caspary L, Alexander K. 1987
Transkutane Sauerstoffmessung und Laser-Doppler-Flowmetrie bei
patienten mit arterieller Verschlusskrankheit, chronisch venöser
Insuffizienz sowie einer Kombination beider Krankheiten.
Vasa 20:314-316.
20. Daubechies, I. 1999
Ten Lectures on Wavelets.
SIAM Society for Industrial and Applied Mathematics. Philadelphia.
21. Elder, DE., Elenitsas, R., Johnson, BL., and Murphy, GF. 1990
Lever's Histopatholgy of Skin.
Lippincott Williams&Wilki. 7: 483-489.
22. Engeland A, Tretli S, Austad G, Bjorge T. 2005
Height and body mass index in relation to colorectal and gallbladder
cancer in two million Norwegian men and women.
Cancer Causes Control. 16(8):987-996.
23. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E,
Colditz GA. 2001
Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases
during a 10-year period.
Arch Intern Med. 161(13):1581-1586.
24. Garbe C, Blum A. 2001
Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide.
Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 14:280-290.
25. Garbe, C. 1997
Dermatologische Onkologie
Springer. 1.Auflage: 215-230. Berlin, Heidelberg, New York.
26. Garbe C, Blum A. 2001
Epidemiology of human malignant melanoma.
Pharmacol Appl Skin Physiol 14:280-90.
27. Greenlee RT, Murray T, Bolden S et al. 2006
Cancer statistics, 2000.
CA Cancer J Clin 50:7-33.

-
28. Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D et al. 1990
Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma.
Cancer 66:387-395.
 29. Gush R.J., King T.A. 1991
Diskrimination of capillary and arterio-venular blood flow in skin by laser Doppler flowmetry.
Med.Biol.Eng.Comput. 29:387-392.
 30. Häfner, HM. 2007
CVI und Mikrozirkulation: Pathogenese
Venalpina V Schruns.
 31. Häfner HM, Bräuer K, Eichner M, Koch I, Heinle H, Röcken M, Strölin A. 2007
Wavelet Analysis of Skin Perfusion in Healthy Volunteers.
Microcirculation 14(2):137-144.
 32. Häfner HM, Bräuer K, Eichner M, Steins A, Möhrle M, Blum A, Jünger M. 2005
Wavelet analysis of cutaneous blood flow in melanocytic skin lesions.
J Vasc Res. 42(1):38-46.
 33. Häfner, HM., Bräuer, K., Jünger, M., and Steins, A. 2002
Vasomotionsanalyse von Laser Doppler Flux Zeitreihen bei Patienten mit postthrombotischem Syndrom (PTS) im Vergleich zu gefäßgesunden Probanden.
Phlebologie 31: A30-A31.
 34. Halpern AC, Guerry D, Elder DE, Clark WH, Jr., Synnestvedt M, Norman S, Ayerle R. 1991
Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma. A case-control study.
Arch.Dermatol. 127(7):995-999.
 35. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, Soyer HP. 2001
Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi).
Arch.Dermatol. 137(12):1575-1580.
 36. Jousen AM, Kirchhof B, Gottstein C. 2003
Molekulare Mechanismen der Vaskulogenese und Angiogenese.
Ophthalmologie 100:284-291.
 37. Jünger M, Fagrell B. 1990
Periphere Ischämie - makro- und mikrovaskuläre Aspekte.
Phlebol Proktol 19:248-253.

38. Jünger M, Klyszcz T, Hahn M, Schiek A. 1993
Mikroangiopathie der Haut bei chronischer Ischämie.
Phlebologie 22:86-90.
39. Jünger M, Steins A, Schlagenhauß B, Rassner G. 1999
Die Mikrozirkulation des kutanen Melanoms.
Hautarzt 50:848-852.
40. Kato T, Takematsu H, Tomita Y et al. 1987
Malignant melanoma of mucous membranes.
Arch.Dermatol 123:216-220.
41. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. 2002
Diagnostic accuracy of dermoscopy.
Lancet Oncol. 3:159-165.
42. Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K,
Binder M. 1999
Morphologic changes of pigmented skin lesions: a useful extension of the
ABCD rule for dermoscopy.
J.Am.Acad.Dermatol. 40(4):558-562.
43. Klyszcz T, Hahn M, Junger M, Rassner G. 1996
A new apparatus for non-invasive positioning of laser Doppler flux (LDF)
probes in skin areas where local attachment is impossible.
Biomed.Tech.(Berl) 41(1-2):14-17.
44. Kreuzsch J, Koch F. 1996
Auflichtmikroskopische Charakterisierung von Gefäßmustern in
Hauttumoren.
Hautarzt 47:264-272.
45. Landis SH, Murray T, Bolden S et al. 1999
Cancer statistics.
CA Cancer J Clin 49:8-31.
46. Lukanova A, Bjor O, Kaaks R, Lenner P, Lindahl B, Hallmans G,
Stattin P. 2006
Body mass index and cancer: results from the Northern Sweden Health
and Disease Cohort.
Int J Cancer. 118(2):458-466.
47. Margolis DJ, Halpern AC, Rebbeck T et al. 2006
Validation of melanoma prognostic model.
Arch.Dermatol 134:1597-1601.
48. Marks R. 2000
Epidemiology of Melanoma.
Clinical and Experimental Dermatology 25:459-463.

49. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. 1996
Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features.
Arch.Dermatol. 132(10):1178-1182.
50. Menzies SW, Ingvar C, McCarthy WH. 1996
A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma.
Melanoma Res. 6(1):55-62.
51. Moneta GL, Schneider E, Jager K, Brulisauer M, Thuring-Vollenweider U, Bollinger A. 1988
Laser Doppler flux and vasomotion in patients before and after transluminal angioplasty for limb salvage.
Vasa 17(1):26-31.
52. Murphy, GR., Hurtzberg, A., and Herzberg, J. 1996
Atlas of Dermatopathology
Saunders (W.B.) Co Ltd. 174-195.
53. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cagnetta AB, Vogt T, Landthaler M, Bilek P, Braun-Falco O, Plewig G. 1994
The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions.
J.Am.Acad.Dermatol. 30(4):551-559.
54. Nilsson GE, Tenland T, Obert PA. 1980
A new instrument for continuous measurement of tissue blood flow by light beating spectroscopy.
IEEE Trans.Biomed.Eng 27(1):12-19.
55. Odenbro A, Gillgren P, Bellocco R, Boffetta P, Hakansson N, Adami J. 2007
The risk for cutaneous malignant melanoma, melanoma in situ and intraocular malignant melanoma in relation to tobacco use and body mass index.
Br J Dermatol. 156(1):99-105.
56. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. 1987
In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions.I.Pattern analyses of pigmented skin lesions.
J Am Acad Dermatol 17:571-583.
57. Pietro Liò. 2003
Wavelets in bioinformatics and computational biology: state of art and perspectives.
Bioinformatics. 19:2-9.
58. PlotIT V3.2. 1996 .

-
59. Polverini PJ. 1995
the pathophysiology of angiogenesis.
Crit Rev Oral Biol Med. 6(3):230-247.
 60. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Stoehr S, Ulmer H, Concin H, Diem G, Oberaigner W, Weiland SK. 2005
Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria.
Br J Cancer. 93(9):1062-1067.
 61. Ribatti D, Vacca A, Ria R, Marzullo A, Nico B, Filotico R, Roncali L, Dammacco F. 2003
Neovascularisation, expression of fibroblast growth factor-2, and mast cells with tryptase activity increase simultaneously with pathological progression in human malignant melanoma.
Eur.J.Cancer 39(5):666-674.
 62. Riede, UN., Köhler, G., Orłowska-Volk, N., and Schwarzkopf, G. 1998
Taschenatlas der allgemeinen Pathologie
Thieme. 320-322. Stuttgart, New York.
 63. Rigel DS, Friedman FJ. 1993
The rationale of the ABCDs of early melanoma.
J Am Acad Dermatol 29:1060-1061.
 64. Riva C, Ross B, Benedek GB. 1972
Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries.
Invest Ophthalmol. 11(11):936-944.
 65. Roesch A, Landthaler M, Vogt T. 2003
Dysplastischer melanozytärer Nävus.
Hautarzt 54:871-885.
 66. Schulz ES, Schuler G. 2005
Malignant melanoma Diagnosis and therapy.
HNO 53:928-939.
 67. Schulz H. 1994
Maligne Melanome in der Auflichtmikroskopie.
Hautarzt 45:15-19.
 68. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun C, Slomovitz B, Gershenson D, Burke TW, Lu KH. 2005
Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer.
Obstet Gynecol. 105(3):575-580.

-
69. Solomon C, White E, Kristal A, Vaughan T. 2004
Melanoma and lifetime UV radiation.
Cancer Causes Control 15(9):893-902.
 70. Soyer HP, Argenziano G, Talamini R, Chimenti S. 2001
Is dermoscopy useful for the diagnosis of melanoma?
Arch.Dermatol. 137(10):1361-1363.
 71. Soyer HP, et al. 2004
Three-Point Checklist of dermoscopy.
Dermatol 208:27-31.
 72. Soyer HP, Kenet RO, Wolf I, et al. 2000
Clinicopathologic correlation of pigmented skin lesions using
dermoscopy.
Eur J Dermatol 10:22-28.
 73. Soyer HP, Smolle J, Hödl S, et al. 1989
Surface microscopy - a new approach to the diagnosis of cutaneous
pigmented tumors.
Am J Dermatopathol 11(1):1-10.
 74. Soyer HP, Smolle J, Kresbach H, et al. 1988
Zur Auflichtmikroskoie von Pigmenttumoren der Haut.
Hautarzt 39:223-227.
 75. Srivastava A, Ralhan R, Kaur J. 2003
Angiogenesis in Cutaneous Melanoma: Pathogenesis and Clinical
Implications.
Microsc Res Tech 60(2):208-224.
 76. Stern MD. 1975
In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering.
Nature 254:56-58.
 77. Stolz W, Riemann A, Cognetta AB, et al. 1994
ABCD-rule of dermoscopy: a new practical method of early recognition
of malignant melanoma.
Eur J Dermatol 7:521-528.
 78. Tucker MA, Halpern A, Holly EA et al. 2006
Clinically recognized dysplastic nevi.A central risk factor for cutaneous
melanoma.
Jama 277:1439-1444.
 79. Velasco P, Lange-Asschenfeldt B. 2002
Dermatological aspects of angiogenesis.
Br J Dermatol. 147(841):852-

-
80. Volkenandt M, Schmidt M, Konz B, Gummer M, Hein R, Plewig G, Hölzel D. 1999
Klinisch-epidemiologische Daten von Patienten mit malignen Melanomen aus dem Bereich des Tumorzentrums München von 1977 bis 1997. *Hautarzt* 50:470-478.
 81. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. 2002
Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 162(16):1867-1872.
 82. Wolf IH, Kerl H, Soyer HP, et al. 1997
Epilumineszenzmikroskopie zur Diagnose pigmentierter Hauttumoren. *Hautarzt* 48:353-362.
 83. Wolff, HH. 1997
Atypische (dysplastische) melanozytäre Naevi.
In: *Dermatologische Onkologie.* 237-243
Garbe,C.;Dummer,R.;Kaufmann,R., Springer. ,Berlin,
 84. Yadaf S, Vossaert KA, Kopf AW, et al. 1993
Histopathologic correlates of structures seen on dermoscopy (epiluminescence mikroskopie).
Am J Dermatopathol 15:297-305.

7 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med Röcken für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Frau PD Dr. med. A. Strölin möchte ich ganz herzlich danken für die stets hilfsbereite und freundliche Betreuung.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. H-M. Häfner für die Anleitung und Unterstützung, ohne die die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Danke für die hilfsbereite Zusammenarbeit und für zahlreiche wertvolle Hinweise und fachkundige Betreuung.

Bedanken möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Mikrozirkulationslabors, insbesondere Frau A. Einspanier, für ihre Hilfsbereitschaft und Anleitung bei der praktischen Durchführung. Ein Dank gilt auch den Mitarbeitern des Fotolabors der Universitätshautklinik Tübingen.

Herrn Prof. Dr. med Blum danke ich für die Zusammenarbeit bei den klinischen und dermatoskopischen Abschnitten dieser Arbeit.

Für die Beratung und Anleitung bei der statistischen Auswertung möchte ich Herrn PD Dr. M. Eichner, Institut für Medizinische Biometrie Tübingen, danken.

Bedanken möchte ich mich bei Silke Hemminger und Rüdiger Albrecht für die Zusammenarbeit bei der Datenerhebung und Überwindung so manch technischer Schwierigkeiten. Ein Dankeschön auch an Saskia Schroth für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Herzlichst bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten und mir jederzeit mit ihrer grenzenlosen und bedingungslosen Unterstützung und Liebe zur Seite stehen. Danke auch an meinen Bruder Armin.

Danke an Jochen Sackmann für seine Unterstützung und den Glaube an mich und das was ich tue.

Katrin Liebhardt möchte ich für viele fachliche und freundschaftliche Ratschläge und den gemeinsamen Weg durchs Studium danken.

Ein Dank gilt Stephanie Amann, Saskia Schroth und Anja Weber für ihre freundschaftliche Unterstützung.

8 Lebenslauf

Name	Katrin Dierolf
Geburtsdatum	15.09.1979
Geburtsort	Waiblingen
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch
Schulbildung	
1986 – 1989	Steinenberg-Grundschule; Stuttgart-Hedelfingen
1989 – 1999	Wirtemberg-Gymnasium; Stuttgart-Untertürkheim
Studium	
05/2000	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
03/2002	ärztliche Vorprüfung
03/2003	erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/2005	zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
28/11/2006	dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Famulaturen	
09/02 – 10/02	Innere Medizin; Karl-Olga-Krankenhaus Stuttgart
08/03 – 10/03	Orthopädische Chirurgie/Sportmedizin; Sportklinik Stuttgart
02/04 – 04/04	Dermatologie, Universitätshautklinik Tübingen
Praktisches Jahr	
10/05 – 11/06	am Klinikum Friedrichshafen Wahlfach: Gynäkologie und Geburtshilfe
Seit 03/07	Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe im Schwarzwald-Baar Klinikum (Villingen)