

**Diplomarbeit**

**Die Wertigkeit der digitalen Auflichtmikroskopie im  
niedergelassenen Bereich**

eingereicht von  
**Raika Kühne**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie**

unter der Anleitung von  
**ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Rainer Hofmann-Wellenhof  
Priv.-Doz. Dr. med. univ. Edith Arzberger**

Graz, Datum 20.07.2025

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI)- Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 20.07.2025

Raika Kühne eh.

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all jenen bedanken, die zum Gelingen dieser Diplomarbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Erstbetreuer, Herrn ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Rainer Hofmann-Wellenhof, für seine wertvollen fachlichen Anregungen, seine zeitintensive Betreuung und sein stets offenes Ohr für meine Fragen. Durch seine Unterstützung und sein Vertrauen konnte ich diese Arbeit mit großem Interesse umsetzen und habe zusätzlich einen erkenntnisreichen Einblick in das Fachgebiet der melanozytären Neubildungen und Auflichtmikroskopie erhalten.

Ebenso möchte ich meiner Zweitbetreuerin, Frau Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Edith Arzberger, für die Übernahme der Zweitbegutachtung sowie für ihr Interesse und ihre Zeit danken.

Ein großes Dankeschön geht an meine Familie, die mich über die gesamte Studienzeit hinweg bedingungslos unterstützt hat und mir mit Liebe, Geduld und Zuversicht zur Seite stand. Ich danke meiner Mama, meinem Papa, meinen Schwestern Elisa und Malina, dass sie mir in vielen Momenten Kraft gegeben haben. Ihre Unterstützung war für mich nicht selbstverständlich.

Der wohl größte Dank gebührt meinem Freund Berni, der mir über die ganzen Jahre hinweg in jeder Hinsicht den Rücken gestärkt hat und nie den Glauben in mich verloren hat. Für sein Verständnis und seine Ermutigungen bin ich sehr dankbar.

Abschließend danke ich meinen Studienkollegen, die das Studium zu einer unvergesslichen Erfahrung gemacht haben und auch darüber hinaus zu guten Freunden geworden sind.

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung:**

Die digitale Dermatoskopie hat sich in den letzten Jahren in der dermatologischen Prävention und Diagnostik als bedeutsame Methode herausgebildet. Durch digitale Verlaufskontrollen können dermatoskopische Veränderungen frühzeitig detektiert werden, die auf eine beginnende Malignität hindeuten. Insbesondere, da die Inzidenz des Malignen Melanoms immer weiter zunimmt und die Prognose vom Stadium der Erkrankung abhängt, spielt die Früherkennung eine zentrale Rolle. Wird ein Melanom in einem nicht-invasiven Stadium entdeckt, ist es möglich den PatientInnen durch eine Exzision des Tumors zu heilen. Hat das Melanom jedoch die Basalmembran durchbrochen, sinkt die Heilungschance mit der Invasionstiefe. Besonders PatientInnen mit Risikofaktoren, wie multiple melanozytäre Nävi oder einem bereits diagnostizierten Melanom, müssen in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Die digitale Dermatoskopie kommt bereits in Kliniken und spezialisierten Zentren alltäglich zur Anwendung, um RisikopatientInnen zu überwachen. Doch auch im niedergelassenen Bereich hat die digitale Dermatoskopie das Potential, durch strukturierte Verlaufskontrollen die diagnostische Genauigkeit und Primärprävention zu verbessern.

## **Material und Methoden:**

Im Rahmen dieser Studie wurde die Wertigkeit der digitalen Dermatoskopie im niedergelassenen Bereich in einem retrospektiven Zeitraum von rund fünf Jahren, mit besonderem Fokus auf die Aussagekraft, bestimmter dermatoskopischer Merkmale und deren Verlauf, hinsichtlich der Dignität von melanozytären Läsionen untersucht. Unter der Verwendung des digitalen Dermatoskopie-Systems MoleMax™ (Derma Medical Systems, Wien, Österreich) wurden in der dermatologischen Ordination Dr. Pilger im Zeitraum vom 1. Jänner 2018 bis 31. August 2023, Hautläsionen digital dokumentiert und histopathologisch untersucht. Es erfolgte anhand der gespeicherten Bilder die Analyse der dermatoskopischen Merkmale und deren Veränderungen im Verlauf des Follow-Ups.



## **Ergebnisse:**

Die Studienpopulation umfasste 92 PatientInnen mit einem durchschnittlichen Alter von 50,7 Jahren. Insgesamt wurden 141 melanozytäre Läsionen digital dokumentiert und exzidiert, davon wurden 72 im Rahmen der Erstuntersuchung (E1) und 69 im Verlauf des digitalen Follow-Up (FU) entfernt. Die durchschnittliche Anzahl der Follow-Up-Untersuchungen belief sich auf 1,8 und das durchschnittliche Intervall zwischen den einzelnen Follow-Up-Untersuchungen betrug neun Monate. Unter den 141 exzidierten melanozytären Läsionen, wurden 18 histopathologisch als bösartig eingestuft (NNE=7,8). Dabei wurden elf bösartige melanozytäre Läsionen (7 MIS, 4 MM) im Rahmen von E1 und sieben bösartige melanozytäre Läsionen (3 MIS, 4 MM) im Rahmen des FU entfernt. Alle invasiven MM hatten eine Tumordicke von maximal 0,5 mm und waren nach der Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017 somit Stadium 1A. Bei der Exzision im Rahmen von E1 zeigten sich das retikuläre und homogene Muster am häufigsten. Das typische Pigmentnetzwerk ( $p < 0,001$ ) sowie das Merkmal „regular blotches“ ( $p = 0,02$ ) trat signifikant häufiger bei benignen Läsionen auf. Dahingegen war das Merkmal „irregular streaks“ ein Hinweis auf Malignität ( $p = 0,02$ ). Im Verlauf des FU war die Größenzunahme die häufigste beobachtete Veränderung. Symmetrisches Wachstum trat überwiegend bei benignen Läsionen auf ( $p = 0,003$ ). Das Auftreten neuer Farben stellte ein signifikantes Kriterium für Maligne Melanome im FU dar ( $p = 0,04$ ), während eine generelle Aufhellung signifikant häufiger bei benignen Läsionen beobachtet wurde ( $p = 0,01$ ). Alle Melanome wurden in einem frühen und somit heilbaren Stadium diagnostiziert und nur eine geringe Anzahl an Biopsien waren notwendig.

## **Diskussion:**

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die digitale Dermatoskopie mit Systemen wie MoleMax™ auch im niedergelassenen Bereich einen bedeutenden Mehrwert in der Früherkennung von Malignen Melanomen liefert. Insbesondere durch die Möglichkeit strukturierter Verlaufskontrollen, können bestimmte dermatoskopische Merkmale, Rückschlüsse auf die Dignität melanozytärer Läsionen liefern. Dies unterstützt die frühzeitige Detektion maligner Veränderungen und reduziert unnötige Exzisionen, wodurch die diagnostische Genauigkeit im Praxisalltag gesteigert werden kann.

## **Abstract**

### **Introduction:**

In recent years, digital dermoscopy has emerged as an important method in dermatological prevention and diagnostics. Digital follow-up allows early detection of dermoscopically detected skin changes that indicate a malignancy, specifically a melanoma. Early detection plays a key role, particularly as the incidence of malignant melanoma is constantly increasing and the prognosis depends on the stage of the disease. If a melanoma is discovered at a non-invasive stage limited to the outer skin layer, it is possible to cure the patient by excising the tumor. However, if the melanoma has extended through the basement membrane, the chance of cure decreases with the depth of invasion. Patients with risk factors such as multiple melanocytic nevi or a previously diagnosed melanoma, must be checked at regular intervals. Digital dermoscopy is already used on a daily basis in hospitals and specialized centers to monitor patients at risk. However, digital dermoscopy also has the potential to improve diagnostic accuracy and primary prevention in the outpatient setting if applied in structured follow-up checks.

### **Material and methods:**

This retrospective study investigated the application of digital dermoscopy in a private dermatology practice over a period of 5 years with a particular focus on the characterization of dermoscopic features and their progression with regard to the dignity of melanocytic lesions. Using the MoleMax™ digital dermoscopy system (Derma Medical Systems, Vienna, Austria) skin lesions were digitally documented and histopathologically examined from patients visiting the private dermatology practice Dr. Pilger from January 1<sup>st</sup>, 2018 through August 31<sup>st</sup>, 2023. The images were stored and analyzed for the characteristics of the lesions and their changes over the course of the follow-up period.

### **Results:**

The study population comprised 92 patients with a mean age of 50.7 years. A total of 141 melanocytic lesions were digitally documented and excised, of which 72 were removed during the initial examination (E1) and 69 during the digital follow-up (FU). The average number of follow-up examinations was 1.8 and the average interval between individual follow-up examinations was 9 months. Among the 141 excised melanocytic lesions, 18 were histopathologically classified as malignant (NNE=7.8). Of these, 11 malignant melanocytic

lesions (7 MIS, 4 MM) were excised during E1 and 7 malignant melanocytic lesions (3 MIS, 4 MM) as part of FU. All invasive MM had a maximum tumor thickness of 0.5 mm and were therefore classified as stage 1A according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017 classification . The reticular and homogeneous patterns were most frequently seen during excision as part of E1. The typical pigment network ( $p < 0.001$ ) and the feature “regular blotches” ( $p = 0.02$ ) occurred significantly more frequently in benign lesions. In contrast, the feature “irregular streaks” indicated malignancy ( $p = 0.02$ ). In the course of the FU, an increase in size of the lesion was the most frequently observed change. Symmetrical growth occurred predominantly in benign lesions ( $p = 0.003$ ). The appearance of new colors within the lesion was significantly associated with the diagnosis of malignant melanoma during FU ( $p = 0.04$ ), while a general lightening of the lesion was significantly more frequently seen in benign lesions ( $p = 0.01$ ). All melanomas detected by digital dermoscopy were diagnosed at an early and therefore curable stage and only a small number of biopsies were required.

**Discussion:**

In summary, digital dermoscopy is useful and adds more detailed information and diagnostic accuracy in the early detection of malignant melanomas in general practice. Particularly due to the possibility of structured follow-up, certain dermatoscopic features can provide conclusions about the dignity of melanocytic lesions. This supports the early detection of malignant changes and reduces unnecessary excisions, which can increase diagnostic accuracy in the outpatient setting.

# Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	II
DANKSAGUNGEN .....	III
ZUSAMMENFASSUNG .....	IV
ABSTRACT.....	VI
INHALTSVERZEICHNIS.....	VIII
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG .....	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	2
TABELLENVERZEICHNIS.....	4
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
1.1 MELANOZYTÄRE NEUBILDUNGEN.....	5
1.1.1 Allgemeines.....	5
1.1.2 Gutartige melanozytäre Proliferationen.....	6
1.1.3 Bösartige melanozytäre Proliferationen.....	14
1.2 KLINISCHE DIAGNOSTIK.....	15
1.2.1 Selbstuntersuchung.....	15
1.2.2 ABCD(E)-Regel.....	16
1.2.3 Glasgow 7-Punkte-Checkliste.....	17
1.2.4 „Ugly-duckling sign“.....	17
1.3 DERMATOSKOPIE.....	18
1.3.1 Allgemeines.....	18
1.3.2 Historischer Hintergrund.....	18
1.3.3 Physikalische Prinzipien.....	19
1.4 DERMATOSKOPISCHE UNTERSUCHUNG .....	20
1.4.1 Differenzierung zwischen melanozytären und nicht-melanozytären Hauttumoren.....	20
1.4.2 Diagnostische Algorithmen.....	22
1.4.3 Dermatoskopische Klassifikation melanozytärer Nävi.....	28
1.5 SEQUENTIELLE DIGITALE DERMATOSKOPIE .....	29
1.5.1 Allgemeines.....	29
1.5.2 Apparative Ausstattung und praktische Durchführung .....	30
1.5.3 Indikationen für digitales Monitoring.....	34
1.5.4 Short-term Monitoring versus Long-term Monitoring.....	35
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>37</b>
2.1 STUDIENDESIGN .....	37
2.2 AUSWAHL DES PATIENTINNENKOLLEKTIVS .....	37
2.3 DATENERHEBUNG.....	38
2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	40
2.5 LITERATURRECHERCHE .....	40
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>41</b>
3.1 STUDIENPOPULATION .....	41

3.1.1	<i>Geschlechterverteilung</i> .....	41
3.1.2	<i>Altersverteilung</i> .....	41
3.1.3	<i>Anzahl der entfernten melanozytären Läsionen je Individuum</i> .....	42
3.2	SEQUENTIELLE DIGITALE DERMATOSKOPIE MIT DEM SYSTEM MOLEMAX™ .....	42
3.2.1	<i>Anzahl der Follow-Up-Untersuchungen</i> .....	42
3.2.2	<i>Intervall zwischen den einzelnen Follow-Up-Untersuchungen</i> .....	44
3.3	EXZISIONEN UND HISTOLOGIE .....	45
3.3.1	<i>Melanozytäre Läsionen, welche bei der Erstuntersuchung (E1) exzidiert wurden</i> .....	45
3.3.2	<i>Melanozytäre Läsionen, welche im weiteren Follow-Up (FU) exzidiert wurden</i> .....	47
3.3.3	<i>Exzidierte bösartige melanozytäre Läsionen</i> .....	51
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>55</b>
4.1	STUDIENPOPULATION .....	55
4.2	SEQUENTIELLE DIGITALE DERMATOSKOPIE MIT DEM SYSTEM MOLEMAX™ .....	56
4.3	EXZISIONEN UND HISTOLOGIE .....	58
4.4	EXZIDIERTE BÖSARTIGE MELANOZYTÄRE LÄSIONEN .....	61
4.5	ZUSAMMENFASSUNG .....	62
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>65</b>

## Abkürzungen und deren Erklärung

AN	atypischer Nävus
AJCC	American Joint Committee on Cancer
EMN	Erworbener melanozytärer Nävus
E1	Erstuntersuchung mit Bilddokumentation
FU	Digitales Follow-Up
KN	Kongenitale Nävus
MIS	Melanoma in situ
MM	Malignes Melanom
NZN	Nävuszellnävus
n	Anzahl
SDD	Sequentielle digitale Dermatoskopie
TD	Tumordicke nach Breslow
z.B.	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: allgemeine Geschlechterverteilung der Individuen, welche in die Studie eingeschlossen wurden .....	41
Abbildung 2: allgemeine Altersverteilung der Studienpopulation .....	42
Abbildung 3: allgemeine Altersverteilung der Studienpopulation in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	42
Abbildung 4: Anzahl der melanozytären Läsionen je PatientIn, die entfernt und histologisch untersucht wurden.....	43
Abbildung 5: Tabelle mit Häufigkeiten/Prozent der Anzahl der melanozytären Läsionen je PatientIn, die entfernt und histologisch untersucht wurden .....	43
Abbildung 6: Vergleich von der Anzahl der melanozytären Läsionen, welche zum Zeitpunkt der ersten Bilddokumentation mittels MoleMax™ entfernt wurden mit der Anzahl der melanozytären Läsionen, welche im Rahmen des Follow-Ups entfernt wurden. ....	42
Abbildung 7: Anzahl der (Follow-Up-) Untersuchungen mit Bilddokumentation durch MoleMax™ je entfernter melanozytärer Läsion .....	43
Abbildung 8: Tabelle mit Häufigkeiten/Prozent der Anzahl an (Follow-Up-)Untersuchungen mit Bilddokumentation durch MoleMax™ je entfernter melanozytärer Läsion.....	43
Abbildung 9: durchschnittlicher Zeitabstand zwischen zwei Follow-Up-Untersuchungen einer melanozytären Läsion mittels MoleMax™ in Monaten.....	44
Abbildung 10: Häufigkeiten der vorhandenen dermatoskopischen Merkmale der melanozytären Läsionen, welche im Rahmen der Erstuntersuchung (E1) entfernt wurden, GP = Global Pattern.....	45
Abbildung 11: histologischer Befund der melanozytären Läsionen, welche bei Erstuntersuchung (E1) entfernt wurden.....	46
Abbildung 12: auflichtmikroskopisches Bild eines a) atypischer Nävus (links) b) Melanoma in situ (mitte) c) Malignen Melanoms (rechts), welche zum Zeitpunkt der Erstaufnahme (E1) entfernt wurden.....	46
Abbildung 13: Häufigkeiten der vorhandenen dermatoskopischen Merkmale der melanozytären Läsionen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (E1), welche zum weiteren Follow-Up (FU) ausgewählt wurden, GP = Global Pattern .....	48
Abbildung 14: Häufigkeiten der dermatoskopischen Merkmale der melanozytären Läsionen im Verlauf, welche im Rahmen des Follow-Ups (FU) entfernt wurden, GP = Global Pattern .....	49

Abbildung 15: histologischer Befund der melanozytären Läsionen, welche im Rahmen des Follow-Ups (FU) entfernt wurden .....	49
Abbildung 16: auflichtmikroskopische Bilder eines a) atypischen Nävus (oben) und b) Malignen Melanoms (unten), welche im Verlauf des Follow-Ups (FU) entfernt wurden ..	50
Abbildung 17: Anzahl der exziierten bösartigen melanozytären Läsion bei Erstuntersuchung (E1) im Vergleich zum Follow-Up (FU).....	52
Abbildung 18: Länge des Follow-Ups der exziierten bösartigen melanozytären Läsionen in Monaten .....	52
Abbildung 19: Anzahl der exziierten bösartigen melanozytären Läsionen je nach Geschlecht .....	53
Abbildung 20: Lokalisation der exziierten bösartigen melanozytären Läsionen (MIS, MM) in Abhängigkeit des Geschlechts.....	54



## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Häufigkeiten der dermatoskopischen Merkmale je nach histologischem Befund der melanozytären Läsionen, welche bei Erstuntersuchung (E1) entfernt wurden, p-Werte <0,05 (fett gedruckt) werden als statistisch signifikant angesehen, 95 % Konfidenzintervall .....	47
Tabelle 2: Häufigkeiten der dermatoskopischen Merkmale im Verlauf je nach histologischem Befund der melanozytären Läsionen, welche im Rahmen des Follow-Ups (FU) entfernt wurden, p-Werte <0,05 (fett gedruckt) werden als statistisch signifikant angesehen, 95% Konfidenzintervall .....	51
Tabelle 3: Anzahl der exzidierten invasiven MM im Rahmen von der Erstuntersuchung (E1) im Vergleich zum Follow-Up (FU) je nach Tumordicke .....	53

# 1 Einleitung

## 1.1 Melanozytäre Neubildungen

### 1.1.1 Allgemeines

Man unterscheidet zwischen den gutartigen Neubildungen der Melanozyten, den melanozytären Nävi und deren bösartigen Proliferationen, dem Melanom (1).

Melanozytäre Nävi bestehen aus Nävuszellen, welche sich auf Grund ihrer außergewöhnlichen Anordnung in Nestern, als eine besondere Differenzierungsform der Melanozyten präsentieren (2). Die Vorläuferzellen der Melanozyten werden Melanoblasten genannt. Diese wandern ab der 8. bis zur 12. Schwangerschaftswoche von der Neuralleiste in die Haut ein, währenddessen sie einen Prozess der Differenzierung durchlaufen, um dann schließlich im Stratum basale der Epidermis als Melanozyten zum Liegen zu kommen (1). In der Regel sind sie einzeln in der Epidermis vorzufinden. Sie besitzen einen dendritischen Zellaufbau und liegen der Basalmembran eng an. Dahingegen weisen die Melanozyten der melanozytären Nävi durch ihren nestartigen Aufbau keine dendritischen Ausläufer mehr auf. Ihre Formen sind vielfältig und setzen sich aus einem Spektrum von rund bis oval, über spindelzellig zu balloniert zusammen. Anders als die ausschließlich intraepidermal vorkommenden Melanozyten wandern die zu Nestern zusammengelagerten Melanozyten von der Junktionszone in die tiefer gelegene Dermis, manchmal sogar weiter. Während diesem Prozess geht ihr Vermögen, Melanin zu produzieren, immer mehr verloren, weshalb dermale Melanozytennester meist keine Pigmentierung mehr aufweisen (3).

Melanozytäre Nävi werden allgemein in *kongenital* und *erworben* unterteilt. Kongenitale melanozytäre Nävi (KMN) entwickeln sich in utero und bestehen somit von Geburt an. Dahingegen entstehen erworbene melanozytäre Nävi (EMN) innerhalb der ersten Lebensjahrzehnte (4).

## **1.1.2 Gutartige melanozytäre Proliferationen**

### **1.1.2.1 Kongenitaler Nävus**

#### **1.1.2.1.1 Allgemeines**

KMN sind mit einer Prävalenz von ein bis sechs Prozent zwar häufig, jedoch insgesamt viel seltener als EMN. Zudem besitzen sie im Gegensatz zu den erworbenen Formen eine geringere Rückbildungstendenz und können sich sowohl über die ganze Haut ausdehnen als auch tiefer in die einzelnen Hautschichten eindringen. Das relative Risiko für eine maligne Entartung ist mit deren Größe assoziiert (4). Zunächst imponieren die KMN als unregelmäßig begrenzte, einfach bis mehrfach gefärbte, hellbraune bis dunkelbraune oder schwarze Makulae (5). Im Laufe des Lebens entwickeln sie sich zu erhabenen – teilweise durch eine verstärkte Terminalbehaarung charakterisierten – Plaques. Histopathologisch sind sie durch große Melanozytennester in der papillären und retikulären Dermis gekennzeichnet. Somit werden sie auf Grund der Eindringungstiefe der Melanozyten in die Schichten der Dermis in „oberflächlichen kongenitalen Nävus“ und „oberflächlichen und tiefen kongenitalen Nävus“ eingeteilt (6). Außerdem sind die Nävuszellen der KMN teilweise auch in der Subcutis zu finden (7). Überdies dringen sie in Haarfollikel, Talg- und Schweißdrüsen sowie Gefäße und Nerven ein (8).

#### **a) Dermatoskopische Merkmale**

Die wichtigsten dermatoskopischen Merkmale von KMN sind zum einen Follikel (englisch „follicles“), Gefäße (englisch „vessels“) sowie kleine Globuli (englisch „small globules“) und zum anderen ein durch einen Punkt zentriertes Netzwerk, das sogenannte Zielnetzwerk (englisch „target network“). Diese dienen vor allem der Unterscheidung zu EMN (9). Zudem können KMN durch ein retikuläres, globuläres, pflastersteinartiges oder homogenes Muster gekennzeichnet sein. Diese variieren aber je nach Lokalisation und Alter (5).

#### **b) Klinische Einteilung**

Klinisch werden die KMN anhand ihres maximalen Durchmessers unterschieden, wobei man diese in kleine (<1,5 cm), mittelgroße (1,5 – 10 cm), große (11 – 20 cm) und riesige (>20 cm) KMN unterteilt. Dabei richtet sich die Einteilung nach einer prognostizierten Größe, die der Nävus im Erwachsenenalter vermutlich annehmen wird (2). Um das Risiko

für eine mögliche Entartung noch besser abschätzen zu können, wurde eine neuere Klassifikation entwickelt, durch die sich der Begriff „Riesennävus“ etabliert hat. Innerhalb dieser Gruppe unterteilt man zusätzlich noch in G1 (21- 30 cm), G2 (31- 40 cm) und G3 (> 40 cm). Denn wie bereits erwähnt, spielt die Größe eine bedeutende prognostische Rolle und auch die Behandlungsmöglichkeiten unterscheiden sich je größer ein KMN ist (10).

### **c) Komplikationen**

Auf Grund ihrer Größe und ihres auffälligen Erscheinungsbildes können die KMN zu einer gestörten Ästhetik und damit einhergehenden psychischen Problemen der Betroffenen führen (11). Andererseits können die zunächst gutartigen Melanozytenproliferationen das Zentrale Nervensystem infiltrieren. Dies betrifft ca. 10 – 20 % der PatientInnen mit einem KMN > 20 cm und äußert sich in neurologischen Symptomen, die im schlimmsten Falle zum Tod führen können (12). Zudem sind die „Riesennävi“ unter den KMN mit dem höchsten Risiko einer malignen Entartung assoziiert. Dieses liegt Studien zufolge zwischen 5 und 40 % (13). Das Risiko von kleinen bis mittelgroßen KMN in ein Melanom zu transformieren, wurde mit weniger als ein Prozent, als sehr gering eingeschätzt. Prinzipiell gelten ein schnelles Wachstum und das Auftreten von Ulzerationen als Hinweise für die Entwicklung eines Melanoms (14).

## **1.1.2.2 Erworbene melanozytäre Nävi**

### **1.1.2.2.1 Allgemeines**

EMN sind in der Regel multipel auftretende, kleine, braune und gut umschriebene Läsionen. Sie können im Laufe des Lebens auch erhaben werden. Sie treten erstmalig im Kindesalter auf. Sowohl die Größe und Anzahl als auch die Intensität der Pigmentierung nehmen in den ersten drei Lebensjahrzehnten zu. Mit höherem Alter bilden sich die EMN zurück, wobei auch die Pigmentierung schwächer wird oder ganz verschwindet (15). Die Prävalenz ist abhängig von der Hautfarbe und bei Dunkelhäutigen geringer als bei Hellhäutigen (16). Aus pathologischer Sicht werden drei gängige Typen unterschieden, je nachdem, wo sich die Melanozytennester angesammelt haben (17). Der *Junktions-Nävus* ist in der dermoepidermalen Junktionszone angesiedelt. Die Nävuszellnester des *Compound-Nävus* befinden sich in der Dermis mit Bezug zur Basalzellschicht. Dahingegen haben die

*Dermalen Nävi* jeglichen Kontakt zur Epidermis verloren und befinden sich ausschließlich in der Dermis (16). Weitere Varianten des EMN sind beispielsweise der Spitz-Nävus, blaue Nävus, Halo-Nävus sowie akrale Nävus und *atypischer Nävus* (18).

#### **a) Dermatoskopische Merkmale**

Dermatoskopisch sind EMN typischerweise durch ein retikuläres Muster gekennzeichnet. Weiterhin sind ein peripheres Netzwerk mit zentraler Hyper- oder Hypopigmentierung, sowie zentrale Globuli und homogene Strukturen häufig zu beobachten. In der Kindheit findet man bei EMN vermehrt globuläre Muster. Dabei sind die braunen Punkte (englisch „brown dots“) oder Globuli (englisch „globules“) das histologische Korrelat zu den Nestern aus Melanozyten, welche sich an den Spitzen der Reteleisten befinden. Wobei sich die Globuli auch in der Peripherie eines Nävus befinden und diesen umranden können. Das tritt vor allem bei wachsenden Läsionen auf und ist bei Kindern nicht beunruhigend (19). Bei Erwachsenen über 30 ist dieses Muster jedoch nicht mehr typisch und ab 60 so gut wie nicht mehr zu finden. Deshalb sollte es bei Auftreten konsequent dermatoskopisch überwacht werden, da man sicher gehen muss, dass es sich bei dem Wachstum um eine symmetrische Vergrößerung und somit ein Zeichen für Benignität handelt (20).

#### **b) Einflussfaktoren auf die Entstehung erworbener melanozytärer Nävi**

Studien haben ergeben, dass EMN vermehrt an sonnenexponierten Körperstellen vorkommen. Die äußeren Unter- und Oberarme wiesen die höchste Dichte auf, wohingegen sich auf der Fußsohle durchschnittlich am wenigsten befanden. Zusätzlich hat sich gezeigt, dass Menschen aus Regionen mit intensiveren UV-Belastungen eine höhere Gesamtdichte an EMN am Körper aufweisen als Menschen aus anderen Regionen (21). Dabei hat auch die intermittierende Exposition gegenüber intensivem ultravioletten Licht einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung melanozytärer Nävi.

Bei Studien mit Kindern hat sich zudem herausgestellt, dass eine signifikant höhere Anzahl an Nävi vor allem bei Kindern mit heller Haut, blonden Haaren, sowie grauen oder blauen Augen auftreten. Rote Haare sind jedoch mit einer geringeren Gesamtanzahl an melanozytären Nävi assoziiert. Überdies konnte nachgewiesen werden, dass die Nävus Anzahl bei Kindern deutlich höher ist, wenn sowohl Mutter als auch Vater des Kindes viele

Nävi auf den Armen aufweisen. Weiter steht das Vorhandensein von Sommersprossen mit der Entwicklung einer großen Anzahl von melanozytären Nävi im Zusammenhang (22). Kinder mit Hauttyp I, welche vermehrt zu Sonnenbränden neigen, weisen zudem eine höhere Anzahl an EMN auf als Kinder mit Hauttyp IV. Darüber hinaus spielt auch die Anzahl von schweren Sonnenbränden inklusive Rötung und Blasenbildung eine signifikante Rolle bei der Entwicklung einer hohen Dichte an melanozytären Nävi (23).

### **c) Komplikationen**

Anhand von diversen epidemiologischen Studien konnte eine hohe Anzahl an benignen melanozytären Nävi als ein eindeutiger Risikofaktor für die Entstehung eines Malignen Melanoms identifiziert werden (24). Dieses erhöhte Risiko bezieht sich vor allem auf Individuen mit einer Anzahl von 100 oder mehr Nävi (25). Wobei vor allem Nävi, die klinisch durch eine ungewöhnliche Größe, Form und Farbe imponieren (sog. Atypische Nävi) mit einem erhöhten Risiko verbunden sind (26). Obwohl die meisten Melanome de novo entstehen und sich nur 20 bis 30 % der Melanome in einem bereits vorhandenen Nävus ausbilden, hat sich gezeigt, dass das Vorhandensein von mehreren atypischen melanozytären Nävi mit einem sechsfach höheren Risiko für die Entstehung eines Melanoms einhergeht (27).

Um RisikopatientInnen zu identifizieren, muss die Gesamtanzahl der EMN eines jeweiligen Individuums abgeschätzt werden. Dafür haben sich die Arme als eine besonders aussagekräftige Lokalisation herauskristallisiert. Es hat sich gezeigt, dass eine Anzahl von elf Nävi auf einem Arm für eine Gesamtanzahl von 100 Nävi oder mehr auf dem Körper spricht (28). Diese Methode ist schneller und effizienter als ein Gesamtkörperscreening, um das Risiko eines/einer PatientIn zu bewerten (29).

#### **1.1.2.2.2 Junktionsnävus**

Junktionsnävi imponieren als hellbraune oder dunkelbraune Flecken. Sie zeichnen sich durch eine einheitliche Färbung aus und sind in der Regel kleiner als Compound-Nävi und Intradermale Nävi (5). Sie sind rund oder oval und besitzen meist eine regelmäßige Begrenzung. Junktionsnävi kommen seltener als Compound-Nävi und Intradermale Nävi vor (16). Überdies kommen sie sowohl an sonnenexponierten als auch an nicht

sonnenexponierten Körperregionen vor (30). Untypische Lokalisation für Junktionsnävi stellt die Kopf-/Nacken-Region dar, vor allem bei älteren Menschen über 60. In diesem Fall sollte das Auftreten von Lentigo maligna bedacht werden, die in mehreren Fällen in diesen Regionen als benigne junktionale Nävi fehldiagnostiziert wurden (31,32).

Dermatoskopisch sind Junktionsnävi typischerweise durch ein retikuläres Muster gekennzeichnet. Dieses ist definiert als ein braunes Netzwerk auf hellbraunem Grund (33).

Histopathologisch sind Junktionsnävi durch Nester, bestehend aus mindestens drei Nävuszellen, an den Spitzen der Reteleisten charakterisiert (5,33).

#### **1.1.2.2.3 Compound-Nävus**

Compound-Nävi sind hellbraun bis dunkelbraun, jedoch etwas heller als Junktionsnävi. Ihre Formen variieren von rund bis oval (34). Sie sind gut umschriebene Läsionen und können leicht erhaben sein. Ihre Oberfläche ist entweder glatt oder papillomatös (5). Sie kommen vermehrt bei Kindern vor (35).

Dermatoskopisch zeichnen sich die Compound-Nävi durch ein globuläres Muster aus. Dieses ist durch kleine pigmentierte, runde oder ovale Elemente gekennzeichnet, welche Farben von schwarz über braun bis grau aufweisen können (33). Manchmal sind auch pflastersteinartige (englisch „cobblestone“) Muster zu finden (34).

Eine Sonderform stellen die Compound-Nävi mit der Erscheinung eines „Spiegeleis“ (englisch: „fried egg“) dar. Dabei handelt es sich lediglich um einen Compound-Nävus, in dessen Zentrum sich eine erhabene Papel befindet, die der dermalen Komponente entspricht und wie das „Eigelb“ eines Spiegeleis erscheint. Dahingegen breitet sich die epidermale Komponente makulös um das Zentrum herum aus und stellt somit das „Eiweiß“ dar. Auf Grund ihres Erscheinungsbildes und zudem ihrer Größe von ein bis zwei Zentimeter werden sie im ersten Moment als suspekt eingestuft. Sie sind jedoch in der Regel benigne (36).

#### **1.1.2.2.4 Dermaler Nävus**

Dermale Nävi oder auch intradermale Nävi genannt, sind durch eine verminderte Pigmentierung charakterisiert, wodurch sie hautfarben erscheinen. Das kommt durch eine geringere Produktion von Pigment durch die dermalen Melanozyten zustande. Es handelt sich um erhabene Papeln, die teilweise auch gestielt sein können. Sie weisen sowohl glatte als auch höckerige Oberflächen auf (5,33). Dermale Nävi kommen Studien zufolge am häufigsten am Kopf und Nacken vor (37).

Dermatoskopisch sind sie durch ein pflastersteinartiges Muster, eine Sonderform des globulären Musters, gekennzeichnet. Darunter versteht man eine Anhäufung von großen Globuli mit einer abgewinkelten Umrahmung.

Histopathologisch zeichnen sich dermale Nävi durch die Abwesenheit von Melanozyten in der Epidermis aus. Stattdessen sind die Melanozytenester hauptsächlich in der oberen Dermis angesiedelt. Weiter in der Tiefe gelegene Melanozyten können auch in Strängen angeordnet sein (5,33).

#### **1.1.2.2.5 Atypischer Nävus**

##### **a) Allgemeines**

Die Gruppe von EMN mit unscharfer Begrenzung, asymmetrischer Kontur, großer Farbvariabilität und einem Durchmesser von  $>5$  mm werden als atypische Nävi, dysplastische Nävi oder Clark Nävi bezeichnet (5). Sie weisen demnach architektonische Atypien auf, welche durch eine unregelmäßige Anordnung und Hyperplasie von Melanozyten sowie Verlängerung der Reteleisten charakterisiert sind. Diese können im Zusammenhang mit zytologischen Atypien auftreten, welche sich vor allem durch pleomorphe und hyperchromatische Kerne auszeichnen (38).

Erstmalig wurden diese außergewöhnlichen melanozytären Nävi von Clark *et al.* in Untersuchungen von PatientInnen mit Melanom in deren Familiengeschichte beschrieben und unter dem Begriff „B-K-Mole-Syndrom“ zusammengefasst (39). Später wurde dieser Befund durch Lynch *et al.* bestätigt, welcher ebenfalls Familienmitglieder mit einem zu Melanomen neigenden Hautphänotypen untersuchte und dies als „Familial-Atypical-Multiple-Mole-Syndrome“ (FAMMS) beschrieb (40). Elder *et al.* hingegen betrachtete 79



Fälle von Melanomen, die in keinem familiären Zusammenhang standen, jedoch koexistente atypische melanozytäre Läsionen aufwiesen, was er schließlich als „Dysplastisches Nävus Syndrom“ definierte. Dieses soll mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines primären malignen Melanoms in Zusammenhang stehen (41).

### **b) Einflussfaktoren auf die Entstehung atypischer Nävi**

Abgesehen von deren familiärer Häufung, treten atypische Nävi auch sporadisch auf (42).

Im Gegensatz zu den gewöhnlichen EMN, welche vermehrt an sonnenexponierten Körperregionen vorkommen, treten atypische Nävi überall am Körper auf, wie zum Beispiel dem Gesäß (43). Als häufigste Lokalisationen haben sich der Rumpf und im Besonderen der obere Rücken herauskristallisiert.

In der Regel treten atypische Nävi erstmals in der Pubertät und im jungen Erwachsenenalter auf (44). Im Gegensatz zu den gewöhnlichen EMN, die sich normalerweise nicht mehr nach dem vierzigsten Lebensjahr entwickeln, können atypische Nävi über das gesamte Leben lang neu auftreten (45). In Studien variieren die Prävalenzen sehr stark. Sie lagen bei klinisch atypischen Nävi zwischen 7 bis 18 %. Bei den histologisch als atypisch eingestuften Nävi lagen sie bei ca. zehn Prozent. Zudem lag die Prävalenz von klinisch atypischen Nävi, bei PatientInnen mit einem Melanom in der Anamnese, zwischen 34 bis 59 % (44).

Überdies ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines atypischen Nävus mit entsprechenden histologischen Merkmalen, mit der Gesamtanzahl der melanozytären Nävi eines Individuums assoziiert (46).

### **c) Klinische Merkmale**

Aus klinischer Betrachtungsweise gibt es bisher keine eindeutigen Kriterien, die eine histologische Atypie eines Nävus mit Sicherheit voraussagen. Jedoch hat sich erwiesen, dass die Größe eines Nävus und dessen unregelmäßige Begrenzung am stärksten mit einer histologischen Atypie korrelieren (47). Zudem weisen atypische Nävi häufig eines oder mehrere Merkmale der ABCD-Regel auf. Demzufolge wird ein Nävus als atypisch eingestuft, wenn er asymmetrisch (Asymmetrie) oder unscharf begrenzt ist (Begrenzung),

eine vielfältige Färbung aufweist (Colorit) und zudem einer Größe von mehr als 6 cm entspricht (Durchmesser) (42).

#### **d) Dermatoskopische Merkmale**

Atypische Nävi weisen ein großes Spektrum an dermatoskopischen Mustern auf. Das retikuläre Muster tritt am häufigsten auf. Weiterhin sind retikulär-homogene und globulär-homogene Strukturen vermehrt zu finden. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die meisten Personen ein vorherrschendes dermatoskopisches Muster in ihren melanozytären Nävi aufweisen. Dieser Erkenntnis zufolge kann so abgeschätzt werden, ob es sich um eine für die jeweiligen PatientInnen typische oder untypische melanozytäre Läsion handelt (48). Zudem unterliegen atypische Nävi dynamischen Veränderungen. Am häufigsten tritt die Umwandlung von einem retikulär-homogenen zu einem homogenen Muster auf, dicht gefolgt von der Umwandlung eines retikulären Musters zu einem retikulär-homogenen Muster. Auch Vergrößerungen der Läsionen sind möglich (49).

#### **e) Assoziation zwischen atypischen Nävi und Melanomen**

Wie bereits erwähnt, entwickeln sich die meisten Melanome de-novo und nur 20 – 30 % haben ihren Ursprung in einem bereits vorhandenen Nävus. Ob atypische Nävi eine Vorläuferläsion für Nävus-assoziierte Melanome darstellen, wird heute immer noch sehr kontrovers diskutiert. In einigen Studien konnten Assoziationen zwischen einem Melanom und einem histologisch atypischen Nävus hergestellt werden. Diese betragen in zwei Studien 20 % und in einer anderen Studie nur 7 %. Insgesamt konnten in diversen Studien jedoch keine Prädominanzen von atypischen Nävi gegenüber gewöhnlichen EMN im Zusammenhang mit der Entstehung eines Melanoms gefunden werden (50). Es wird aber angenommen, dass einige Menschen prädisponiert sind, melanozytäre Dysplasien zu entwickeln (51). Atypische Nävi weisen zwar klinisch, dermatoskopisch und histologisch überlappende Merkmale mit einem Melanom auf, sind jedoch nicht mit einem hohen Risiko verbunden, in ein Melanom zu transformieren. Dennoch kann es sein, dass sich ein zuvor fälschlicherweise als atypisch eingestuftes Nävus in weiterer Folge als Melanom entpuppt. Um dennoch unnötige Exzisionen zu vermeiden, sollen atypische Nävi konsequent auf Veränderungen untersucht werden. Ein zunehmendes Maß an Atypie, erhöhte das Risiko,

dass es sich tatsächlich um ein Melanom handelt. Hierzu dient die sequentielle dermatoskopische Untersuchung (49).

### **1.1.3 Bösartige melanozytäre Proliferationen**

#### **1.1.3.1 Malignes Melanom und dessen morphologische Kriterien**

Das Maligne Melanom ist ein Hautkrebs, welcher durch die Entartung von Melanozyten gekennzeichnet ist. Es ist die fünfthäufigste Krebsart bei Männern und die sechsthäufigste bei Frauen. Die Inzidenz von Melanomen nimmt weltweit stetig zu (52). Im Gegensatz zu den nicht melanozytären Hauttumoren (NMSCs) macht das Melanom mit vier Prozent nur einen geringen Anteil aller Hauttumore aus. Es ist jedoch eine aggressivere Form und geht mit einer hohen Mortalität einher. Die intermittierende Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung, insbesondere UVA und UVB, ist einer der bedeutendsten Risikofaktoren für die Entstehung von Melanomen (53). Zudem haben Individuen mit einer Gesamtanzahl von >100 Nävi ein siebenfach erhöhtes Risiko ein Melanom zu entwickeln, im Vergleich zu Individuen mit <15 Nävi. Auch das Vorhandensein von zumindest fünf atypischen Nävi erhöht das Risiko für das Auftreten eines Melanoms bei einer Person um das sechsfache (54). Überdies treten Melanome gehäuft in Familien mit einer CDKN2A-Mutation auf. Diese werden autosomal dominant vererbt und treten meist im frühen Lebensalter auf (55). Phänotypische Erscheinungen wie rote Haare, zahlreiche Sommersprossen, blaue Augen, die Unfähigkeit braun zu werden und Sonnenbrandneigung erhöhen das Risiko an einem Melanom zu erkranken um 50 % (56).

Man unterscheidet verschiedene Arten von Melanomen. Das superfiziell spreitende Melanom ist mit 70 % die häufigste Form. Es ist vor allem mit intermittierender Sonnenexposition assoziiert und kann de novo oder aus einem bereits bestehende Nävus entstehen. Das noduläre Melanom ist mit fünf Prozent sehr selten und tritt vor allem zwischen der fünften und sechsten Lebensdekade auf. Es zeichnet sich durch ein vertikales Wachstum mit schneller Progression und hoher Metastasierungsrate aus. Dahingegen macht das Lentigo-maligna-Melanoma einen Anteil von 4 bis 15 % aller kutanen Melanome aus und steht insbesondere mit längerfristiger Sonnenexposition und zunehmendem Alter in Korrelation. Eine eher ungewöhnliche Variante des Melanoms in der weißen Bevölkerung ist mit fünf Prozent das akrolentiginöse Melanom. Dahingegen nimmt es bei Hauttypen mit

asiatischer, afrikanischer oder hispanoamerikanischer Herkunft einen höheren prozentuellen Anteil ein. Eine weitere Variante stellt das desmoplastische Melanom dar. Es tritt meist im Alter zwischen 60 und 70 auf. Charakteristischerweise ist es amelanotisch. Es erscheint somit als blasses, teilweise erythematöses Knötchen oder Plaque auf sonnengeschädigter Haut oder Schleimhaut (57).

Klinisch zeichnen sich Melanome entsprechend der ABCD-Regel durch eine asymmetrische Form, unregelmäßige Ränder, eine Vielfalt an Farben und einen Durchmesser von mehr als 6 mm aus (58).

Dermatoskopisch werden Melanome durch sogenannte „Melanom-spezifische-Kriterien“ charakterisiert. Dazu gehört einerseits ein *atypisches Pigmentnetzwerk* (englisch „atypical pigment network“), welches sich durch verdickte schwarze, graue oder dunkelbraune Linien und unregelmäßige Maschen darstellt. Zudem endet es zur Peripherie hin sehr abrupt. Überdies werden häufig *irreguläre Punkte und Globuli* (englisch „irregular dots and globules“) von unterschiedlicher Größe, Form und Anordnung beobachtet. Auch *unregelmäßig angeordnete Streifen* (englisch „irregular streaks“) und eine *unregelmäßige Pigmentierung* (englisch „irregular pigmentation“) sind typischerweise vorzufinden. Ausgedehnte *Regressionsareale* (englisch „regression structures“), weiße narbenähnliche oder blaue Bereiche, deuten ebenfalls auf ein Melanom hin. Das Auftreten von einer unregelmäßigen, konfluierenden grau-blauen bis hin zu weißlich-blauen diffusen Pigmentierung wird als *blau-grauer Schleier* (englisch „blue-whitish-veil“) bezeichnet und ist ebenfalls stark mit einem Melanom assoziiert. Zudem sind atypische Gefäße (englisch „atypical vessels“) mit unregelmäßigen Krümmungen oder Schlingenbildung vorzufinden (57, 58).

## **1.2 Klinische Diagnostik**

### **1.2.1 Selbstuntersuchung**

Melanozytäre Nävi können schon allein durch Betrachtung mit dem bloßen Auge als suspekt eingestuft werden, wenn sie bestimmte Merkmale aufweisen. Neben der klinischen Inspektion durch DermatologInnen, hat sich die regelmäßige Selbstuntersuchung durch die PatientInnen als eine leicht anzuwendende, kostenfreie und vor allem effektive Methode

erwiesen. Mit ihrer Hilfe kann eine rechtzeitige Konsultation einer fachkundigen Person und somit eine frühzeitige Diagnosestellung gefördert werden. Demnach sollen die PatientInnen ihren Körper bei guten Lichtverhältnissen Schritt für Schritt untersuchen und einen Handspiegel sowie einen Ganzkörperspiegel für die Untersuchung des Körpers sowie einen Föhn für die Untersuchung der Kopfhaut zur Hilfe nehmen. Die PatientInnen sollen gegebenenfalls auffällige Läsionen abmessen und die Lokalisation auf einer Körperkarte festhalten. Bei dem Neuauftreten von pigmentierten Läsionen oder deutlichen Veränderungen einer vorbestehenden Läsion, wie zum Beispiel die Ausbildung eines Knotens, soll ein Hautarzt bzw. eine Hautärztin aufgesucht werden (45).

### **1.2.2 ABCD(E)-Regel**

Zudem wurde 1985 die bereits erwähnte ABCD-Regel von Kopf *et al.* eingeführt, welche folgende Kriterien einer atypischen melanozytären Läsion beschreibt: Asymmetrie, unregelmäßige Begrenzung, Farbvariation und ein Durchmesser > 6 mm (59). Später wurde sie um den Buchstaben E ergänzt, welcher für Evolution steht und sich auf das Wachstum oder eine Veränderung einer melanozytären Läsion bezieht. Das ist im Besonderen bei der Diagnose eines nodulären Melanoms von Bedeutung. Sie kann sowohl von PatientInnen als auch von ExpertInnen angewendet werden. Unter Zuhilfenahme der ABCD(E)-Kriterien liegt die Sensitivität für die Selbstuntersuchung der Haut auf suspekten melanozytären Läsionen zwischen 57 und 90 % (60). Eine Schwäche der ABCD(E)-Regel ist jedoch, dass sie die Melanome, welche sich *de novo* entwickeln und noch in einem frühen Entwicklungsstadium sind, nicht mit einbezieht, da sie zu diesem Zeitpunkt noch kleiner als 6 mm sein können (59). Zudem weisen gutartige Läsionen wie die *Verruca seborrhoeica*, die bei älteren Menschen sehr häufig vorkommt und umgangssprachlich Alterswarze genannt wird, ebenfalls Kriterien der ABCD(E)-Regel auf. Daher besitzt sie eine geringe Spezifität (61).

#### **1.2.2.1 AC-Regel**

Um die ABCD-Regel für ein möglichst breites Spektrum der Gesellschaft zugänglich zu machen, wurde sie in einer Studie auf die Kriterien Asymmetrie (A) und Farbvariation (C) reduziert. Mit Hilfe dieser vereinfachten AC-Regel wurden melanozytäre Läsionen von

Nichtfachkundigen ohne Bezug zur Medizin in „suspekt“ und „nicht suspekt“ eingeteilt und wiesen dabei eine hohe Sensitivität in Bezug auf die Erkennung eines Melanoms auf (62).

### **1.2.3 Glasgow 7-Punkte-Checkliste**

Überdies wurde die Glasgow 7-Punkte-Checkliste, basierend auf den beobachteten Merkmalen von 100 exzidierten Melanomen, entwickelt. Sie beinhaltet drei Hauptkriterien (englisch „major signs“) und vier Nebenkriterien (englisch „minor signs“). Zu den Hauptkriterien gehören *Veränderungen in Größe, Form und Farbe* einer bereits vorhandenen oder einer neu aufgetretenen Läsion der Haut. Die Nebenkriterien umfassen *Entzündung, Krustenbildung bzw. Blutung, sensorische Veränderung* und einen *Durchmesser von >7mm*. Das Vorhandensein von einem oder mehreren dieser Merkmale, wobei die Nebenkriterien häufiger in Kombination als einzeln beobachtet wurden, spricht für eine suspekte Läsion. Diese sollte einer weiteren diagnostischen Beurteilung unterzogen werden (63). Diese Checkliste ist sehr komplex und hat sich deswegen nicht so bewährt wie die ABCD(E)-Regel (60).

### **1.2.4 „Ugly-duckling sign“**

Um die Spezifität einer klinischen Diagnose zu verbessern, wurde 1998 das sogenannte „ugly duckling sign“ in Ergänzung zur ABCD(E)-Regel vorgeschlagen. Dieses basiert auf der Erkenntnis, dass alle gewöhnlichen Nävi eines Individuums ein gemeinsames Muster aufweisen, welches aber von Mensch zu Mensch verschieden sein kann. Demnach ist ein Nävus dann als suspekt einzustufen, wenn er Kriterien aufweist, die nicht dem gemeinsamen Muster der restlichen Nävi einer Person entsprechen. Dieser Nävus entspricht dann dem „hässlichen Entlein“ (englisch „ugly duckling“) und soll somit einer histologischen Abklärung unterzogen werden. Dieser Regel zufolge gilt das auch für Nävi, die laut der ABCD-Kriterien nicht als atypisch eingestuft werden würden. Andersherum würde ein Nävus, welcher laut der ABCD-Regel klinische Irregularitäten aufweist, als gewöhnlich eingestuft werden, wenn alle anderen Nävi eines Individuums ebenfalls diese Charakteristika aufweisen. Somit kann ein Nävus nie als Einzelner betrachtet werden, sondern nur im Vergleich zu allen anderen Nävi einer Person (64). Der Nutzen dieser Methode hängt jedoch vom Grad der Expertise der BegutachterInnen ab. Die Sensitivität lag bei den ExpertInnen bei 100 % und die Spezifität bei 89 %. Dahingegen lag die Sensitivität der Nicht-ExpertInnen

zwischen 85 % und 89 % und die Spezifität zwischen 83 % und 86 %. Alles in Allem hat sich diese Methode dennoch als sehr gute Screening Methode erwiesen (65).

## **1.3 Dermatoskopie**

### **1.3.1 Allgemeines**

Die Dermatoskopie ist ein nicht invasives Verfahren. Sie ermöglicht es den BetrachterInnen, Strukturen und Veränderungen der Haut, welche mit bloßem Auge nicht sichtbar sind, in vergrößerter Form und in vivo zu begutachten. Die Dermatoskopie kann vielfältig zum Einsatz kommen. Heutzutage dient sie hauptsächlich der Beurteilung von pigmentierten melanozytären und nicht melanozytären Läsionen der Haut. Zusätzlich wird sie aber auch zur Diagnose von anderen dermatologischen Krankheitsbildern herangezogen, unter anderem von parasitären Hauterkrankungen, Haar- und Nagelerkrankungen oder entzündlichen Dermatosen (66).

Studien haben erwiesen, dass die Dermatoskopie eine signifikant höhere Sensitivität bei der Detektion von Melanomen aufweist, im Gegensatz zur Inspektion mit dem bloßen Auge. Die Sensitivität betrug bei der Untersuchung mit bloßem Auge 69 % und konnte mit der Ergänzung durch ein Dermatoskop auf 87 % verbessert werden. Die Spezifität stieg von 88 % auf 91 % an (67).

Zudem trägt die Dermatoskopie dazu bei, die Anzahl der diagnostischen Biopsien zu verringern, wenn sie aus dermatoskopischer Sicht nicht notwendig sind (68). Die Sensitivität und Spezifität bei der Differenzierung zwischen Melanom und gutartigen Nävi hängt jedoch von der Erfahrung der UntersucherInnen mit der Dermatoskopie ab. Die besten diagnostischen Ergebnisse werden somit von DermatologInnen mit langjähriger dermatoskopischer Praxis erzielt (69).

### **1.3.2 Historischer Hintergrund**

Erstmalig verwendet wurde der Begriff „Dermatoskopie“ von dem deutschen Arzt Johann Saphier. Dieser veröffentlichte 1920 eine Arbeit mit diesem Titel und beschrieb darin den Nutzen von Vergrößerungssystemen bei der Untersuchung der Haut. Unter Verwendung von

Öl auf der zu untersuchenden Stelle versuchte er die Hautoberfläche lichtdurchlässiger zu machen. Mit Hilfe eines binokularen Mikroskops begutachtete er dann in erster Linie entzündliche Hautveränderungen, wodurch die Diagnosefindung vereinfacht wurde (6). Saphier orientierte sich dabei an den Berichten von Unna, welcher Ende des 19. Jahrhunderts einen Lupus vulgaris mit Hilfe einer Glaslinse untersuchte. Es handelte sich hierbei jedoch um sehr unhandliche Geräte, weshalb sie sich in der Praxis nicht etablierten. Aus diesem Grund wurde in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts erstmalig ein transportables monokulares Mikroskop entwickelt. 1981 gelang Fritsch und Pechlaner die Unterscheidung von gutartigen und bösartigen pigmentierten Hautläsionen anhand von dermatoskopischen Kriterien. Einige Jahre später entwickelten Pehamberger *et al.* die Musteranalyse für pigmentierte Hautläsionen und der Nutzen der Dermatoskopie im Rahmen der Melanom-Diagnostik gewann eine immer größere Bedeutung. Schließlich fand 1989 die erste Konsensus-Konferenz in Hamburg statt, bei der sich erstmals auf eine einheitliche Terminologie für die Dermatoskopie geeinigt werden konnte. Diese wurde im Jahr 2000 auf einer virtuellen Konsensus-Konferenz weiterentwickelt. Seitdem trieb das wachsende Interesse die technische Entwicklung der Dermatoskopie voran (70). Im Jahr 2003 wurde die „International Dermoscopy Society“ in Graz gegründet, welche alle drei Jahre zum internationalen Austausch einen Weltkongress ausrichtet. Dieser findet als nächstes 2024 in Argentinien statt (71).

### **1.3.3 Physikalische Prinzipien**

Das zugehörige Instrument nennt man Dermatoskop. Es handelt sich hierbei um ein Vergrößerungsgerät, dessen Glasplatte auf die Haut aufgelegt wird. Dadurch wird die Reflexion des Lichts zwischen den zwei Grenzmedien Luft und Haut aufgehoben. Unter Zuhilfenahme einer Immersionsflüssigkeit (Alkoholisches Desinfektionsspray, Immersionsöl, Wasser, Ultraschallkontaktgel) kann dieser Effekt intensiviert werden und das Licht dringt nahezu vollständig in die oberen Hautschichten ein, ohne reflektiert zu werden. Die Eindringtiefe beträgt ca. 2mm. So können die Strukturen der Epidermis bis hin zum Stratum reticulare der Dermis sichtbar gemacht werden (72). Dabei ist eine zehnfache Vergrößerung möglich (73).

Das verwendete Licht kann entweder nicht-polarisiert oder polarisiert sein. Das nicht-polarisierte Licht schwingt in unterschiedliche Richtungen, wobei das Phänomen der Streustrahlung entsteht. Dadurch können zwar die Strukturen der Epidermis bis hin zur



Basalmembran bestmöglich sichtbar gemacht werden, die tiefergelegenen Strukturen sind jedoch nur schlecht darstellbar. Dahingegen dehnt sich polarisiertes Licht nur in eine Richtung aus. Somit entsteht kaum eine Streuung und die Strukturen im Bereich der Basalmembran bis zum Stratum papillare der Dermis sind gut einsehbar. Die im Hautniveau darüber befindlichen Strukturen wiederum können dadurch nicht so gut erfasst werden. Deshalb werden häufig Dermatoskope verwendet, bei denen ein Wechsel zwischen den unterschiedlichen Lichtmodi mit Hilfe der „Toggle Funktion“ möglich ist. So können die unterschiedlichen Strukturen je nach Lokalisation in den verschiedenen Schichten der Haut optimal dargestellt werden (72).

## 1.4 Dermatoskopische Untersuchung

### 1.4.1 Differenzierung zwischen melanozytären und nicht-melanozytären Hauttumoren

Für eine systematische Untersuchung einer Hautläsionen soll zunächst ein *2-Schritte-Verfahren* angewendet werden. Das wurde im Rahmen einer Konsensus-Konferenz entschieden, da es sich hierbei um eine bewährte Methode handelt. Somit kann eine standardisierte Vorgehensweise der Untersuchung gewährleistet werden (74).

Im *ersten Schritt* wird erst einmal grundlegend entschieden, ob es sich um eine pigmentierte Läsion melanozytären oder nicht-melanozytären Ursprungs handelt. Folgende dermatoskopische Kriterien sprechen für eine melanozytäre Proliferation:

- **Pigmentnetzwerk, Pseudopigmentnetzwerk (englisch „Pigmentnetwork, Pseudonetwork“):** Dieses ist durch ein regelmäßiges Gitter aus bräunlichen Linien auf einem konturlosen hellbraunen Hintergrund gekennzeichnet. Die Linien entstehen auf Grund einer Hyperpigmentierung der basalen Keratinozyten. Sie kreuzen sich nahezu in einem rechten Winkel, wodurch der Eindruck einer netzartigen Struktur entsteht. Es entstehen, ähnlich den Maschen eines Netzes, Zwischenräume, die von den Linien umrahmt werden. Deren histopathologische Korrelate stellen die dermalen Papillen dar. Die retikulären Linien sind gleichmäßig angeordnet und können dünn oder dick sein. Jedoch kann man diese netzartigen

Muster auch in nicht-melanozytären Läsionen wie zum Beispiel seborrhoischen Keratosen, Dermatofibromen oder Lentiginos solares finden.

- Typisches Pigmentnetzwerk

Dabei handelt es sich um ein hell- bis dunkelbraunes Netz mit regelmäßigen engen Maschen, welches sich gleichmäßig über die gesamte Läsion erstreckt. Typischerweise findet man eine Ausdünnung des Netzes in Richtung Peripherie.

- Atypisches Pigmentnetzwerk

Hierbei handelt es sich um ein Netz mit unregelmäßigen Maschen von schwarzer, brauner oder grauer Farbe. Es erstreckt sich sehr ungleichmäßig über die Läsion und bricht zur Peripherie hin plötzlich ab. Zudem sind die Linien häufig verdickt.

Ein **Pseudopigmentnetzwerk** hingegen ist die optische Imitation eines Pigmentnetzes und ist bei pigmentierten Hautläsionen im Gesicht zu finden. Es tritt vermehrt im Alter auf, wo es häufig zu einer Abflachung der Epidermis kommt und somit die Reteleisten verschwinden, weshalb die für das Pigmentnetzwerk typische Hyperpigmentierung der basalen Keratinozyten im Dermatoskop nicht erkennbar sind. Andererseits lässt eine Hyperpigmentierung der Epidermis, die im Gesicht vorkommenden Follikelöffnungen aus, wodurch hypopigmentierte Areale entstehen, die von den hyperpigmentierten Arealen umgeben sind und ebenfalls der Anschein eines Netzes entsteht.

- **Aggregierte Globuli (englisch „Aggregated globules“):** Hierbei handelt es sich um braune Schollen unterschiedlicher Größe. Sie können rund oder oval sein. Zwar können braune Schollen auch in nicht-melanozytären Läsionen wie Basaliomen oder seborrhoischen Keratosen vorkommen, jedoch findet man sie bei melanozytären Läsionen charakteristischerweise in angehäufter („aggregierter“) Form vor. Für Schollen von einer anderen Farbe, wird der Begriff „Globuli“ nicht verwendet.
- **Streifen (englisch „streaks“):** Dieser Begriff umfasst zwei Ausdrücke, die vorher als „radial streaming“ und „pseudopods“ bezeichnet wurden. Man versteht darunter hellbraune bis schwarze fingerförmige Ausläufer variabler Dicke, welche sich gehäuft dezentral am Rande einer melanozytären Läsion befinden. Trotzdem können sie auch innerhalb der Läsion vorkommen, sie sind aber nicht eindeutig mit dem Pigmentnetz verbunden.

- **Homogene blaue Pigmentierung (englisch „Homogeneous blue pigmentation“):** Diese bezeichnet eine strukturlose blaue Pigmentierung ohne Vorhandensein eines Pigmentnetzes oder anderer besonderer lokaler Merkmale. Hierbei handelt es sich um das charakteristische Muster eines blauen Nävus.
- **Paralleles Muster (englisch „Parallel Pattern“):** Dieses Muster besteht aus geraden, parallelen Linien, welche sich nicht kreuzen. Sie können dick oder dünn sein. Vor allem findet man dieses bei Läsionen an Handflächen und Fußsohlen. Hier folgen sie den Furchen oder befinden sich auf den Leisten, teilweise kreuzen sie die Leisten und Furchen aber auch. Das parallele Muster kann zudem auch auf Nägeln und Schleimhäuten gefunden werden (6,74,75).
- **Keine der genannten Kriterien:** Kann einer Läsion keines der oben genannten Kriterien oder der Kriterien von *seborrhoidischen Keratosen* (z.B. multiple milienartige Zysten, komedoartige Öffnungen, hellbraune fingerabdruckähnliche Strukturen), *Basaliomen* (z.B. arborisierende Gefäßmuster, blattartige Strukturen, große blau-graue eiförmige Nester) und *vaskulären Läsionen* (z.B. rot-blaue Lakunen, rot-bläuliche bis rötlich-schwarze homogene Areale) zugeordnet werden, sollte ebenfalls das Vorhandensein einer melanozytären Läsion erwogen werden.

Im *zweiten Schritt* wird dann im Fall einer melanozytären Proliferation eine weitere Untersuchung der Dignität vorgenommen, um einen Hauttumor zu einer gutartigen oder bösartigen melanozytären Läsion zuzuordnen. Für diese Entscheidung wurden verschiedene diagnostische Algorithmen entwickelt, die im Folgenden genauer beschrieben werden (74).

## 1.4.2 Diagnostische Algorithmen

### 1.4.2.1 Musteranalyse (englisch „pattern analysis“)

Die Musteranalyse wurde erstmals 1987 von Pehamberger, Steiner und Wolff beschrieben. In einer Studie arbeiteten sie, an mehr als 3.000 pigmentierten Hautläsionen, morphologische Kriterien heraus. Dabei wurden diese Läsionen mit Hilfe der damaligen Epilumineszenzmikroskopie, der heutigen Dermatoskopie, betrachtet. So konnten Strukturen, die mit dem bloßen Auge nicht sichtbar sind, sichtbar gemacht werden (76). Nach dieser Methode wird eine pigmentierte Hautläsion zunächst hinsichtlich ihres allgemeinen Musters beurteilt. Danach findet eine Analyse des lokalen Musters statt. Zu den

möglichen Varianten eines allgemeinen Musters gehören zum Beispiel das *retikuläre*, *globuläre*, *pflastersteinartige* oder *homogene Muster*, sowie das *parallele Muster* oder das *Strahlenkranzmuster* (70). Zu den lokalen Kriterien zählen zum einen das *Pigmentnetzwerk*, wobei die Regularität (regulär, irregulär) und die Intensität (prominent, diskret) des Netzes berücksichtigt werden. Als Weiteres wird die Größe und Anordnung der *braunen Globuli* (englisch „globules“) untersucht. Auch das Vorhandensein von *radiären Streifen* (englisch „radial streaming“) und *Pseudopodien* (englisch „pseudopods“) wird überprüft. Überdies wird die Lokalisation (zentral, peripher) und Anordnung (regulär, irregulär) der *schwarzen Punkte* (englisch „black dots“) beschrieben. Zudem wird der *Rand* einer Läsion untersucht, ob dieser abrupt endet oder ausläuft, regulär oder irregulär ist. Zusätzlich werden *Pigmentierungen* und *Depigmentierungen* je nach Lokalisation (zentral, peripher) und Regularität (regulär, irregulär) genauer charakterisiert (77). Auch das Vorhandensein eines *blau-grauen Schleiers* (englisch „blue-whitish veil“) und die Charakteristik der *vaskulären Strukturen* wird berücksichtigt (74).

Ein diskretes, reguläres Pigmentnetzwerk, welches sich zum Rand hin verjüngt, deutet demnach auf eine benigne melanozytäre Läsion hin. Zudem sind die braunen Globuli einheitlich groß und regelmäßig angeordnet. Radiäre Streifen und Pseudopodien sind bei einer benignen Läsion in der Regel nicht vorhanden und die schwarzen Punkte kommen, falls sie vorhanden sind, ausschließlich im Zentrum der Läsion vor. Zudem befindet sich eine Depigmentierung grundsätzlich im Zentrum einer gutartigen Läsion.

Dahingegen spricht ein prominentes, irreguläres Pigmentnetzwerk, welches zum Rand hin plötzlich abbricht, eher für Malignität. Zudem sind die braunen Globuli uneinheitlich in Größe, Form und Farbe, sowie unregelmäßig angeordnet. Überdies sind die schwarzen Punkte ungleichmäßig geformt, irregulär angeordnet und befinden sich auch in der Peripherie einer Läsion. Eine irreguläre Depigmentierung im Zentrum und in der Peripherie, sowie das Vorhandensein eines blau-grauen Schleiers sind ebenfalls Indikatoren für Malignität (78).

Da die Methode in ihrer ursprünglichen Form ungenau bis gar nicht definierte Begriffe verwendete und auch die qualitativen Variablen nicht eindeutig genug waren, wurde sie im Laufe der Zeit immer wieder adaptiert, um neue Kriterien ergänzt und die Begrifflichkeiten

verbessert. Trotzdem legte diese Methode den Grundstein für alle weiteren diagnostischen Scoring-Systeme und Algorithmen (6).

#### 1.4.2.2 ABCD-Regel nach Stolz

Die ABCD-Regel der Dermatoskopie wurde 1993 von Stolz *et al.* veröffentlicht. Sie ist an die klinische ABCD(E)-Regel angelehnt. Dementsprechend stehen die Buchstaben A, B und C auch hier wieder für die Kriterien *Asymmetrie*, *Begrenzung* und *Farbe* (englisch „color“). Dem Buchstaben D wurde hierbei jedoch das Kriterium *dermatoskopische Struktur* zugeordnet. Da der Durchmesser der Läsion hier keine wesentliche Rolle spielt, ist die dermatoskopische ABCD-Regel, im Gegensatz zu der klinischen, auch für die Detektion von kleinen Melanomen anwendbar (6). In ihrer Studie wendeten Stolz *et al.* die dermatoskopische ABCD-Regel an 172 pigmentierten melanozytären Läsionen an, bevor diese exzidiert wurden. Jedes der Kriterien wurde mit einem semiquantitativen Scoring-System bewertet. Die diagnostische Genauigkeit für die Detektion eines Melanoms betrug hierbei 80 %, im Gegensatz zur klinischen Untersuchung mit dem bloßen Auge, bei der sich die diagnostische Genauigkeit mit 64,4 % als wesentlich geringer erwies (79). Die Bewertung der melanozytären Läsionen anhand der ABCD-Regel wird folgendermaßen durchgeführt:

- **(A) Asymmetrie:** Die melanozytäre Läsion wird mit Hilfe von zwei senkrecht aufeinander stehenden Achsen in vier Quadranten unterteilt. Die Asymmetrie wird unter Berücksichtigung der Kontur sowie Anordnung und Farben der Strukturen innerhalb der Läsion beurteilt. Wird eine Läsion in Bezug auf eine Achse als asymmetrisch bewertet, erhält sie eine Punktzahl von 1 und in Bezug auf beide Achsen eine Punktzahl von 2. Ist die Läsion in Bezug auf beide Achsen symmetrisch, erhält sie 0 Punkte. Die Punktwerte werden dann mit dem Faktor 1,3 multipliziert.
- **(B) Begrenzung:** Hierbei wird die melanozytäre Läsion mit Hilfe von vier Achsen unterteilt, wodurch insgesamt acht zu beurteilende Ränder entstehen. Bricht ein Rand abrupt in der Peripherie der Läsion ab, wird 1 Punkt vergeben. Verblasst die Pigmentierung zur Peripherie hin nach und nach, dann wird dies mit 0 Punkten bewertet. Somit können zwischen 0 und 8 Punkten für alle Ränder zusammen vergeben werden, welche wiederum mit dem Faktor 0,1 multipliziert werden.
- **(C) Color:** In der Dermatoskopie gibt es sechs mögliche Farben, die in einer melanozytären Läsion vorkommen können. Diese sind *schwarz*, *dunkelbraun*,

*hellbraun, blaugrau, weiß* und *rot*. Für jede Farbe, die in einer Läsion vorgefunden werden kann, wird jeweils 1 Punkt verteilt und die gesamte Punktzahl von maximal 6 Punkten wird mit dem Faktor 0,5 multipliziert.

- **(D) dermatoskopische Struktur:** Zu guter Letzt werden fünf mögliche Strukturen bewertet, aus der sich das Muster einer melanozytären Läsion zusammensetzt. Für jede vorhandene Struktur wird wieder 1 Punkt vergeben und die Gesamtanzahl mit dem Faktor 0,5 multipliziert. Zu den möglichen Strukturen zählen das *Pigmentnetzwerk* (englisch „pigment network“), *Punkte* (englisch „dots“), *Schollen* (englisch „globules“), *verzweigte Streifen* (englisch „ramified streaks“) und *strukturlose Areale* (englisch „amorphous areas“) (6, 70, 77).

Die errechneten Produkte werden dann miteinander addiert. Bei einem Score von  $> 4,75$  handelt es sich demzufolge um eine suspekta melanozytäre Läsion und eine Exzision sollte erwogen werden. Bei einem Score von  $< 4,75$  handelt es sich mit großer Sicherheit um eine gutartige melanozytäre Proliferation. Je höher der Score ist, desto verdächtiger ist eine Läsion. Somit sollte eine Läsion mit einem Score von  $> 5,45$  als höchst malignitätsverdächtig eingestuft werden (70). In der Studie von Stolz *et al.* konnte ein mittlerer Dermatoskopie Score von 6,79 für Melanome errechnet werden, welcher sich zu dem der melanozytären Nävi mit 4,27 deutlich unterschied (79).

#### **1.4.2.2.1 Erweiterte ABCD(E)-Kriterien der Dermatoskopie**

In einer Publikation von Kittler *et al.* aus dem Jahr 1999 wurde eine Erweiterung der dermatoskopischen ABCD-Regel nach Stolz vorgeschlagen, welche Informationen über die morphologischen Veränderungen einer melanozytären Läsion mit einbezieht. In ihrer Studie untersuchten Kittler *et al.* 356 kleine ( $< 1\text{cm}$ ) pigmentierte melanozytäre Läsionen. Sie wollten überprüfen, ob sich die diagnostische Genauigkeit, unter Berücksichtigung von Informationen über Veränderungen der Läsion, die von den PatientInnen selbst beobachtet wurden, verbessern ließe. Dabei fragten sie gezielt nach Veränderungen in Größe, Form und Farbe der zu untersuchenden Läsionen innerhalb des letzten Jahres bzw. nach spontanen Blutungen oder Ulzerationen. Sie konnten eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit bei Verwendung der erweiterten ABCD(E)-Kriterien feststellen. Diese ergab, im Gegensatz zur Verwendung der ABCD-Regel nach

Stolz mit einem AUC-Wert von 0,87, bei Zuhilfenahme der erweiterten ABCD(E)-Kriterien, einen AUC-Wert von 0,9.

Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die Häufigkeit von berichteten Veränderungen mit 65,8 % bei den Melanomen deutlich höher war, als die von den benignen Läsionen mit 29,7 %. Dabei war die Größe der Läsion, die häufigste von den PatientInnen beobachtete Veränderung (80).

### 1.4.2.3 Menzies Methode

Bei der Methode nach Menzies, welche 1996 veröffentlicht wurde, werden elf dermatoskopische Merkmale herangezogen, anhand derer die Dignität einer pigmentierten Hautläsion festgestellt werden soll (70). Man geht dabei schrittweise vor. Zuerst werden alle Läsionen ausgemustert, welche eine *symmetrische Pigmentierung* und nur *eine Farbe* aufweisen (6). Diese beiden Merkmale werden als negative Kriterien bezeichnet. Sie sprechen also dafür, dass es sich um eine gutartige Läsion handelt. Zu den positiven Kriterien zählen unter anderem das Vorhandensein eines *blau-grauen Schleiers* (englisch „blue-whitish-veil“) sowie das Vorkommen von *vielen braunen Punkten* (englisch „multiple brown dots“), welche aber nicht mit den braunen Schollen (englisch „globules“) zu verwechseln sind, die größer sind und bei den benignen melanozytären Nävi typischerweise vorkommen. Weitere positive Merkmale sind die *radiären Streifen* (englisch „radial streaming“) und *Pseudopodien* (englisch „pseudopods“) sowie eine *narbenartige Depigmentierung* (englisch „scarlike depigmentation“), die als echte Vernarbung angesehen werden kann und vermehrt bei oberflächlich spreitenden Melanomen vorkommt. Überdies werden *periphere schwarze Punkte* (englisch „peripheral black dots/globules“) und das Auftreten von *vielen Farben* (englisch „multiple colors“), zu denen schwarz, grau, blau, rot, dunkelbraun und hellbraun zählen, ebenfalls als positive Kriterien bewertet. Weiß wird dahingegen nicht als eine Farbe gewertet. Das Vorhandensein von *mehreren blau/grauen Punkten* (englisch „multiple blue/gray dots“) stellt ebenfalls ein positives Merkmal dar und entspricht „pfefferartigen“ blauen und grauen Punkten, welche in Größe und Form variieren, aber ebenfalls von den Schollen (englisch „globules“) zu differenzieren sind. Das letzte und neunte positive Kriterium stellt das *breite Pigmentnetz* dar (englisch „broadened network“), welches durch verdickte und irregulär angeordnete Linien gekennzeichnet ist (81).

Damit die Diagnose eines Melanoms gestellt werden kann, darf eine melanozytäre Läsion keines der negativen Kriterien aufweisen und zusätzlich muss mindestens eines der positiven Kriterien vorhanden sein. Andernfalls wird die melanozytäre Läsion als benigne angesehen (82).

In ihrer Studie erprobten Menzies *et al.* diese Methode in einem Trainingsset von 221 (159 benigne, 62 maligne) pigmentierten melanozytären Läsionen und überprüften sie wiederum in einem Testset von weiteren 164 (119 benigne, 45 maligne) Hautläsionen. Dabei konnte eine Sensitivität von 92 % und Spezifität von 71 % für die Diagnose eines invasiven Melanoms festgestellt werden (83).

#### **1.4.2.4 Punkte Checkliste**

Argenziano *et al.* untersuchten 342 histologisch bestätigte melanozytäre Läsionen auf das Vorhandensein von sieben Kriterien. Dabei handelte es sich um insgesamt 225 atypische melanozytäre Läsionen und 117 maligne Melanome. Diese wurden in einem Trainingsset erstmalig untersucht. Anhand dessen haben sich drei Haupt- und vier Nebenkriterien herauskristallisiert, welche dann in einem Testset validiert wurden.

Zu den Hauptkriterien zählen zum einen das *atypische Pigmentnetz* (englisch „atypical pigment network“). Ein weiteres Hauptkriterium stellen die *blau-grauen Areale* (englisch „blue-whitish veil“) dar, welche als unregelmäßige, konfluierende grau-blaue bis hin zu weißlich-blaue diffuse Pigmentierung imponiert. Das dritte Hauptkriterium stellen *atypische Gefäßmuster* (englisch „atypical vascular pattern“) dar. Das sind lineare, gepunktete oder kugelförmige rote Strukturen, welche unregelmäßig angeordnet, außerhalb eines Regressionsbereiches zu finden und mit anderen pigmentierten Strukturen assoziiert sind (84).

Die vier Nebenkriterien umfassen einerseits *radiäre Streifen* (englisch „radial streaming“), dazu zählen auch die Pseudopods (77). Als Weiteres zählen dazu eine *irreguläre diffuse Pigmentierung* (englisch „irregular diffuse pigmentation“), die als braune, graue oder schwarze unscharf pigmentierte Areale mit unregelmäßiger Form oder Verteilung bzw. abruptem Ende verstanden wird. Die *irregulären Punkte und Globuli* (englisch „irregular dots and globules“) wurden zu einem weiteren Nebenkriterium zusammengefasst, da sie sich



in zehnfacher Vergrößerung nur schlecht unterscheiden lassen. Sie erscheinen als braune, graue oder blaue runde Strukturen, die innerhalb der Läsion irregulär angeordnet sind. Das vierte und letzte Nebenkriterium stellen die *Regressionsstrukturen* dar (englisch „regression pattern“), wozu die weißen narbenartigen Areale sowie hypopigmentierten Bereiche, die fallweise auch blau-graue Punkte („peppering“) aufweisen können, zählen (84).

Nachdem die Haupt- und Nebenkriterien in einer Läsion identifiziert wurden, erhalten die Hauptkriterien bei deren Vorhandensein jeweils zwei Punkte und die Nebenkriterien jeweils einen Punkt. Ein Gesamtpunktwert von drei oder mehr wird als Melanom verdächtig eingestuft.

In ihrer Studie konnten Argenziano *et al.* mit 95 % die höchste Sensitivität für das Vorhandensein eines Melanoms gegenüber den anderen Methoden feststellen. Dies betraf vor allem die Diagnose eines frühen kutanen Melanoms, unter der Voraussetzung, dass erfahrene UntersucherInnen diese diagnostizierten. Jedoch konnte die diagnostische Genauigkeit der 7-Punkte Checkliste, die der Musteranalyse mit 76 %, nicht übertreffen. Auch die Spezifität war mit 75 % gegenüber der Spezifität der Musteranalyse mit 90 % geringer, auf Grund der tendenziellen Überklassifikation von Melanomen. Dennoch stellt die 7-Punkte Checkliste eine vereinfachte Form der Musteranalyse dar und auch weniger erfahrene DermatologInnen waren in der Lage 85 bis 93 % der Melanome richtig zu klassifizieren (84).

### **1.4.3 Dermatoskopische Klassifikation melanozytärer Nävi**

Im Rahmen ihrer Studie aus dem Jahr 2001 untersuchten Hofmann-Wellenhof *et al.* 829 Clark Nävi mit dem Ziel, eine leicht anzuwendende Klassifizierung von Clark Nävi zu entwickeln (48). Es wurden zunächst drei Hauptmuster identifiziert: *retikulär, globulär und homogen*. Zusätzlich waren auch Kombinationen dieser drei Typen untereinander möglich: *retikulo-homogen, globulo-homogen und retikulo-globulär*. Nävi, die keiner dieser Kategorien zugeordnet werden konnten, wurden als nicht klassifizierbar eingestuft (77). Das retikuläre Muster war mit 26,7 % das häufigste, gefolgt vom retikulär-homogenen Muster mit 20,1 % und dem globulo-homogenen Muster mit 17,9 %. Keiner der Clark Nävi zeigte alle drei Strukturelemente. Zudem wiesen die meisten Individuen der Studie ein prädominantes Muster auf. Zusätzlich wurden die Nävi anhand ihrer Pigmentierung in drei

Gruppen unterteilt. 273 Clark Nävi wiesen eine *uniforme Pigmentierung* auf, 236 Clark Nävi eine *multifokale Hyper- oder Hypopigmentierung* und 312 eine *zentrale oder exzentrische Hyper- oder Hypopigmentierung*. Dabei kam die exzentrische Hyperpigmentierung zwar insgesamt am seltensten vor, jedoch war sie verdächtig darauf, mit einem Melanom assoziiert zu sein (48).

In einer Folgestudie aus dem Jahr 2003 wurde untersucht, ob sich die dermatoskopische Klassifikation auch dazu eignet, benigne von malignen melanozytären Läsionen zu unterscheiden. Von den 254 melanozytären Läsionen waren 179 benigne und 75 maligne. Dabei stellte sich heraus, dass das retikuläre, homogene und das retikulo-homogene Muster signifikant häufiger in benignen Nävi als in Melanomen zu finden war. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass eine uniforme Pigmentierung und eine zentrale Hyperpigmentierung ebenfalls häufiger in benignen melanozytären Läsionen auftrat. Dahingegen wiesen die Melanome signifikant häufiger eine exzentrische periphere Hyperpigmentierung auf, gefolgt von einer multifokalen Hyper- oder Hypopigmentierung. Überdies wurde der „Drei-Strukturen-Typ“ (englisch „three-structure type“) neu definiert. Dieser setzt sich aus dem retikulären, globulären und homogenen Muster zusammen und tritt signifikant häufiger in Melanomen auf. Anhand des „Drei-Strukturen-Typs“ konnten benigne von malignen melanozytären Läsionen mit einer Sensitivität von 86,7 %, einer Spezifität von 87,7 % und einer diagnostischen Genauigkeit von 87,4 % differenziert werden (85).

## **1.5 Sequentielle digitale Dermatoskopie**

### **1.5.1 Allgemeines**

Bei der herkömmlichen Untersuchungsmethode mit dem Handdermatoskop können pigmentierte Hautläsionen nur zum aktuellen Zeitpunkt beurteilt werden können. Über Veränderungen, die im Verlauf auftreten, kann objektiv gesehen keine Aussage getroffen werden. Im Gegensatz dazu ermöglicht die sequentielle digitale Dermatoskopie (SDD), durch Fotodokumentation und Speicherung, die langfristige Beobachtung einzelner pigmentierter Hautläsionen (86).

Ziel dieser Methode ist es einerseits, Melanome frühzeitig zu erkennen und somit die Krankheitsprognose zu verbessern. Denn die Heilungschancen sind mit dem

Krankheitsstadium und somit mit der Tumordicke assoziiert (87). Andererseits sollen anhand der Verlaufsbeobachtung unnötige Exzisionen vermieden und somit der/die PatientIn und Ressourcen geschont werden (88).

Bei PatientInnen mit multiplen melanozytären Nävi hat sich die SDD von besonderem Nutzen erwiesen. Denn diese PatientInnen haben ein höheres Risiko für das Auftreten eines Melanoms. Zudem können Melanome in einem frühen Stadium morphologisch unauffällig aussehen und erst im weiteren Verlauf „Melanom-spezifische-Kriterien“ entwickeln (89).

Bei der SDD werden zwei Bilder einer Läsion, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen wurden, hinsichtlich Größe, Form, Architektur und Farbe verglichen (86). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei HochrisikopatientInnen 20 bis 50 % der Melanome ausschließlich durch digitale Follow-up-Untersuchungen identifiziert werden konnten. Die Spezifität einer einzigen suspekten Läsion soll somit verbessert werden. Man unterscheidet hierbei zwischen Short-term Monitoring und Long-term Monitoring (89).

### **1.5.2 Apparative Ausstattung und praktische Durchführung**

Bei der Erstdokumentation werden möglichst viele auffällige Hautläsionen mit einem Videodermatoskop erfasst. Dabei hängt der Zeitaufwand der Untersuchung von der Anzahl der pigmentierten Hautläsionen der PatientInnen ab. Dies kann, vor allem bei PatientInnen mit multiplen melanozytären Nävi, 30 bis 45 Minuten in Anspruch nehmen (6,86). In der Regel werden dann periodische Kontrolluntersuchungen in einem Intervall von maximal einem Jahr durchgeführt. Dabei werden Wiederholungsaufnahmen der einzelnen Hautläsionen gemacht und mit denen der Erstuntersuchung verglichen. So können insbesondere langsam wachsende Melanome, welche zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung keine „Melanom-spezifischen-Kriterien“ aufweisen, im Verlauf anhand von dynamischen Veränderungen erkannt werden (86,87). Bei PatientInnen mit höherem Risiko sollte das Intervall der Kontrolluntersuchungen kürzer ausfallen. Dies beträgt in der Regel drei oder sechs Monate. Jedoch muss auch die PatientInnencompliance berücksichtigt werden. Deswegen wird in einigen Fällen eine sofortige Exzision bevorzugt.

Um die digitale Auflichtmikroskopie durchführen zu können, benötigt der/die UntersucherIn ein entsprechendes Equipment. Dazu gehört einerseits das Videodermatoskop. Dieses ist an einen Bildserver angeschlossen und interagiert mit einer benutzerInnenfreundlichen

Software, welche von ExpertInnen entwickelt worden ist. Auf dem Monitor können die mikroskopischen Bilder in bis zu achtzigfacher Vergrößerung dargestellt werden. Die Bilder werden dann einer schematischen Darstellung der PatientInnen am Monitor zugeordnet, um die genaue Lokalisation der Hautveränderungen am Körper zu dokumentieren. Das dokumentierte Bildmaterial kann einer PatientInnenkartei zugeordnet werden. Es gibt entweder Komplettsysteme oder modulare Systeme. Die Anschaffungskosten befinden sich in einem preislichen Rahmen von 5.000 bis 20.000 Euro (86).

### **1.5.2.1 FotoFinder®**

Bei diesem Bildsystem handelt es sich um eine Komplettlösung für die SDD (86). Das Videodermatoskop *medicam 1000* ist in der Lage sowohl Übersichtsaufnahmen als auch mikroskopische Bilder aufzunehmen und sie mit Hilfe der FotoFinder® Universe Software zu archivieren. Die Kamera besitzt eine integrierte LED-Flutlichtbeleuchtung, mit der Aufnahmen bis zu einem Abstand von 100 cm möglich sind. Sie kann also mit und ohne auflichtmikroskopisches Vorsatzobjektiv eingesetzt werden (90). Dabei können die mikroskopischen Bilder einerseits mit der Immersionstechnik und andererseits mit Polarisation aufgenommen werden (86). Zudem besitzt das System eine mobile Workstation, welche das Arbeiten in verschiedenen Räumen möglich macht (91). Die dermatoskopischen Bilder werden mit einer Position an der Übersichtsaufnahme des PatientInnenkörpers verknüpft. Bei der nächsten Untersuchung kann so die Lokalisation der kontrollbedürftigen Hautläsion schneller ausgemacht werden (86). Überdies verfügt die Software über die künstliche Intelligenz „Moleanalyzer pro“. Es handelt sich hierbei um ein intelligentes Assistenzsystem für die Ersteinschätzung von melanozytären und nicht melanozytären Hautläsionen, das in Zusammenarbeit mit der Universitäts-Hautklinik Tübingen entwickelt wurde. Einerseits wird eine Risikoeinschätzung mit Hilfe einer „Heatmap“ durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine Art Wärmebildansicht mit „heißen“ (rot) und „kalten“ (blau) Bildpunkten, anhand derer ein Score für das Risiko einer Läsion berechnet und visuell dargestellt wird. Die roten Bereiche entsprechen dabei einem hohen und die blauen Bereiche einem geringen Risiko. Zusätzlich generiert die Software detaillierte Informationen über Größe, Umfang und Durchmesser einer Läsion. Überdies können Aufnahmen von Verlaufskontrollen mit der Erstaufnahme überlagert werden, sodass kleinste Veränderungen deutlicher erkennbar werden. Für die Bewertung einer Läsion zieht der „Moleanalyzer pro“ unter anderem die 7-PunkteCheckliste und die ABCD-Regel heran. Über den Zugang zu

einer Online-Plattform ist es möglich, Zweitmeinungen von anderen ExpertInnen einzuholen (91).

### **1.5.2.2 MoleMax™**

Dieses digitale Auflichtmikroskopie-System der Firma Derma Medical Systems war das erste weltweit und ist ebenfalls eine Komplettlösung. Es wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Dermatologie der Medizinischen Universität Wien entwickelt und ist seitdem der führende Standard im Bereich der digitalen Auflichtmikroskopie. Das erste Gerät kam bereits 1997 auf den Markt und wird nun in über 70 Ländern, sowohl in Kliniken als auch von einigen niedergelassenen DermatologInnen verwendet (92).

Die hochauflösende HD-Kamera ist in der Lage, drei verschiedene Bild-Modi aufzunehmen. Der „Makromodus“ dient der Übersichtsaufnahme und verfügt über eine Live-Videovorschau des aufzunehmenden Bildes. Mit Hilfe des „Mikromodus ohne Öl“ können, unter Verwendung von polarisiertem Licht, Aufnahmen der Hautläsionen in 20 bis 40facher Vergrößerung vorgenommen werden. Mit einem zusätzlichen Hochvergrößerungsadapter ist sogar ein bis zu 100facher Zoom möglich. Bei dem „Mikromodus mit Öl“ wird zusätzlich eine Immersionsflüssigkeit verwendet. Überdies besitzt die Kamera einen implementierten LCD-Bildschirm, welcher die Positionierung der Kamera über der PatientInnenläsion erleichtert (93). Der MoleMax™ ist ebenfalls als mobile Workstation erhältlich (6). Die Lokalisationen der gespeicherten mikroskopischen Bilder werden, ähnlich wie bei dem FotoFinder®, mit einer schematischen Darstellung des PatientInnenkörpers verknüpft. Neben der Dokumentation des aufgenommenen Bildmaterials, können auch histopathologische Bilder in die PatientInnenakte importiert werden. Darüber hinaus ermöglicht die „Trending Funktion“ eine Darstellung aller Aufnahmen, sowohl von mikroskopischen als auch von histopathologischen Bildern, über den Zeitverlauf in chronologischer Reihenfolge. Im Übrigen können die Kontrollaufnahmen auch hier mit der Vorherigen, entweder nebeneinander oder durch Überlagerung, verglichen werden. Die Software des MoleMax™ verfügt ebenfalls über ein Assistenzsystem, welches eine computergestützte Risikobewertung einer Hautläsion, mit Hilfe der ABCD-Regel, durchführt. Daraufhin wird ein Score errechnet und ein Risikodiagramm erstellt. Überdies besteht die Möglichkeit, aufgenommene Hautläsionen, in die Kategorien hohes, mittleres und niedriges Risiko einzuordnen. Dies ermöglicht einen besseren Überblick über die kontrollbedürftigen Hautläsionen. Im Weiteren verfügt das „Expertiser Plus Modul“ über

eine Datenbank von bereits diagnostizierten melanozytären und nicht melanozytären Läsionen, deren mikroskopische und histopathologische Bilder zum Vergleich herangezogen werden können. Auch die Bildanalyse einer Läsion mit der automatischen Berechnung von Durchmesser, Umfang und Fläche im Zeitverlauf ist hiermit möglich. Über das „Body Mapping-Mole Count Modul“ werden zudem Körperstellen im Zeitverlauf auf das Neuauftreten von Nävi überprüft und Merkmale von bereits vorhanden Nävi, wie Helligkeit, Größe und Form, verglichen. Die fotografische Aufzeichnung des gesamten Körpers, das sogenannte „Total Body Mapping“, erfolgt anhand von 33 vorgegebenen Teilbereichen (94).

### **1.5.2.3 DView-System**

Hierbei handelt es sich um ein modulares System und somit um eine preisgünstigere Variante. Für die digitale auflichtmikroskopische Untersuchung wird das Dermatoskop *Delta 20 Plus* von HEINE Optotechnik mittels eines Adapters an eine digitale Spiegelreflexkamera angeschlossen, wo sich normalerweise das Objektiv befindet. Die entsprechende DView-Software übernimmt die Verwaltung des Bildmaterials in der PatientInnen-datenbank. Die Software ist für jeden Windows-Rechner geeignet (86).

### **1.5.2.4 DermoGenius ultra**

Dieses digitale Handdermatoskop der DermoScan GmbH wiegt nur 220 g und besitzt eine 5-Mega-Pixel-Kamera. Das System bietet die Möglichkeit einer automatischen Kamera-Kalibrierung. Hiermit ist eine Bildaufnahme unter standardisierten Bedingungen – unter anderem durch die Farbstandardisierung oder Schattierungskorrektur – möglich. Dadurch werden reproduzierbare Bilder erzeugt, die eine bessere Vergleichbarkeit in den Follow-Up-Untersuchungen bieten. Auf dem Monitor können bis zu vier Bilder übersichtlich nebeneinander und mit allen relevanten PatientInnen-daten angezeigt werden. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, mit Hilfe der Analysesoftware „MoleExpertMicro“, eine automatische Bildanalyse durchzuführen. Unter Berücksichtigung der ABCD-Regel wird ein digital standardisierter dermatoskopischer Punktwert (DSDP-Wert) von -5 bis +5 berechnet. Ein höherer Wert steht dementsprechend für ein höheres Risiko für das Vorhandensein eines Melanoms. Bei der Überlagerungsfunktion können zwei Bilder nicht nur übereinander projiziert werden, sondern Zoom, Intensität, Drehung und Verschiebung

auch von den BenutzerInnen selbst gesteuert werden. Die Software-Erweiterung „MoleExpertMacro“ bietet die Möglichkeit eines Total Body Mappings (86, 95).

#### **1.5.2.5 „Mobile teledermoscopy“**

Die bisher vorgestellten Systeme sind mit hohen Anschaffungskosten verbunden. Das macht sie insbesondere für Ärztinnen und Ärzte in der Primärversorgung schwerer zugänglich. Zudem bestehen ein Mangel und eine ungleichmäßige geografische Verteilung an niedergelassenen DermatologInnen. Das erschwert den Zugang zur entsprechenden medizinischen Versorgung. Aus diesem Grund gewinnt die Teledermatologie und Teledermatoskopie immer mehr an Bedeutung (96). Durch „virtuelle“ Konsultationen können Überweisungen an Kliniken oder zu niedergelassenen DermatologInnen ersetzt werden, ohne die Möglichkeit notwendiger (Follow-up-)Untersuchungen einzuschränken (97). Smartphones bieten sich besonders gut für die Bilddokumentation an. Da sie inzwischen mit hochauflösenden Kameras ausgestattet und für die meisten Menschen leistbar sind. Mit Hilfe eines Kameraaufsatzes, kann das Smartphone in ein digitales Dermatoskop verwandelt werden. Ein Beispiel hierfür ist das *Handyscope* der FotoFinder® Systems GmbH (98). Für die Erfassung und sicheren Übertragung der Bilddaten dienen eigens für diesen Zweck entwickelte Applikationen (Apps), die von den BenutzerInnen ganz einfach heruntergeladen werden können. Beispiele hierfür sind ClickDoc und ClickDerm, iDoc24, ClickMedix, Dermicus oder MugDerma (99).

Studien haben gezeigt, dass die Teledermatologie und Teledermatoskopie adäquate Methoden für die Überwachung von Hautläsionen darstellen. Sie zeigten ähnlich hohe Werte für die Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Unterscheidung von gutartigen und bösartigen melanozytären und nicht melanozytären Hautläsionen, wie der Goldstandard, dem herkömmlichen Dermatoskop. Zudem hat sich ihr Einsatz insbesondere für die Triage von PatientInnen mit suspekten Hautläsionen als ökonomisch vorteilhaft und effizient erwiesen (96, 100).

#### **1.5.3 Indikationen für digitales Monitoring**

Die Methode der digitalen Verlaufsuntersuchung ist prinzipiell nur für kleine, flache melanozytäre Läsionen sinnvoll. Diese können sich im Laufe der Follow-Up-Untersuchung

als ein Melanom entpuppen, obwohl sie zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung noch keine „Melanom-spezifischen-Kriterien“ aufweisen. Denn viele Melanome wachsen sehr langsam. Die Hälfte aller Melanome, welche ausschließlich mit Hilfe der Follow-Up-Untersuchungen erkannt wurden, waren daher in situ oder dünner als 1 mm. Papeln oder Knoten hingegen sollten nicht zur digitalen Verlaufsuntersuchung ausgewählt werden, da es sich hierbei um schnell wachsende Melanome handeln könnte, die eine sofortige Exzision notwendig machen. Das gilt ebenfalls für flache Läsionen größer als 1 cm (6).

Im Rahmen einer Studie aus dem Jahr 2022, die im Auftrag der „International Dermoscopy Society“ durchgeführt wurde, konnte eine Liste an Indikationen für das digitale Monitoring erstellt werden. Diese soll, durch Übereinkunft von ExpertInnen, als allgemeine Richtlinie in der Praxis gelten. Zu den Kriterien zählen einerseits eine Gesamtanzahl von 60 Nävi oder mehr. Weitere Indikationen sind das Vorhandensein einer CDKN2A-Mutation oder anderer genetischer Mutationen, die mit einem hohen Risiko für das Auftreten eines Melanoms einhergehen. PatientInnen mit mehr als 40 melanozytären Nävi sind für ein digitales Monitoring in Betracht zu ziehen, unter der Voraussetzung, dass sie ein Melanom oder eine vorangegangene Organ-Transplantation in der Anamnese, rote Haare und/oder eine MC1R-Mutation aufweisen (101).

#### **1.5.4 Short-term Monitoring versus Long-term Monitoring**

Beim *Short-term Monitoring* werden lediglich einzelne melanozytäre Läsionen zur Verlaufskontrolle ausgewählt, die nach einem kurzen Zeitfenster von durchschnittlich drei Monaten erneut untersucht werden (6). Alle eingeschlossenen Läsionen weisen in der Regel bei der dermatoskopischen Erstuntersuchung keine morphologischen Merkmale eines Melanoms auf. Jedoch weisen sie kürzlich aufgetretene morphologische Veränderungen mit einer geringen klinischen Atypie auf. Aber auch melanozytäre Läsionen mit einer leichten bis mäßigen Atypie ohne vorangegangene Veränderungen werden für die Verlaufskontrolle mit einbezogen. Da in diesem kurzen Zeitraum die wenigsten Melanome die spezifischen auflichtmikroskopischen Merkmale entwickeln, wird jede Läsion exzidiert, die im Verlauf weitere morphologische Veränderungen aufweist. Menzies *et al.* konnten aufzeigen, dass die Spezifität für die Diagnose eines Melanoms mit dieser Technik 83 % beträgt (102).

Das *Long-term Monitoring* kommt vor allem bei PatientInnen mit multiplen melanozytären Nävi zur Anwendung. Die melanozytären Läsionen, welche für das Follow-Up ausgewählt



werden, können hierbei auch völlig insuspekt sein. Dabei beträgt das Untersuchungsintervall im Gegensatz zum Short-term Monitoring mehr als drei Monate und die Verlaufskontrolle erfolgt meist nach sechs bis zwölf Monaten. Beim Long-Term Monitoring führt nicht jede Veränderung zu einer Exzision, sondern man unterscheidet zwischen signifikanten und nicht signifikanten Veränderungen (87). Veränderungen in Größe, Form und Farbe, das Auftreten von Regressionsstrukturen oder von Strukturen, die bekanntermaßen mit einem Melanom assoziiert sind, sind signifikante Merkmale, welche eine Exzision erforderlich machen (103). Als nicht signifikante Veränderungen gelten hingegen ein helleres oder dunkleres Aussehen der Läsion, eine veränderte Anzahl der braunen Globuli, das Auftreten und Verschwinden einer Entzündungsreaktion sowie das Auftreten einer diffusen hellbraunen Pigmentierung an der Stelle, wo sich vorher ein Pigmentnetz befunden hat. Diese Veränderungen rechtfertigen keine Exzision, wenn sie im Long-term Monitoring auftreten (102).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, welche von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz mit dem Votum 36-028 ex 23/24 bewilligt wurde. Für die Studie wurde Bildmaterial von PatientInnen ausgewertet, welche im Zeitraum vom 01. Jänner 2018 bis 31. August 2023 in der Ordination für Dermatologie und Venerologie Dr. Pilger vorstellig waren und von denen zumindest eine Hautläsion fotografisch dokumentiert worden ist. Die Bilddokumentation fand mit Hilfe des digitalen Epilumineszenz-Mikroskopiesystems MoleMax™ statt, welches im Rahmen der Melanomvorsorge in der Ordination Dr. Pilger regelmäßig zum Einsatz kommt. Es handelt sich hierbei um ein digitales Videodermatoskop, mit dem dermatoskopische Bilder von verdächtigen Hautläsionen aufgezeichnet, gespeichert und im weiteren Verlauf verglichen werden können. Die Anzahl der zunächst 446 erfassten PatientInnen wurde durch verschiedene *Ein- und Ausschlusskriterien* nochmals beschränkt.

### **2.2 Auswahl des PatientInnenkollektivs**

Anfänglich wurden 446 PatientInnen, welche eine oder mehrere Bilddokumentationen einer verdächtigen Hautläsion erhalten haben, aus der Datenbank des Systems MoleMax™ erfasst. Auf Grund verschiedener *Ein- und Ausschlusskriterien* wurde die Anzahl der in die Studie aufgenommenen PatientInnen nochmals reduziert. Einschlusskriterien waren zum einen, die erfolgte Exzision einer Hautläsion sowie ein vorliegender histologischer Befund. Zum anderen musste die Hautläsion melanozytären Ursprungs sein. Dementsprechend wurden alle PatientInnen ausgeschlossen, deren dokumentierte Hautläsionen zum einen nicht entfernt und histologisch untersucht wurden, und zum anderen nicht melanozytären Ursprungs waren. Somit ergab sich letztendlich eine Gesamtanzahl von 141 Hautläsionen, die in die Studie miteinbezogen wurden, wobei auch zwei oder mehr Hautläsionen von einem/einer PatientIn stammen konnten. Das PatientInnenkollektiv umfasst Männer und Frauen, welche sich im Alter zwischen 21 und 96 befinden.

## 2.3 Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurde die Datenbank des Systems MoleMax™ herangezogen. Zum einen wurden die in den Vorsorgeuntersuchungen dokumentierten Bilder der einzelnen exzidierten Hautläsionen gesichtet und die zugehörigen PatientInnen Daten in einer Excel-Tabelle erfasst. Zur Erhebung ergänzender PatientInneninformationen, die nicht in der MoleMax™ Datenbank enthalten waren, kam parallel das PatientInnenverwaltungssystem der Ordination Dr. Pilger namens mobi.MED zum Einsatz. Dies gewährleistete unter anderem Einsicht auf die histologischen Befunde der exzidierten Hautläsionen. Folgende Parameter wurden zunächst tabellarisch erfasst:

- Geschlecht
- Alter
- Datum und Anzahl der (Follow-up-)Untersuchungen mittels MoleMax™
- Anzahl der Exstirpationen
- Entität der exzidierten Hautläsion
- Dignität (maligne/benigne)
- Lokalisation
- Tumordicke
- Grund der Entfernung (kosmetisch/medizinisch)

Durch die Verwendung der *Ein- und Ausschlusskriterien* wurden für die endgültigen 141 melanozytären Hautläsionen der insgesamt 92 PatientInnen folgende Kriterien in einer zweiten Excel-Tabelle erfasst:

- Geschlecht
- Alter
- Datum und Anzahl der (Follow-up-) Untersuchungen mittels MoleMax™
- Datum der Exstirpation
- Entität der exzidierten Hautläsion **melanozytären Ursprungs** (z.B. Nävus vom Compound-/Junktionstyp, dermaler Nävus, atypischer Nävus, Melanoma in situ, Melanom)
- Dignität (maligne/benigne)

- Lokalisation
- Tumordicke

Mit Hilfe der Kriterien von *Argenziano et al.*, die als Resultate eines Konsensus Meetings im Jahre 2003 hervorgingen, wurde jede **Erstaufnahme** der einzelnen fotodokumentierten Hautläsion hinsichtlich ihres dermatoskopischen Musters und lokaler Merkmale beurteilt. Das Vorhandensein eines Kriteriums wurde mit 1 und das Fehlen eines Kriteriums mit 0 bewertet. Die dermatoskopischen Kriterien wurden in ihrer Originalsprache Englisch in die Excel-Tabelle übernommen, um den Interpretationsspielraum hinsichtlich der Definitionen dieser Begriffe möglichst gering zu halten. Zu den Kriterien (74) zählen:

- Global pattern: reticular, globular, cobblestone, homogenous, starburst, parallel, multicomponent, nonspecific
- Pigment network: typical, atypical
- Dots/globules: regular, irregular
- Streaks: regular, irregular
- Blue-whitish veil
- Blotches: regular, irregular
- Hypopigmentation
- Regression structures
- Vascular structures

Für die **letzte Fotodokumentation** vor der Exzision wurden sich weitere dermatoskopische Kriterien (ebenfalls in Englisch) zur Beurteilung überlegt, die für die Verlaufskontrolle einer melanozytären Läsion von Bedeutung sein könnten. Das Vorhandensein eines Kriteriums wurde wiederum mit 1 und das Fehlen eines Kriteriums mit 0 beurteilt. Diese Kriterien beinhalten:

- Enlargement: symmetrical, asymmetrical
- Broadening of network/ Disappearance of network lines
- Dots/globules: increase, decrease, appear at periphery
- Appearance of pseudopots/radial streaming
- Pigmentation: focal increase/decrease

- Appearance of new colors
- Appearance of blue veil
- Loss of pigmentation/depigmentation

Im ersten Schritt erfolgte die Beurteilung der Läsionen zunächst von zwei unabhängigen UntersucherInnen. Im zweiten Schritt wurden die Ergebnisse der ersten Untersuchung miteinander verglichen, wobei Unstimmigkeiten hinsichtlich der auf eine Läsion zutreffenden, dermatoskopischen Kriterien nochmals eingehend überprüft und diskutiert wurden. Im dritten Schritt wurde sich auf die – für eine Läsion zutreffenden – Kriterien geeinigt und die Beurteilung somit finalisiert.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die erhobenen Parameter wurden in Excel-Tabellen kategorisiert. Die Auswertung wurde mittels IBM SPSS Statistics 29 ausgeführt. Hierbei kam die deskriptive Statistik mittels Häufigkeitsverteilungen zur Anwendung. Die p-Werte wurden mit dem Chi-Quadrat-Test in Excel berechnet.

## **2.5 Literaturrecherche**

Zum Ermitteln der notwendigen Quellen kamen die Online-Datenbanken PubMed und GoogleScholar zum Einsatz. Zudem wurden auch einige dermatologische Fachbücher zum Ergänzen des theoretischen Hintergrundes herangezogen. Zusätzlich wurden Informationen und technische Daten über die verschiedenen Dermatoskopie-Systeme wie FotoFinder® und MoleMax™ aus den Informationsbroschüren der jeweiligen MedizinproduktHersteller entnommen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienpopulation

#### 3.1.1 Geschlechterverteilung

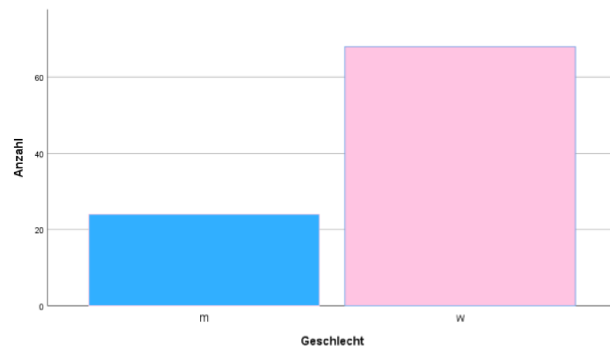


Abbildung 1: allgemeine Geschlechterverteilung der Individuen, welche in die Studie eingeschlossen wurden

Die Studienpopulation setzt sich aus insgesamt 92 PatientInnen zusammen. Diese unterteilt sich in 24 (26 %) männliche und 68 (74 %) weibliche Individuen. Die unausgeglichene Geschlechterverteilung entstand zufällig auf Grund der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

#### 3.1.2 Altersverteilung

Das Alter der PatientInnen der Studie bezieht sich auf den Zeitpunkt der Erhebung der Daten. Der Mittelwert des Alters der Studienpopulation (n=92) betrug zu diesem Zeitpunkt 50,67 Jahre mit einer Standardabweichung von 15,56. Der/die jüngste PatientIn der Studienpopulation war zum Zeitpunkt der Erhebung der Daten 21 Jahre alt und der/die älteste PatientIn war 96 Jahre alt.

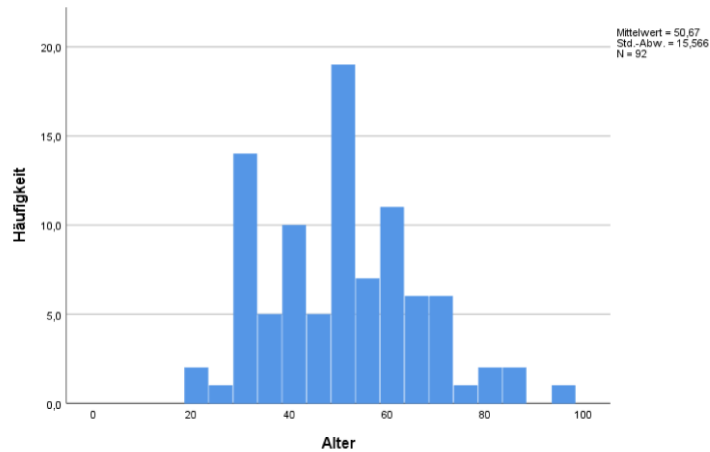


Abbildung 2: allgemeine Altersverteilung der Studienpopulation

Der Mittelwert des Alters der weiblichen Personen der Studienpopulation beträgt 49,34 und der Mittelwert der männlichen Personen 54,46.

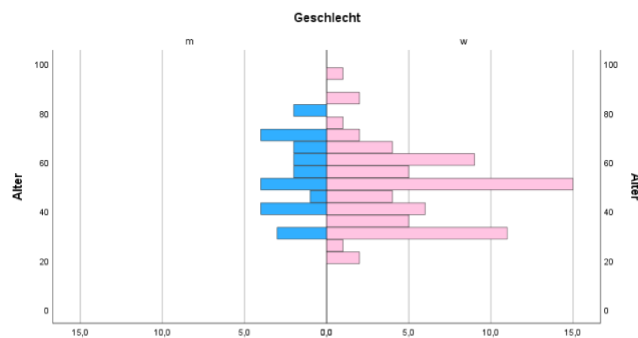


Abbildung 3: allgemeine Altersverteilung der Studienpopulation in Abhängigkeit vom Geschlecht

### 3.1.3 Anzahl der entfernten melanozytären Läsionen je Individuum

Insgesamt wurden 141 melanozytäre Läsionen von 92 Personen untersucht, welche eine Bilddokumentation des Systems MoleMax™ erhalten haben und entweder nach der Erstaufnahme oder im Verlauf des digitalen Follow-Ups entfernt und histologisch untersucht wurden. Dabei stammten auch mehrere untersuchte melanozytären Läsionen von einer Person. Das Minimum an entfernten melanozytären Läsionen je PatientIn betrug 1 und das Maximum an entfernten melanozytären Läsionen je PatientIn betrug 10. Der Mittelwert an entfernten melanozytären Läsionen je Individuum betrug 1,53. Auf die insgesamt 446 gescreenten PatientInnen bezogen, entspricht das einer Anzahl von 0,32 Biopsien pro

gescreente PatientInnen. Dabei wiesen 73,9 % (n=68) eine entfernte melanozytäre Läsion auf, 16,3 % (n=16) wiesen zwei melanozytäre Läsionen auf, 4,3 % (n=4) wiesen drei melanozytäre Läsionen auf, 2,2 % (n=2) wiesen vier melanozytäre Läsionen auf und nur jeweils 1,1 % (n=1) wies eine Anzahl von sechs, sieben und zehn melanozytären Läsionen auf, die entfernt wurden.

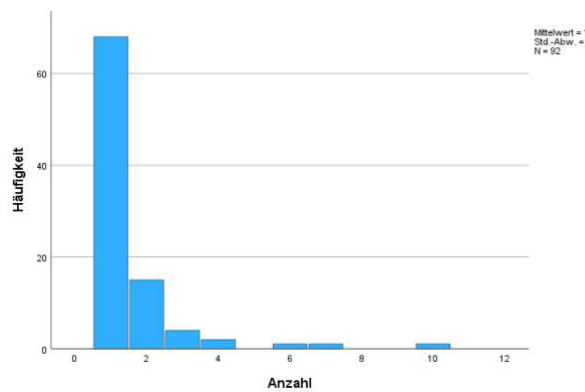


Abbildung 4: Anzahl der melanozytären Läsionen je PatientIn, die entfernt und histologisch untersucht wurden

	Anzahl			
	Gültig	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
1	68	73,9	73,9	73,9
2	15	16,3	16,3	90,2
3	4	4,3	4,3	94,6
4	2	2,2	2,2	96,7
6	1	1,1	1,1	97,8
7	1	1,1	1,1	98,9
10	1	1,1	1,1	100,0
Gesamt	92	100,0	100,0	

Abbildung 5: Tabelle mit Häufigkeiten/Prozent der Anzahl der melanozytären Läsionen je PatientIn, die entfernt und histologisch untersucht wurden



## 3.2 Sequentielle digitale Dermatoskopie mit dem System MoleMax™

### 3.2.1 Anzahl der Follow-Up-Untersuchungen

Von den 141 melanozytären Läsionen, welche eine Bilddokumentation mit dem System MoleMax™ erhalten und dann entfernt sowie histologisch untersucht wurden, wurden einige Läsionen schon zum Zeitpunkt der ersten Bilddokumentation (E1) und andere erst im Verlauf des Follow-Ups (FU) entfernt. Es wurden 51,1 % (n=72) der melanozytären Läsionen zum Zeitpunkt E1 nach einer Bilddokumentation mittels MoleMax™ entfernt. Die weiteren 48,9 % (n=69) wurden im Rahmen des FU entfernt.

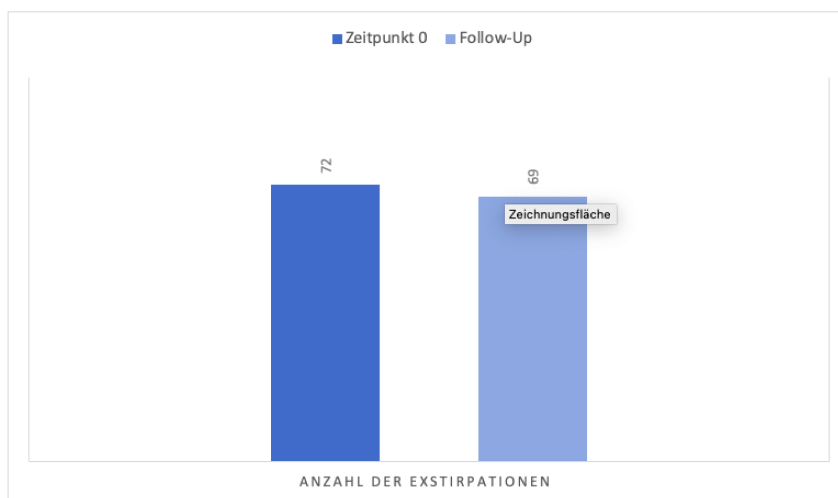


Abbildung 6: Vergleich von der Anzahl der melanozytären Läsionen, welche zum Zeitpunkt der ersten Bilddokumentation mittels MoleMax™ entfernt wurden mit der Anzahl der melanozytären Läsionen, welche im Rahmen des Follow-Ups entfernt wurden.

Das Minimum an Bilddokumentationen je melanozytärer Läsion betrug 1 und das Maximum an Bilddokumentationen und somit Follow-Up-Untersuchungen betrug 11. Der Mittelwert lag bei 1,82 Follow-Up-Untersuchungen je melanozytärer Läsion. Davon erhielten 31,9 % (n=45) zwei Bilddokumentationen, 12,1 % (n=17) erhielten drei Bilddokumentationen, 2,1 % (n=3) erhielten vier Bilddokumentationen und 1,4 % (n=2) erhielten sechs Bilddokumentationen. Nur je 0,7 % (n=1) der melanozytären Läsionen wurden nach acht bzw. elf Follow-Up-Untersuchungen sowie Bilddokumentationen mittels dem System MoleMax™ entfernt.

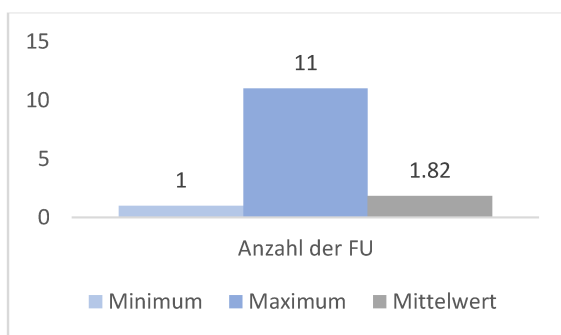


Abbildung 7: Anzahl der (Follow-Up-) Untersuchungen mit Bilddokumentation durch MoleMax™ je entfernter melanozytärer Läsion

		Anzahl der FU			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1	72	51,1	51,1	51,1
	2	45	31,9	31,9	83,0
	3	17	12,1	12,1	95,0
	4	3	2,1	2,1	97,2
	6	2	1,4	1,4	98,6
	8	1	,7	,7	99,3
	11	1	,7	,7	100,0
Gesamt		141	100,0	100,0	

Abbildung 8: Tabelle mit Häufigkeiten/Prozent der Anzahl an (Follow-Up-) Untersuchungen mit Bilddokumentation durch MoleMax™ je entfernter melanozytärer Läsion

### 3.2.2 Intervall zwischen den einzelnen Follow-Up-Untersuchungen

Der minimale Zeitabstand zwischen zwei Bilddokumentationen einer melanozytären Läsion, mittels dem System MoleMax™, betrug ein Monat und der maximale Zeitabstand betrug 24 Monate. Somit ergab sich in der Studienpopulation ein durchschnittliches Intervall von neun Monaten zwischen zwei Follow-Up-Untersuchungen. Der geringste Zeitabstand von der Erstuntersuchung (E1) bis zu Exzision einer Läsion betrug somit ein Monat und der längste Zeitabstand zwischen der Erstuntersuchung (E1) bis zur Exzision nach den elf Follow-Up-Untersuchungen betrug fünf Jahre.

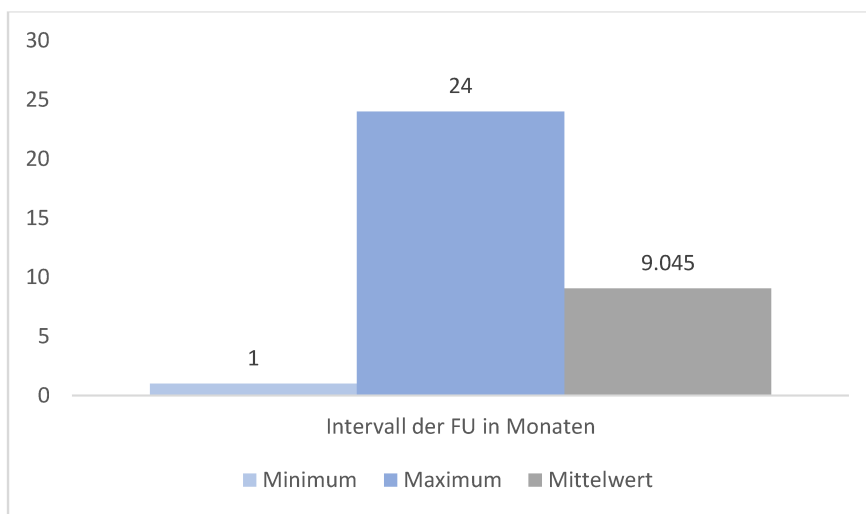


Abbildung 9: durchschnittlicher Zeitabstand zwischen zwei Follow-Up-Untersuchungen einer melanozytären Läsion mittels MoleMax™ in Monaten

### 3.3 Exzisionen und Histologie

#### 3.3.1 Melanozytäre Läsionen, welche bei der Erstuntersuchung (E1) exzidiert wurden

Im Rahmen der Erstuntersuchung (E1) mittels MoleMax™ wurden von den insgesamt 141 dokumentierten melanozytären Läsionen bereits 72 Läsionen auf Grund der dermatoskopischen Merkmale für auffällig befunden und somit exzidiert und histologisch untersucht. Dabei konnte eine melanozytäre Läsion mehrere der aufgeführten Merkmale aufweisen. Das häufigste Muster stellte das retikuläre (70,8 %), gefolgt vom homogenen Muster (45,8 %) dar. Zudem wiesen die exzidierten Läsionen sowohl ein typisches (45,8 %) als auch ein atypisches (37,5 %) Netzwerk auf. Häufige lokale Merkmale der exzidierten Läsionen, stellten vor allem die „irregular blotches“ (26,4 %), „irregular dots/globules“ (23,6 %) und die „irregular streaks“ (22,2 %) dar.

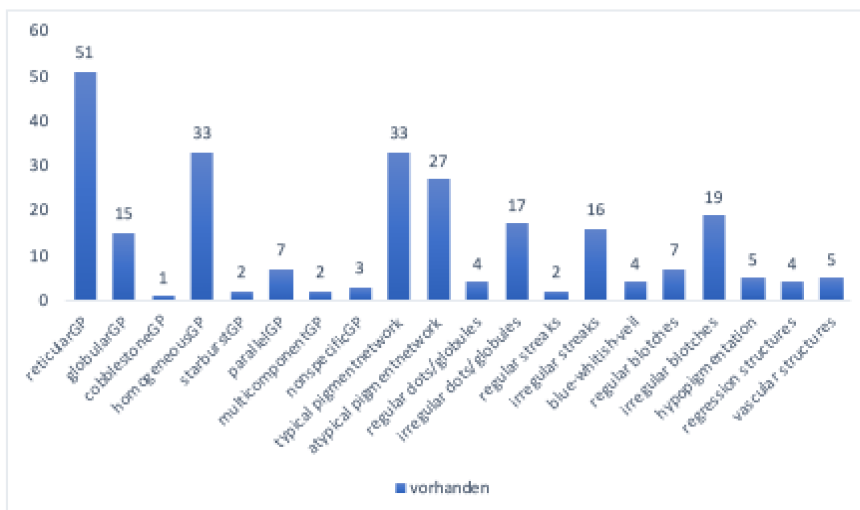


Abbildung 10: Häufigkeiten der vorhandenen dermatoskopischen Merkmale der melanozytären Läsionen, welche im Rahmen der Erstuntersuchung (E1) entfernt wurden, GP = Global Pattern

Die histologische Befundung der 72 exzidierten Läsionen ergab hierbei eine Gesamtanzahl an 24 Nävi (NZN), 37 atypischen Nävi (AN), 7 Melanoma in situ (MIS) und 4 Malignen Melanomen (MM).

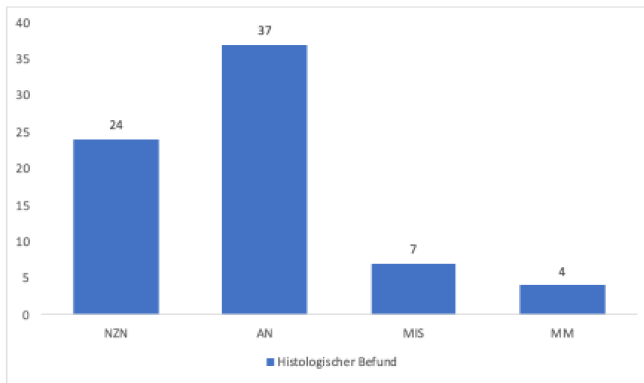


Abbildung 11: histologischer Befund der melanozytären Läsionen, welche bei Erstuntersuchung (E1) entfernt wurden

Bei allen vier histologischen Entitäten (NZN, AN, MIS, MM) stellte das retikuläre und das homogene das häufigste Muster dar. Sowohl die gutartigen (NZN, AN) als auch die bösartigen (MIS, MM) exzidierten melanozytären Läsionen wiesen typische Netzwerke und auch atypische Netzwerke auf, jedoch nahm der prozentuelle Anteil von atypischen Netzwerken in Richtung der MIS (71,4 %) und der MM (100 %) zu. Zudem kamen die „irregular dots/globules“ anteilmäßig häufiger bei den bösartigen Formen (MIS, MM) vor. Die „irregular streaks“ fanden sich bei allen (100 %) exzidierten MM. Auffallend war auch, dass die „irregular blotches“ prozentuell gesehen häufiger bei den MIS (71,4 %) und bei den MM (75 %) vorzufinden waren. Dahingegen kamen die „regular dots/globules“, die „regular streaks“ und die „regular blotches“ ausschließlich bei den gutartigen exzidierten melanozytären Läsionen (NZN, AN) vor.

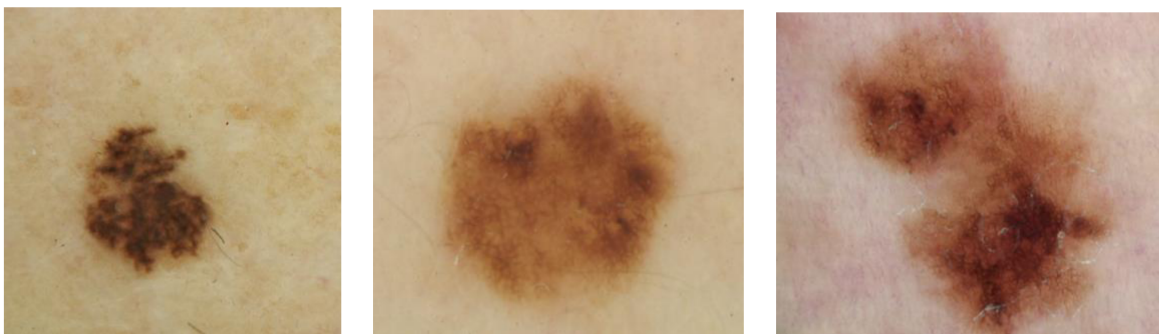


Abbildung 12: auflichtmikroskopisches Bild eines a) atypischer Nävus (links) b) Melanoma in situ (mitte) c) Malignen Melanoms (rechts), welche zum Zeitpunkt der Erstaufnahme (E1) entfernt wurden

In der nachstehenden Tabelle sind die Häufigkeiten aller Merkmale je nach histologischem Befund zusammengefasst.

	NZN (n= 24)	AN (n=37)	MIS (n=7)	MM (n=4)	p-Werte
<i>reticular GP</i>	18 (75 %)	24 (64 %)	6 (85,7 %)	3 (75 %)	<b>&lt;0,001</b>
<i>globular GP</i>	7 (29,2 %)	5 (13,5 %)	2 (28,6 %)	1 (25 %)	0,11
<i>cobblestone GP</i>	0 %	1 (2,7%)	0 %	0 %	0,39
<i>homogeneous GP</i>	11 (45,8 %)	17 (45,9 %)	2 (28,6 %)	3 (75 %)	<b>&lt;0,001</b>
<i>starburst GP</i>	1 (4,2 %)	1 (2,7 %)	0 %	0 %	0,57
<i>parallel GP</i>	0 %	7 (18,9 %)	0 %	0 %	<b>&lt;0,001</b>
<i>multicomponent GP</i>	1 (4,2 %)	0 %	1 (14,3 %)	0 %	0,57
<i>nonspecific GP</i>	1 (4,2 %)	0 %	2 (28,6 %)	0 %	0,30
<i>typical Pigment network</i>	13 (54,2 %)	16 (43,2 %)	2 (28,6 %)	2 (50 %)	<b>&lt;0,001</b>
<i>atypical Pigment network</i>	6 (25 %)	12 (32,4 %)	5 (71,4 %)	4 (100 %)	0,12
<i>Regular Dots/globules</i>	3 (12,5 %)	1 (2,7 %)	0 %	0 %	0,11
<i>Irregular Dots/globules</i>	6 (25 %)	6 (16,2 %)	3 (42,9 %)	2 (50 %)	0,39
<i>Regular streaks</i>	2 (8,3 %)	0 %	0 %	0 %	0,11
<i>Irregular streaks</i>	2 (8,3 %)	9 (24,3 %)	1 (14,3 %)	4 (100 %)	<b>0,02</b>
<i>Blue-whitish veil</i>	0 %	2 (5,4 %)	1 (14,3 %)	1 (25 %)	0,57
<i>Regular Blotches</i>	2 (8,3 %)	5 (13,5 %)	0 %	0 %	<b>0,02</b>
<i>Irregular Blotches</i>	5 (20,8 %)	6 (16,2 %)	5 (71,4 %)	3 (75 %)	0,80
<i>Hypopigmentation</i>	2 (8,3%)	1 (2,7 %)	2 (28,6 %)	0 %	0,53
<i>Regression structures</i>	0 %	2 (5,4 %)	1 (14,3 %)	1 (25 %)	0,57
<i>Vascular structures</i>	1 (4,2%)	1 (2,7 %)	2 (28,6 %)	1 (25 %)	0,90

Tabelle 1: Häufigkeiten der dermatoskopischen Merkmale je nach histologischem Befund der melanozytären Läsionen, welche bei Erstuntersuchung (E1) entfernt wurden, p-Werte <0,05 (fett gedruckt) werden als statistisch signifikant angesehen, 95 % Konfidenzintervall

### 3.3.2 Melanozytäre Läsionen, welche im weiteren Follow-Up (FU) exzidiert wurden

Von den 141 mittels MoleMax™ dokumentierten Läsionen wurden 69 melanozytäre Läsionen für das weitere digitale Follow-Up (FU) ausgewählt. Zum Zeitpunkt E1 stellte das häufigste Muster hier ebenfalls das retikuläre (68 %), gefolgt vom homogenen Muster (49 %) dar. Das typische Netzwerk (46 %) war, im Gegensatz zum atypischen Netzwerk (23 %), jedoch deutlich häufiger vorzufinden. Hier sieht man auch einen Unterschied zu den Läsionen, welche schon im Rahmen von E1 entfernt wurden, wo der Anteil an atypischen

Netzwerken höher war. Häufige Merkmale waren hier ebenfalls die „irregular blotches“ (18,8 %) sowie die „irregular dots/globules“ (18,8 %). Überdies waren „hypopigmentation“ (11,6 %) und „vascular structures“ (14,5 %) vermehrt vorzufinden.

Die nachstehende Abbildung beschreibt die Häufigkeiten der dermatoskopischen Merkmale, welche die melanozytären Läsionen, die für das weitere FU ausgewählt wurden, zum Zeitpunkt E1 aufwiesen.

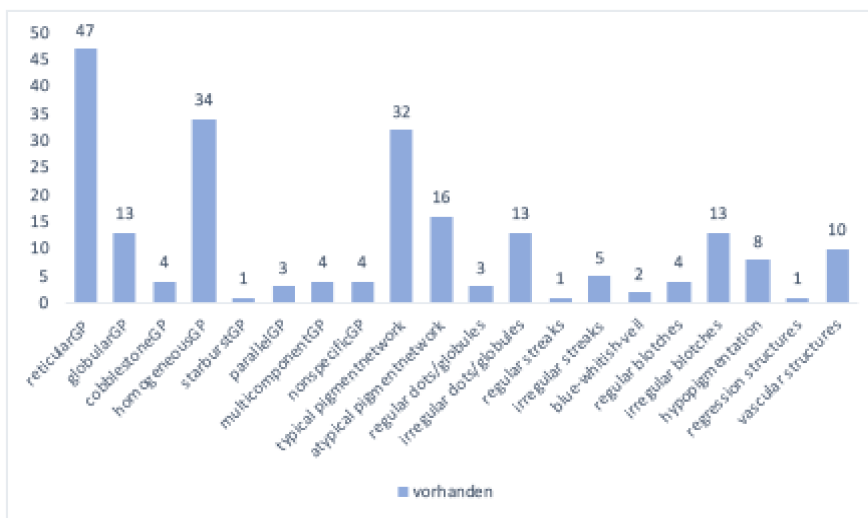


Abbildung 13: Häufigkeiten der vorhandenen dermatoskopischen Merkmale der melanozytären Läsionen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (E1), welche zum weiteren Follow-Up (FU) ausgewählt wurden, GP = Global Pattern

Von diesen 69 melanozytären Läsionen wiesen 36 % im weiteren Verlauf eine symmetrische Vergrößerung („symmetrical enlargement“) und nur 21 % eine asymmetrische Vergrößerung („asymmetrical enlargement“) auf. Eine weitere häufige Veränderung im Verlauf stellte das Merkmal „focal increase in pigmentation“ (29 %) dar, gefolgt von „focal decrease in pigmentation“ (23 %) und „disappearance of network lines“ (17 %).

Die nachstehende Abbildung beschreibt die Häufigkeiten der dermatoskopischen Merkmale, welche die melanozytären Läsionen im Verlauf erworben haben und somit im Rahmen des FU exzidiert wurden.

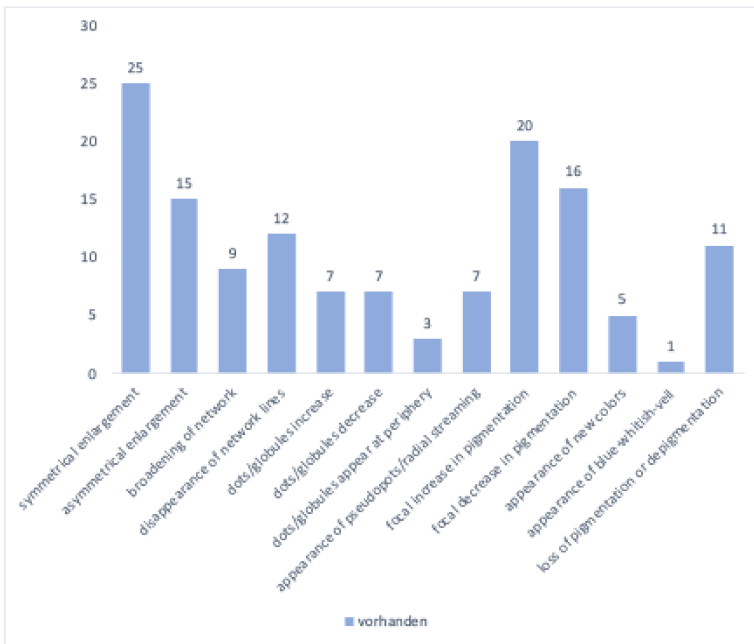


Abbildung 14: Häufigkeiten der dermatoskopischen Merkmale der melanozytären Läsionen im Verlauf, welche im Rahmen des Follow-Ups (FU) entfernt wurden, GP = Global Pattern

Die histologische Befundung der 69 exzidierten Läsionen ergab hierbei eine Gesamtanzahl an 28 Nävi (NZN), 34 atypischen Nävi (AN), 3 Melanoma in situ (MIS) und 4 Malignen Melanomen (MM).

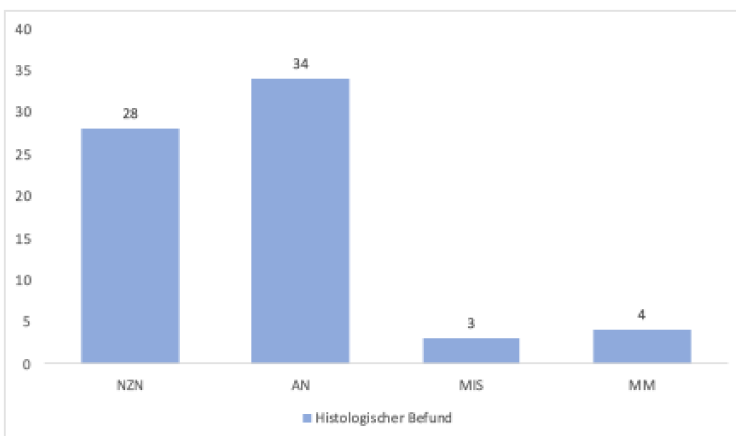


Abbildung 15: histologischer Befund der melanozytären Läsionen, welche im Rahmen des Follow-Ups (FU) entfernt wurden

Sowohl die gutartigen (NZN, AN) als auch die bösartigen (MIS, MM) Entitäten zeigten im Verlauf der Follow-Up-Untersuchungen eine Zunahme in der Größe. Dabei zeigten die NZN (28,6 %), AN (38,2 %) und MIS (100 %) anteilmäßig häufiger eine symmetrische Größenzunahme („symmetrical enlargement“). Dahingegen tendierten die MM (75 %) eher



dazu, sich asymmetrisch zu vergrößern („asymmetrical enlargement“). Veränderungen im Pigmentnetzwerk („broadening of network“ oder „disappearance of network lines“) zeigten nur die NZN, AN und MIS, jedoch keine der MM. Dahingegen zeigte die MIS und die MM vermehrt eine Zu- oder Abnahme der Pigmentierung („focal increase in pigmentation“ und „focal decrease in pigmentation“), was bei den NZN und AN anteilmäßig seltener zu sehen war. Auffallend war überdies das randständige Erscheinen der „dots/globules“ („dots/globules appear at periphery“) bei den MM (25 %). Bei den MIS (33,3 %) dagegen konnte eher eine Abnahme der dots/globules gesehen werden („dots/globules decrease“). Die Veränderung „loss of pigmentation or depigmentation“ wiesen ausschließlich die benignen Läsionen auf.

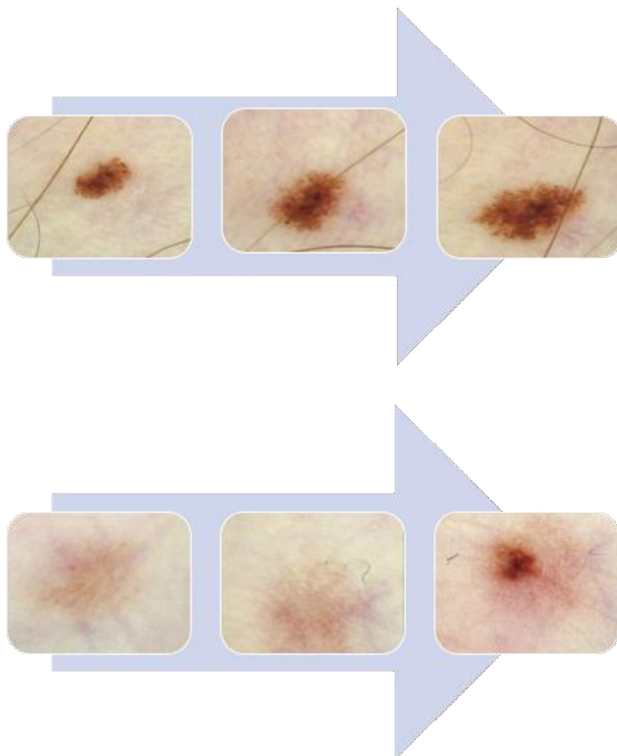


Abbildung 16: auflichtmikroskopische Bilder eines a) atypischen Nävus (oben) und b) Malignen Melanoms (unten), welche im Verlauf des Follow-Ups (FU) entfernt wurden

In der nachstehenden Tabelle sind die Häufigkeiten aller Merkmale, die im Verlauf des FU auftraten, je nach histologischem Befund, zusammengefasst.

	NZN (n=28)	AN (n=34)	MIS (n=3)	MM (n=4)	p-Werte
<i>symmetrical Enlargement</i>	8 (28,6 %)	13 (38,2 %)	3 (100 %)	1 (25 %)	<b>0,003</b>
<i>asymmetrical Enlargement</i>	4 (14,3 %)	8 (23,5 %)	0 %	3 (75 %)	<b>0,03</b>
<i>broadening of network</i>	4 (14,3 %)	4 (11,8 %)	1 (33,3 %)	0 %	0,13
<i>disappearance of network lines</i>	8 (28,6 %)	3 (8,8 %)	1 (33,3 %)	0 %	<b>0,01</b>
<i>dots/globules increase</i>	3 (10,7 %)	3 (8,8 %)	0 %	1 (25 %)	0,28
<i>dots/globules decrease</i>	3 (10,7 %)	3 (8,8 %)	1 (33,3 %)	0 %	0,28
<i>dots/globules appear at periphery</i>	1 (3,6 %)	1 (2,9 %)	0 %	1 (25 %)	0,80
<i>appearance of pseudopots/radial streaming</i>	1 (3,6 %)	4 (11,8 %)	1 (33,3 %)	1 (25 %)	0,28
<i>focal increase in pigmentation</i>	8 (28,6 %)	8 (23,5 %)	2 (66,7 %)	2 (50 %)	0,07
<i>focal decrease in pigmentation</i>	7 (25 %)	6 (17,6 %)	1 (33,3 %)	2 (50 %)	0,09
<i>appearance of new colors</i>	4 (14,3 %)	0 %	0 %	1 (25 %)	<b>0,04</b>
<i>appearance of blue veil</i>	1 (3,6 %)	0 %	0 %	0 %	0,39
<i>loss of pigmentation or depigmentation</i>	7 (25 %)	4 (11,8 %)	0 %	0 %	<b>0,01</b>

Tabelle 2: Häufigkeiten der dermatoskopischen Merkmale im Verlauf je nach histologischem Befund der melanozytären Läsionen, welche im Rahmen des Follow-Ups (FU) entfernt wurden, p-Werte <0,05 (fett gedruckt) werden als statistisch signifikant angesehen, 95% Konfidenzintervall

### 3.3.3 Exzidierte bösartige melanozytäre Läsionen

Von den insgesamt 141 melanozytären Läsionen, welche exzidiert und histologisch untersucht wurden, mussten insgesamt 18 melanozytäre Läsionen als bösartig eingestuft werden. Davon wurden elf bösartige melanozytäre Läsionen (sieben MIS, vier MM) im Rahmen von E1 und sieben bösartige melanozytäre Läsionen (drei MIS, vier MM) im Rahmen der weiteren Follow-Up-Untersuchungen entfernt. Das Verhältnis aus exzidierten melanozytären Läsionen und diagnostizierten bösartigen melanozytären Läsionen wird „number needed to excise“ (NNE) genannt. Da unter den 141 melanozytären Läsionen insgesamt 18 bösartige melanozytäre Läsionen festgestellt werden konnten, beträgt hier die NNE 7, 8.

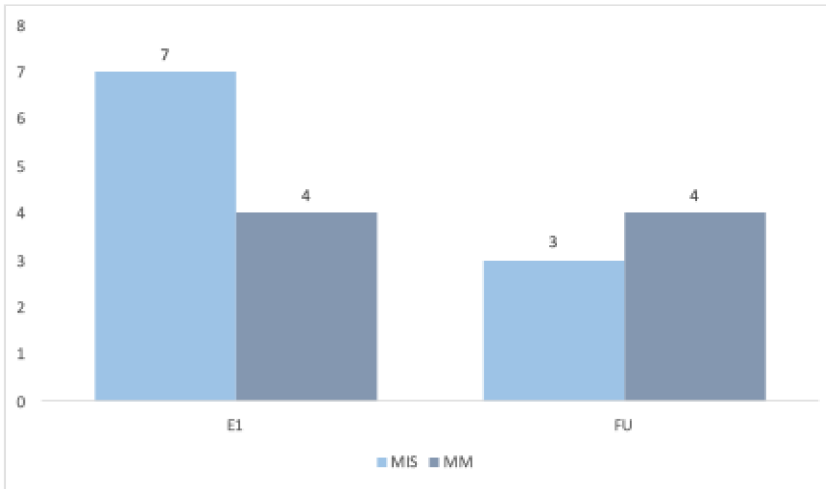


Abbildung 17: Anzahl der exziierten bösartigen melanozytären Läsion bei Erstuntersuchung (E1) im Vergleich zum Follow-Up (FU)

Fünf von den sieben während des weiteren FU entfernten bösartigen melanozytären Läsionen, wurden in einem Zeitraum von 6 – 24 Monaten entfernt. Nur ein MIS wurde in einem Zeitraum von unter sechs Monaten und ein MM in einem Zeitraum von über 24 Monaten entfernt.

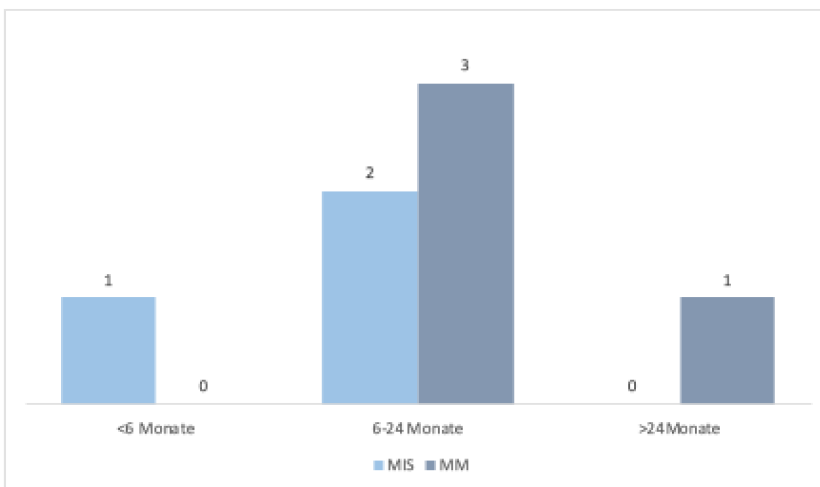


Abbildung 18: Länge des Follow-Ups der exziierten bösartigen melanozytären Läsionen in Monaten

Von den 18 exziierten bösartigen melanozytären Läsionen fielen zwölf auf die weiblichen Individuen. Diese teilten sich auf in acht MIS und vier MM. Dahingegen wurden sechs bösartige melanozytäre Läsionen bei den männlichen Individuen diagnostiziert. Darunter befanden sich zwei MIS und vier MM.

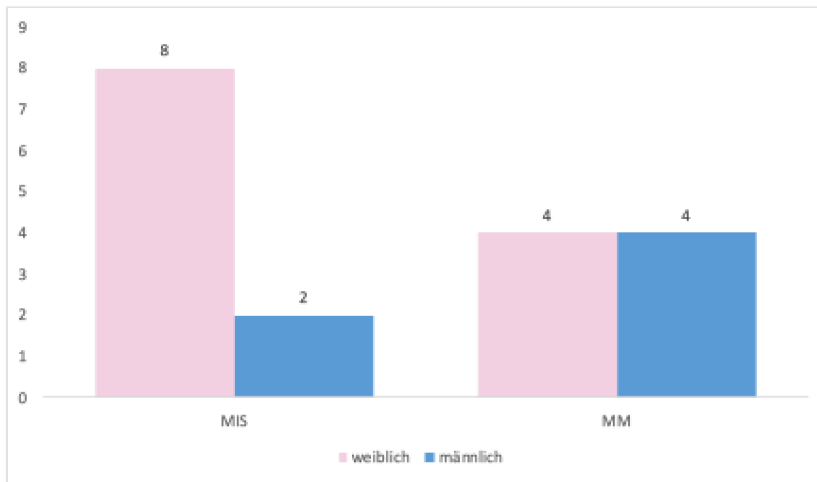


Abbildung 19: Anzahl der exziierten bösartigen melanozytären Läsionen je nach Geschlecht

In den histologischen Befunden zeigten sich eine Gesamtanzahl von acht invasiven MM mit einer Tumordicke nach Breslow zwischen 0,2 mm und 0,5 mm ohne Ulzerationen. Alle invasiven Melanome waren somit nach der AJCC 2017 Klassifikation Stadium 1A. In der nachfolgenden Tabelle ist die Anzahl der exziierten invasiven MM im Rahmen von E1 im Vergleich zu den exziierten invasiven MM im Rahmen der Follow-Up-Untersuchungen je nach Tumordicke zusammengefasst.

<b>Tumordicke</b>	<b>E1</b>	<b>FU</b>
<b>0,2 mm</b>	1	2
<b>0,3 mm</b>	1	0
<b>0,4 mm</b>	1	0
<b>0,5 mm</b>	1	2

Tabelle 3: Anzahl der exziierten invasiven MM im Rahmen von der Erstuntersuchung (E1) im Vergleich zum Follow-Up (FU) je nach Tumordicke

Die häufigsten Lokalisationen der exziierten bösartigen melanozytären Läsionen bei den Frauen waren die untere Extremität (n=6), gefolgt vom Oberkörper (n=4). Bei den Männern hingegen war der Oberkörper die häufigste Lokalisation (n=3).

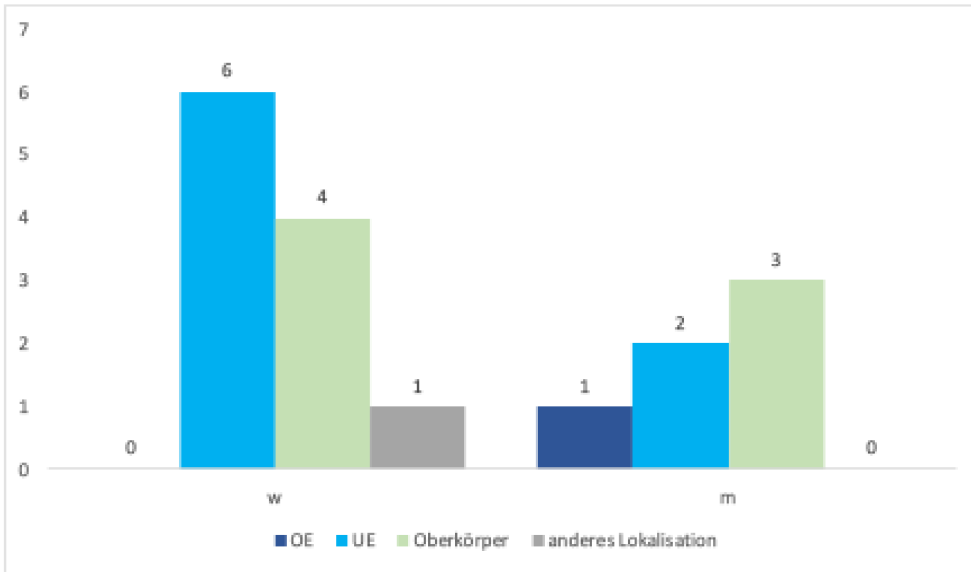


Abbildung 20: Lokalisation der exsidierten bösartigen melanozytären Läsionen (MIS, MM) in Abhängigkeit des Geschlechts

## **4 Diskussion**

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Wertigkeit der digitalen Auflichtmikroskopie, insbesondere des Systems MoleMax™, im niedergelassenen Bereich in Bezug auf die Früherkennung von bösartigen melanozytären Neubildungen zu untersuchen. Dabei sollten insbesondere relevante dermatoskopische Merkmale identifiziert werden, die einen ausschlaggebenden Grund für die Exzision einer melanozytären Läsion bei Erstuntersuchung und im Verlauf der Follow-Up-Untersuchungen geliefert haben.

### **4.1 Studienpopulation**

Die insgesamt 92 PatientInnen waren zum Zeitpunkt der Erhebung der Daten durchschnittlich 50,6 Jahre alt, mit einer Altersverteilung von 21 bis 96 Jahren. Darunter befanden sich 26 % Männer und 74 % Frauen. Das durchschnittliche Alter der Bevölkerung in Österreich beträgt der Statistik Austria zufolge 43,6 Jahre mit einem Männeranteil in der Bevölkerung von 49,3 % und einem Frauenanteil von 50,7 % (104). Somit befand sich das durchschnittliche Alter der untersuchten Population knapp über dem Altersdurchschnitt der österreichischen Bevölkerung. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass die Studienpopulation PatientInnen umfasst, welche im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen, in einer Ordination eine Untersuchung mittels dem System MoleMax™ in Anspruch genommen haben. Die Hautkrebsvorsorgeuntersuchungen sind laut derzeitiger Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) ab einem Alter von 35 alle zwei Jahre empfohlen (105). Somit ist es naheliegend, dass diese Vorsorgeuntersuchungen von Individuen unter 35 weniger häufig wahrgenommen werden, insbesondere wenn keine Risikofaktoren für das Auftreten von Hautkrebs vorliegen.

Laut einer Umfrage zur Krebsvorsorge in Österreich zeigte sich, dass Frauen anteilmäßig häufiger eine hautärztliche Vorsorgeuntersuchung wahrnahmen (106). Ähnliche Beobachtungen konnten bei der Geschlechterverteilung unserer Studienpopulation gemacht werden. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Gesamtanzahl von 446 PatientInnen, welche ursprünglich eine Bilddokumentation durch das System MoleMax™ erhalten haben, durch die Ein- und Ausschlusskriterien auf 92 PatientInnen reduziert und die Geschlechterverteilung anhand dieser Kriterien berechnet worden ist.

Da die Anzahl an gewöhnlichen NZN sowie die Anzahl an AN mehrfach in Studien als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Melanoms identifiziert werden konnte, profitieren vor allem Individuen mit einer hohen Anzahl an NZN, AN bzw. mit einem dysplastischen Nävus Syndrom von einer kontinuierlichen dermatoskopischen Überwachung (24). Es konnte dabei in Studien gezeigt werden, dass durch das Vorhandensein eines Fotovergleichs die Anzahl an notwendigen Biopsien pro Individuum deutlich reduziert werden konnte und somit nur 1,1 Biopsien je PatientIn notwendig waren (107). Von den insgesamt zunächst 446 gescreenten PatientInnen erfüllten 92 die Ein- und Ausschlusskriterien unserer Studie. Bei diesen wurden 141 Hautläsionen entfernt. Das ergibt, übereinstimmend mit der Literatur, eine sehr geringe Anzahl von 0,32 Biopsien pro gescreente PatientInnen.

## **4.2 Sequentielle digitale Dermatoskopie mit dem System MoleMax™**

Prinzipiell gilt in der Literatur das Hauptziel in der Früherkennung von Melanomen, die Rate an Biopsien zu verringern und gleichzeitig melanozytäre Läsionen auf Veränderungen zu überwachen, um Melanome in einem möglichst frühen Stadium zu detektieren (107). Diesbezüglich konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität der SDD gegenüber der alleinigen Dermatoskopie in Bezug auf die Früherkennung von Melanomen erhöht ist (108). Insbesondere konnte in Studien eine Minimierung von Biopsien gutartiger melanozytärer Läsionen aufgrund des Fotovergleichs der SDD erzielt werden. Jedoch wird auch betont, dass die Wirksamkeit der SDD in Bezug auf Melanome, welche sich als neu entstandene Läsionen präsentieren und nicht aus einem vorbestehenden Nävus hervorgehen, limitiert ist. In der Studie von Fuller *et al.*, in der über einen Zeitraum von 4,5 Jahren dermatoskopische Aufnahmen von klinisch atypischen Nävi angefertigt und verglichen wurden, bestand ein Anteil von 45 % der Biopsien aus Läsionen, welche vorher nicht fotografiert wurden, da sie entweder neu waren oder bei der Voruntersuchung nicht für eine dermatoskopische Fotodokumentation ausgewählt wurden (107). Diese Beobachtungen stimmen mit denen unserer Studie überein, in der 51,1 % zum Zeitpunkt E1, also ohne einen Fotovergleich, exzidiert wurden.

Aufgrund der derzeitigen Datenlage lässt sich keine konkrete Empfehlung hinsichtlich der Länge der Intervalle zwischen den einzelnen digitalen Follow-Up-Untersuchungen festmachen. Jedoch zeigten jene Studien mit längeren Intervallen zwischen den einzelnen

Untersuchungen eine höhere Anzahl an diagnostizierten Melanomen. Einzelne suspekte Läsionen wurden vermehrt in Abständen von drei Monaten (short-term) überwacht. Dahingegen konzentrierten sich die Untersuchungen mit Intervallen von sechs bis zwölf Monaten (long-term) auf PatientInnen mit zahlreichen Läsionen, die jedoch größtenteils insuspekt erschienen (109). Zudem besteht eine mehrheitliche Übereinstimmung darüber, dass ein Langzeitscreening für Personen, die eine genetische Prädisposition bzw. eine positive Familienanamnese für das Auftreten eines MM aufweisen, mit jährlichen oder halbjährlichen Kontrollen erfolgen soll (110). In unserer Studie ergab sich eine durchschnittliche Anzahl der Zeitintervalle von neun Monaten. Das entspricht grundsätzlich der Länge der Intervalle, welche in der Literatur beschrieben worden sind (109, 110). Vor dem Hintergrund, dass es sich bei dem PatientInnenkollektiv in unserer Studie um PatientInnen handelt, die im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen eine Bilddokumentation durch das System MoleMax™ erhalten haben, muss berücksichtigt werden, dass es sich hierbei nicht um eine Risikopopulation handelt. Einige PatientInnen nahmen ihre Kontrolluntersuchungen somit regelmäßig wahr, andere waren jedoch nicht so compliant und kamen erst nach größeren Zeitabständen zwischen den einzelnen Untersuchungen wieder. Somit ergaben sich Zeitabstände zwischen zwei Untersuchungen von 24 Monaten. Andere PatientInnen wiederum hatten schon ein diagnostiziertes Melanom, weshalb diese engmaschiger kontrolliert wurden und sich hierbei Abstände zwischen den einzelnen Untersuchungen von ein bis drei Monaten ergaben.

Es muss jedoch auch erwähnt sein, dass die meisten Studien in Kliniken bzw. spezialisierten Zentren durchgeführt werden, die hauptsächlich auf klinisch vorausgewählten PatientInnenkollektiven beruhen, da die PatientInnen erst auf Grund von verdächtigen Hautläsionen bzw. Risikofaktoren an die Kliniken überwiesen werden. Die Aussagekraft solcher Daten ist daher für die Primärversorgung eingeschränkt. Im Gegensatz dazu, wurde unsere Studie im niedergelassenen Bereich durchgeführt. Niedergelassene DermatologInnen sind in der Regel der/die erste AnsprechpartnerIn für unklare und frühe Hautläsionen. Das Besondere an unserer Studienpopulation ist somit, dass keine Selektion der PatientInnen stattgefunden hat und ein breiteres Spektrum der Gesamtbevölkerung abgebildet und der Nutzen der digitalen Dermatoskopie in der Primärversorgung und Triage untersucht werden konnte.



### 4.3 Exzisionen und Histologie

Die 141 exzidierten melanozytären Läsionen wurden zunächst betreffend ihres dermatoskopischen Musters (englisch „global pattern“) untersucht. Das retikuläre Muster stellte sowohl bei E1 mit 70,8 % als auch im FU mit 68 % das häufigste dermatoskopische Muster der exzidierten melanozytären Läsionen dar. Dieses war dicht gefolgt vom homogenen Muster bei E1 mit 45,8 % und im FU mit 49 %. Das stimmt mit den Beobachtungen von Soyer *et al.* überein, welche das retikuläre Muster als das häufigste Muster in melanozytären Läsionen beschrieben (75). Diese Annahme wurde von Hofmann-Wellenhof *et al.* bestätigt. Zudem wurden hierbei das retikulär-homogene und das globulär-homogene Muster als die zweithäufigsten Muster beschrieben (48). Die leichten Abweichungen in unserer Studie, in der das homogene Muster als das zweithäufigste detektiert werden konnte, lassen sich damit erklären, dass wir uns lediglich die Hauptmuster der melanozytären Läsionen angeschaut haben und nicht die Kombinationen der Muster untereinander. Zusätzlich untersuchten Hofmann-Wellenhof *et al.* ausschließlich atypische melanozytäre Nävi, wohingegen in unserer Studie auch gewöhnliche melanozytäre Nävi mit einbezogen wurden.

Hinsichtlich des Pigmentnetzes fiel auf, dass die melanozytären Läsionen, welche zum Zeitpunkt E1 exzidiert wurden einen Anteil von 37,5 % an atypischen Pigmentnetzwerken aufwiesen, im Gegensatz zu den melanozytären Läsionen, welche zum Zeitpunkt E1 für das weitere FU ausgewählt wurden. Diese wiesen mit 23 % einen deutlich geringeren Anteil an atypischen Netzwerken auf. Da das atypische Netzwerk eine hohe Spezifität für das Vorhandensein eines Melanoms zeigt, erklärt sich die Tatsache, dass in unserer Studie in solchen Fällen die Exzision gegenüber einer Follow-Up-Untersuchung bevorzugt wurde (74, 75). Das typische Netzwerk war sowohl bei den gewöhnlichen melanozytären Nävi mit 54,2 % als auch bei den atypischen melanozytären Nävi mit 43,2 % zu finden und kam somit signifikant häufiger ( $p < 0,001$ ) bei den gutartigen Läsionen im Gegensatz zu den bösartigen Läsionen vor. Das entspricht den Beobachtungen von Soyer *et al.*, bei denen das typische Netzwerk in gewöhnlichen melanozytären Nävi, aber auch in atypischen melanozytären Nävi als ein häufiger Befund beschrieben wurde (75). Argenziano *et al.* konnten zeigen, dass das atypische Netzwerk stark mit Malignität assoziiert ist (74). In unserer Studie konnte das atypische Netzwerk mit 71,4 % bei den MIS und mit 100 % bei den MM, vermehrt in bösartigen melanozytären Läsionen im Vergleich zu den gutartigen melanozytären Läsionen

beobachtet werden. Wir konnten somit einen numerischen Unterschied beobachten, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,12$ ).

Für die lokalen dermatoskopischen Merkmale konnte in unserer Studie ein vermehrtes Auftreten der „irregular dots/globules“, der „irregular streaks“ und der „irregular blotches“ bei den bösartigen melanozytären Läsion im Vergleich zu den gutartigen melanozytären Läsion beobachtet werden, wobei ein statistisch signifikanter Zusammenhang nur zwischen den „irregular streaks“ und MM ( $p = 0,02$ ) gesehen werden konnte. Dahingegen waren die „regular blotches“, die „regular dots/globules“ und die „regular streaks“ ausschließlich bei den gutartigen melanozytären Läsionen zu finden. Ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,02$ ) ergab sich jedoch nur bei den „regular blotches“. Das stimmt mit den Erkenntnissen von Argenziano *et al.* überein, welche die „irregular streaks“ gefolgt von „irregular dots/globules“ und „irregular blotches“, aber auch die Regressionsstrukturen und den blau-grauen Schleier als starke Prädiktoren für ein Melanom erklärten. Die „regular dots/globules“, die „regular streaks“ und die „regular blotches“ waren meist mit einer benignen melanozytären Läsion assoziiert (74). Zu den Regressionsstrukturen und dem blau-grauen Schleier kann in unserer Studie keine Aussage getroffen werden, da diese insgesamt nur sehr selten nachweisbar waren.

Neben diesen Parametern wurden die insgesamt 69 melanozytären Läsionen, welche für das digitale FU ausgewählt wurden, hinsichtlich ihrer dermatoskopischen Veränderungen über die Zeit überprüft. Dabei war eine Größenzunahme, die am häufigsten beobachtete Veränderung. Es wiesen 28,6 % der NZN und 38,2 % der AN eine symmetrische Größenzunahme („symmetrical enlargement“) auf ( $p = 0,003$ ). Eine Größenzunahme mit Veränderung der Form („asymmetrical enlargement“) zeigten dahingegen mit 75 % signifikant häufiger die MM ( $p=0,03$ ) im Vergleich zu den NZN, AN und MIS. Unsere Daten entsprechen denen von Kittler *et al.*, welche zeigen konnten, dass sich benigne melanozytäre Läsionen vorzugsweise symmetrisch vergrößern. Melanome zeigen dahingegen vornehmlich ein asymmetrisches Wachstum. Es fiel dabei jedoch auf, dass ein frühes Melanom fälschlicherweise als atypischer Nävus diagnostiziert wurde, da es ausschließlich eine symmetrische Vergrößerung zeigte (103). Diese Beobachtung konnten wir in unserer Studie sogar bei 100 % der MIS machen ( $p = 0,003$ ). Das verdeutlicht die Tatsache, dass Melanome in einem sehr frühen Stadium nicht eindeutig von einem atypischen Nävus zu unterscheiden sind und überlappende dermatoskopische Merkmale aufweisen können. Somit

empfiehlt es sich, alle atypisch erscheinende Nävi, die Veränderungen aufweisen, zu entfernen (103).

Veränderungen im Pigmentnetzwerk („broadening of network“ oder „disappearance of network lines“) zeigten in unserer Studie nur die NZN, AN und MIS, jedoch keine der MM. Laut Kittler *et al.* ist das Verschwinden von Teilen des Pigmentnetzwerkes, als nicht signifikant anzusehen und erfordert keine Exzision. Dahingegen ist die Zunahme des Pigmentnetzwerkes („broadening of network“) als Melanom verdächtig beschrieben. Jedoch wurde betont, dass diese Veränderungen von der Länge der Beobachtungszeit abhängen. Die Zunahme des Pigmentnetzwerkes war erst nach einer Beobachtungszeit von > 8 Monaten bei 43 % der Melanome zu sehen und selbst nach einer Nachbeobachtungszeit von > 8 Monaten war die Gesamtanzahl an Melanomen ohne Melanom typische Merkmale mit 35,1 % immer noch hoch (87). In unserer Studie betrug das durchschnittliche Intervall der Nachbeobachtung neun Monate, wodurch erklärbar wäre, dass die Veränderungen im Pigmentnetzwerk noch keine eindeutige Zuordnung zu gutartigen bzw. bösartigen Läsionen ermöglichten.

Es ist festzuhalten, dass in 25 % der MM eine Zunahme („dots/globules decrease“) bzw. das randständige Erscheinen der „dots/globules“ („dots/globules appear at periphery“) gesehen werden konnte, wohingegen 33,3 % der MIS eine Abnahme der dots/globules („dots/globules decrease“) zeigten, jedoch ohne statistische Signifikanz. Kittler *et al.* beschrieb die Zunahme der „dots/globules“ bei 25 % der Melanome und das randständige Erscheinen der „dots/globules“ bei 20 % der Melanome erst nach einer Beobachtungszeit von 4,5 – 8 Monaten (87). Dadurch zeigt sich wiederum, dass erst nach einer längeren Beobachtungszeit diese Unterschiede zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen offensichtlicher werden.

Hinsichtlich der Pigmentierung konnte im Verlauf der Studie festgestellt werden, dass eine Zu- oder Abnahme („focal increase in pigmentation“ und „focal decrease in pigmentation“) anteilmäßig häufiger bei den MIS und den MM im Vergleich zu den NZN und AN beobachtet werden konnte. Die Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0,07$ ,  $p = 0,09$ ). Dahingegen war das Auftreten neuer Farben („appearance of new colours“) signifikant häufiger bei den MM im Vergleich zu den NZN, AN und MIS zu sehen ( $p = 0,04$ ). Somit scheinen unsere Daten mit der Literatur übereinzustimmen. Denn auch Kittler

*et al.* beschrieben diese Veränderung der Pigmentierung als ein Merkmal bösartiger melanozytärer Läsionen. Sie konnten bei Kittler *et al.* bei > 50 % der Melanome schon nach einem Beobachtungszeitraum von 1,5 bis 4 Monaten beobachtet werden (87). Das Merkmal „loss of pigmentation or depigmentation“ wurde in unserer Studie im Sinne einer Aufhellung der gesamten Läsion im Vergleich zur Erstaufnahme verstanden und konnte ausschließlich bei gutartigen Läsionen im Vergleich zu den bösartigen Läsionen beobachtet werden und war somit statistisch signifikant ( $p = 0,01$ ). Das entspricht den Beobachtungen von Kittler *et al.*, welche das hellere Erscheinungsbild einer Läsion als unwesentliche Veränderung bezeichneten, die ohne zusätzliche Veränderungen keine Exzision erfordert (103).

#### **4.4 Exzidierte bösartige melanozytäre Läsionen**

Von den insgesamt 141 melanozytären Läsionen wurden insgesamt 18 melanozytäre Läsionen als bösartig eingestuft. Davon wurden elf bösartige melanozytäre Läsionen (sieben MIS, vier MM) im Rahmen von E1 und sieben bösartige melanozytäre Läsionen (drei MIS, vier MM) im Rahmen des weiteren FU entfernt. Das entspricht einem Anteil von 61 % der Melanome, die ohne vorherige Bilddokumentation entfernt wurden, im Gegensatz zu 39 % der Melanome, welche im Rahmen des FU entfernt wurden. Ähnliche Beobachtungen machten Salerni *et al.* Diese berichteten von einem Anteil von 40 % der Melanome, welche ohne eine digitale Follow-Up-Untersuchung diagnostiziert wurden, weil sie entweder neu waren oder nicht für das digitale Follow-Up ausgewählt wurden (111). Auch Fuller *et al.* machten darauf aufmerksam, dass die Wirksamkeit der digitalen Follow-Up-Untersuchungen bei der Früherkennung von Melanomen, welche sich als neue Läsionen präsentieren und nicht aus einem vorher bestehendem Nävus entwickeln, möglicherweise limitiert sein könnte (107). Diese Annahme konnten wir in unserer Studie bestätigen, da ein großer Anteil der Melanome ohne vorherige Bilddokumentation diagnostiziert wurde.

In unserer Studie konnten wir eine *NNE* von 7,8 feststellen. Im Vergleich dazu betrug die *NNE* in einer Metaanalyse von Salerni *et al.* beim digitalen Follow-Up durch praktische DermatologInnen 11,7 (109). Somit war die diagnostische Effizienz in unserer Studie sogar höher und eine geringere Anzahl an Exzisionen war insgesamt notwendig, um ein Melanom zu diagnostizieren. Im Unterschied dazu, wurden in einer Studie von Cohen *et al.* 3.361 klinisch atypische Nävi ohne Fotovergleich exzidiert, wobei nur 15 Melanome diagnostiziert

wurden. Dies ergibt eine *NNE* von 224. Daran ist ersichtlich, dass die SDD mittels Fotovergleich die Rate an unnötigen Biopsien verringert (107).

Von den zwölf (acht MIS, vier MM) exzidierten bösartigen melanozytären Läsionen bei den Frauen, war die untere Extremität ( $n = 6$ ) die häufigste Lokalisation. Wohingegen von den sechs (zwei MIS, vier MM) exzidierten bösartigen melanozytären Läsionen bei den Männern, der Oberkörper die häufigste Lokalisation ( $n = 3$ ) darstellte. Dass entspricht den Erkenntnissen aus der Literatur, welche besagen, dass MM bei den Frauen vermehrt an den unteren Extremitäten und bei den Männern am Rumpf auftreten (112).

Die mittlere Tumordicke belief sich bei E1 auf 0,35 mm und beim FU ebenfalls auf 0,35 mm. Bei Salerni *et al.* konnte eine mittlere Tumordicke ohne FU von 0,57 mm und mit FU von 0,53 mm festgestellt werden (111). Für eine Tumordicke von  $< 1$  mm ist dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) zufolge eine 10-Jahres-Überlebensrate von 92 % zu erwarten (113). Die Werte in unserer Studie sind somit mit einer geringeren Tumordicke und einer sehr guten Prognose vereinbar.

#### **4.5 Zusammenfassung**

Zusammenfassend kann man sagen, dass das System MoleMax™ und die digitale Auflichtmikroskopie im Allgemeinen eine wichtige Rolle in der Früherkennung von MM spielen. Vor allem PatientInnen mit vielen AN oder MM in der Anamnese profitieren besonders von diesem diagnostischen Hilfsmittel, denn im Rahmen des digitalen FU konnten MM zuverlässig in einem sehr frühen Krankheitsstadium entdeckt werden, wodurch die Prognose für diese PatientInnen sehr gut ist und eine Chance auf Heilung besteht. Unter den 18 diagnostizierten bösartigen melanozytären Läsionen befanden sich zehn MIS und acht MM. Die MM hatten eine Tumordicke von maximal 0,5 mm und waren nach der AJCC 2017 Klassifikation somit Stadium 1A.

Häufige Merkmale von melanozytären Läsionen sind das retikuläre und das homogene Muster. Das typische Pigmentnetzwerk kommt signifikant häufiger bei gewöhnlichen NZN und bei AN vor im Vergleich zu MIS und MM. Dahingegen stellte das atypische Pigmentnetzwerk einen häufigen Befund bei den bösartigen melanozytären Läsionen (MIS, MM) dar, dies war jedoch nicht signifikant. Das lokale Merkmal „regular blotches“ konnte

signifikant häufiger bei den gutartigen (NZN, AN) im Gegensatz zu den bösartigen (MIS, MM) melanozytären Läsionen gefunden werden, wohingegen ein signifikanter Zusammenhang zwischen den „irregular streaks“ und dem Vorhandensein eines MM gesehen werden konnte.

Im FU war die Größenzunahme die häufigste beobachtete Veränderung. Die gutartigen melanozytären Läsionen (NZN, AN) zeigten vermehrt eine symmetrische Größenzunahme („symmetrical enlargement“). Dahingegen wiesen die MM vermehrt eine asymmetrische Größenzunahme („asymmetrical enlargement“) auf. Die MIS zeigten jedoch, wie die gutartigen Läsionen (NZN, AN), eine symmetrische Vergrößerung. Deshalb muss festgehalten werden, dass frühe Melanome sich diesbezüglich nicht eindeutig von gutartigen melanozytären Läsionen unterscheiden lassen. Auch andere Merkmale wie Veränderungen im Pigmentnetzwerk sowie die Zu- und Abnahme bzw. das randständige Erscheinen der „dots/globules“ scheinen von einer längeren Beobachtungszeit abzuhängen und zeigten in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen benignen und malignen Läsionen. Im Gegensatz dazu konnte das Auftreten neuer Farben signifikant häufiger bei den MM beobachtet werden. Dahingegen war die Aufhellung einer Läsion im FU ein signifikanter Befund der benignen Läsionen (NZN, AN). Um jedoch eine allgemeingültige Aussage hinsichtlich des Verhaltens von Melanomen im klinischen Verlauf und eventueller dermatoskopischer Zusammenhänge treffen zu können, müsste eine größere Anzahl an untersuchten melanozytären Läsionen vorliegen, als in dieser Studie.

Unsere Ergebnisse zeigten hinsichtlich des Verhältnisses aus exzidierten gutartigen Läsionen zu diagnostizierten malignen Läsionen eine hohe diagnostische Genauigkeit. Dadurch kann gezeigt werden, dass es mit Hilfe der SDD möglich ist, die Rate an überflüssigen Biopsien zu verringern und somit den/die PatientIn und das Gesundheitssystem zu entlasten.

Es muss jedoch festgehalten werden, dass die Wirksamkeit der digitalen Follow-Up-Untersuchung bei der Früherkennung von MM, welche sich als neue Läsionen präsentieren und sich nicht aus einem vorher bestehenden Nävus entwickeln, möglicherweise limitiert sein könnte. Denn die SDD konzentriert sich hauptsächlich auf Läsionen, die vorher bereits mittels eines Fotos dokumentiert worden sind. Ergänzend dazu könnte das „Total Body

Mapping“ sowie die Selbstuntersuchung durch den/die PatientIn, für noch bessere diagnostische Ergebnisse sorgen.

Zudem untersuchten wir in unserer Studie den Einsatz der digitalen Dermatoskopie im niedergelassenen Bereich. Die vorliegende Untersuchung umfasst somit ein PatientInnenkollektiv der Primärversorgung ohne vorherige Selektion. Dies ermöglicht eine realitätsnahe Einschätzung des Nutzens der digitalen Dermatoskopie im Alltagskontext, insbesondere von PatientInnen mit zunächst unauffälliger Anamnese oder unspezifischen Hautläsionen. Unsere Daten zeigen, dass der digitalen Dermatoskopie auch in der Primärversorgung eine bedeutende Rolle zukommt, da die Früherkennung von MM und die Triage von PatientInnen mit ihrer Hilfe optimiert werden können. Dadurch kann die Qualität der Primärversorgung verbessert werden, wodurch Kliniken und spezialisierte Zentren entlastet werden können.

## 5 Literaturverzeichnis

### Referenzen

1. Fritsch P. Dermatologie und Venerologie für das Studium. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009.
2. Frischhut N, Zelger B, Andre F, Zelger BG. The spectrum of melanocytic nevi and their clinical implications. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 1. April 2022;20(4):483–504.
3. Fritsch P, Schwarz T. Dermatologie Venerologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
4. Lyon VB. Congenital Melanocytic Nevi. Bd. 57, *Pediatric Clinics of North America*. 2010. S. 1155–76.
5. Rogers T, Marino ML, Raciti P, Jain M, Busam KJ, Marchetti MA, u. a. Biologically distinct subsets of nevi HHS Public Access.
6. Harald Kittler, Philipp Tschandl. *Dermatoskopie Musteranalyse pigmentierter und unpigmentierter Hautläsionen*. Bd. 2. Auflage. Wien: Facultas; 2015.
7. Mark GJ, Mihm MC, Liteplo MG, Reed RJ, Clark WH. Congenital melanocytic nevi of the small and garment type Clinical histologic, and ultrastructural studies. *Hum Pathol*. September 1973;4(3):395–418.
8. Tannous ZS, Mihm MC, Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. Bd. 52, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005. S. 197–203.
9. Seidenari S, Martella A, Pellacani G. Polarized Light-surface Microscopy for Description and Classification of Small and Medium-sized Congenital Melanocytic Naevi.
10. Ruiz-Maldonado R. Measuring congenital melanocytic nevi [1]. Bd. 21, *Pediatric Dermatology*. 2004. S. 178–9.
11. Krenzel S, Reyes-Múgica M. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi. Bd. 176, *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. S. 1114.
12. Wälchli R, Theiler M, Neuhaus K, Weibel L. Kongenitale Nävi im Kindesalter. *Der Hautarzt*. 19. Jänner 2013;64(1):32–9.
13. Yun SJ, Kwon OS, Han JH, Kweon SS, Lee MW, Lee DY, u. a. Clinical characteristics and risk of melanoma development from giant congenital melanocytic naevi in Korea: A



- nationwide retrospective study. *British Journal of Dermatology*. Jänner 2012;166(1):115–23.
14. Farabi B, Akay BN, Goldust M, Wollina U, Atak MF, Rao B. Congenital melanocytic naevi: An up-to-date overview. Bd. 62, *Australasian Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing; 2021. S. e178–91.
  15. Yeh I. New and evolving concepts of melanocytic nevi and melanocytomas. Bd. 33, *Modern Pathology*. Springer Nature; 2020.
  16. Muradia I, Khunger N, Yadav AK. A Clinical, Dermoscopic, and Histopathological Analysis of Common Acquired Melanocytic Nevi in Skin of Color. *JOURNAL OF CLINICAL AND AESTHETIC DERMATOLOGY*. 2022;15.
  17. Wang D guang, Huang F ran, Chen W, Zhou Y, Wang C yang, Zhu F, u. a. Clinicopathological Analysis of Acquired Melanocytic Nevi and a Preliminary Study on the Possible Origin of Nevus Cells. *Am J Dermatopathol*. Juni 2020;42(6):414–22.
  18. Strungs I. Common and uncommon variants of melanocytic naevi. *Pathology*. 2004;36(5):396–403.
  19. Haliasos EC, Kerner M, Jaimes N, Zalaudek I, Malvey J, Hofmann-Wellenhof R, u. a. Dermoscopy for the pediatric dermatologist part III: Dermoscopy of melanocytic lesions. Bd. 30, *Pediatric Dermatology*. 2013. S. 281–93.
  20. Zalaudek I, Schmid K, Marghoob AA, Scope A, Manzo M, Moscarella E, u. a. Frequency of Dermoscopic Nevus Subtypes by Age and Body Site A Cross-sectional Study. Bd. 147, *Arch Dermatol*. 2011.
  21. Harrison SL, Gertraud Buettner P, Maclennan R. Body-Site Distribution of Melanocytic Nevi in Young Australian Children. Bd. 135, *Arch Dermatol*. 1999.
  22. Wiecker TS, Luther H, Buettner P, Rgen Bauer J, Garbe C. Moderate Sun Exposure and Nevus Counts in Parents Are Associated with Development of Melanocytic Nevi in Childhood A Risk Factor Study in 1812 Kindergarten Children. 2003; Verfügbar unter: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.11114>
  23. Valiukeviciene S, Miseviciene I, Gollnick H. The Prevalence of Common Acquired Melanocytic Nevi and the Relationship With Skin Type Characteristics and Sun Exposure Among Children in Lithuania.
  24. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. In: *Pigment Cell Research*. 2003. S. 297–306.

25. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, u. a. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):28–44.
26. Garbe C, Buttner P, Weil J, Peter Soyer H, Stocker U, Kruger S, u. a. Risk Factors for Developing Cutaneous Melanoma and Criteria for Identifying Persons at Risk: Multicenter Case-Control Study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. 1994.
27. Shreberk-Hassidim R, Ostrowski SM, Fisher DE. The Complex Interplay between Nevi and Melanoma: Risk Factors and Precursors. Bd. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
28. Echeverría B, Bulliard JL, Guillén C, Nagore E. Indicators for the total number of melanocytic naevi: An adjunct for screening campaigns. *Observational study on 292 patients. British Journal of Dermatology*. 2014;170(1):144–9.
29. Bhatt M, Nabatian A, Kriegel D, Khorasani H. Does an increased number of moles correlate to a higher risk of melanoma? *Melanoma Manag*. Juni 2016;3(2):85–7.
30. Westhafer J, Gildea J, Klepeiss S, Clarke L, Helm K. Age distribution of biopsied junctional nevi. *J Am Acad Dermatol*. Mai 2007;56(5):825–7.
31. Zalaudek I, Cota C, Ferrara G, Moscarella E, Guitera P, Longo C, u. a. Flat pigmented macules on sun-damaged skin of the head/neck: Junctional nevus, atypical lentiginous nevus, or melanoma in situ? Bd. 32, *Clinics in Dermatology*. 2014. S. 88–93.
32. Moscarella E, Guitera P, Scolyer RA, Rocha L, Thomas L, Ronchi A, u. a. Junctional Nevus and Early Melanoma on Sun-Damaged Skin of the Head/Neck: a Clinico-Pathologic Challenge. *Dermatol Pract Concept*. 1. April 2023;13(2).
33. Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, Kittler H, Argenziano G, Ferrara G, Petrillo L, u. a. A dual concept of nevocgenesis: Theoretical considerations based on dermoscopic features of melanocytic nevi. Bd. 5, *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. Wiley-VCH Verlag; 2007. S. 985–91.
34. Sardana K, Chakravarty P, Goel K. Optimal management of common acquired melanocytic nevi (moles): Current perspectives. Bd. 7, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2014. S. 89–103.
35. Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP. Proposal of a new classification system for melanocytic naevi. Bd. 157, *British Journal of Dermatology*. 2007. S. 217–27.

36. Suh KY, Bologna JL. Signature nevi. Bd. 60, Journal of the American Academy of Dermatology. 2009. S. 508–14.
37. Fonseca M, Marchetti MA, Chung E, Dusza SW, Burnett ME, Marghoob AA, u. a. Cross-sectional analysis of the dermoscopic patterns and structures of melanocytic naevi on the back and legs of adolescents. British Journal of Dermatology. 1. Dezember 2015;173(6):1486–93.
38. Seywright MM, Doherty VR, Macklet RM. Proposed alternative terminology and subclassification of so called „dysplastic naevi“. Bd. 39, J Clin Pathol. 1986.
39. Clark WH. Origin of Familial Malignant Melanomas From Heritable Melanocytic Lesions. Arch Dermatol. 1. Mai 1978;114(5):732.
40. Lynch HT, Fritchot BC, Lynch JF. Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. Bd. 15, Journal of Medical Genetics. 1978.
41. Elder DE, Goldman LI, Goldman SC, Greene MH, Clark WH. Dysplastic nevus syndrome: A phenotypic association of sporadic cutaneous melanoma. Cancer. 15. Oktober 1980;46(8):1787–94.
42. Roesch A, Landthaler M, Vogt T. Dysplastischer melanozytärer Nävus: Eigene Entität, melanomvorläufer oder Verlegenheitsdiagnose? Bd. 54, Hautarzt. 2003. S. 871–85.
43. Drozdowski R, Spaccarelli N, Peters MS, Grant-Kels JM. Dysplastic nevus part I: Historical perspective, classification, and epidemiology. Bd. 88, Journal of the American Academy of Dermatology. Elsevier Inc.; 2023. S. 1–10.
44. Naeyaert JM, Brochez L. Dysplastic Nevi [Internet]. Bd. 349, N Engl J Med. 2003. Verfügbar unter: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
45. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early Detection of Malignant Melanoma: The Role of Physician Examination and Self-Examination of the Skin. CA Cancer J Clin. 1. Mai 1985;35(3):130–51.
46. Piepkorn M, Meyer LJ, Goldgar D, Seuchter SA, Cannon-Albright LA, Skolnick MH, u. a. The dysplastic melanocytic nevus: A prevalent lesion that correlates poorly with clinical phenotype. J Am Acad Dermatol. März 1989;20(3):407–15.
47. Barnhill RL, Roush GC. Correlation of clinical and histopathologic features in clinically atypical melanocytic nevi. Cancer. 15. Juni 1991;67(12):3157–64.
48. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, u. a. Dermoscopic Classification of Atypical Melanocytic Nevi (Clark Nevi). Bd. 137, Arch Dermatol. 2001.
49. Emiroglu N, Sallahoglu K, Cengiz FP, Cemil BC, Onsun N. Three years dermoscopic follow-up of atypical nevi. Dermatol Ther. 1. Jänner 2020;33(1).

50. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: From historical perspective to management in the modern era: Part I. Historical, histologic, and clinical aspects. Bd. 67, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2012. S. 1.e1-1.e16.
51. Shors AR, Kim S, White E, Argenyi Z, Barnhill RL, Duray P, u. a. Dysplastic naevi with moderate to severe histological dysplasia: A risk factor for melanoma. *British Journal of Dermatology*. November 2006;155(5):988–93.
52. Ahmed B, Qadir MI, Ghafoor S. Malignant Melanoma: Skin Cancer-Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2020;30(4):291–7.
53. Sample A, He YY. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. Bd. 34, *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. S. 13–24.
54. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, u. a. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):28–44.
55. Tsao H, Niendorf K. Genetic testing in hereditary melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(5):803–8.
56. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK, Gibson JJ, Cole BF, Ernstoff MS. Pigmentary characteristics and moles in relation to melanoma risk. *Int J Cancer*. 10. August 2005;116(1):144–9.
57. Rastrelli M, Tropea S, Ricardo Rossi C, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo (Brooklyn)*. 2014;28(6).
58. Lallas A, Paschou E, Manoli SM, Papageorgiou C, Spyridis I, Liopyris K, u. a. Dermoscopy of melanoma according to type, anatomic site and stage. Bd. 156, *Italian Journal of Dermatology and Venereology*. Edizioni Minerva Medica; 2021. S. 274–88.
59. Kμ P, Kalloniati E. Clinical, dermoscopic and histological assessment of melanocytic lesions: a com-parative study of the accuracy of the diagnostic methods. Bd. 25.
60. RASTRELLI MARCO, TROPEA SAVERIA, ROSSI CARLO RICCARDO, ALAIBAC MAURO. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *In Vivo (Brooklyn)*. 2014;28 (6).
61. Gadeliya Goodson A, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: Approaches to the patient with nevi. Bd. 60, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009. S. 719–35.
62. Luttrell MJ, Hofmann-Wellenhof R, Fink-Puches R, Soyer HP. The AC Rule for melanoma: A simpler tool for the wider community. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. Dezember

- 2011;65(6):1233–4. Verfügbar unter:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019096221100538X>
63. MacKie RM. Clinical recognition of early invasive malignant melanoma. *BMJ* [Internet]. 3. November 1990;301(6759):1005–6. Verfügbar unter:  
<https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.301.6759.1005>
64. Grob JJ. The „Ugly Duckling“ Sign: Identification of the Common Characteristics of Nevi in an Individual as a Basis for Melanoma Screening. *Arch Dermatol* [Internet]. 1. Jänner 1998;134(1):103-a-104. Verfügbar unter: <http://archderm.ama-assn.org/cgi/doi/10.1001/archderm.134.1.103-a>
65. Scope A, Dusza SW, Halpern AC, Rabinovitz H, Braun RP, Zalaudek I, u. a. The „Ugly Duckling“ Sign Agreement Between Observers. Bd. 144, *Arch Dermatol*. 2008.
66. Micali G, Lacarrubba F. Dermatoscopy: Instrumental Update. Bd. 36, *Dermatologic Clinics*. W.B. Saunders; 2018. S. 345–8.
67. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: A meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *British Journal of Dermatology*. September 2008;159(3):669–76.
68. Carli P, De Giorgi V, Chiarugi A, Nardini P, Weinstock MA, Crocetti E, u. a. Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: A randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(5):683–9.
69. Piccolo D, Ferrari A, Peris K, Daidone R, Ruggeri B, Chimenti S. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. *British Journal of Dermatology* [Internet]. September 2002;147(3):481–6. Verfügbar unter:  
<https://academic.oup.com/bjd/article/147/3/481/6635009>
70. Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M. Dermoscopy: Basic concepts. Bd. 47, *International Journal of Dermatology*. 2008. S. 712–9.
71. Cabo H. International Dermoscopy Society. [zitiert 17. Dezember 2023]. PRESIDENT’S MESSAGE. Verfügbar unter: <https://wcd2024.com/about#message>
72. Blum A, Bosch S. Dermatoskopie ein Leitfaden für Ausbildung und Praxis. Bd. 1. Auflage. Berlin: Springer-Verlag GmbH; 2020.
73. Rigel DS, Russak J, Friedman R. The Evolution of Melanoma Diagnosis: 25 Years Beyond the ABCDs. *CA Cancer J Clin*. 1. September 2010;60(5):301–16.

74. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, u. a. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the internet. *J Am Acad Dermatol*. 1. Mai 2003;48(5):679–93.
75. Soyer HP, Argenziano G, Chimenti S, Ruocco V. Dermoscopy of Pigmented Skin Lesions\* [Internet]. Verfügbar unter: [www.dermoscopy.org](http://www.dermoscopy.org)
76. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. Oktober 1987;17(4):571–83.
77. Blum A. Diagnostisch-dermatoskopische algorithmen. *Hautarzt*. Jänner 2005;56(1):81–95.
78. Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy: Improvement of early diagnosis of melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*. 1993;100(3 SUPPL.).
79. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cagnetta AB, Vogt T, Landthaler M, u. a. The ABCD rule of dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol*. April 1994;30(4):551–9.
80. Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Morphologic changes of pigmented skin lesions: A useful extension of the ABCD rule for dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. April 1999;40(4):558–62. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962299704378>
81. Johr RH. Dermoscopy: Alternative Melanocytic Algorithms-The ABCD Rule of Dermoscopy, Menzies Scoring Method, and 7-Point Checklist. 2002.
82. Menzies SW. Surface microscopy of pigmented skin tumours. Bd. 38 Suppl 1, *The Australasian journal of dermatology*. 1997. S. S40–3.
83. Menzies SW. Frequency and Morphologic Characteristics of Invasive Melanomas Lacking Specific Surface Microscopic Features. *Arch Dermatol*. 1. Oktober 1996;132(10):1178.
84. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence Microscopy for the Diagnosis of Doubtful Melanocytic Skin Lesions Comparison of the ABCD Rule of Dermoscopy and a New 7-Point Checklist Based on Pattern Analysis. Bd. 134, *Arch Dermatol*. 1998.
85. Blum A, Soyer HP, Garbe C, Kerl H, Rassner G, Hofmann-Wellenhof R. The dermoscopic classification of atypical melanocytic naevi (Clark naevi) is useful to discriminate benign from malignant melanocytic lesions. *British Journal of Dermatology* [Internet]. Dezember 2003;149(6):1159–64. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/bjd/article/149/6/1159/6635437>

86. Rotter d'Orville I, Kardorff B. Computer-Auflichtmikroskopie, sequenzielle digitale Dermatoskopie. In: Selbstzahlerleistungen in der Dermatologie und der ästhetischen Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. S. 51–61.
87. Kittler H, Guitera P, Riedl E, Avramidis M, Teban L, Fiebiger M, u. a. Identification of Clinically Featureless Incipient Melanoma Using Sequential Dermoscopy Imaging [Internet]. Bd. 142, Arch Dermatol. 2006. Verfügbar unter: [www.archdermatol.com](http://www.archdermatol.com)
88. Argenziano G. The impact of dermoscopy on the management of pigmented skin lesions: The role of follow-up [12]. Bd. 52, Journal of the American Academy of Dermatology. 2005. S. 178.
89. Tschandl P, Doz Philipp Tschandl P. Sequential digital dermatoscopic imaging of patients with multiple atypical nevi. Review | Dermatol Pract Concept [Internet]. 2018;8(3):231–7. Verfügbar unter: [www.derm101.com](http://www.derm101.com)
90. Fotofinder ®. Informationen zur Leistung und Sicherheit der Produkte [Internet]. 2021 [zitiert 22. Februar 2024]. Verfügbar unter: [https://www.fotofinder.de/fileadmin/user\\_upload/FotoFinder\\_Systems\\_Informationsbroschüre\\_zur\\_Leistung\\_und\\_Sicherheit\\_DE\\_Okt\\_2021.pdf](https://www.fotofinder.de/fileadmin/user_upload/FotoFinder_Systems_Informationsbroschüre_zur_Leistung_und_Sicherheit_DE_Okt_2021.pdf)
91. Fotofinder®. FotoFinder® Setting the Pace in Skin Imaging Worldwide [Internet]. [zitiert 22. Februar 2024]. Verfügbar unter: <https://www.fotofinder.de/technologie/dermatoskopie-body-mapping/vexia>
92. Derma Medical Systems [Internet]. [zitiert 22. Februar 2024]. Verfügbar unter: <https://www.dermamedicalsystems.com>
93. MoleMax Systems [Internet]. [zitiert 22. Februar 2024]. Verfügbar unter: <https://de.molemaxsystems.com/product-molemax-hd/>
94. Derma Medical Systems. MoleMax HD [Internet]. [zitiert 22. Februar 2024]. Verfügbar unter: <https://www.dermamedicalsystems.com/Files/Other/MoleMax%20HD%20eng.pdf>
95. Dermo scan GmbH. DermoGenius ultra [Internet]. [zitiert 24. Februar 2024]. Verfügbar unter: <https://dermatoskop.sk/wp-content/uploads/2017/08/dermogenius-ultra.pdf>
96. Kroemer S, Frühauf J, Campbell TM, Massone C, Schwantzer G, Soyer HP, u. a. Mobile teledermatology for skin tumour screening: Diagnostic accuracy of clinical and dermoscopic image tele-evaluation using cellular phones. British Journal of Dermatology. Mai 2011;164(5):973–9.
97. Slater DN. Dermatological applications of gene silencing RNA technology. Bd. 164, British Journal of Dermatology. 2011. S. 939.

98. Markun S, Scherz N, Rosemann T, Tandjung R, Braun RP. Mobile teledermatology for skin cancer screening. *Medicine (United States)*. 1. März 2017;96(10).
99. Clark AK, Bosanac S, Ho B, Sivamani RK. Systematic review of mobile phone-based teledermatology. Bd. 310, *Archives of Dermatological Research*. Springer Verlag; 2018. S. 675–89.
100. Börve A, Terstappen K, Sandberg C, Paoli J. Mobile teledermoscopy—there’s an app for that! *Dermatol Pract Concept*. 30. April 2013;41–8.
101. Russo T, Piccolo V, Moscarella E, Tschandl P, Kittler H, Paoli J, u. a. Indications for Digital Monitoring of Patients With Multiple Nevi: Recommendations from the International Dermoscopy Society. *Dermatol Pract Concept*. 1. Oktober 2022;12(4).
102. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, Mccarthy WH. Short-term Digital Surface Microscopic Monitoring of Atypical or Changing Melanocytic Lesions. Bd. 137, *Arch Dermatol*. 2001.
103. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: Patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(3):467–76.
104. Bevölkerung nach Alter und Geschlecht, Statistik Austria [Internet]. 2025 [zitiert 29. März 2025]. Verfügbar unter: <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/bevoelkerung/bevoelkerungsstand/bevoelkerung-nach-alter/geschlecht>
105. Gesundheitsleitlinie, Prävention von Hautkrebs [Internet]. [zitiert 29. März 2025]. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Gesundheitsleitlinie\\_Hautkrebspraevention\\_1700013.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Gesundheitsleitlinie_Hautkrebspraevention_1700013.pdf)
106. Krebsvorsorge Österreich [Internet]. 2021 [zitiert 29. März 2025]. Verfügbar unter: [https://www.spectra.at/fileadmin/news/2021/13-3987\\_Krebsvorsorge\\_charts\\_Newsletter.pdf](https://www.spectra.at/fileadmin/news/2021/13-3987_Krebsvorsorge_charts_Newsletter.pdf)
107. Fuller SR, Bowen GM, Tanner B, Florell SR, Grossman D. Digital dermoscopic monitoring of atypical nevi in patients at risk for melanoma.
108. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, Thoms KM, Bertsch HP, Zutt M, u. a. Results from an observational trial: Digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*. Mai 2006;126(5):980–5.
109. Salerni G, Terán T, Puig S, Malveyh J, Zalaudek I, Argenziano G, u. a. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: A study on behalf of the



- International Dermoscopy Society. Bd. 27, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2013. S. 805–14.
110. Watts CG, Dieng M, Morton RL, Mann GJ, Menzies SW, Cust AE. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: A systematic review. Bd. 172, British Journal of Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2015. S. 33–47.
  111. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Martí-Laborda RM, Isern G, Palou J, u. a. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-Body photography and digital dermatoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. J Am Acad Dermatol. 2012;67(5):836–45.
  112. Chevalier V, Barbe C, Le Clainche A, Arnoult G, Bernard P, Hibon E, u. a. Comparison of anatomical locations of cutaneous melanoma in men and women: a population-based study in France. British Journal of Dermatology. 16. September 2014;171(3):595–601.
  113. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, u. a. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. Journal of Clinical Oncology. 20. Dezember 2009;27(36):6199–206.