

aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums  
Schleswig-Holstein, Campus Lübeck  
Direktor Professor Dr. med. H. Zillikens

Auflichtmikroskopische Untersuchung  
melanozytärer Nävi vor und nach  
Bestrahlung mit UVB Licht

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Universität zu Lübeck  
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von  
Barbara Knörer  
aus Hamburg

Lübeck 2005

# **Inhaltsverzeichnis**

## **1. Einleitung S.3**

1.1 Melanozytäre Nävi und Melanome S.3

1.2 Die ABCD-Regel S.6

1.3 Die Auflichtmikroskopie

1.3.1 Einfluß von UV-Strahlung auf die Morphologie melanozytärer Nävi S.11

1.4 Lichttherapie S.12

1.5 Fragestellung S.14

## **2. Probanden und Methoden S.14**

2.1 statistische Methoden S.18

## **3. Ergebnisse S.19**

## **4. Diskussion S.22**

## **5. Zusammenfassung S.29**

## **6. Literaturverzeichnis S.30**

## **7. Anhang S.38**

7.1 Erläuterung der Auswertungskriterien S.38

7.2 Auswertungsbogen: Auflichtmikroskopische Bilder S.39

7.3 Übersicht über die ABCD Punktwerte und die Farbintensität S.41

7.4 Bildanhang S.42

## **8. Danksagung S.48**

## **9. Lebenslauf S.49**

# **Auflichtmikroskopische Untersuchung melanozytärer Nävi vor und nach Bestrahlung mit UVB-Licht**

## **1. Einleitung**

### **1.1 Melanozytäre Nävi und Melanome**

Melanozytäre Nävi sind gutartige Geschwülste der Haut, die aus Anreicherungen von Melanozyten in der Dermis, der Epidermis-Cutis Grenze oder in Epidermis und Cutis bestehen. Sie können je nach Lage der Zellen in den Hautschichten als makulöse oder papillomatöse Läsion unterschiedlicher Größe und Pigmentierung imponieren und auch Haare aufweisen. Ihre besondere Bedeutung liegt in der Gefahr der malignen Entartung.

20% bis 40% der malignen Melanome sind histologisch nachweisbar aus einem Nävus entstanden bzw. nävusassoziiert (Carli et al., 1999).

Der durchschnittliche Mitteleuropäer hat am Körper etwa 25-40 Nävi verteilt.

Nur in 1% der Fälle sind die Nävi schon bei der Geburt vorhanden (kongenitale Nävi). Meistens treten die Pigmentmale in den ersten drei Lebensjahrzehnten auf und bilden sich mit zunehmendem Alter zurück (Fritsch, 1998). Histologisch sind kongenitale Nävi daran zu erkennen, daß die Nävuszellnester in Verbindung zu den Hautanhangsgebilden stehen (Drüsen, Nerven, Blutgefäße), was bei erworbenen melanozytären Nävi nicht der Fall ist.

Ein wichtiger Faktor für die Entstehung und potentielle maligne Transformation von Nävi ist die Einwirkung von UV-Strahlen (solare Nävogenese, Photokarzinogenese).

Menschen, die in sonnenreicheren Gegenden leben, haben bei gleichem Hauttyp eine höhere Anzahl Nävi als solche aus Ländern mit weniger Sonnenstunden.

Als Ursache für die solare Nävogengese und potentielle maligne Transformation werden Schäden an der DNS der Melanozyten durch die UV-Exposition angesehen (Augustson et al., 1991; Crijns et al.,1997)

Als atypische oder dysplastische Nävi werden melanozytäre Nävi bezeichnet, die Unregelmäßigkeiten in der Begrenzung und Pigmentierung aufweisen.

Die Intensität der Pigmentierung ist variabel. Am häufigsten treten dysplastische Nävi am Rumpf auf. Sie kommen jedoch auch an üblicherweise lichtgeschützten Stellen des Körpers vor (Gesäß).

Die Diagnosekriterien sind sowohl bei der klinischen als auch der histologischen Beurteilung nicht klar definiert, so daß die Abgrenzung zu „normalen“ Nävi oft unscharf bleibt.

In mittleren Breiten kommen dysplastische Nävi bei ca. 2% der Bevölkerung vor, in Australien sind sie bei 10% zu finden (Naeyaert et al., 2003).

Kongenitale Nävi, melanozytäre Nävi und dysplastische Nävi können Vorläufer eines malignen Melanomes sein, wobei die exakten Mechanismen der malignen Transformation umstritten sind (Fritsch, 1998).

Das maligne Melanom ist ein hochgradig bösartiger Tumor, der von den Melanozyten ausgeht und eine ausgeprägte Neigung zur Metastasierung zeigt.

Die Inzidenz des malignen Melanomes in den Industrienationen, die in der Bundesrepublik Deutschland 8 bis 10 pro 100.000 Einwohner pro Jahr beträgt, nahm in den letzten Jahren und Jahrzehnten deutlich zu.

In den Niederlanden kam es zum Beispiel zu einem Anstieg der Melanominzidenz bei Frauen von 13,3 pro 100.000 Einwohner auf 14,8 pro 100.000 Einwohner. Bei den Männern wurde eine Zunahme der Inzidenz von 9,5 pro 100.000 Einwohner auf 11,5 pro 100.000 Einwohner beobachtet.

In Südeuropa liegen die Inzidenzzahlen mit Werten zwischen 5 und 10 pro 100.000 Einwohner am niedrigsten. Allerdings ist dort die Mortalität am größten.

Auch in den USA ist unter der weißen Bevölkerung ein Anstieg der Melanominzidenz zu verzeichnen. Aktuell wird eine Inzidenz

Von 13,8 pro 100.000 Einwohnern angegeben.

Im sonnenreichen Neuseeland trat das maligne Melanom sogar mit einer Inzidenz von 77,7 pro 100.000 Einwohnern auf.

(Garbe, 2000; de Vries et al., 2003 a und b; Jemal et al., 2001)

Bei Schwarzen und Asiaten liegt die Inzidenz nur bei 0,2 bis 0,4/100000/Jahr und die Melanome sind häufiger an den Fußsohlen, Handflächen und Schleimhäuten lokalisiert als am Rest des Körpers.

Die Tumordicke gilt als wichtigster Prognoseparameter, daher ist die frühzeitige Diagnosestellung und Therapie entscheidend. Fast alle Todesfälle an bösartigen Hauttumoren sind durch das maligne Melanom bedingt, dessen Anteil an allen bösartigen Neubildungen der Haut aber nur 3% beträgt (Waclawiczek et al., 1991).

Die klinische Abgrenzung eines melanozytären oder dysplastischen Nävus vom malignen Melanom ist nicht immer einfach. Bei rein klinischer Betrachtung liegt die diagnostische Treffsicherheit bei initialen Melanomen und ausgesuchten Fällen auch bei erfahrenen Dermatologen nur bei 75% (Braun-Falco et al., 1990).

Als malignitätsverdächtig gelten bei der klinischen Untersuchung Pigmenttumoren, die einen Durchmesser über 5 mm aufweisen oder größer werden . Auch eine unregelmäßige Randbegrenzung , unterschiedliche Pigmentierung oder Veränderung des Pigmentierungsgrades können Hinweise auf ein Melanom geben. Spontane Blutungen als Zeichen eines weit fortgeschrittenen Tumors werden nur selten beobachtet.

Es sind verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung eines malignen Melanomes bekannt (Garbe, 1994).

1. heller Hauttyp mit blonden/rötlichen Haaren und blauen Augen
2. starke UV-Exposition in den ersten 15 Lebensjahren (Sonnenbrand, insbesondere mit Blasenbildung)
3. Gesamtzahl der Nävi am Körper größer als 50

4. Auftreten von Nävi an üblicherweise nicht lichtexponierten Körperstellen (Gesäß)
5. Vorkommen dysplastischer Nävi
6. Positive Familienanamnese/Eigenanamnese für maligne Hauttumoren

## **1.2 Die ABCD-Regel**

Hilfreich bei der Entscheidung, ob ein Pigmentmal auffällig ist und eventuell exzidiert werden sollte ist die sogenannte ABCD Regel, die die oben erwähnten "Verdachtsmomente" zusammenfaßt.

Interessanterweise gilt ABCD für Laien und Experten. A steht für Asymmetrie in der Form, B (border) bedeutet unscharfe Begrenzung, C (colour) heißt, daß die Farbe sehr dunkel oder uneinheitlich ist oder daß es zu einer Farbveränderung kam. D meint den maximalen Durchmesser (klinische Betrachtung) bzw. eine Größenzunahme..

Dem Kriterium Farbe kommt bei der Unterscheidung zwischen Nävi und Melanomen die größte Bedeutung zu (Bono et al., 1999).

### **1.3 Die Auflichtmikroskopie**

Entwickelt wurde die Auflichtmikroskopie oder auch Dermatoskopie aus der Kapillarmikroskopie, Kolposkopie und Ophthalmoskopie am Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts (Stolz et al., 1993).

Johann Saphier interessierte sich um 1920 für die Kapillaren der Haut, um aus deren Anordnung damals häufige Erkrankungen wie Syphilis und Tuberkulose zu erkennen.

Später beschäftigte sich in den fünfziger Jahren Leon Goldmann mit den Hauttumoren und Rona MacKie erkannte 1971, daß die Auflichtmikroskopie gerade bei der Unterscheidung zwischen benignen und malignen melanozytären Pigmentmalen zu einer Verbesserung der Diagnosegenauigkeit führte.

Bis heute arbeiten verschiedene Arbeitsgruppen an der Optimierung der auflichtmikroskopischen Diagnostik und der Verfeinerung der technischen Möglichkeiten (Stanganelli et al., 2004, Stolz et al., 2003, Bono et al., 2002).

Die Anwendung der ABCD Regel bei der Auflichtmikroskopie ermöglicht dem erfahrenen Untersucher, maligne Melanome mit einer diagnostischen Genauigkeit von 90 Prozent klinisch zu erkennen (Nachbar et al., 1994) und von benignen Pigmentmalen zu unterscheiden.

Dies bedeutet, daß die Diagnosegenauigkeit signifikant verbessert wird.

Außerdem befinden die so diagnostizierten Melanome häufig noch in einem frühen Stadium, was wiederum mit einer besseren Prognose einhergeht.

Das Prinzip der Auflichtmikroskopie ( Kreusch und Rassner, 1991) besteht darin, daß die Haut mittels eines mit einer starken Lichtquelle versehenen Mikroskopes untersucht wird, wobei die erreichte Vergrößerungsleistung vom gewählten Modell abhängt.

Es interessieren hierbei die Hautoberfläche, die Pigmentierung, die Gefäßversorgung und die Architektur des Pigmentmales. Bei Anwendung bestimmter diagnostischer Kriterien (Pigmentmuster, Randbegrenzung, Netzstrukturen, Färbung) ist eine hohe Treffsicherheit bei der Einordnung eines

pigmentierten Tumors als melanozytisch oder nicht-melanozytisch bzw. malignitätsverdächtig oder wahrscheinlich gutartig gegeben (Pehamberger et al.,1987; Steiner et al., 1987).

Der erste Schritt der auflichtmikroskopischen Untersuchung besteht in der Nativbetrachtung des zu untersuchenden Pigmentmales.

Beurteilt werden hierbei das Oberflächenrelief, die Struktur der Hornschicht (Hyperkeratosen,Schuppen) und die Hautanhangsgebilde. Um auch tiefergelegene Hautschichten ansehen zu können, wird Öl oder eine andere Flüssigkeit auf die Haut aufgetragen, wodurch die an rauhen Oberflächen auftretenden Streuungsphänomene gemindert werden, so daß ein deutlicheres Bild entsteht. Optimiert wird dieser Effekt durch das Auflegen eines Deckglases.

Es ist so möglich, Feinstrukturen der Pigmentmale wie Kapillaren oder Pigmentmuster zu betrachten. Besonders bewährt hat sich diese Methode für die Früherkennung von Melanomen (als Screening Methode) und die Verlaufskontrolle dysplasieverdächtiger Nävi, die nicht sofort exzidiert werden sollen (MacKie et al. 2002, Braun et al. 1998).

Gerade bei Menschen mit vielen Nävi oder Nävi in Lokalisationen, an denen es oft zur Keloidbildung kommt (Schulter, prästernal), kann so eine regelmäßige Verlaufskontrolle stattfinden (Soyer et al., 1988).

Die wichtigsten auflichtmikroskopischen Charakteristika und Feinstrukturen/Differentialstrukturen sollen nun erläutert werden (Pehamberger et al.,1987; Kreusch und Rassner ,1990; Bahmer et al., 1990):

### **Farbe:**

Je nach Lage des Melaninpigmentes in der Haut kommen unterschiedliche Farbtöne zustande.

Melanin im Stratum corneum erscheint schwarz, während Pigment in der unteren Epidermis verschiedene Brauntöne annimmt.



Ein grauer Farbton deutet auf Melanin im Stratum papillare hin und im Stratum reticulare gelegenes Melaninpigment wirkt blau.

### **Pigmentnetzwerk:**

Bei Ölimmersion kann man in manchen Läsionen ein Netzwerk aus braunen Linien erkennen.

Das anatomische Korrelat liegt im Aufbau der Haut.

Die Maschen im Netz entsprechen den Papillenspitzen und die braunen Linien der Projektion der pigmentierten Reteleisten auf die Hautoberfläche.

In gutartigen Pigmentmalen ist das Netzwerk gleichmäßig und weist runde bis ovale Maschen auf.

Unterschiedliche Maschengröße und -anordnung kann auf eine Dysplasie oder gar Bösartigkeit hindeuten.

### **braune Globuli :**

Dies sind Melanozytenansammlungen in der unteren Epidermis.

Sie können gleichmäßig verteilt vorkommen oder durch Unregelmäßigkeit in Größe und Verteilung einen Hinweis auf ein malignes Geschehen geben

### **schwarze Punkte (black dots):**

Hier reichert sich das Melanin in der Hornschicht an.

In benignen Pigmentmalen treten sie meist nur im Zentrum auf.

In malignen Melanomen sind sie auch peripher zu finden und unregelmäßig verteilt.

### **Begrenzung:**

Unter dem Auflichtmikroskop läuft das Pigmentnetzwerk in die umgebende Haut aus, und der Rand ist regelmäßig. Bei malignen Läsionen kommt es zum abrupten Abbruch des Netzwerkes.

Unter dem Auflichtmikroskop ist eine unscharfe Begrenzung anders zu bewerten als bei der klinischen Betrachtung!

### **Pseudopodien:**

Pseudopodien sind strangartige Ausläufer, die meist stark pigmentiert sind. Sie sind fast nur in malignen Melanomen zu sehen und weisen auf ein horizontales Wachstum hin.

### **strukturlose Areale:**

Bei geringem Pigmentanteil in den melanozytären Nävi finden sich strukturlose (homogene) Areale, in denen weder Netzmuster noch Globuli zu sehen sind. In benignen Pigmentmalen sind diese Bezirke bräunlich, während bei Melanomen auch homogene schwarze, blau-graue oder weiße (Regression) Bereiche vorkommen.

### **radiäre Pigmentstreifen (radial streaming):**

Es handelt sich um radiär angeordnete Melanozytennester in der Junktionszone, die bei Melanomen und pigmentierten Spindelzellnävi vorkommen.

### **1.3.1 Einfluß von UV-Strahlung auf die Morphologie melanozytärer Nävi**

Unter dem Einfluß von UV-Licht können zum Teil klinische und histologisch deutlich erkennbare Veränderungen auftreten (Pullmann et al.1981,Tronnier et al.,1995 a und b; Hofmann-Wellenhof et al.,1998; Tronnier et al., 2000).

Ein Teil der untersuchten Pigmentmale wurde nach UV-Bestrahlung größer und dunkler, wobei Größenzunahme und stärkere Färbung nicht miteinander korreliert waren . Die Begrenzung war unschärfer und es kam stets zu einem Erythem der umliegenden Haut. Auch war das Pigmentnetz undeutlicher zu erkennen.

Lichtmikroskopisch sieht man ebenfalls Veränderungen nach UV-Bestrahlung. Neben einer erhöhten mitotischen Aktivität ist eine Steigerung der Melaninsynthese in den einzelnen Melanozyten autoradiographisch nachweisbar (Pullmann et al., 1981).Auch in lichtgeschützter Haut kommt es zur Melanozytenproliferation, wobei die Melanozyten aufgrund der gesteigerten Proteinsynthese größere Kerne haben (Koh et al., 1990).

Experimentell können die UV-induzierten Veränderungen in melanozytären Nävi im Halbseitenversuch untersucht werden.

Hiebei wird bei der Bestrahlung eine Hälfte des Nävus mit Folie abgeklebt und die nichtbestrahlte Hälfte mit der bestrahlten Hälfte nach Exzision verglichen.

Auffällig ist, daß in der bestrahlten Hälfte mehr Melanozyten in den suprabasalen Schichten der Epidermis zu sehen waren.

Üblicherweise sind bei melanozytären Nävi nur vereinzelt Melanozyten in den oberen Hautschichten zu sehen (Tronnier und Wolff, 1995b).

Auch immunhistochemisch sind im Halbseitenversuch nach der Einwirkung von UV-Licht Unterschiede zwischen UV-Licht exponierter und lichtgeschützter

Hälfte der zu untersuchenden Nävi gefunden worden (Tronnier et al., 1997 a und 2000). Als Markerproteine dienten HMB-45 (Aktivierung der Melanozyten), Ki 67 (Zellproliferation) und proliferating cell nuclear antigen PCNA (DNA Reparatur und Replikation).

Es zeigte sich eine verstärkte Expression der genannten Proteine als Hinweis auf eine Aktivierung der Zellen durch die Bestrahlung.

Nach Beendigung der Lichtexposition sind diese Veränderungen reversibel.

Auch mit dem Auflichtmikroskop sind die strukturellen Veränderungen nach UV-Exposition erkennbar.

Es kommt zu einer Verstärkung der Pigmentierung, der Grad der Unregelmäßigkeit nimmt zu, und die Maschen des Pigmentnetzwerkes werden weiter (Hofmann-Wellenhof et al, 1997). Man sieht mehr braune Globuli und eventuell sogar black dots und Entzündungszellen (Stanganelli et al.,1996)

Die genannten Veränderungen können bei der histologischen Begutachtung die Abgrenzung von einem (in situ) Melanom erschweren. Daher sollte bei geplanter Exzision eines Pigmentmales ein Abstand von etwa vier Wochen zur letzten UV-Exposition eingehalten werden.

## **1.4 Lichttherapie**

Sowohl kurzwelliges UVB-Licht (Wellenlänge 280 bis 320 Nanometer) als auch langwelliges UVA-Licht (Wellenlänge 320 bis 380 Nanometer) werden zur Behandlung verschiedener Dermatosen eingesetzt (Krutmann und Hönigsmann, 1997).

Das kurzwellige UVB-Licht wird in der Epidermis absorbiert, während das UVA-Licht die Haut bis zur Dermis durchdringt.

Beide Wellenlängen wirken über Mediatoren wie zum Beispiel Zytokine immunsuppressiv und antiinflammatorisch und haben eine Zunahme der Hautpigmentierung durch Umlagerung des Pigmentes und Stimulation der Melanogenese zur Folge.

UVA führt zu weniger Strangbrüchen der DNA als UVB, aber beide haben eine mutagene und karzinogene Potenz (Kohen 1995, Zanolli 2003).

Der Organismus reagiert auf diese Schädigung der Erbsubstanz bei bestehenden entzündlichen Dermatosen mit komplexen Reparaturmechanismen, an denen verschiedene Enzyme beteiligt sind.

Vor Beginn einer Phototherapie müssen Risiken wie erhöhte Lichtempfindlichkeit bei sehr hellhäutigen Menschen oder durch Medikamente (Thiazide, Antidepressiva, Tetrazykline) erfragt werden.

Auch sollte bei Patienten mit malignen Melanomen in der Eigen-oder Familienanamnese oder Patienten mit UV-induzierbaren Erkrankungen wie einem Lupus erythematoses auf eine UV-Bestrahlung verzichtet werden (Krutmann, 1991).

Die minimale Erythemdosis (UV-Dosis, bei der 24 Stunden nach Bestrahlung eine scharf umschriebene Rötung zu sehen ist) wird für UVA und UVB durch Bestrahlung kleiner Testfelder mit aufsteigender Dosis bestimmt und die später applizierte UV-Dosis daran angepaßt. Die restliche Haut wird bei dieser Untersuchung („Lichttreppe“) abgedeckt.

Die UV-Therapie wird 3 bis 5 Mal in der Woche durchgeführt und die Dosis nach Verträglichkeit und therapeutischem Effekt gesteigert.

Im Schnitt sind 20 bis 25 Sitzungen notwendig.

Es ist auch möglich, den Effekt der UV-Einwirkung zu verstärken, indem man die Patienten vor der Bestrahlung in einer Psoralenlösung baden läßt (Bade-Phototherapie).

Psoralene verstärken die Lichtempfindlichkeit der Haut können aber auch zu Hauttrockenheit mit Juckreiz oder phototoxischen Reaktionen führen (Krutmann, 1991)

Hauptindikationen der Phototherapie sind die Psoriasis vulgaris und das atopische Ekzem.

## 1.5 Fragestellung

Welchen Effekt hat eine definierte UVB-Dosis von 1 J/cm<sup>2</sup> auf ausgewählte Pigmentmale gesunder Probanden ? Eine Gesamtdosis in dieser Größenordnung wird bei Urlaubsreisen in sonnenreichere Länder oder auch bei der UVB-Therapie bestimmter Hauterkrankungen erreicht.

Außerdem interessierte uns, ob sich der Gesamtpunktwert nach der ABCD-Regel durch UV-Einwirkung ändert.

## 2. Probanden und Methoden

Bei zwölf hautgesunden Probanden ( drei Männer und neun Frauen zwischen 23 und 45 mit einem Durchschnittsalter von 28,75 Jahren) wurden jeweils zwei Nävi zur Beobachtung mittels Auflichtmikroskopie- und kamera ausgewählt. Diese sollten an wenig lichtexponierten Stellen liegen, um nicht durch Sonneneinwirkung zusätzlicher UV-Strahlung ausgesetzt zu sein, und, damit die standardisierte photographische Dokumentation möglich war , flach und wenig atemverschieblich sein. Vierzehn der in die Auswertung übernommenen zwanzig Nävi befanden sich am Stamm, während die restlichen sechs an den Extremitäten lokalisiert waren.

Die Teilnahme an der Untersuchung war mit deutlichem zeitlichen Aufwand für die Probanden verbunden, die zum Teil täglich erschienen sind.

Nach ausführlicher Aufklärung erfolgte ein schriftliches Einverständnis.

Die Untersuchung wurde im Herbst/ Winter durchgeführt

Ausschlußkriterien für die Teilnahme waren :

- 1.Einnahme photosensibilisierender Medikamente (Tetrazykline, Antidepressiva)
- 2.Bösartige Hauttumoren in der Eigen-oder Familienanamnese
- 3.Benutzung des Solariums oder Badeurlaub in den letzten acht Wochen

Zunächst wurden der Hauttyp nach Fitzpatrick und die individuelle Lichtempfindlichkeit bestimmt.

Der Hauttyp nach Fitzpatrick kann durch die Anamnese ermittelt werden:

Typ 1: bräunt nicht, bekommt immer einen starken Sonnenbrand

Typ 2: wird kaum braun, bekommt immer einen Sonnenbrand

Typ 3: bräunt gut, bekommt selten einen Sonnenbrand

Typ 4: wird sehr schnell braun, hat sehr selten einen Sonnenbrand

Die Lichttreppe zur Bestimmung der individuellen minimalen Erythemdosis wurde in derselben Kabine (Waldmann 7001 K UVA UVB, Villingen-Schwenningen) durchgeführt wie anschließend die UVB-Bestrahlung. Hierzu wurde ein Oberarm mit einer Manschette aus schwarzer Folie abgedeckt, in die sechs Quadrate als Testfelder geschnitten waren. Auch die restliche Haut wurde abgedeckt und die Augen durch UV-Schutzbrillen geschützt. Dann wurden jeweils fünf der Testfelder mit derselben Folie zugeklebt und ein Feld bestrahlt. Die sechs Testdosen richteten sich nach den anamnestischen Angaben zur Lichtempfindlichkeit und betragen meist 0,04 bis 0,09 J/cm<sup>2</sup>. Die Testdosis wurde um 0,01 J/cm<sup>2</sup> pro Feld gesteigert.

Nach 24 Stunden kamen die Probanden zur Ablesung der „Lichttreppe“.

Die durchschnittliche mittlere Erythemdosis betrug 0,07 J/cm<sup>2</sup> (0,06 bis 0,09 J/cm<sup>2</sup>).

Alle Teilnehmer gehörten zum Hauttyp 3 nach Fitzpatrick und keiner erinnerte eine blasenbildende Dermatitis solaris.

Bei der Voruntersuchung haben wir außerdem die Gesamtzahl der Nävi am Körper der Probanden gezählt. Im Mittel hatten die Probanden 82 (30 bis 121) Nävi.

Danach erfolgte die erste auflichtmikroskopische Untersuchung und Photodokumentation. Hierbei wurde eine mit dem Auflichtmikroskop verbundene Kleinbildkamera ( Olympus OM 2 , Hamburg) benutzt , die mit

Weitwinkelobjektiv, Blitz und Balgengerät ausgestattet war, um das Einstellen einer fünffachen Vergrößerung zu ermöglichen. Als Filmmaterial dienten Kodak Ektachrom 100 HC Diafilme. Um eine möglichst gleichbleibende Qualität bei der Filmentwicklung sicher zu stellen, wurden alle Filme im selben Photolabor entwickelt.

Angepaßt an die individuelle Lichtempfindlichkeit fand dann mehrmals wöchentlich die Ganzkörper-UVB-Bestrahlung mit ansteigender Dosis bis zu einer Gesamtdosis von 1 J/cm<sup>2</sup> statt.

Während dieser Zeit durften die Probanden weder das Solarium besuchen, noch sich verstärkt natürlicher Sonnenbestrahlung aussetzen.

Drei Tage nach der letzten UV-Bestrahlung wurden die Nävi ein zweites Mal auflichtmikroskopisch untersucht und photographiert.

Auch wurde nochmals die Gesamtzahl der Nävi am Körper gezählt.

Die Auswertung der Dias erfolgte in Anlehnung an die Untersuchung von Nachbar et al.(1994) nach der ABCD-Regel der Dermatoskopie.

Das ebenfalls gängige Kriterium E (enlargement oder evolution, Thomas et al. 1998) für die Veränderung eines Pigmentmales tritt häufiger bei Melanomen auf als bei Nävi (Kittler et al., 1999). Es wurde in unserer Untersuchung nicht mitgewertet.

### **Asymmetrie**

Der Asymmetrie Score wurde ermittelt, indem zwei senkrechte Achsen durch das Pigmentmal gelegt wurden.

Diese Achsen sind so gewählt, daß durch Drehen des auf das Dia gelegten Fadenkreuzes der niedrigstmögliche Asymmetriegrad in Bezug auf Farbe, Form und Strukturelemente erreicht werden kann.

Mögliche Punktwerte sind 0 (Symmetrie in beiden Achsen), 1 (Asymmetrie in einer Achse) und 2 (Asymmetrie in beiden Achsen).



Dieser Punktwert wird mit dem Bewertungsfaktor 1,3 multipliziert.

Melanome sind meistens in zwei Achsen unsymmetrisch, während der Großteil der Nävi nur in einer Achse asymmetrisch ist.(Stolz et al., 1993).

### **Begrenzung:**

Es werden die Pigmentmale in acht Segmente unterteilt. Für jedes Segment, in dem es zu abruptem Abbruch des Pigmentmusters kommt wird ein Punkt gegeben.

In diese Rechnung geht dann noch der Wertungsfaktor 0,1 ein.

Bei Nävi treten nur bei 10% Begrenzungswerte über 4 Punkte auf.Im Gegensatz dazu kommen bei Melanomen regelmäßig Begrenzungswerte zwischen 3 und 8 Punkte vor.

### **Colour (Farbe):**

Dies bezeichnet die Anzahl der vorkommenden Farben.

Mögliche Farben sind hellbraun, dunkelbraun,weiß,rot,schwarz und blaugrau.

Bewertungsfaktor ist hier 0,5.

Nävi haben häufig zwei oder drei Farben und bei Melanomen finden sich meistens drei verschiedene Farben.

### **Differentialstruktur:**

Für jede auftretende Differentialstruktur gibt es einen Punkt.

Denkbare Differentialstrukturen sind Netzmuster, Globuli, black dots, radiäre Streifen und homogene Bezirke, in denen keine der anderen Strukturen vorkommen.

Diese Punktzahl wird mit 0,5 multipliziert.

Im Allgemeinen weisen Nävi drei oder weniger dieser Strukturelemente auf, wohingegen bei Melanomen oft drei bis vier Differentialstrukturen zu sehen sind.

Für den Gesamtscore ergeben sich also mögliche Werte zwischen 1 und 8,9.

Im Allgemeinen wird ein ABCD-Score über 4,75 als „verdächtig“ angesehen und die Exzision des Pigmentmales empfohlen.

Die Dias wurden zunächst einzeln projiziert und ausgewertet. Erst im zweiten Schritt erfolgte die vergleichende Betrachtung.

Für das Kriterium Asymmetrie wurden die Dias auf eine Durchleuchtungsplatte gelegt, damit das Fadenkreuz in allen Richtungen gedreht werden konnte. Eine Projektion des Fadenkreuzes auf das ebenfalls projizierte Dia des Nävus war nicht möglich.

## **2.1 Statistische Methoden**

Da bei dieser Untersuchung intraindividuelle Veränderungen interessierten und nicht Gruppen miteinander verglichen wurden und die Probandenzahl klein ist, ist die Zahl sinnvoller statistischer Methoden begrenzt.

Die Auswertungskriterien wurden von Nachbar et al. (1994) übernommen

Die Wichtigkeit von eindeutigen Kriterien hatten Meyer et al. (1996) gezeigt, in deren Untersuchung die Interobserver Übereinstimmung nach der Festlegung spezieller Bewertungsparameter größer wurde.

Die Reproduzierbarkeit der Bewertungskriterien wurde durch 3 Untersucher geprüft (B. Knörer, J. Kreusch und M. Tronnier)

Bei den Kriterien Asymmetrie, Begrenzung und Differentialstrukturen bestanden in unserem Falle keine Differenzen.

Das Kriterium C (Farbe) wurde jedoch von verschiedenen Auswertern etwas unterschiedlich bewertet.

Ein Vergleich der Ergebnisse von Tronnier und Knörer ergab eine Übereinstimmung der Farbanzahl in 16 von 20 Fällen. In diesen Fällen traten nach der Bestrahlung keinen neuen Farben auf.

In den vier unterschiedlich bewerteten Fällen ging es um Schattierungen der Farbe braun. In zwei Fällen davon führte die unterschiedliche Bewertung dann zur Änderung des ABCD-Scores.

Die statistische Auswertung bezüglich des Kriteriums Farbe ergab einen Kontingenzkoeffizienten von 0,707 und die Untersuchung ist mit einem p-Wert von 0,0001 signifikant.

### **3. Ergebnisse:**

Alle Teilnehmer haben die UV-Bestrahlung gut vertragen.

In einzelnen Fällen kam es zu einer leichten Erythembildung, wobei aber nie die Unterbrechung der Lichtexposition notwendig wurde. Beschwerden wie Schmerzen, Spannungsgefühl oder gar Blasenbildung traten nicht auf.

Die von uns vorgegebene Zieldosis von  $1\text{J}/\text{cm}^2$  wurde im Mittel nach 17 Sitzungen erreicht (14-20 Sitzungen). Auch die Phototherapie bei z.B. Psoriasis wird mit ähnlicher Bestrahlungsanzahl und Gesamtdosis durchgeführt. Die verabreichten Einzeldosen zwischen  $0,03\text{ J}/\text{cm}^2$  und  $0,09\text{ J}/\text{cm}^2$  gleichen ebenfalls den bei der UV-Therapie applizierten Einzeldosen.

Alle Probanden erzielten eine mäßige bis gute Bräunung, die anamnestisch etwa der Pigmentierung entsprach, die sonst im Sommer erreicht wurde.

Ein blinder Vergleich der vor bzw. nach Bestrahlung aufgenommenen Dias war wie in anderen Untersuchungen (Stanganelli et al., 1996) wegen der eindeutig dunkleren Farbe der umgebenden Haut nach der Behandlung nicht möglich.

Bei 18 der 20 in die Auswertung übernommenen Nävi traten sichtbare Veränderungen auf.

Am häufigsten kam es zu einer Verstärkung der Pigmentierung (13 von 20 Nävi).

Allerdings führte diese Zunahme an Pigment nur in zwei Fällen zu einer Änderung des Intensitätsfaktors im Bewertungsbogen, bei den anderen elf Nävi blieb er trotz des deutlich sichtbaren Unterschiedes gleich.

Der ABCD-Score wurde dadurch ebenfalls nicht verändert, da hier ja nur die Anzahl der Farben eingeht.

Von den fünfzehn Pigmentmalen, die ein Netzmuster aufwiesen, traten in keinem Fall unregelmäßige Maschen auf. Allerdings war das Netzmuster bei fünf Nävi nach der Bestrahlung undeutlicher zu erkennen.

In acht Fällen nahm der eher rötlich-braune Farbton einen gelbbraunen Ton an.

Zehn der Pigmentmale hatten Globuli als einzige Differentialstruktur oder neben dem Netzmuster.

In zwei dieser Nävi traten neue Globuli auf, während in drei Nävi die Größe der Globuli zunahm.

Die Pigmentierung der Globuli war nur in einem Fall nach der Bestrahlung dunkler.

Der Grad der Asymmetrie änderte sich in keinem der untersuchten Nävi und führte daher auch nicht zur Änderung des ABCD-Scores.

Auch zeigten sich in keinem Fall abrupte Abbrüche des Pigmentmusters (Kriterium B).

Am schwierigsten gestaltete sich die Bewertung des Kriteriums C. Hier lagen die meisten Differenzen zwischen den Auswertern.

Die Differentialstrukturen waren nach UV-Exposition in zehn Fällen undeutlicher zu erkennen, während sie in zwei Fällen an der selben Probandin schärfer hervortraten..

Jedoch kamen nie neue Differentialstrukturen hinzu, so daß auch dieses Kriterium ebenfalls nicht zu einer Änderung des ABCD-Scores führte.

Die ABCD-Scores lagen zwischen 2,3 und 3,8, was niedrigen Werten entspricht.

In vier Fällen änderten sich die ABCD-Scores, wobei sich zwei dieser Nävi am selben Probanden befanden.

Diese Score-Änderung war in allen Fällen durch das Neuauftreten einer Farbe begründet, so daß sich der Score jeweils nur um 0,5 Punkte erhöhte.

Bei der ersten Probandin kam bei einem Nävus am Oberschenkel ein zweiter Braunton hinzu (siehe Abb.1)

Auch der Nävus am Rücken der zweiten Probandin wies im zweiten Bild eine neue Braunschattierung auf (siehe Abb. 2).Außerdem sind fraglich Kratzexkoriationen zu erkennen.

Bei zwei Nävi am Rücken eines Probanden kam es zur Pigmentausschleusung ins Stratum corneum, was jeweils als Neuauftreten der Farbe schwarz gewertet wurde (siehe Abb. 3a und b).

Bei zwei Probanden wurden nach Abschluß der Behandlung Nävi exzidiert, ohne daß Hinweise für Malignität vorlagen.

Im ersten Fall handelte es sich um einen Nävus am rechten Oberarm einer 27jährigen Probandin (siehe Abb. 4), der 2x3 mm maß, und unregelmäßige Randkonturen bei inhomogener Pigmentierung aufwies. Auflichtmikroskopisch lagen weder vor noch nach der UV-Exposition Malignitätskriterien vor und der ABCD-Score blieb gleich bei 3,3.

Die Exzision erfolgte fünf Tage nach der letzten Bestrahlung.

Histologisch wurde das Pigmentmal als kongenitaler melanozytärer Nävus vom Compoundtyp mit Zeichen einer UV-Aktivierung eingeordnet.

Der zweite Nävus, der entfernt wurde, befand sich auf der linken Schulter eines 25jährigen Mannes (Abb. 5).Es zeigte sich eine inhomogene Pigmentierung bei einem Durchmesser von 4x3 mm.Auflichtmikroskopisch war die unregelmäßige

Färbung und ein Nebeneinander von Globuli und Pigmentnetz ohne eindeutige Malignitätskriterien schon bei der ersten Untersuchung zu sehen.

Auch hier kam es zu keiner Veränderung des ABCD-Scores durch die Bestrahlung.

Histologisch zeigte sich ein dysplastischer melanozytärer Nävus vom Compoundtyp.

#### **4. Diskussion**

Kurzweiliges ultraviolettes Licht ist in der Lage, maligne Hauttumoren zu induzieren.

Epidemiologische Hinweise hierfür gibt ein Vergleich zwischen Melanompatienten und Probanden aus England und Australien. Die natürliche UV-Einwirkung in diesen Regionen ist sehr unterschiedlich, die genetische Ausstattung der Menschen und Verteilung von körperlichen Merkmalen wie Haarfarbe und Hauttyp aufgrund der stattgehabten Migration gut vergleichbar.

In Australien hatten Probanden und Patienten mehr melanozytäre Nävi als die Vergleichsgruppen in England. Auch war der Anteil dysplastischer Nävi bei der australischen Gruppe höher und Melanome traten häufiger auf.

Die Mortalität und Inzidenz des malignen Melanomes nehmen bei Menschen gleicher Lichtempfindlichkeit mit der Nähe zum Äquator zu (Bataille et al., 1998; Fears et al., 1976).

Den melanozytären Nävi als mögliche Vorläuferläsionen gilt das Interesse der Dermatologen auch im Hinblick auf die Früherkennung von Melanomen.

Die Anzahl der Nävi am Körper stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung eines malignen Melanomes dar. Das relative Risiko beträgt 3,7 bei 50 bis 100 Nävi und steigt bei über 100 Nävi auf 7,6 an (Garbe et al., 1994).

Personen, die den helleren Hauttypen angehören, haben im Durchschnitt mehr Nävi als Menschen, die zu den dunkleren Hauttypen zählen. Auch Menschen, die einen schweren Sonnenbrand mit Blasenbildung hatten weisen mehr Muttermale auf als die Vergleichsgruppe (Stanganelli et al., 1996).

Melanompatienten haben häufig einen hellen Hauttyp und/oder hatten in der Jugend einmal oder mehrfach eine schwere Dermatitis solaris (Garbe et al. 1994, Holly et al. 1987).

Die histologische Begutachtung melanozytärer Pigmentmale ist nach erythemwirksamer UV-Einwirkung erschwert, da es hier zu Veränderungen kommt, die an ein Melanoma in situ denken lassen. Daher sollte die Exzision eines Pigmentmales vor einer absehbaren Lichtexposition, z.B. im Urlaub, oder frühestens mehrere Wochen danach erfolgen.

Auch auflichtmikroskopisch zeigen sich die Folgen der UV-Einwirkung.

In Nävi, die im Sommer exzidiert wurden, sieht man ein stärker pigmentiertes Netzmuster mit breiteren Maschen. Es finden sich peripher black dots, die ungleichmäßig verteilt und unterschiedlich groß sind. Zeichen für Regression wie Depigmentierung sind ebenfalls vorhanden, allerdings traten keine Pseudopodien oder graublauen Areale als Malignitätskriterien auf (Stanganelli et al., 1996).

Nach suberythemaler Ganzkörper UVB-Bestrahlung von Nävi, von denen ein Teil mit UV-Schutz Folie bedeckt war, war das Pigmentnetz bei den ungeschützten Nävi ebenfalls unregelmäßiger und dunkler (Hofmann-Wellenhof et al., 1997 und 1998). Insbesondere bei Nävi, die vor der UV-Anwendung bereits ein prominentes Netzmuster aufwiesen, zeigten sich die Abweichungen deutlich.

Außerdem wurden neu entstandene Globuli und eine stärkere Pigmentierung bereits vorhandener Globuli beobachtet. Bei den lichtgeschützten Nävi waren kaum Veränderungen zu sehen, wohingegen die Unterschiede bei den lichtexponierten Pigmentmalen eindeutig waren.

Die Veränderungen nach UV-Exposition sind reversibel und halten für etwa vier Wochen an (Hofmann-Wellenhof et al., 1997 und 1998).

Interessant ist, daß es auch bei nur der natürlichen UV-Einwirkung ausgesetzten Nävi zu auflichtmikroskopischen Veränderungen kommt (Kittler et al. 2000).

68,3% der beobachteten Nävi waren im Beobachtungszeitraum, der zwischen 5 und 30 Monaten lag, gleich geblieben.

27,7% zeigten Veränderungen wie z.B. Zunahme der Pigmentierung oder ein Neuauftreten bzw. Verschwinden von braunen Globuli bzw. black dots.

Bei 4 % der Nävi traten auflichtmikroskopische Veränderungen auf, die melanomverdächtig waren (Regression, Pseudopodien).

Von den pigmentierten Hauttumoren, bei denen im Verlauf Veränderungen des auflichtmikroskopischen Bildes auftraten, konnte bei 11,8% nach Exzision histologisch die Diagnose eines malignen Melanomes gestellt werden.

In früheren Untersuchungen waren nach UV-Einwirkung eine stärkere Pigmentierung der Nävi und der umgebenden Haut und in einigen Fällen eine Größenzunahme zu erkennen. Hierbei bestand aber kein direkter Zusammenhang zwischen Größenzunahme und Änderung des Pigmentierungsgrades. Auch war die Randbegrenzung bei einem Teil der Pigmentmale undeutlicher geworden (Pullmann et al., 1981).

Lichtmikroskopisch kann man eine Zunahme der Melanozytenzahl in exponierter und zum Teil auch in lichtgeschützter gesunder Haut beobachten. Dies könnte durch Anregung "ruhender" Melanozyten oder durch Proliferation der vorhandenen Melanozyten geschehen. Es ist auch möglich, daß eine im Blut zirkulierende Faktor diese Reaktionen auch an den nicht lichtexponierten Stellen vermittelt (Tronnier und Wolff, 1995b, Stierner et al. 1989).

Es finden sich in den Nävi auch suprabasal gelegene und einzeln stehende Melanozyten, was sonst häufiger bei Melanomen beobachtet wird. Somit können diese Veränderungen histologisch an ein Melanoma in situ denken lassen. Es wurden aber keine signifikanten Zelltypen gefunden.

Außerdem sind die Melanozyten in der Epidermis größer und stärker verzweigt. Bei Keratinozyten kommt es ebenfalls durch UV-Exposition zur vermehrten Zellproliferation und es sind histologisch verstärkt Mitosen zu sehen. Das sichtbare Entzündungsinfiltrat neben der Parakeratose deutet bei einer histologischen Untersuchung auf eine Aktivierung dieser Zellen durch UV-Licht hin.



Die Veränderungen in Anzahl und Lage der Melanonozyten sind dosisabhängig und besonders eindrucksvoll nach Bestrahlung mit der vierfachen MED während fraktionierte UV-Anwendung kaum zu Änderungen des histologischen Bildes führt (Tronnier et al. 1997a, Pullmann et al., 1981).

Immunhistochemisch ist HMB-45 ein Marker der Melanozytenaktivierung. Das Antigen ist in den Melanosomen in frühen Entwicklungsstadien nachweisbar. Solche Melanosomen sind zum Beispiel in den Melanozyten der unteren epidermalen Schichten von Nävi vorhanden.

Die dermalen Melanozyten und Keratinozyten in normaler Haut und in Nävi färben sich normalerweise nicht an, da sich die in ihnen liegenden Melanosomen in einem reifen Entwicklungsstadium befinden.

Eine Anfärbung dermalen Zellen mit HMB-45 kann ein Hinweis auf Malignität eines Pigmentnaevus sein.

Neunzig Prozent der malignen Melanome sind positiv für HMB 45.

Nach experimenteller UV-Exposition zeigen die Melanozyten in melanozytären Nävi eine verstärkte Expression von HMB-45. Diese Veränderung steht wohl in Zusammenhang mit der bereits beschriebenen durch UV-Licht induzierten Aktivierung der Melanozyten (Lommel et al., 1996 und Tronnier et al., 1997c).

Meine Ergebnisse bestätigen die in vorherigen Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse.

Da die Probandenzahl gering war und alle Teilnehmer demselben Hauttyp angehörten, war jedoch der Vergleich von Untergruppen, z.B. zwischen Männern und Frauen oder nach Hauttypen nicht möglich.

Auflichtmikroskopisch konnte ich nach Bestrahlung mit einer definierten UVB-Gesamtdosis deutliche Veränderungen in den Nävi beobachten.

Am auffälligsten war die stärkere Pigmentierung der Nävi und der umgebenden Haut.

Die Differentialstrukturen wie z.B. das Pigmentnetz waren undeutlicher zu erkennen. Allerdings waren die Maschen des Pigmentnetzwerkes in keinem Fall unregelmäßiger oder weiter geworden.

Es traten zweimal neue Globuli auf und in einem Fall waren sie ebenfalls stärker pigmentiert. Drei Nävi zeigten eine Größenzunahme.

In Übereinstimmung mit vorangehenden Untersuchungen sahen wir weder peripher gelegene black dots noch Pseudopodien noch Anzeichen der Regression.

Das bedeutet, daß eindeutige Malignitätskriterien fehlten.

Keine Arbeitsgruppe vor uns hatte untersucht, ob eine UV-  
Bestrahlung den ABCD-Score beeinflusst.

In nur vier Fällen änderte sich nach der UVB-Bestrahlung der ABCD-Score, wobei der Grund immer das Auftreten einer neuen Farbe war.

Bei keinem der anderen Kriterien traten Veränderungen auf, die für den ABCD-Score relevant waren.

Generell hatten die Nävi relativ niedrige Scores zwischen 2,3 und 3,8.

Das bedeutet, daß wenn man davon ausgeht, daß Nävi ab einem Gesamtpunktwert von 4,75 vorsichtshalber exzidiert werden sollten, ist durch die Bestrahlung keine Indikation zur Operation neu entstanden.

In zwei Fällen wurde den Teilnehmern auch bei Scores von 2,3 bzw. 3,8 zur Exzision eines Pigmentmales geraten, da das auflichtmikroskopische Erscheinungsbild uneindeutig war.

Der Nävus mit dem Score von 3,8 zeigte histopathologisch Zeichen der Dysplasie.

Die Indikation zur Entfernung eines Pigmentmales wird in der täglichen Routine nicht nach dem absoluten ABCD-Score gestellt. Auch Nävi mit Punktwerten unter 4,75 werden bei entsprechender Auffälligkeit in Klinik oder Anamnese exzidiert.

Computerprogramme zur Auflichtmikroskopie mit automatischer Bestimmung des ABCD-Scores und Photodokumentation sind ein gutes Hilfsmittel, die Ergebnisse sollten aber kritisch beurteilt werden. Ihre Bedeutung liegt vor allem in der Möglichkeit, viel Bildmaterial platzsparend zu speichern und zu vergleichen.

Die Auflichtmikroskopie ist eine sinnvolle Untersuchungsmethode für pigmentierte Hautveränderungen, die die diagnostische Treffsicherheit erhöht und die Früherkennung des malignen Melanomes erleichtert.

Eine UVB-Bestrahlung kann zu einer Veränderung des auflichtmikroskopischen Bildes führen. Vor allem auch bei der histologischen Befundung sind diese Veränderungen sichtbar. Um eine Fehleinschätzung zu vermeiden, sollte dem Untersucher die stattgehabte UV-Exposition bekannt sein.

Auffällige Nävi sollten möglichst bald und nicht in direktem Anschluß an eine UV-Therapie/ Bade-UVTherapie oder einen Aufenthalt in sonnigen Gegenden exzidiert werden.

Umstritten ist die Frage, ob es sich bei den beschriebenen Veränderungen in melanozytären Nävi nach UV-Exposition um ein reversibles Geschehen handelt oder ob nicht doch langfristig mit einer Tumorinduktion zu rechnen ist.

Für eine Tumorinduktion spricht, daß viele Melanompatienten einer starken UV-Einwirkung ausgesetzt waren. Insbesondere scheinen „Lichtduschen“ mit kurzfristiger starker Sonnenbestrahlung (z.B. im Urlaub) gefährlich zu sein. Menschen, die im Freien arbeiten, haben nämlich ein geringeres Melanomrisiko als Büroangestellte.

Auch spricht die weltweit steigende Melanominzidenz für eine karzinogene Potenz der UV-Strahlung.

Andererseits ist die UV-Bestrahlung für einige Hauterkrankungen eine sehr effektive und verträgliche Therapie, durch die zum Beispiel auch die topische oder orale Gabe von Steroiden vermieden werden kann.

Bei sorgfältiger Auswahl der Patienten im Hinblick auf deren persönliches Melanomrisiko ist eine dermatologische Phototherapie bei entsprechender Indikation weiterhin sinnvoll.

## **5. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkung von UVB-Strahlung auf das auflichtmikroskopische Erscheinungsbild melanozytärer Nävi geprüft.

Die Auflichtmikroskopie ist eine effektive und nichtinvasive Methode zur Begutachtung pigmentierter Hautveränderungen. Sie verbessert insbesondere die Diagnosegenauigkeit bei der Unterscheidung zwischen einem melanozytären Nävus und einem malignen Melanom.

Bei zwölf Probanden wurden jeweils zwei Nävi zur auflichtmikroskopischen Untersuchung und Photodokumentation mit der angeschlossenen Kamera ausgewählt. Anschließend erfolgte die Bestrahlung mit UVB-Licht. Die Probanden erschienen mehrmals wöchentlich bis zum Erreichen der vorgegebenen Gesamtdosis von  $1 \text{ J/cm}^2$ , die mit einer bei einer Phototherapie verabreichten Gesamtdosis vergleichbar ist. Anschließend wurden die Nävi nochmals untersucht und photographiert. Die Auswertung erfolgte nach der ABCD-Regel der Dermatoskopie.

Die auffälligste Veränderung nach Bestrahlung war eine Zunahme der Pigmentierung, die in 18 von 20 Nävi zu sehen war. Die einzelnen Unterstrukturen waren undeutlicher zu erkennen.

Der Gesamtpunktwert nach der ABCD-Regel änderte sich nur in vier Fällen. In keinem der Nävi traten melanomspezifische oder melanomverdächtige Feinstrukturen auf.

Aufgrund UV-induzierter Veränderungen im auflichtmikroskopischen und histologischen Erscheinungsbild ist der Zeitpunkt für eine eventuelle Exzision in ausreichendem Abstand zur Lichtexposition zu wählen, damit die Diagnose nicht unnötig erschwert wird.

## **6. Literaturverzeichnis**

Augustson A, Stierner U, Rosdahl I, Suurkula M:  
Common and Dysplastic Nevi as Risk factors for Cutaneous Malignant Melanoma in a Swedish Population.  
Acta DermVeneorol 71, 518-524 (1991)

Bahmer FA, Fritsch P, Kreuzsch J, Pehamberger H, Rohrer C, Schindera I, Smolle J, Soyer HP, Stolz W:  
Diagnostische Kriterien der Auflichtmikroskopie. Hautarzt 41, 513-514 (1990)

Bataille V, Grulich A, Sasieni P, Swerdlow A, Newton Bishop J, Mc Carthy W, Hersey P, Cuzick J:  
The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure : a joint case-control study of melanoma in the UK and Australia.  
Br J Cancer 77 (3), 505-510 (1998)

Bono A, Tomatis S, Bartoli C, Tragni G, Radaelli G, Maurichi A, Marchesini R:  
The ABCD System of Melanoma Detection. A Spectrophotometric Analysis of the Asymmetry, Border, Color and Dimension. Cancer 85, 72-77 (1999)

Bono A, Bartoli C, Baldi M:  
Clinical and dermatoscopic diagnosis of small pigmented skin lesions.  
Eur J Dermatol 12, 573-576 (2002)

Braun-Falco O, Stolz W, Bilek P, Merkle T, Landthaler M:  
Das Dermatoskop. Hautarzt 41, 131-136 (1990)

Braun RP, Lemonnier E, Guillod J, Skarla A, Salomon D, Saurat JH:  
Two types of pattern modification detected on the follow-up of benign melanocytic skin lesions by digitized epiluminiscence microscopy.  
Mel Res 8, 431-437 (1998)

Carli P, Massi D, Santucci M, Biggeri A, Giannotti B:

Cutaneous melanoma histologically associated with a nevus and melanoma de novo have a different profile of risk: Results from a case control study.

J Am Acad Dermatol 40, 549-557 (1999)

Crijns MB, Klaver C, de Boer A, van Hees C, Vermeer bJ, Vandenbroucke J, Bergmann W:

Ultraviolet exposure and the development of banal and atypical naevi-

A cross-sectional study on Curacao and the Netherlands

Mel Res 7, 407-416 (1997)

de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM:

Changing Epidemiology of Malignant Melanoma in Europe 1953- 1997:

Rising trends in Incidence and Mortality but recent Stabilizations in Western Europe and Decreases in Scandinavia. Int J Cancer 107,119-126 (2003 a)

de Vries E, Schouten LJ, Visseer O, Eggermont AM, Coebergh JW:

Rising trends in the incidence and mortality from cutaneous melanoma in the Netherlands: a Northwest to Southeast gradient?

European Journal of Cancer 39, 1439-14446 (2003 b)

Fears T, Scotto J, Schneidermann MA:

Skin cancer, Melanoma, and Sunlight. AJP 66, 461-464 (1976)

Fritsch PO:

Dermatologie und Venerologie Lehrbuch und Atlas.

1.Auflage,574-598, Springer, Berlin Heidelberg, New York, 1998

Garbe C, Büttner P, Weiß J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, Tilgen W, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE:  
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. *J Invest Dermatol* 102, 695-699 (1994)

Garbe C: Epidemiologie des malignen Melanoms.  
In: Waclawiczek HW, Gebhart W, Manfreda D, Schlag P:  
Das maligne Melanom-Derzeitiger Stand in Diagnose und Therapie  
1.Auflage, 1, Springer, Berlin, 1991

Garbe C:  
Zunehmende Häufigkeit des malignen Melanoms:  
*Hautarzt* 51, 518 (2000)

Hofmann-Wellenhof R, Wolf P, Smolle J, Reimann-Weber A, Soyer H P, Kerl H:  
Influence of UVB therapy on dermoscopic features of acquired melanocytic nevi.  
*J Am Acad Dermatol* 37, 559-563 (1997)

Hofmann-Wellenhof R, Soyer H P, Wolf I, Smolle J, Reischle S, Rieger E, Kenet R O,  
Wolf P, Kerl. H:  
Ultraviolet Radiation of Melanocytic Nevi. *Arch Dermatol* 134, 845-850 (1998)

Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH:  
Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma.  
*J Am Acad Dermatol* 17, 459-468 (1987)

Jemal A, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA:  
Recent Trends in Cutaneous Melanoma Incidence Among Whites in the United States.  
*J Natl Canc Inst* 93 (9) , 678-683 (2001)



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 40, 558-562 (1999)

Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M:  
Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminiscence microscopy:  
Patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi.  
J Am Acad Dermatol 43,467-476 (2000)

Koh H, Kligler B, Lew R:  
Sunlight and cutaneous malignant melanoma, evidence for and against causation.  
Photochemistry and Photobiology Vol.51 Nr. 6, 765-779 (1990)

Kohen: Biological Effects of solar Ultraviolet Radiation  
In: Kohen, Santus, Hirschberg : Photobiology  
1 Auflage , Kapitel 12, 275,Academic Press,Oxford (1995)

Kreusch J, Rassner G:  
Standardisierte auflichtmikroskopische Unterscheidung melanozytischer und nicht-  
melanozytischer Pigmentmale.Hautarzt 42 , 77-83 (1991)

Kreusch J, Rassner G:  
Strukturanalyse melanozytischer Pigmentmale durch Auflichtmikroskopie.  
Hautarzt 41, 27-33 (1990)

Krutmann J:  
Dermatologische Phototherapie. Hautarzt 42, 407-414 (1991)

Krutmann J:

Wirkmechanismen der Photo-und Photochemotherapie.

In: Krutmann J und Hönigsmann H:Handbuch der dermatologischen Phototherapie und Photodiagnostik.1.Auflage, 44-57, Springer, Berlin (1997)

Lommel K, Tronnier M, Wolff HH:

Aktivierung epidermaler Melanozyten ist abhängig von epithelialer proliferation und Vaskularisierung. Hautarzt 47, 616-623 (1996)

Mackie RM, Fleming C, McMahon AD, Jarret P:

The use of the dermatoscope to identify early melanoma using the three-colour test.

Brit J Dermatol 146, 481-484 (2002)

Meyer L, Piepkorn M, Goldgar D E, Lewis C M, Cannon-Albright L A, Zone JJ, Skolnick MH:

Interobserver concordance in discriminating clinical atypia of melanocytic nevi, and correlation with histologic atypia. J Am Acad Dermatol; 34: 618-625 (1996)

Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cognetta A B, Vogt T, Landthaler M, Bilek P, Braun-Falco O, Plewig G:

The ABCD Rule of Dermatoscopy. J Am Acad Dermatol 30, 551-559 (1994)

Naeyaert JM, Brochez L:

Dysplastic Nevi. N Engl J Med 349, 2233-2240 (2003)

Pehamberger H, Steiner A, Wolff K:

In vivo epiluminiscence microscopy of pigmented lesions.I.Pattern analysis of pigmented skin lesions. J Am Acad. Dermatol 17, 551-583 (1987)

Pullmann H, Theunissen A, Galosi A, Steigleder G:  
Verhalten von Naevuszellnaevi unter PUVA-und SUP-Therapie.  
Z Hautkr 56, 1412-1417 (1981)

Soyer HP, Smolle J, Kresbach H, Hödl S, Glavanowitz P, Pachernegg H, Kerl H:  
Zur Auflichtmikroskopie von Pigmenttumoren der Haut. Hautarzt 39, 223-227 (1988)

Stanganelli I, Rafanelli S, Bucchi L:  
Seasonal Prevalence of digital Epiluminiscence Microscopy patterns in acquired  
melanocytic nevi. J Am Acad Dermatol, 34, 460-464 (1996)

Stanganelli I., Teston a., Pizzichetta MA, et al.:  
Dermatoscopic and histopathological diagnosis of primary and metastatic melanoma.:  
Report og a workshop at the Third Research Meeting on Melanoma, Milan, Italy May  
2003. Mel Res 14(3), 231-235 (2004)

Steiner A, Pehamberger H, Wolff K:  
In vivo epiluminiscence microscopy of pigmented skin lesions.II.Diagnosis of small  
pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma.  
J Am Acad Dermatol 17, 584-591 (1987)

Stierner U, Rosdahl I, Augustson A, Kagedal B:  
UVB-Irradiation Induces Melanocyte Increase in Both Exposed and Shielded Human  
Skin.J Invest Dermatol 92, 561.564 (1989)

Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M:  
Farbatlas der Dermatoskopie.  
1.Auflage, Kapitel 2, 3, Blackwell Wissenschaft, Berlin, 1993

Stolz W, Semmelmayer U, Johov K, et al.:

Principles of dermatoscopy of pigmented skin lesions.

Semin Cutan Med Surg (United States) 22(1), 9-20 (2003)

Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G:

Semiological Value of ABCDE Criteria in the Diagnosis of Cutaneous Pigmented Tumors. *Dermatology* 197, 11-17 (1998)

Tronnier M, Smolle J, Wolff HH:

Ultraviolet Irradiation induces acute Changes in Melanocytic Nevi.

*J Invest Dermatol* 104, 475-478 (1995a)

Tronnier M, Wolff HH

UV-Irradiated Melanocytic Nevi Simulating Melanoma in Situ.

*Am J Dermatopathol* 17, 1-6 (1995b)

Tronnier M, Rudolph P, Köser T, Raasch B, Brinckmann J:

One single erythemagenic UV irradiation is more effective in increasing the proliferative activity of melanocytic naevi compared with fractionally applied high doses. *Br J Dermatol* 137, 534-539 (1997a)

Tronnier M, Alexander M, Wolff HH.:

Adhesion molecule expression in normal skin and melanocytic lesions.

*J Cutan Pathol* 24, 278-285 (1997b)

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

Standards der histopathologischen Diagnose maligner Melanome.

*Hautarzt* 48, 720-729 (1997c)

Tronnier M, Alexander M, Neitmann M, Brinckmann J, Wolff HH.:  
Morphologische Veränderungen in melanozytären Nävi durch exogene Faktoren.  
Hautarzt 51, 561-566 (2000)

Waclawiczek HW:

Vorwort

In: Waclawiczek HW, Gebhart W, Manfreda D, Schlag P:

Das maligne Melanom- Derzeitiger Stand in Diagnose und Therapie

1.Auflage, XI (Vorwort), Springer, Berlin, 1991

Zanoli M.:

The Modern Paradigm of Phototherapy

Clin Dermatol 21, 398- 406 (2003)

## 7. Anhang

### 7.1 Erläuterung der Auswertungskriterien

1. ABCD Regel (angelehnt an Nachbar et al. 1994)

-A= Asymmetrie (siehe Beispiel)

wird bewertet im Hinblick auf Farbe und Struktur, wobei zwei senkrechte Achsen so durch das Pigmentmal gezogen werden, daß eine größtmögliche Symmetrie entsteht. Möglich sind 0 Punkte= symmetrisch in beiden Achsen, 1 Punkt= asymmetrisch in einer Achse, 2 Punkte= asymmetrisch in beiden Achsen. Bewertungsfaktor (x1,3).

-B= Begrenzung (siehe Beispiel)

hierzu wird das Pigmentmal in acht Segmente unterteilt. Für jedes Segment, in dem das Pigmentmuster abrupt abbricht, wird ein Punkt gegeben. Bewertungsfaktor (x0,1).

-C= Farbe

Zahl der vorkommenden Farben, pro Farbe gibt es einen Punkt.

Möglich sind: weiß, rot, hellbraun, dunkelbraun, blau-grau und schwarz.

Bewertungsfaktor (x 0,5).

-D= Differentialstruktur

Ein Punkt pro vorkommender Einzelkomponente.

Mögliche Einzelkomponenten sind: Netzwerk, black dots, homogene Bereiche, Globuli und Streifen. Bewertungsfaktor (x 0,5).

### 2. Ausprägung der Einzelkriterien

#### Pigmentierung

1= gering ausgeprägt = hellbraun

2= mäßig ausgeprägt = mittelbraun

3= ausgeprägt = dunkelbraun

4= stark ausgeprägt = schwarz

#### Netzmuster

0 = nicht vorhanden

1 = gering ausgeprägt = einzelne Stellen

2 = mäßig ausgeprägt = bedeckt ca. die Hälfte des Pigmentmales

3 = ausgeprägt = bedeckt fast das ganze Pigmentmal

4 = stark ausgeprägt = bedeckt das ganze Pigmentmal

#### Globuli

0 = nicht vorhanden

1 = gering ausgeprägt = einzelne Globuli

2 = mäßig ausgeprägt = wenige Globuli

3 = ausgeprägt = viele Globuli

4 = stark ausgeprägt = Globuli bedecken das gesamte Pigmentmal

## 7.2 Auswertungsbogen:Auflichtmikroskopische Bilder

Probandennummer :

Alter :

MED :

Hauttyp:

Gesamtzahl der Naevi :

Gesamtdosis UVB (SUP): 1 J/cm<sup>2</sup>

Erythemreaktion : ja    nein

Bestrahlungsanzahl :

Nävuslokalisation : 1 Extremitäten 2 Rücken 3 Rumpf vorne 4 andere

ABCD Score

vor Bestrahlung : A      B      C      D

nach Bestrahlung :A      B      C      D

Erstaufnahme :

Verlauf :

0 nicht vorhanden 1 gering ausgeprägt 2 mäßig ausgeprägt 3 ausgeprägt 4 stark ausgeprägt

Pigmentierung :  
regelmäßig ?  
intensiv ?

Durchmesser > 5 mm :

unregelmäßige  
Randbegrenzung :

grauer Farbton

Schuppung /  
Exkoration

Netzmuster

regelmäßige Maschen  
intensiv pigmentiert  
Globuli

Pseudopodien :

Melanophagen :

regressiver Umbau :

Kapillaren :

Mehrkomponenten-:  
aufbau

Kommentar zum Verlauf :

### **7.3 Übersicht über die ABCD-Punktwerte und die Farbintensität**

Proband	A	B	C	D	Gesamt	Farbintensität
1 (1v)	1,3 (1)	0 (0)	0,5 (1)	0,5 (1)	2,3	1



1 (1n)	1,3 (1)	0 (0)	0,5 (1)	0,5 (1)	2,3	2
1(2v)	1,3 (1)	0 (0)	1,5 (3)	0,5 (1)	3,3	2
1 (2n)	1,3 (1)	0 (0)	1,5 (3)	0,5 (1)	3,3	2+
2v	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	0,5 (1)	2,8	2
2n	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	0,5 (1)	2,8	2
<b>4 (1v)</b>	<b>1,3 (1)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0,5 (1)</b>	<b>1 (2)</b>	<b>2,8</b>	<b>2</b>
<b>4 (1n)</b>	<b>1,3 (1)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (2)</b>	<b>1 (2)</b>	<b>3,3</b>	<b>2+</b>
4 (2v)	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	0,5 (1)	2,8	1
4 (2n)	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	0,5 (1)	2,8	1
5 (1v)	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	0,5 (1)	2,8	2
5 (1n)	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	0,5 (1)	2,8	2+
<b>5 (2v)</b>	<b>1,3 (1)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0,5 (1)</b>	<b>0,5 (1)</b>	<b>2,3</b>	<b>2</b>
<b>5 (2n)</b>	<b>1,3 (1)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (2)</b>	<b>0,5 (1)</b>	<b>2,8</b>	<b>2</b>
6 v	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	3,3	2
6 n	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	3,3	2+
7 v	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	0,5 (1)	2,8	2
7 n	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	0,5 (1)	2,8	2+
8 (1v)	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	3,3	2
8 (1n)	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	3,3	2+
8 (2v)	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	0,5 (1)	2,8	2
8 (2n)	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	0,5 (1)	2,8	2
9 (1v)	1,3 (1)	0 (0)	0,5 (1)	0,5 (1)	2,3	1
9 (1n)	1,3 (1)	0 (0)	0,5 (1)	0,5 (1)	2,3	1
9 (2v)	1,3 (1)	0 (0)	1,5 (3)	1 (2)	3,8	2
9 (2n)	1,3 (1)	0 (0)	1,5 (3)	1 (2)	3,8	2+
<b>10 (1v)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1,(2)</b>	<b>1 (2)</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>10 (1n)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1,5 (3)</b>	<b>1 (2)</b>	<b>2,5</b>	<b>2+</b>
<b>10 (2v)</b>	<b>1,3 (1)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (2)</b>	<b>0,5 (1)</b>	<b>2,8</b>	<b>1</b>
<b>10 (2n)</b>	<b>1,3 (1)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1,5 (3)</b>	<b>0,5 (1)</b>	<b>3,3</b>	<b>2</b>
11 (1v)	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	0,5 (1)	2,8	2
11 (1n)	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	0,5 (1)	2,8	2+
11 (2v)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	2	1
11 (2n)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	2	1+
12 v	1,3 (1)	0 (0)	1,5 (3)	1 (2)	3,8	2
12 n	1,3 (1)	0 (0)	1,5 (3)	1 (2)	3,8	2+
13 (1v)	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	3,3	2
13 (1n)	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	3,3	2+
13 (2v)	1,3 (1)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	3,3	1
13 (2n)	1,3 (1)	0 (0)	1(2)	1 (2)	3,3	1+

Die Probanden sind mit ihrer Nummer aufgeführt.

In Klammern steht, um welchen der beiden Nävi es sich handelt

v= vorher n=nachher

In den Feldern des ABCD-Scores stehen die Werte mit Berechnungsfaktor und in den Klammern die absoluten Werte

Die Farbintensitäten wurden gemäß dem voranstehenden Auswertungsbogen codiert

+ bedeutet, daß die Pigmentierung zwar zunahm, aber die nächste Stufe der Farbintensität nicht erreicht wurde

## 7.4 Bildanhang

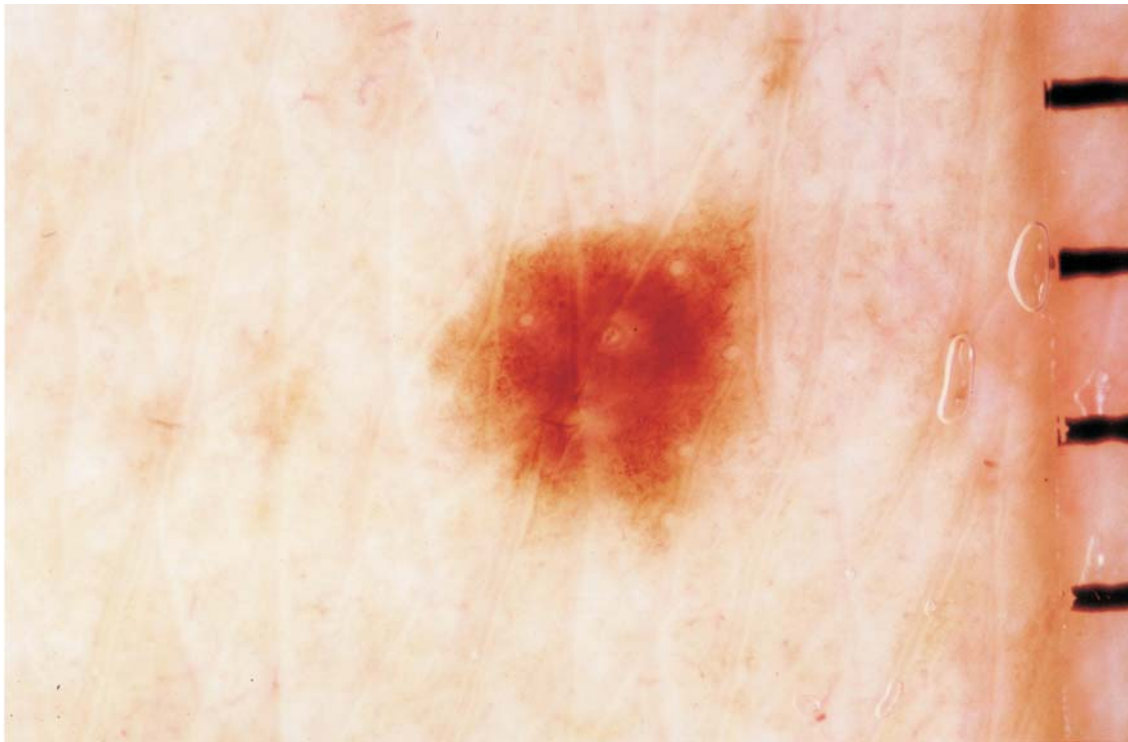
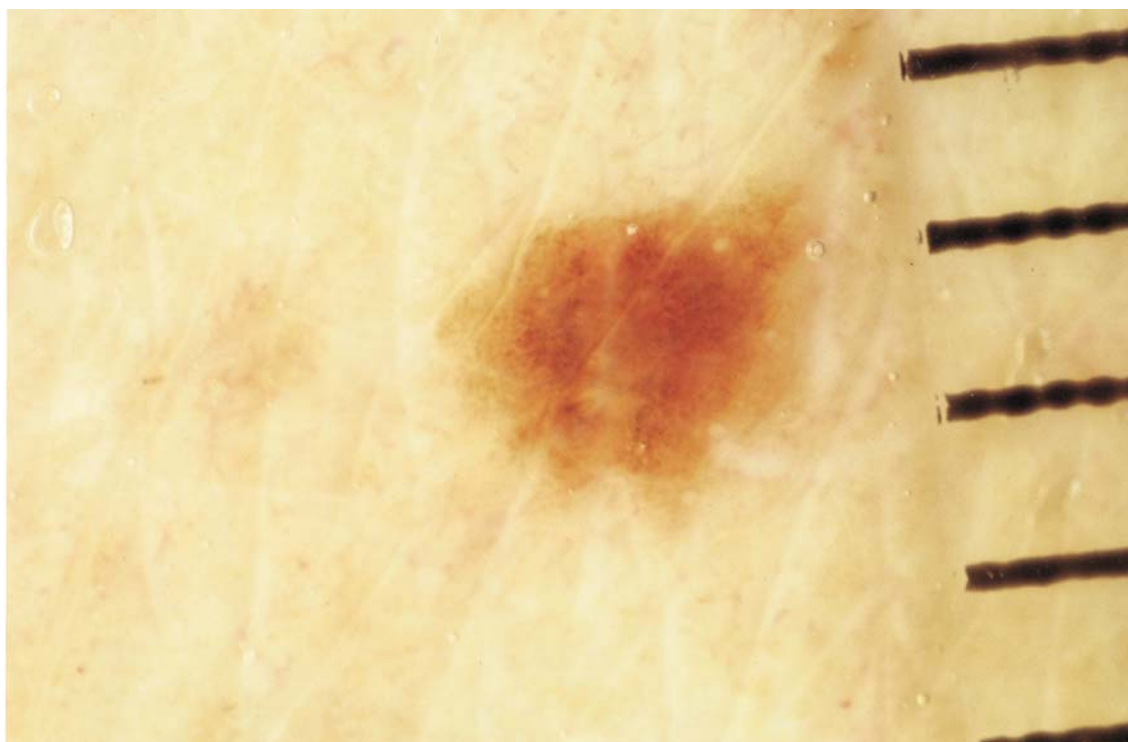


Abb.1 Nävus am Oberschenkel  
Auffällig ist die intensivere Pigmentierung und das Auftreten einer neuen Braunschattierung



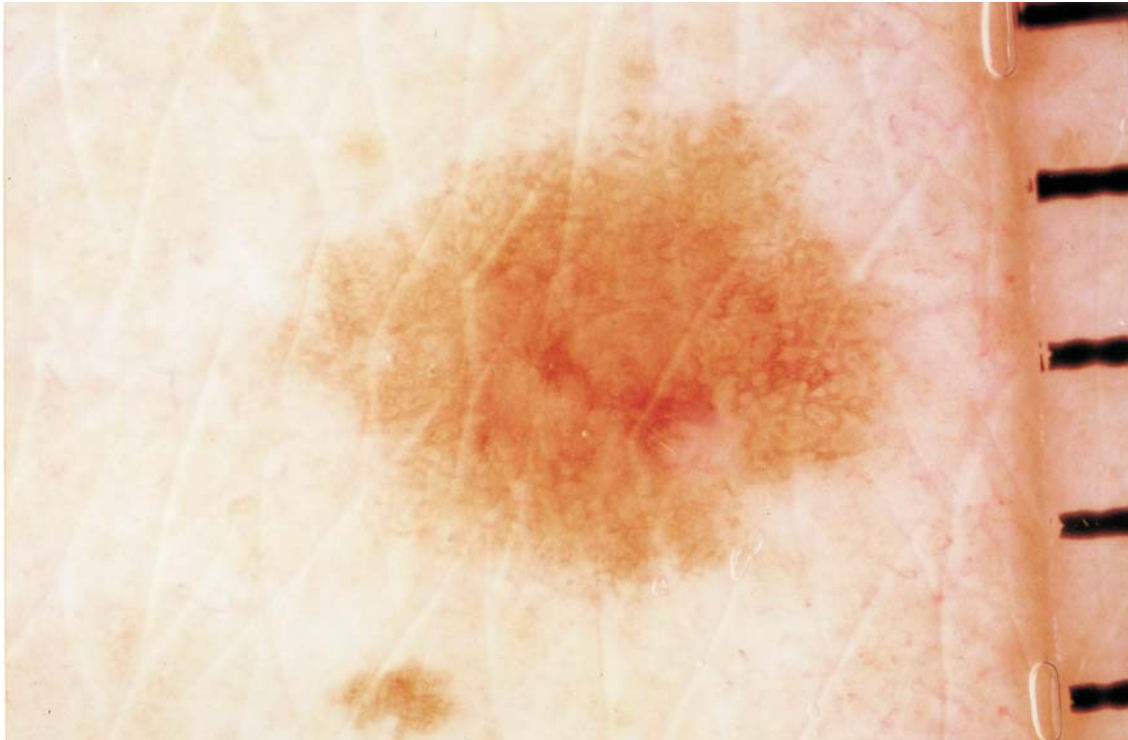
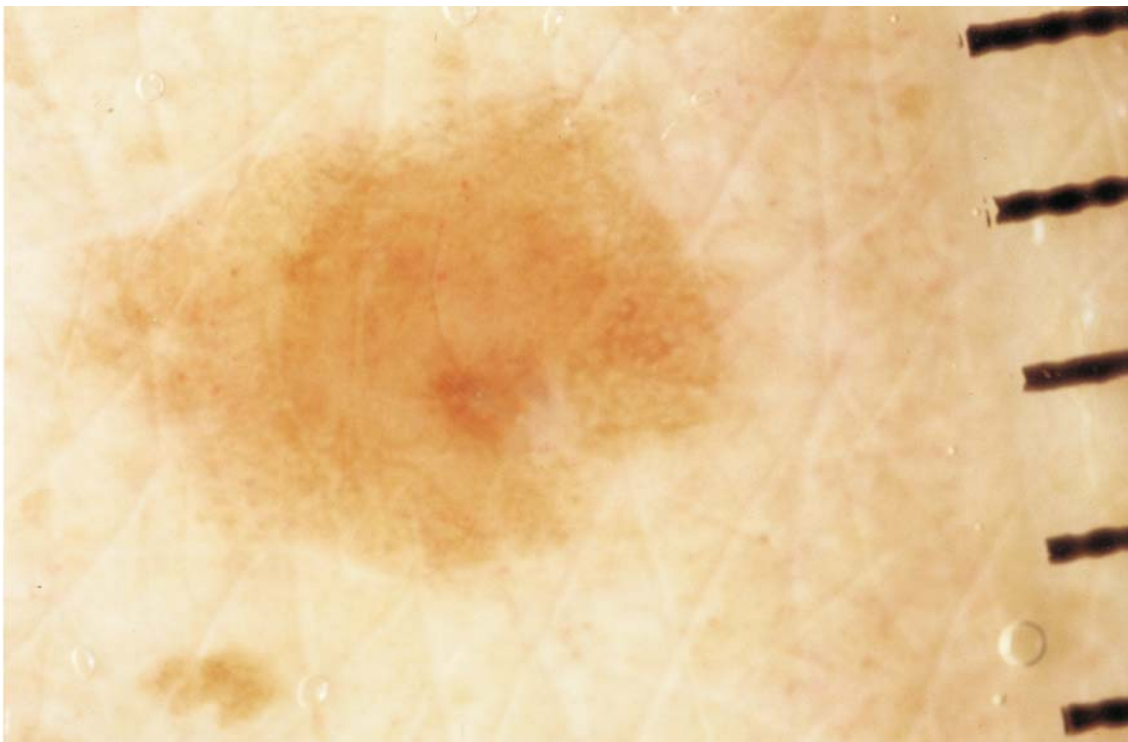


Abb.2 Nävus am Rücken Hier ist ebenfalls eine neue Braunschattierung zu sehen. Aus dem Rotbraun ist ein Goldbraun geworden



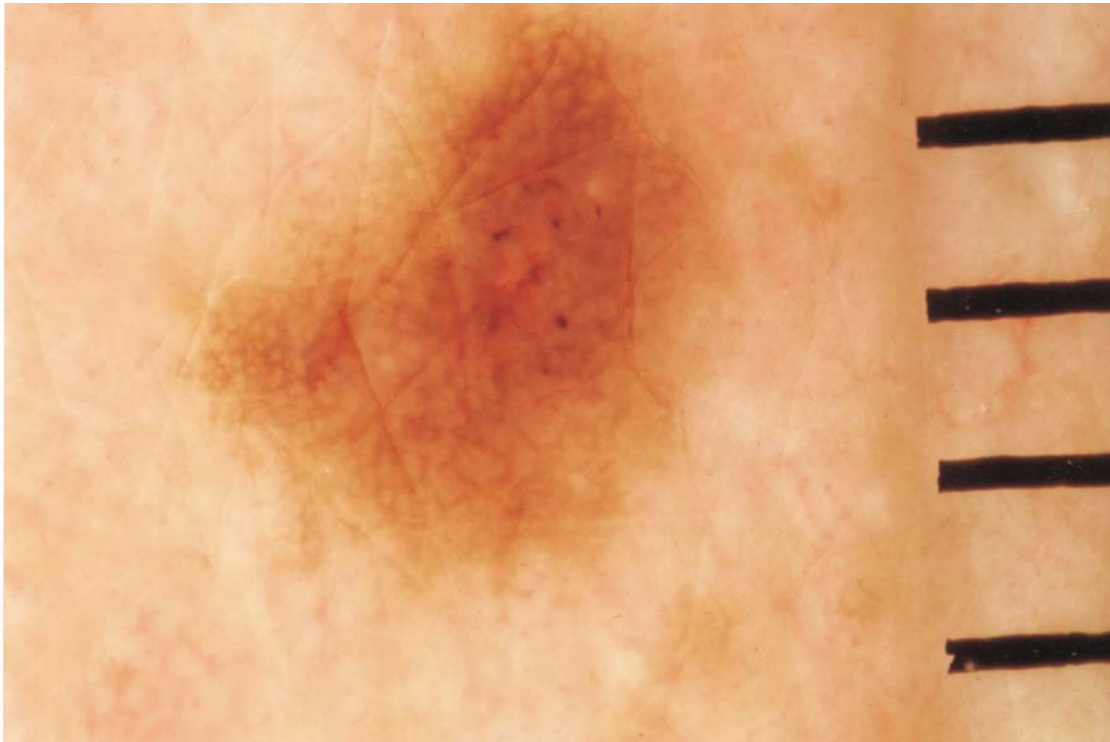
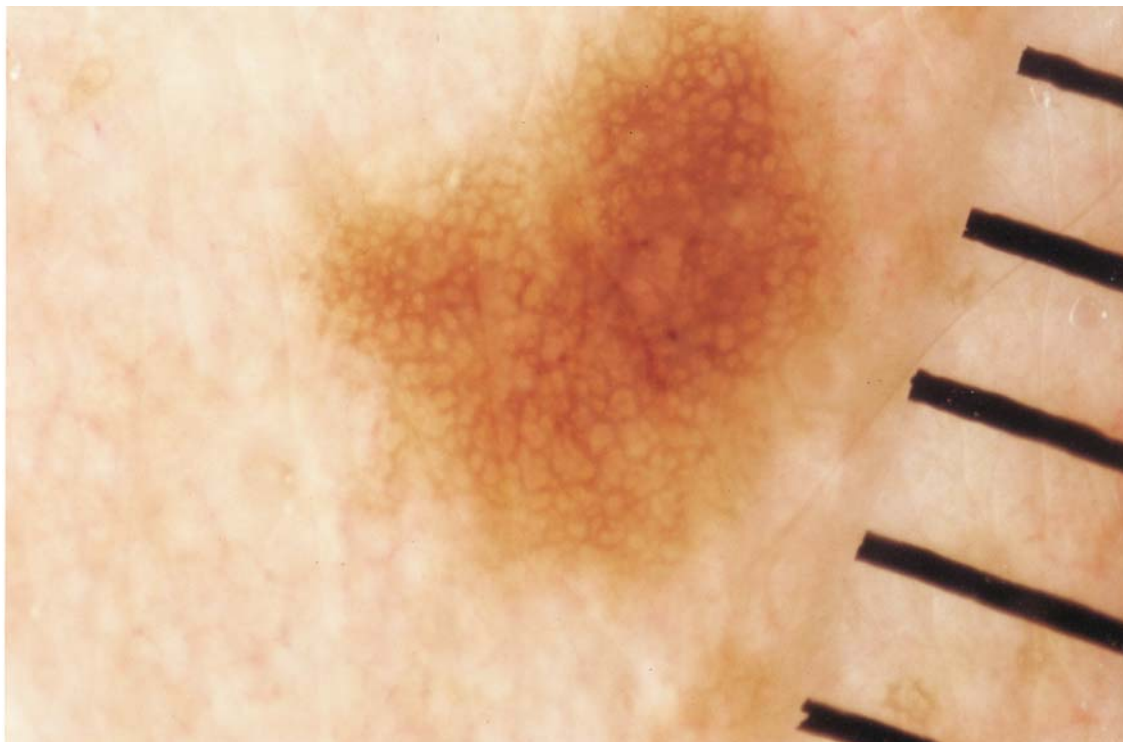


Abb 3 a und b Zwei Nävi vom Rücken eines Probanden. Es kam zur Pigmentausschleusung ins Stratum corneum.



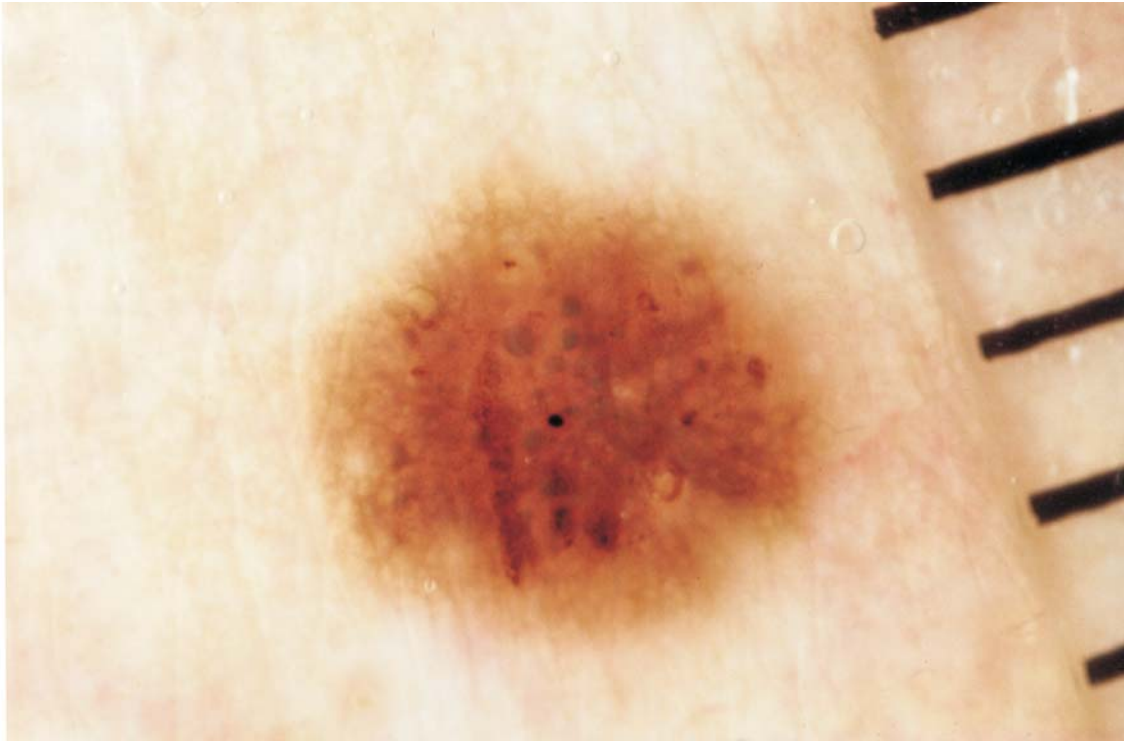
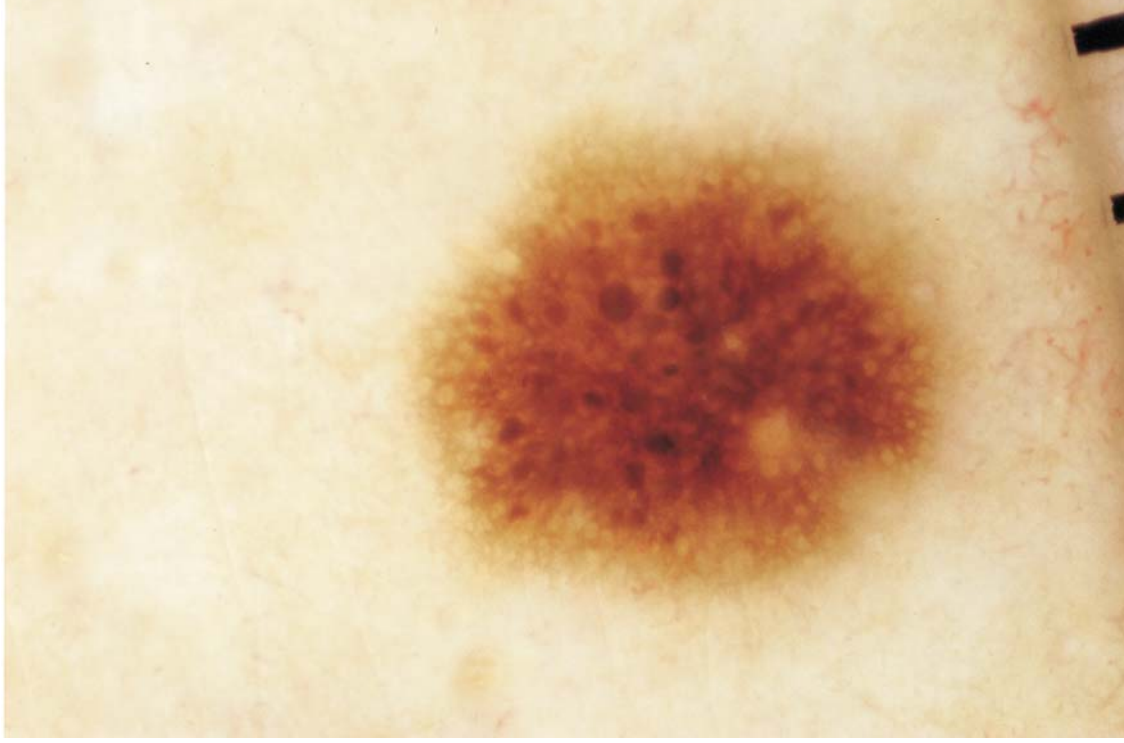


Abb. 3b



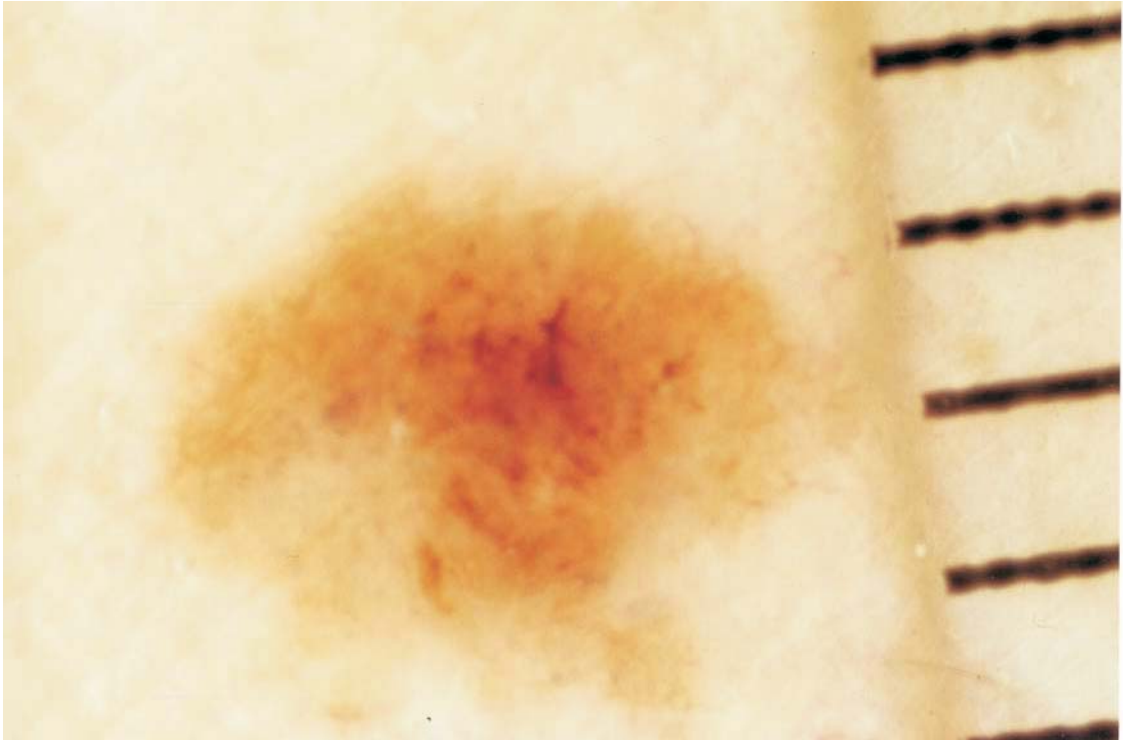
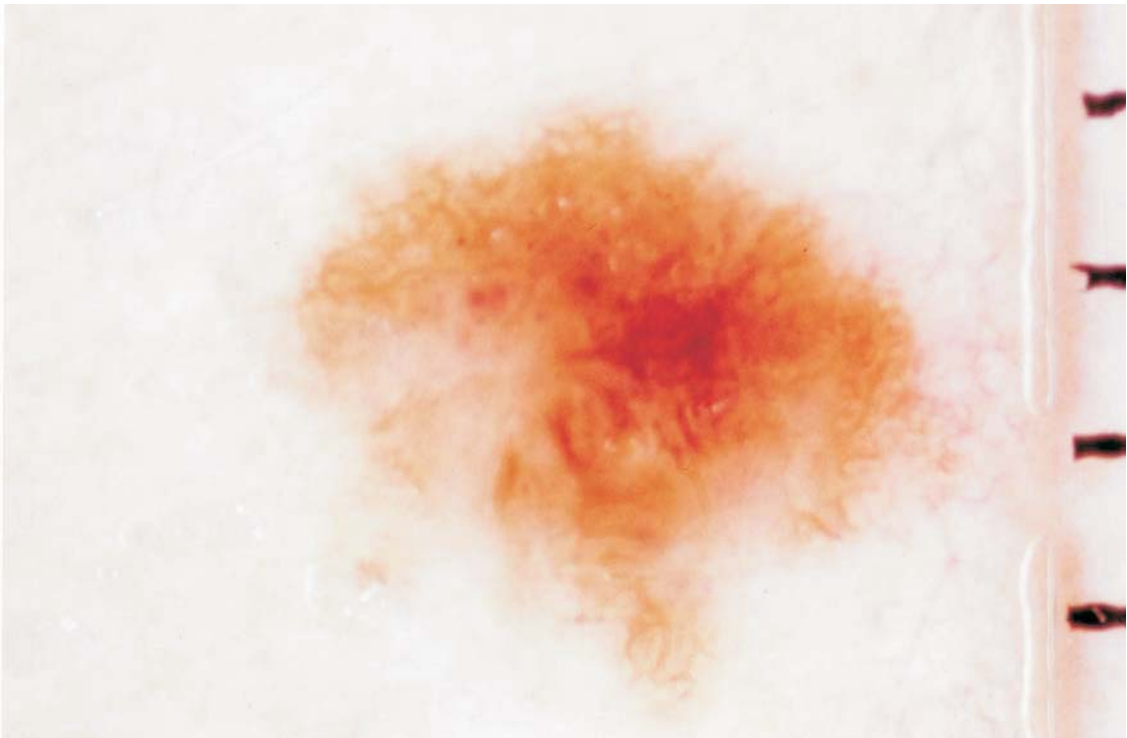


Abb.4 Nävus vom Oberarm Er wurde wegen der inhomogenen Pigmentierung und Kontur exziiert.Histologisch kein Anhalt für Malignität



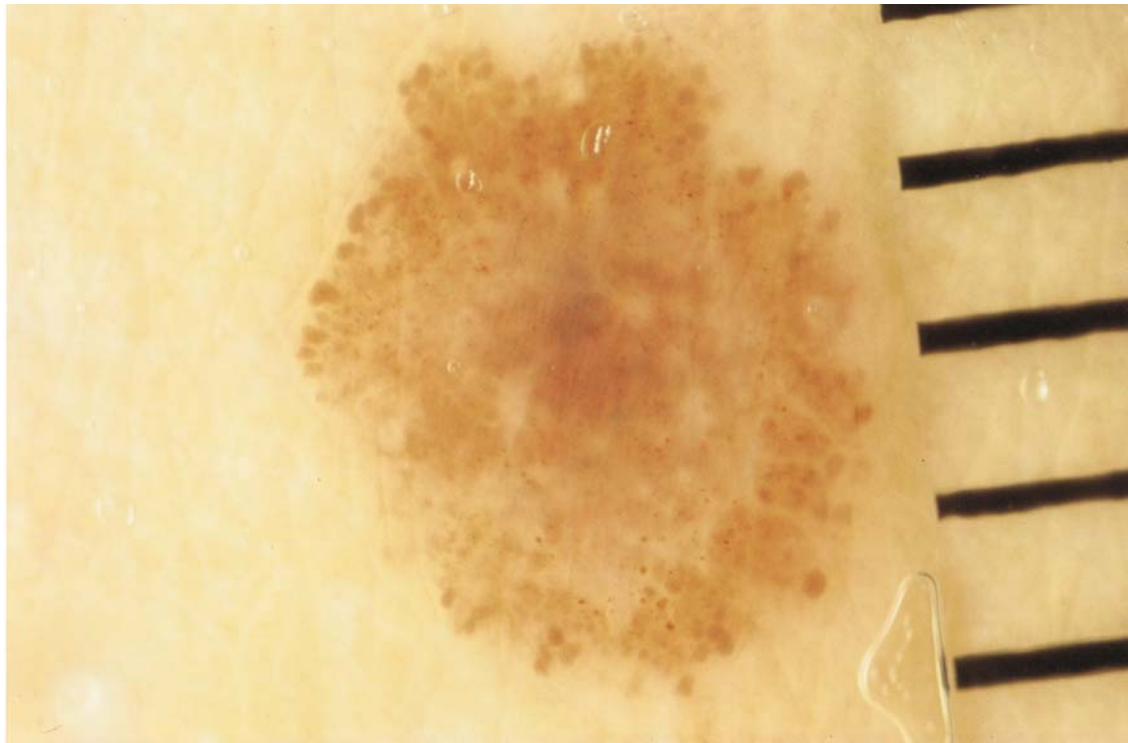
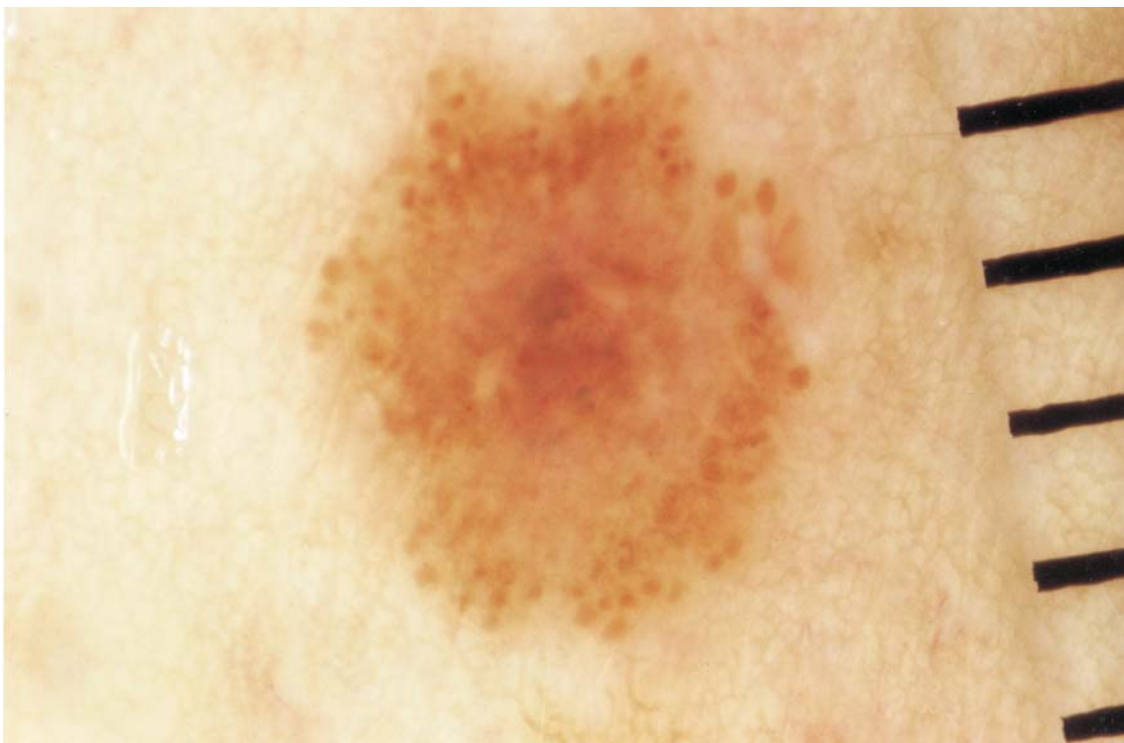


Abb. 5 Nävus vom Rücken Auch hier wurde eine Exzision aufgrund des klinischen Bildes empfohlen. Histologisch bestätigte sich die Diagnose einen dysplastischen Nävus



## **8. Danksagung**

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Tronnier für die Überlassung des Themas und die bereitwillige Unterstützung und Aufmunterung.

Auch danke ich Prof. Dr. H.H. Wolff als Direktor der Klinik für Dermatologie und Venerologie für die Bereitstellung der nötigen Geräte.

Herr PD Dr. Dr. J. Kreusch stand mit Rat und Tat bei der Auswertung zur Seite, wofür ihm mein Dank gilt

Ferner danke ich PD Dr. Friedrich aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik für die Hilfe bei der statistischen Analyse.



## 9. Lebenslauf

Barbara Knörer

Geburtsdatum/ort: 06.11.1972 in Hamburg

### Schulbildung

1979 - 1983

Grundschule, Hamburg

1983 - 1993

Wilhelm-Gymnasium, Hamburg

### Studium

Okt. 1993 - Apr. 2000

Studium der Humanmedizin an der Medizinischen  
Universität zu Lübeck

Sep. 1995

Ärztliche Vorprüfung

Aug. 1996

Ärztliche Prüfung, 1. Teil

Mär. 1999

Ärztliche Prüfung, 2. Teil

Apr. 2000

Ärztliche Prüfung, 3. Teil

Apr. 1999 - Feb. 2000

Praktisches Jahr:

Chirurgie, UKL

Dermatologie, Großbritannien und UKL

Innere Medizin, UKL

### Berufliche Tätigkeit

Jun. 2000 bis Dez. 2001

Ärztin im Praktikum in der Klinik für Dermatologie  
und Venerologie des Universitätsklinikums Lübeck

März 2002 bis Nov 2003

Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik

Krankenhaus Marienstift Braunschweig

Jetzt

Assistenzärztin Klinik für Chirurgie des Städtischen  
Klinikums Salzgitter -Lebenstedt