

Aus der UNIVERSITÄTS – HAUTKLINIK Tübingen

Abteilung: Allgemeine Dermatologie

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken

**Verbesserung der diagnostischen Sicherheit der  
Histologie melanozytärer Tumoren durch Korrelation  
mit der digitalen Dermatoskopie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Humanmedizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Nicolas Gerrit Leitz  
in  
Tübingen

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Garbe
2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Bültmann

---

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
1.1	Steigende Inzidenz des malignen Melanoms	3
1.2	Malignes Melanom	4
1.3	Melanozytäre Nävi	6
1.3.1	Kongenitale melanozytäre Nävi	6
1.3.2	Gewöhnliche melanozytäre Nävi	6
1.3.3	Dysplastische melanozytäre Nävi	7
1.3.4	Spitz-Nävus	8
1.3.5	Pigmentierter Spindelzellnävus Reed	9
1.4	Diagnoseverfahren bei melanozytären Tumoren	10
1.4.1	Klinische Diagnoseverfahren	10
1.4.2	Ugly Duckling	10
1.5	Dermatoskopie	11
1.5.1	Dermatoskopische ABCD – Regel nach Stolz	11
1.5.2	Computerdermatoskopie	12
1.5.3	Teledermatologie	12
1.6	Histologie – der „Goldstandard“	14
1.7	Mögliche Fehlerquellen bei der histologischen Aufarbeitung melanozytärer Tumoren	15
1.8	Fragestellungen	16
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>17</b>
2.1	Histologische Präparate und dermatoskopische Bilder	17
2.2	Design der Studie	17
2.3	Histopathologische Auswertung	18
2.4	Datenerhebung und Dokumentation	19
2.5	Digitale Archivierung	19
2.6	Diagnosegruppen	20
2.7	Statistische Auswertung	21
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>23</b>
3.1	Übereinstimmung der histologischen Diagnosen zwischen Tübingen und Graz ohne und mit Dermatoskopie	24

---

3.2	Melanozytäre Tumoren, bei deren Erkennung die Dermatoskopie einen relevanten Einfluss hatte	24
3.2.1	Tumoren aus Graz	28
3.2.2	Tumoren aus Tübingen	45
3.3	Tumoren bei denen die Dermatoskopie zu keiner Verbesserung der Übereinstimmung zwischen den Zentren führen konnte	54
3.3.1	Tumoren aus Graz	55
3.3.2	Tumoren aus Tübingen	60
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>64</b>
4.1	Bedeutung histologisch schwer einzugruppierender melanozytärer Tumoren	65
4.2	Bedeutung der Telemedizin für die Diagnostik melanozytärer Tumoren	68
4.3	Diskussion besonderer Fälle der aktuellen Untersuchung	69
4.3.1	Fälle, in denen ein kleiner Tumoranteil falsch eingeordnet oder übersehen worden wäre	69
4.3.2	Fälle, bei denen sich die Bewertung der histologischen Kriterien durch die Dermatoskopie veränderte	71
4.3.3	Fälle, bei denen sich die Bewertung der histologischen Kriterien durch die Dermatoskopie bestätigte	71
4.3.4	Fälle, bei denen durch die Dermatoskopie eine zusätzliche Differentialdiagnose aufgeworfen worden ist	72
4.4	Einschränkungen der Studie	73
4.5	Ausblick: Teledermatologie / Telepathologie	73
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>Dank</b>	<b>84</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>85</b>

## **1 Einleitung**

Die sorgfältige Untersuchung aller, insbesondere sich verändernder melanozytärer Tumoren, ist von entscheidender Bedeutung, weil nur so die Entwicklung eines malignen Melanoms rechtzeitig erkannt werden kann. Ein Melanom kann sich de novo oder auch aus schon lange bestehenden, völlig gutartigen melanozytären Nävi entwickeln. Schwierig bei der klinischen und ebenso bei der histologischen Begutachtung ist, dass es Nävi gibt, die Melanome simulieren und es Melanome gibt, die Nävi täuschend ähnlich sehen können. Daraus resultieren immer wieder folgenschwere Fehldiagnosen.

### **1.1 Steigende Inzidenz des malignen Melanoms**

Mit Besorgnis beobachten Mediziner und die Öffentlichkeit die steigenden Inzidenzraten des malignen Melanoms in den letzten drei Jahrzehnten. So wurden nach Angaben des saarländischen Krebs-Registers in den 30er Jahren 3 Fälle, in den 90er Jahren 9 Fälle maligner Melanome pro 100.000 Einwohner und Jahr registriert [Garbe & Orfanos 1992]. Andere Publikationen aus Deutschland berichten von 9-12 Fällen pro 100.000 Einwohnern und Jahr [Garbe & Blum 2001]. In der Bundesrepublik werden momentan circa 6900 neue Fälle pro Jahr registriert. Die Häufigkeitszunahme beträgt derzeit 4% pro Jahr und ist damit doppelt so groß wie beim Bronchialkarzinom. Weltweit gesehen kommen die meisten Melanomfälle (56 / 100 000 Einwohner und Jahr) in Australien vor – ein deutlicher Hinweis auf die Bedeutung der UV-Strahlung. Diagnostiziert werden die meisten malignen Melanome im mittleren Lebensalter mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Allgemein akzeptiert ist die These, dass das UV-Licht mit ein auslösender Faktor für die Entstehung von Melanomen ist, diese aber erst mit Verzögerung auftreten. Von besonderer Relevanz sind hierbei vermutlich häufige Sonnenexposition und Sonnenbrände von Kindern und Jugendlichen [Abeck et al. 2000, Autier et al. 1998, Dulon et al. 2002, Garbe 1992]. In circa 10 % der diagnostizierten Melanome liegt eine positive Familienanamnese vor. Der Diagnosezeitpunkt liegt dann recht früh, etwa bei 40 Jahren – vermutlich deshalb, weil die vermehrte Aufmerksamkeit durch Patient und Arzt zur früheren Diagnosestellung führt [Fritsch 1998].

---

## 1.2 Malignes Melanom

Ein malignes Melanom kann überall dort entstehen, wo auch Melanozyten vorkommen: An der Haut, an den Schleimhäuten, in den Augen, im zentralen Nervensystem und im Magendarmtrakt. Die größten Unterschiede der vier Melanomentypen finden sich in der Lokalisation und im Zeitpunkt der Diagnose. So ist das superfiziell spreitende Melanom (SSM) mit 60% der häufigste Melanomentyp und wird mit etwa 50 Jahren früher als andere Typen diagnostiziert. Das noduläre Melanom (NM) macht circa 20 % der Melanome aus und wird im Durchschnitt mit etwa 55 Jahren festgestellt. Das akral-lentiginöse Melanom entwickelt sich meist an den Handflächen und Fußsohlen und wird im Mittel mit 63 Jahren diagnostiziert. Das Lentigo-Maligna Melanom (LMM) findet sich auf besonders chronisch lichtgeschädigter Haut und wird im Mittel mit etwa 68 Jahren diagnostiziert [Garbe & Blum 2001].

Die häufigste Lokalisation maligner Melanome ist bei Männern der Rücken, bei Frauen die Unterschenkel. Davon gefolgt sind die besonders lichtexponierten Regionen wie Kopf, Hals und Nacken [Holman & Armstrong 1984, Levi et al. 1988, MacLennan et al. 1992].

Von den für die Prognose bedeutenden Faktoren bei der Diagnose eines malignen Melanoms steht an erster die Tumordicke nach Breslow. Außerdem stellen der Invasionslevel nach Clark, die Lokalisation, das Alter und das Geschlecht signifikante Prognosefaktoren dar. Ebenfalls von wesentlicher Relevanz ist der histologische Subtyp des malignen Melanoms, wobei das noduläre Melanom der aggressivste Vertreter der Melanome ist, da es sofort in die Tiefe wächst [Fritsch 1998].

Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) zeigt eine große morphologische Vielfalt. Es handelt sich hierbei um dunkelbraune bis schwarze Tumoren mit bis zu mehreren Zentimetern Durchmesser. Es hat eine geringere radiäre Ausbreitung als das Lentigo Maligna Melanom und eine teilweise bizarre, teilweise unregelmäßige Begrenzung. Mikroskopisch findet sich eine Proliferation von atypischen Melanozyten in allen Lagen der Epidermis. Das oberflächliche Epithel der Adnexen kann auch involviert sein. Der dermale Anteil kann epitheloid, nävuszellartig oder spindelzellig sein und weist keine Ausreifung zur Tiefe hin auf [Fritsch 1998].

---

Noduläre Melanome (NM) haben keine primär radiäre Wachstumsphase. Daher sind es knotige, polypenartige oder manchmal gestielte, tiefbraune oder blau-schwarze Veränderungen, die irgendwo am Körper auftauchen können und manchmal auch ulzeriert sein können. Sie haben keine angrenzende intradermale Komponente atypischer Melanozyten, obwohl es üblicherweise eine epidermale Invasion maligner Zellen gibt, die direkt oberhalb der dermalen Komponente liegen. Die dermale Komponente besteht gewöhnlich aus ovalen bis runden epitheloiden Zellen, aber wie auch in anderen Melanomgattungen kann dies sehr variabel sein. [Weedon 2002]

Lentigo Maligna Melanome (LMM) entstehen vorwiegend auf der sonnengeschädigten Haut älterer Menschen. Als „Lentigo Maligna“ bezeichnet man die sich langsam und oft über viele Jahre ausdehnende in situ Phase dieses Tumors. Farblich weist das LMM eine große Spannbreite von hellbraun bis schwarz und bisweilen sogar rosa Anteilen auf. Invasives Wachstum ist zu beobachten, wenn sich die Läsion verdickt und erhabene Plaques zu erkennen sind.

Histologisch ist das Lentigo Maligna Melanom durch eine sehr ausgedehnte epidermale Komponente solitär oder in Nestern gelagerter atypischer Melanozyten charakterisiert. Es findet sich eine intraepidermale Aufwärtswanderung atypischer Melanozyten, teils in geringerer Ausprägung als beim SSM. Häufig liegt eine epidermale Atrophie vor. Mitosen sind im dermalen Anteil vermehrt und beträchtliche Kernpleomorphien fallen auf. Manchmal sind auch Tumorroriesenzellen zu finden. Die obere Dermis zeigt im Normalfall eine mittelschwere bis schwere solare Elastose, Melanophagen und kleine Gruppen von Lymphozyten.

Das Akral Lentiginöse Melanom (ALM) entwickelt sich auf palmarer, plantarer und subungualer Haut. Klinisch präsentiert es sich als pigmentierter Plaque, der häufig ulzeriert ist. Nicht alle Melanome der Akren gehören zur Entität „akral-lentiginös“. An dieser Lokalisation kommen auch superfiziell spreitende, noduläre oder unklassifizierbare Melanome vor. Akral Lentiginöse Melanome zeichnen sich durch ihre radiäre Wachstumsphase aus, die durch ihr lentiginöses Muster genesteter, atypischer Melanozyten charakterisiert ist. Die invasive Komponente kann aus epitheloiden oder spindelzellartigen Zellen bestehen oder an Nävuszellen erinnern [Weedon 2002].

---

### **1.3 Melanozytäre Nävi**

Pigmentierte melanozytäre Nävi sind gutartige, meist scharf begrenzte Fehlbildungen der Haut, die durch eine lokalisierte Vermehrung von Melanozyten entstehen. Anamnestisch lassen sich kongenitale (angeborene) von den im Laufe des Lebens erworbenen Nävi unterscheiden. Morphologisch lassen sich diese erworbenen Nävi nochmals in gewöhnliche und diese wiederum nach histologischen Kriterien in Junctionsnävi, Compoundnävi und rein dermale Nävi untergliedern. Zusätzlich werden als Sonderformen der erworbenen Nävi der Spindelzellnävus (Spitz-Nävus), der pigmentierte Spindelzellnävus (Reed-Nävus), der Halo-Nävus (Sutton-Nävus) und der „Blaue Nävus“ als eigenständige Entitäten angetroffen.

#### **1.3.1 Kongenitale melanozytäre Nävi**

Kongenitale Nävi sind bei Geburt vorhanden oder treten in den ersten Lebensmonaten in Erscheinung. Sie sind oft größer als gewöhnliche Nävi, häufig behaart und die Melanozyten reichen hier tiefer in die Dermis. Die kongenitalen melanozytären Nävi sind in der Regel rund bis oval, gut begrenzt und selten größer als wenige Zentimeter. In manchen Fällen erstrecken sie sich jedoch auch über größere Regionen des Körpers und können sogar riesige Ausmaße annehmen. Histologisch kann man nicht mit letzter Sicherheit feststellen, dass es sich um einen kongenitalen melanozytären Nävus handelt. Lediglich die Intensität und Tiefe der Infiltration der Dermis bis zum Fettgewebe lassen einen solchen Schluss zu. Die Melanozyten der kongenitalen Nävi umschließen die Haarfollikel, Nerven und Gefäße. Die Nävuszellen können entweder solitär oder in Strängen oder Nestern angeordnet sein. Handelt es sich um größere Läsionen, finden sich spindelzellige und epitheloide Areale.

#### **1.3.2 Gewöhnliche melanozytäre Nävi**

Vermutlich leiten sich die Melanozyten der melanozytären Nävi von defekten Nävomelanoblasten her, die bereits sehr früh in der Entwicklungsgeschichte in die Haut einwandern. Wenn sie bereits bei einem Embryo umschrieben wachsen, entstehen die kongenitalen Nävi - „Keime“ dieser Anlagen können sich später zu erworbenen Nävi entwickeln [Fritsch 1998]. Die häufigsten Vertreter dieser Gattung sind der Compoundnävus, sowie der Junctionsnävus. Umschriebene Pigmentzellvermehrungen an der Junctionszone der Epidermis und der Dermis bilden dreidimensionale Zellhaufen aus („Junctionsnävus). Er ist aus vereinzelt stehenden



---

melanozytären Nestern aufgebaut, die sich vornehmlich in den Reteleisten der Junktionszone finden. Die Zellen haben einen runden bis kubischen Aufbau, enthalten ein klares Zytoplasma und setzen sich aus unterschiedlich viel Melanin zusammen. Im Laufe der Jahre – auch schon im Kindesalter - „tropfen“ sie in tiefere Zellschichten der Dermis ab, wobei sie die Pigmentbildungsfähigkeit allmählich verlieren. Sie sind nun sowohl in der Junktionszone wie auch in der Dermis vorhanden („Compoundnävus“). Bei weiterem Bestand verschwindet die Pigmentbildungsfähigkeit und die junktionale Komponente immer mehr, so dass sich schließlich die nur noch unpigmentierten, halbkugeligen Knoten der Dermis („dermale Nävus“) finden. Compound Nävi haben sowohl junktionale, als auch dermale Melanozytennester. Hier sind jedoch die Zellen in der oberen Dermis normalerweise kubisch und enthalten Melanin im Zytoplasma. Tiefer liegende Zellen sind meist schmaler und enthalten weniger Melanin. Die Zellen sind zu ordentlichen Strängen oder Nestern angeordnet. Die darüberliegende Epidermis kann entweder flach sein, kann eine erhöhte Anzahl von Keratinozyten mit einer gleichzeitigen Verdickung des Stratum Spinosum haben oder kann hyperplastisch sein.

### **1.3.3 Dysplastische melanozytäre Nävi**

Bei den melanozytären Nävi werden die gewöhnlichen von den dysplastischen/atypischen Nävi unterschieden. Atypische Nävi sind meist größer als gewöhnliche und kommen vornehmlich in der weißen Bevölkerung vor.

Dysplastische Nävi sind vielgestaltig. Sie können entweder flach oder leicht erhaben und dabei unterschiedlich pigmentiert sein. Sie sind nicht an eine Lokalisation gebunden. Man konnte sich bis jetzt noch nicht auf ein eindeutiges klinisches Bild einigen. Nach Garbe muss ein dysplastischer Nävus mindestens drei der folgenden 5 Kriterien erfüllen [Garbe et al. 1994]:

1. größer als 5 mm,
2. unscharfe Begrenzung
3. unregelmäßige Begrenzung
4. verschiedene Farbschattierungen
5. gemeinsames Vorliegen eines makulösen und papillomatösen Anteils

---

In der Histologie unterscheiden sich atypische melanozytäre Nävi von den gewöhnlichen in den folgenden Kriterien: Bei atypischen Nävi, sind die Melanozyten zu unregelmäßigen Nestern zusammengeballt. Teilweise sind verlängerte Reteleisten durch charakteristische horizontal konfluierende melanozytäre Nester verbunden (Bridging). Die Melanozyten sind unregelmäßig geformt, groß, besitzen abnormale Melanosomen, produzieren vermehrt Melanin und zeigen in unterschiedlichem Maße Kernatypien. Die Dermis zeigt eine geringfügige entzündliche Reaktion mit vermehrter Vaskularisation und Kollagenverdichtung [Fritsch 1998]. Soweit vorhanden zeigen die dermalen Anteile bei atypischen wie auch bei gewöhnlichen Nävi eine Ausreifung von Melanozyten und Nestern zur Tiefe hin. Ackermann et al. definiert einen dysplastischen melanozytären Nävus auch über den atypischen architektonischen Aufbau. Sie beziehen sich hierbei auf das Phänomen der „Schulterbildung“ (periphere Erweiterung der junctionalen über die dermale Komponente hinaus) [Roush & Barnhill 1991]. Ob der dysplastische melanozytäre Nävus aber wirklich eine eigene Entität oder nur ein Extrem in der „Nävus Familie“ darstellt, konnte bis jetzt noch nicht hinreichend geklärt werden [Roesch et al. 2003].

#### **1.3.4 Spitz-Nävus**

Der Spitz-Nävus kommt in der Pubertät und Kindesalter häufig vor, ist aber durchaus auch bei Erwachsenen anzutreffen. Er kann durch sein rasches Wachstum ein Melanom klinisch imitieren und kann in manchen Fällen auch histologisch leicht damit verwechselt werden. Sein Hauptkennungsmerkmal ist der zellreiche spindel- oder epitheloidzellige Aufbau, der mit Atypiezeichen und Entzündungszeichen einhergehen kann.

Das klinische Bild zeigt einen bis mehrere Zentimeter großen, erhabenen Knoten. Da Spitz-Nävi oft, aber nicht immer, beinahe unpigmentiert sind, erscheinen sie aufgrund der durchschimmernden Blutgefäße rötlich. Die Prädilektionsstelle ist der Kopfbereich, wo sie meist solitär, manchmal aber auch multipel auftreten [Fritsch 1998].

Die Mehrheit der Spitz-Nävi ist vom Compoundtyp, obwohl 5-10 % junctionaler und circa 20% dermalen Abstammung sind. Die Diagnose hängt von der Einschätzung histologischer Kriterien ab. Zu den wichtigen Kriterien gehören die Zellart, die Symmetrie der Läsion, der Ausreifungsgrad der Zellen, der Mangel an versprengt liegenden Melanozyten und das Vorhandensein von verschmolzenen eosinophilen

---

Kernkörperchen (Kamino–Bodies). Ein Spitz–Nävus kann entweder aus epitheloiden oder spindelzelligen Zellen aufgebaut sein, wobei die letzteren deutlich häufiger auftreten. Mit geringer Vergrößerung unter dem Mikroskop erscheinen Spitz–Nävi normalerweise recht symmetrisch; eine laterale Erweiterung der junktionalen Aktivität über die dermale Komponente hinweg wird nicht beobachtet. Normalerweise kann eine Ausreifung von Nävus–Zellen in der Tiefe beobachtet werden, wobei man hier davon ausgeht, dass der Reifungsprozess eher einer Atrophie entspricht. Kamino–Körperchen können in der Junktionszone zwischen Dermis und Epidermis gefunden werden. Die Präsenz der Kamino–Körperchen ist ein wichtiges diagnostisches Zeichen, obwohl der Nachweis oft nicht einfach zu erbringen ist. Zu den eher untergeordneten diagnostischen Kriterien gehören die Spaltbildung zwischen der Epidermis und den Nävuszellnestern der Junktionszone, pseudoepitheliomatöse Hyperplasie, oberflächliche dermale Ödeme, Teleangiektasien und Riesenzellen. Mitosen können recht häufig in aktiv proliferierenden Gebieten auftreten. Der Vaskularisierungsgrad von Spitz–Nävi ist normalerweise geringer als der von Melanomen, obwohl dilatierte Gefäße an der Basis nicht ungewöhnlich sind [Weedon 2002].

### **1.3.5 Pigmentierter Spindelzellnävus Reed**

Wahrscheinlich häufiger als die klassische Form des Spitz–Nävus ist der pigmentierte Spindelzellnävus (Reed–Tumor). Dieser Tumor ist gewöhnlich auffallend dunkelbraun bis schwarz und tritt gewöhnlich bei jungen Erwachsenen, hauptsächlich an den Oberschenkeln junger Frauen auf [Fritsch 1998]. Die histologische Abgrenzung zum Spitz–Tumor kann anhand der folgenden Kriterien getroffen werden: Von einem Reed–Tumor spricht man bei melanozytären Tumoren mit spindelzelliger Morphologie und massiver Melaninpigmentierung. Mitosen können in den junktional lokalisierten Melanozyten vorkommen, sind aber in der tieferen Dermis eine Rarität. Teils finden sich Gemeinsamkeiten mit dem Spitz–Nävus. Deshalb kann der Reed–Nävus auch als pigmentierter Spitz–Nävus bezeichnet werden [Paredes & Hardmeier 1998].

---

## 1.4 Diagnoseverfahren bei melanozytären Tumoren

### 1.4.1 Klinische Diagnoseverfahren

Viele wichtige Informationen kann man über die Anamnese gewinnen. So sind Geschlecht, Alter und Hauttyp von entscheidender Relevanz bei der Risikoabwägung. Die am häufigsten von Melanomen betroffene Bevölkerungsgruppe sind Weiße der Hauttypen I und II. Bei Dunkelhäutigen und Asiaten kommen Melanome nur in äußerst seltenen Fällen vor [Fritsch 1998].

Die Diagnose eines malignen Melanoms der Haut kann von einem erfahrenen Dermatologen bereits in 60 - 70% der Fälle klinisch gestellt werden. Hilfreich ist hierbei die ABCDE-Regel, womit die Früherkennung verdächtiger Läsionen, auch ohne Hilfsmittel, beträchtlich vereinfacht und beschleunigt wird:

A = Asymmetrie

B = Begrenzung (unregelmäßig)

C = Color (unterschiedliche Farbtöne)

D = Durchmesser > 5 mm

E = Erhabenheit

Je mehr Kriterien erfüllt sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines malignen Melanoms, wobei unter allen Kriterien der Asymmetrie die größte Bedeutung zukommt.

### 1.4.2 Ugly Duckling

Ein wichtiges klinisches Zeichen ist das „ugly duckling“ Zeichen [Grob & Bonerandi 1998]. Dabei werden alle Nävi eines Patienten begutachtet und nach dem vorherrschenden Nävistyp gesucht. Kommen bei einem Patienten mehrere Nävi einer Sorte vor, so kann man davon ausgehen, dass ein einzelner, nicht dazu passender, mit einer relativ großen Wahrscheinlichkeit bösartig ist. Hat zum Beispiel ein Patient viele hellbraune Nävi auf seinem Körper und dazu noch einen kleinen schwarzen Tumor, der sich klar von den anderen in Struktur und Farbe abhebt, so sollte man diesen Tumor engmaschig kontrollieren oder besser exzidieren [Mascaro, Jr. & Mascaro 1998].

## 1.5 Dermatoskopie

Die Einführung der Dermatoskopie in die Diagnostik von pigmentierten Hauttumoren stellte einen wesentlichen Fortschritt dar. Üblicherweise werden Handdermatoskope in Klinik und Praxis verwendet. Dieses neuartige Verfahren erforderte die Etablierung morphologischer Klassifikationen von pigmentierten Läsionen, anhand derer eine diagnostische Zuordnung vorgenommen werden kann [Bahmer et al. 1990, Soyer et al. 1995]. In der Literatur werden diagnostische Algorithmen zur Diagnose pigmentierter Hauttumoren angegeben, so die ABCD-Regel von Stolz [Nachbar et al. 1994], die „7–point List“ für melanozytäre Hauttumoren von Argenziano [Argenziano et al. 1998], sowie den „Menzies–Score“ mit insgesamt 11 Parametern [Menzies et al. 1996]. Autoren um Blum [Blum et al. 2003c] modifizierten die Untersuchungsparameter mit der „Vereinfachten ABC-Regel“. Mit Hilfe dieser Kriterien ist es möglich, sowohl Melanome früher zu erkennen, als auch durch höhere Spezifität einen großen Teil unnötiger Exzisionen benigner melanozytärer Nävi zu vermeiden. Untersuchungen hierzu haben ergeben, dass die diagnostische Treffsicherheit für maligne Melanome über 80 % liegt [Bahmer et al. 1990, Grant-Kels et al. 1999, Miller & Ackerman 1992].

### 1.5.1 Dermatoskopische ABCD – Regel nach Stolz

Als eines der wichtigsten klinischen Diagnoseverfahren hat sich die ABCD – Regel nach Stolz etabliert. Es handelt sich hierbei um eine einfach zu erlernende und mit einem Dermatoskop mit 10-facher Vergrößerung durchführbare Untersuchung. Eine um etwa 10 – 25 % erhöhte Sensitivität gegenüber der klinischen Diagnose besitzt die Dermatoskopie [Mayer 1997]. Die Einschätzung der Läsion erfolgt hierbei nach nur vier Kriterien, wobei jede für sich unterschiedlich stark gewertet werden muss.

Der wichtigste Faktor ist die „A“symmetrie. Hierbei wird untersucht, ob die als Melanom verdächtige Läsion in ein, zwei oder keiner Ebene asymmetrisch ist. Ein weiteres Merkmal ist auch die „B“egrenzung. Hierbei wird die Läsion in 8 Segmente eingeteilt und auf abrupte Pigmentabbrüche untersucht. „C“ steht für Color – hierbei werden die verschiedenen Farbschattierungen innerhalb der zu untersuchenden Läsion beurteilt. Unterschieden werden Farbtöne von weiß, rot über hell- und dunkelbraun, bis blaugrau und schwarz. Der letzte Punkt ist die „D“ifferentialstruktur. Wichtig sind hier besonders Punkte, Schollen, Streifen, sowie strukturlose und netzwerkartige Areale, die ausschließlich mit dem Dermatoskop beurteilt werden können. Anhand dieser Merkmale können Punktwerte errechnet werden, wobei die Kriterien unterschiedlich

---

stark gewichtet werden. Liegt der Punktwert zwischen 1,0 und 4,75, so handelt es sich wahrscheinlich um eine unauffällige melanozytäre Hautveränderung [Stolz 1993]. Ab einem Wert von 5,45 muss mit hoher Wahrscheinlichkeit vom Vorliegen eines malignen Melanoms ausgegangen werden. Die Spezifität dieses Diagnoseverfahrens liegt bei etwa 90,3 %, die Sensitivität bei etwa 92,8 % [Nachbar et al. 1994].

### **1.5.2 Computerdermatoskopie**

Die Computerdermatoskopie ist ein Verfahren, das auf der Dermatoskopie aufbaut. Es gibt weiterhin eine Lupe, eine Glaskontaktplatte und eine Ausleuchtung des entsprechenden Areals. Der Unterschied zur Dermatoskopie besteht jedoch darin, dass der Betrachter die zu untersuchende Stelle nicht durch die Lupe, sondern am Bildschirm des angeschlossenen Computers betrachtet. Dadurch wird nicht nur eine nochmalige starke Vergrößerung, sondern auch eine vereinfachte Archivierung der untersuchten Läsionen ermöglicht. Die im Computer archivierten Bilder können dann von speziellen Analyseprogrammen weiter untersucht werden und dem Dermatologen so eine weitere Diagnosehilfe geben. Verdächtige Hautläsionen können mit dieser Technik archiviert und über längere Zeiträume im Verlauf kontrolliert werden. Die Universitätshautklinik Tübingen hat dafür den „Tübinger Mole Analyser“ entwickelt [Blum 2005]. Diese Software analysiert die Bilder nach insgesamt 61 Algorithmen. Hierbei geht der Computer vor wie ein Dermatologe - er bewertet dabei jedoch nicht den Gesamteindruck, sondern beurteilt einen Bildpunkt nach dem anderen [Argenziano et al. 2003].

### **1.5.3 Teledermatologie**

Die digitale Technik ermöglicht einen Austausch mit Experten über Ländergrenzen und weite Distanzen hinweg. In der Dermatologie werden im Augenblick große Anstrengungen unternommen, diese neuartigen Techniken zu erproben und zu etablieren [Hailey et al. 2002]. Ein Arzt, medizinisches Personal oder der Patient selbst fertigt ein Bild von einer ihm verdächtig erscheinenden Hauteffloreszenz an und schickt dieses Bild an einen Experten. Das Versenden kann zum Beispiel via E-Mail, Datenträger oder per Post als Ausdruck erfolgen. Der Empfänger wertet das Bild unter Zuhilfenahme der klinischen Daten aus und legt dann das weitere Vorgehen fest. Grundsätzlich sind drei verschiedene teledermatologische Vorgehensweisen denkbar [Blum et al. 2003a] 1. Der Befundende kann eine sichere Diagnose stellen. 2. Die Diagnose ist zunächst nicht exakt zu stellen und es werden zusätzliche und weiterführende Untersuchungen am Patienten durch den Einsender angeregt. 3. Trotz

---

der guten teledermatologischen Möglichkeiten kann keine Diagnose gestellt werden und eine persönliche Begutachtung durch den „Supervisor“ ist erforderlich. Aus diesen technischen Möglichkeiten ergeben sich viele neue Chancen für die Medizin. Ein Arzt, der sich bei einer Diagnose unsicher ist, kann sich so schnell eine Zweit- oder Drittmeinung besorgen.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der Übereinstimmungsgrad zwischen teledermatologischer und direkter Diagnose bei rund 90% liegt, wobei die erzielten Ergebnisse in erster Linie vom Ausbildungsgrad des Untersuchers abhängen [Blum et al. 2003a]. In einer Untersuchung über die Patientenzufriedenheit konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der teledermatologischen und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Sie lag bei beiden Gruppen bei circa 85 %. Für die Patienten ausschlaggebende Kriterien waren: kurze Wartezeiten auf einen Termin und in der Praxis, Krankheitsmanagement, ausreichende Erklärungen und Informationen oder auch nur das Bedürfnis, ernst genommen zu werden. Diese Kriterien wurden in allen Gruppen, unabhängig von Alter und Geschlecht, gleich bewertet und waren unabhängig von den Behandlungsmodalitäten [Collins et al. 2004]. Die teledermatologische und die konventionelle Konsultation unterscheiden sich in den Gesamtkosten nur marginal. [Loane et al. 2001]. Dies wird sich aber in den nächsten Jahren zugunsten der Teledermatologie verschieben, da sich die Computer Hard- und Software im Zuge breiterer Anwendung verbilligt. Zusätzlich muss auch der volkswirtschaftliche Vorteil berücksichtigt werden. Ein Besuch bei einem Spezialisten dauert in der Regel mit An-, und Abreise, Wartezeit und Konsultation etwa drei Stunden. Dies bedeutet für die meisten Patienten den Verlust eines halben Arbeitstages [Whited et al. 2003].

Patienten, die es vorziehen, den Kontakt über die elektronischen Medien herzustellen, haben in 81 % der Fälle eine chronische Erkrankung und wollen eine zweite Meinung einholen. Siebzig Prozent sind frustriert durch die vorherigen realen Ärzte. Circa ein Viertel der Fälle eignete sich für eine abschließende Teledermatologische Diagnose. In 27 % reichten die Möglichkeiten der Teledermatologie dafür nicht aus [Eysenbach & Diepgen 1999]. Dass die Teledermatoskopie durchaus vergleichbare Resultate im Vergleich zur herkömmlichen Dermatoskopie liefert, wurde schon in vielen Studien belegt. Ob ein ähnlich gutes Ergebnis auch in der Tele- Histopathologie zu erzielen ist, haben Piccolo et al im Jahr 2002 untersucht [Piccolo et al. 2002a]. Sie haben 20 histologisch aufgearbeitete Fälle digital abfotografiert und dann per Email an verschiedene Zentren zur Beurteilung geschickt. Wenig später wurden dann die

---

Objektträger zu einer zweiten Beurteilung nachgereicht. Sie zeigten, dass zwar die Teledermatopathologie der konventionellen Untersuchung leicht unterlegen ist, aber eine verlässliche Technik darstellt, wenn entsprechende Experten vor Ort nicht verfügbar sind. Natürlich erweitert die Teledermatopathologie die Ressourcen für eine kompetente Zweitmeinung bei schwierigen Fällen erheblich, da sie zeitlich und örtlich ungebunden ist [Piccolo et al. 2002b]. Oztas et al. haben in einer weiteren Studie belegt, dass das teledermatologische Ergebnis in 70 % der Fälle mit dem konventionellen Ergebnis übereinstimmt, wenn noch zusätzliche klinische Angaben mitgeliefert werden. In 57 % der Fälle war die Diagnose bereits durch das klinische Bild alleine korrekt zu stellen [Oztas et al. 2004].

### **1.6 Histologie – der „Goldstandard“**

Die Dermatoskopie ist in den letzten Jahren zum unverzichtbaren Bestandteil der dermatologischen Diagnostik geworden. Mit einem Dermatoskop oder mit einem Auflichtmikroskop lassen sich aber nur die oberflächlichen Hautschichten gut beurteilen. So weit fortgeschritten auch die dermatoskopische Technik geworden ist – letztlich ergibt sich die Diagnose in den meisten unklaren Fällen aus der Histologie.

Die histologische Untersuchung hat für die Diagnostik von Dermatosen und Hauttumoren noch zusätzliche wesentliche Vorteile. So können in den histologischen Laboratorien die durch Stanzen oder Exzisionen entnommenen Hautpartikel bis in die tiefsten Unterhautfettschichten untersucht werden. Durch verschiedene Färbetechniken lassen sich unterschiedliche Gewebearten differenziert darstellen. Durch die stufenweise Aufarbeitung lässt sich ein meist repräsentatives Bild der Hautveränderung zusammensetzen.

Die Immunhistologie steuert weitere wesentliche Erkenntnisse, gerade in der Beurteilung von melanozytären Veränderungen bei. Voraussetzung für eine objektiv richtige Diagnose ist die Entnahme der Veränderung aus einer diagnostisch relevanten Exzisionsstelle, etwa einer frischen Primäreffloreszenz. Auch die sorgfältige Behandlung des Biopsiematerials bei der Entnahme, dem Fixieren, dem Versand und der Aufarbeitung ist eine unabdingbare Voraussetzung für eine sichere Diagnose.



---

## 1.7 Mögliche Fehlerquellen bei der histologischen Aufarbeitung melanozytärer Tumoren

Obwohl die Histologie ein sehr zuverlässiges Verfahren zur Diagnose von Melanomen darstellt, kann es hin und wieder vorkommen, dass der Histologe auf Grund nicht repräsentativer Schnitte das Exzizat fälschlicherweise als benigne wertet. Üblicherweise werden spindelförmige Exzizate vertikal zur längsten Achse geschnitten. Wird dem Labor ein möglicher Melanomverdacht nicht mitgeteilt oder nicht auf das verdächtige Areal bei einem Nävusassoziierten Melanom hingewiesen, so erfolgt oft nur eine Aufarbeitung in einer oder wenigen Schnittebenen und der Melanomanteil kommt in den dem Pathologen vorliegenden Schnitten nicht zur Darstellung. Wird eine Skizze oder besser noch ein dermatoskopisches Bild mit dem Tumor eingesandt, kann sich der Histologe aber vorab ein Bild von dem Exzizat machen und so schnell und präzise die für ihn interessanten Gebiete aufsuchen. Auch kann der Operateur die Aufmerksamkeit des Histologen auf die von ihm verdächtigten Gebiete lenken, indem er entweder auf dem Gewebeschnitt selber einen Vermerk anbringt, oder auf dem dermatoskopischen Bild Markierungen einfügt [Bauer et al. 2001]. Ein weiteres Problem, das für Missverständnisse sorgt, sind zwei Tumoren in einer Gewebeprobe. Aus diesem Grund sollte der Histologe gesondert darüber informiert werden, dass es sich hier um zwei verschiedene Tumore handelt, oder die Gewebeprobe sollte in zwei Teile gespalten werden, um solchen Missverständnissen vorzubeugen.

## 1.8 Fragestellungen

Mit Histologie und Dermatoskopie stehen zwei jeweils sehr ausgereifte Untersuchungstechniken zur Verfügung. Untersucht werden soll in der vorliegenden Studie, inwieweit die Kombination dieser beiden Verfahren eine vermehrte Sicherheit in die Diagnosefindung bringen kann. Hierzu sollen die folgenden Fragen geklärt werden:

- Wie groß ist die Übereinstimmung der histologischen Diagnosen der Universitätshautkliniken Tübingen und Graz sowohl bei gutartigen wie auch bei malignen Pigmenttumoren ohne Dermatoskopie?
- Verbessert die Hinzunahme der Dermatoskopie die Übereinstimmung der histologischen Diagnosen zwischen den Universitätshautkliniken Tübingen und Graz?
- In welchen Fällen kam es zu einer Veränderung der histologischen Diagnosen durch das dermatoskopische Bild?
- In welchen Fällen bestanden Abweichungen der histologischen Diagnosen ohne Einfluss der Dermatoskopie?

---

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Histologische Präparate und dermatoskopische Bilder**

Die vorliegende Studie erfasst Daten aus den Pigmentmalsprechstunden der Universitätshautkliniken Graz und Tübingen. In Tübingen wurden 141 Fälle bei 46 männlichen und 53 weiblichen Patienten ausgewählt und sowohl histologisch als auch dermatoskopisch beurteilt. Das Alter der Patienten bei der Exzision lag hier zwischen einem und 87 Jahren. Die Universitätshautklinik Graz steuerte zu dieser Studie 160 Fälle bei 73 männlichen und 70 weiblichen Patienten bei. Hier lag das Alter der Patienten bei Exzision zwischen 10 und 86 Jahren.

Insgesamt wurden somit 301 Präparate melanozytärer Läsionen von 242 Patienten einbezogen.

Bei den ausgewählten Fällen handelt es sich ausnahmslos um bereits abgeschlossene Fälle. Die Diagnose der ursprünglich erstbefundenden Klinik wurde als richtig und Standarddiagnose angenommen, da in der jeweiligen Klinik alle Informationen zum Patienten, Anamnese, klinischem Befund, Dermatoskopie, Histologie und Immunhistologie vorhanden waren. Die histologischen Schnitte und die dermatoskopischen Bilder wurden zwischen den beiden Hautkliniken ausgetauscht.

Damit die Fälle klar zugeordnet werden konnten, erhielten sie zwei unterschiedliche Nummerierungen. Zum einen hatten sie ihre Histologienummer, die sie aus der histologischen Routine zugeordnet bekamen. Sie setzte sich aus einer laufenden Nummer und der Jahreszahl zusammen. Zum anderen wurden die Fälle der Studie von eins ab durchgehend nummeriert und mit dem Namen der zweitbefundenen Klinik versehen. Als Beispiel: Der Fall TÜ 14 mit der Histologienummer 39488–99 aus Tübingen wurde 1999 in Graz beurteilt und als 14. Fall in die Studie aufgenommen.

### **2.2 Design der Studie**

Im ersten Durchgang sollten nur die histologischen Schnitte betrachtet werden. Dabei wurde den Beurteilern lediglich Alter und Geschlecht des Patienten, sowie die Lokalisation des Tumors genannt. Die Diagnose der erstbefundenden Klinik war nicht bekannt. Als Beurteiler in Tübingen waren: Prof. Dr. C. Garbe, Dr. G. Metzler und Dr. J. Bauer zuständig, in Graz Prof. Dr. H.P. Soyer, Prof. Dr. R. Hofmann-Wellenhof und Dr.

---

B. Leinweber. Die Diagnosevergabe wurde sowohl in Tübingen als auch in Graz an einem Diskussionsmikroskop durchgeführt.

Nachdem die Diagnosevergabe des 1. Durchgangs abgeschlossen war, folgten rund ein bis zwei Jahre einer Wash-out Phase. Diese lange Zeitspanne sollte sicherstellen, dass die Beurteiler während des 2. Durchgangs nicht mehr durch ihre Diagnose im 1. Durchgang beeinträchtigt wurden.

Nach der etwa ein bis zweijährigen Wash-out Phase wurden wieder die histologischen Schnitte in gleicher Weise wie im 1. Durchgang beurteilt. Zusätzlich wurde dann noch das dermatoskopische Bild auf einem Computerbildschirm gezeigt.

### **2.3 Histopathologische Auswertung**

Das Vorgehen beim Verdacht auf eine maligne melanozytäre Läsion wurde in beiden Universitätskliniken gleich gehandhabt. Der behandelnde Arzt hat die verdächtige Läsion im Rahmen der Pigmentmalsprechstunde beurteilt, davon ein digitales Foto mit dem Fotofinder-System erstellt und die Läsion dann auf Grund der klinischen Verdachtsdiagnose exzidiert. Das Exzisat wurde formalinfixiert an das zuständige histopathologische Labor weitergeleitet. Dort wurde es geschnitten, mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt und histologisch begutachtet. Der Erstbegutachter konnte dann noch je nach Bedarf immunhistochemische Schnitte anfordern, um seine Diagnose zu stützen. Für die Studie wurden aber nur die HE-Schnitte verwendet, weil dies dem Routinestandard der Beurteilung melanozytärer Tumoren entspricht. Die immunhistochemisch gefärbten Schnitte sind in dieser Studie nicht weiter verwendet worden. Die dann zur Studie ausgewählten Schnitte wurden zusammen mit einer Bilder-CD der dermatoskopischen Bilder wechselseitig verschickt. Bei der Erstbegutachtung wurden somit lediglich die eingeschickten HE-Schnitte gezeigt. Die anwesenden Dermatohistopathologen hatten alle das gleiche Bild am Diskussionsmikroskop und wurden über Lokalisation, Geschlecht und Alter des Patienten informiert.

Die Zweitbefundung nach der Wash-out-Phase wurde von den gleichen Dermatohistopathologen ebenfalls am Diskussionsmikroskop durchgeführt. Die genannten Informationen waren identisch, nur wurde diesmal zusätzlich auf einem Computerbildschirm das dazugehörige dermatoskopische Bild gezeigt.

## **2.4 Datenerhebung und Dokumentation**

Die erhobenen Daten wurden als ausführliche Diagnosen erfasst und zusammen mit der Histologienummer gespeichert. Später wurden die Daten dann in einer Excel-Tabelle mit den folgenden Daten gespeichert: Patienten ID in der Studie, Histologienummer, Geburtsdatum, abschließende Diagnose des Einsenders, Diagnose des ersten Durchgangs ohne Dermatoskopie, Diagnose des zweiten Durchgangs mit Dermatoskopie, Kommentare zu den Fällen. Zur besseren statistischen Auswertung wurden die ausführlichen Diagnosen dann in maligner oder benigner melanozytärer Tumor oder „andere“ (nichtmelanozytärer Tumor) codiert.

## **2.5 Digitale Archivierung**

Im Fotofinder (Abb. 1) wird eine Farb-Videokamera Medicam 400 (Firma TeachScreen Software GmbH, Bad Birnbach, Deutschland) sowie ein „1/4CCD-Chip“ mit 470.000 Pixeln eingesetzt. Für die dermatoskopischen Aufnahmen war das Sehfeld von 3,2 mm bis circa 1,0 cm stufenlos verstellbar, was einer 20-70fachen Vergrößerung am 17“ Monitor entsprach. Es wurden für die Auswertung nur Aufnahmen mit 20facher Vergrößerung verwendet. Somit konnten Nävi bis zu 12 mm Durchmesser vollständig aufgenommen werden. Die Kontaktscheibe zur Haut war auswechselbar. Als Ankopplungsflüssigkeit wurde Kodanspray verwendet [Stolz 1993]. Die Ausleuchtung erfolgte über 4 LEDs, die am Kopf der Kamera angebracht sind. Die Einstellungen der dermatoskopischen Aufnahmen erfolgten jeweils bei der Erstaufnahme, wurden gespeichert und bei Verlaufsaufnahmen automatisch angeglichen (Abb. 2 und 3).



Abbildung 1 - Fotofinder

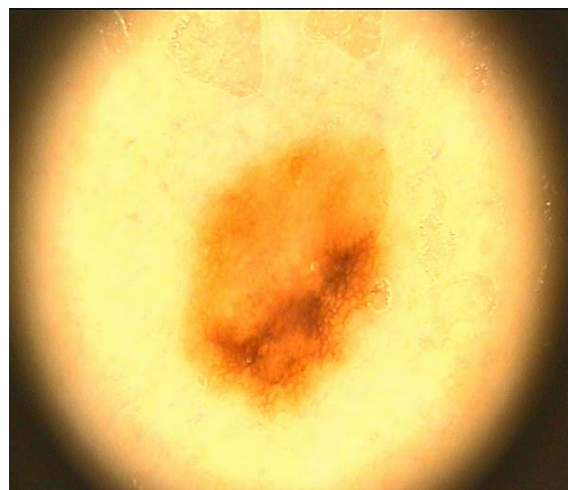
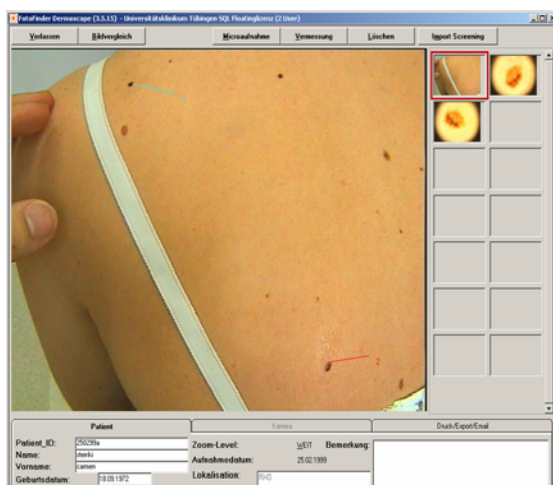


Abbildung 2 - Übersichtsaufnahme Fotofinder    Abbildung 3 - dermatoskopische Aufnahme

## 2.6 Diagnosegruppen

In der vorliegenden Studie wurden zur statistischen Auswertung die von den Histopathologen als Freitext gestellten Diagnosen als „maligner melanozytärer Tumor“, „benigner melanozytärer Tumor“ und „andere“ (nichtmelanozytärer Tumor) verschlüsselt. Zu diesen Diagnosehauptgruppen zählten im Einzelnen:

---

**Nicht invasive maligne melanozytäre Tumore**

Superfiziell spreitendes Melanom in Situ

Lentigo maligna Melanom

**Invasive maligne Melanome**

Superfiziell spreitendes malignes Melanom

Noduläres malignes Melanom

Lentigo maligna Melanom

Akral lentiginöses Melanom

Nävusassoziiertes malignes Melanom

Spitzoides malignes Melanom

**Gewöhnliche melanozytäre Nävi**

Melanozytärer Nävus vom junctionalen Typ

Melanozytärer Nävus vom compound Typ

Melanozytärer Nävus vom dermalen Typ

Melanozytärer Nävus vom compound Typ

Dysplastischer melanozytärer Nävus vom junctionalen Typ

Dysplastischer melanozytärer Nävus vom dermalen Typ

Lentigo Solaris

Lentigo simplex

Blauer Nävus

Rezidiv Nävus

Reed-Nävus

Spitz-Nävus

Combined Nävus (blau + compound)

Kongenitaler Nävus

**Nicht melanozytäre Tumore**

Verruca seborrhoeica

Basalzellkarzinom

Kavernöses Hämangiom

Kruste

**2.7 Statistische Auswertung**

Die erhobenen Daten wurden vom Papier in eine Excel-Tabelle eingegeben und zur späteren Auswertung in das Programm Jump übertragen. In Jump wurden die Kappa-Werte berechnet. Von entscheidender Bedeutung ist der Kappa-Koeffizient, da er die Güte der Übereinstimmung zwischen den beiden Diagnosen misst, die über die zufällige Übereinstimmung hinausgeht.

## Erläuterungen zum Cohens Kappa-Koeffizient

Der Kappa-Koeffizient basiert zum Einen auf dem beobachteten Anteil übereinstimmender Beurteilungen, der mit  $f_b$  symbolisiert wird. Die Summe der Zellhäufigkeiten in der Hauptdiagonale der Kontingenztabelle ergibt die Anzahl übereinstimmender Beurteilungen, während die Summe aller anderen Zellhäufigkeiten der Anzahl nicht übereinstimmender Beurteilungen entspricht. Der beobachtete Anteil übereinstimmender Beurteilungen  $f_b$  ist demzufolge (Formel 1):

$$f_b = \frac{\sum_{k=1}^K h_{kk}}{n} \quad \text{Formel : 1}$$

Übereinstimmende Beurteilungen können auch auftreten, wenn Personen nach dem Zufallsprinzip bewerten würden. Die andere Komponente zur Bestimmung von Kappa ist deshalb der Anteil übereinstimmender Beurteilungen, der bei zufälliger Bewertung erwartet würde, d.h. aufgrund der Produkte der gegebenen Randhäufigkeiten. Dieser Anteil, symbolisiert mit  $f_z$ , ergibt sich zu (Formel 2):

$$f_z = \frac{\sum_{k=1}^K h_{k+} \cdot h_{+k}}{n^2} \quad \text{Formel : 2}$$

$1 - f_z$  ist entsprechend der theoretisch mögliche Anteil der über den Zufall hinausgehenden übereinstimmenden Beurteilungen. Die Differenz  $f_b - f_z$  beinhaltet dagegen den über den Zufall hinausgehenden, tatsächlichen beobachteten Anteil übereinstimmender Beurteilungen. Diese Differenz wird zum Zwecke der Normierung durch  $1 - f_z$  dividiert. Das Ergebnis ist der Kappa-Koeffizient (Formel 3):

$$K = \frac{f_b - f_z}{1 - f_z} = \frac{n \sum_{k=1}^K h_{kk} - \sum_{k=1}^K h_{k+} \cdot h_{+k}}{n^2 - \sum_{k=1}^K h_{k+} \cdot h_{+k}} \quad \text{Formel : 3}$$

Der Wertebereich des Kappa-Koeffizienten ist:  $-1 \leq \kappa \leq +1$ . Kappa nimmt den Wert Null an, wenn der beobachtete Anteil übereinstimmender Bewertungen genau dem Anteil übereinstimmender Beurteilungen bei zufälliger Bewertung entspricht.  $\kappa = +1$  tritt ein, wenn beide Personen alle  $n$  Objekte übereinstimmend beurteilen, da dann  $f_b = 1$  ist.  $K = -1$  ist nur dann möglich, wenn keine übereinstimmenden Beurteilungen auftreten (d.h.  $f_b = 0$  ist) und der Anteil zufällig erwarteter Übereinstimmungen mit  $f_b = 0,5$  maximal ist [Bönz 2004].



### 3 Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden 141 Tumoren von Tübingen nach Graz (Tabelle 1) und 160 Tumoren von Graz nach Tübingen geschickt (Tabelle 2). Insgesamt wurden 301 Tumoren der Universitätshautkliniken Graz und Tübingen untersucht (Tabelle 3). Es hat sich gezeigt, dass der überwiegende Teil der Tumore sowohl mit, als auch ohne Zuhilfenahme der Dermatoskopie gleich beurteilt wurde. Trotzdem werden einige dieser Fälle unten aufgeführt, da sie dem Histologen bei der Diagnosefindung von Nutzen waren indem sie ihn in einer Entscheidung bestärkt haben. Die Dignität der Tumoren wurde in „Maligne“, „Benigne“ und „Andere“ unterteilt.

<b>Diagnose</b>	<b>Tumoren aus Tübingen</b>	<b>Beurteilung in Graz mit Dermatoskopie</b>
Maligne	32	35
Benigne	100	97
Andere	9	9

*Tabelle 1 -Tumoren von Tübingen nach Graz*

<b>Diagnose</b>	<b>Tumoren aus Graz</b>	<b>Beurteilung in Tübingen mit Dermatoskopie</b>
Maligne	42	44
Benigne	118	116
Andere	0	0

*Tabelle 2 -Tumoren von Graz nach Tübingen*

<b>Diagnose</b>	<b>Tumoren insgesamt</b>	<b>Beurteilung insgesamt mit Dermatoskopie</b>
Maligne	74	79
Benigne	218	213
Andere	9	9

*Tabelle 3 -Zusammenfassung der Studie*

### 3.1 Übereinstimmung der histologischen Diagnosen zwischen Tübingen und Graz ohne und mit Dermatoskopie

Die statistische Aufarbeitung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigt mit einer Verbesserung des Kappa-Wertes eine Verbesserung der Diagnoseübereinstimmung der beiden Kliniken durch die Hinzunahme des dermatoskopischen Bildes zur Histologie. Auch in der gemeinsamen Auswertung der Diagnosen beider Kliniken vor und nach Dermatoskopie hat sich eine Verbesserung der Diagnosen mit Dermatoskopie gegenüber ohne von 6,9 % ergeben. Für Fälle von „Graz nach Tübingen“ ergab sich eine Verbesserung von 14,8 % gegenüber der Diagnose ohne Dermatoskopie. Für die Fälle „Tübingen nach Graz“ ergab sich in Kombination mit der Dermatoskopie eine Verschlechterung von 1,4 % gegenüber der Diagnose ohne Dermatoskopie (Tabelle 4).

<b>Fälle aus/nach</b>	<b>Ohne Dermatoskopie</b>	<b>Mit Dermatoskopie</b>	<b>Verbesserung <math>K_2 - K_1</math></b>
Graz / Tübingen	$K_1 = 0,725 \pm 0,060$	$K_2 = 0,873 \pm 0,044$	$0,148 \pm 0,074$
Tübingen / Graz	$K_1 = 0,904 \pm 0,039$	$K_2 = 0,890 \pm 0,040$	$-0,014 \pm 0,056$
Alle Fälle	$K_1 = 0,813 \pm 0,037$	$K_2 = 0,882 \pm 0,030$	$0,069 \pm 0,048$

Tabelle 4: Kappa-Koeffizient der Übereinstimmung der Diagnosen zwischen erstbefundender Klinik und zweitbefundender Klinik ohne und mit Hilfe der Dermatoskopie.

### 3.2 Melanozytäre Tumoren, bei deren Erkennung die Dermatoskopie einen relevanten Einfluss hatte

In 30 von 301 Fällen wurde die abschließende Diagnose durch Hinzunahme der dermatoskopischen Information beeinflusst. Dies war in 20 Fällen von Graz nach Tübingen der Fall und in 10 Fällen von Tübingen nach Graz. In 13 Fällen wurde der histologische Verdacht bei schwierigen Fällen durch die Dermatoskopie bestätigt oder eine zusätzliche Differentialdiagnose aufgeworfen. In 17 von 301 Fällen (5,6 %) war die Dermatoskopie verantwortlich für die Änderung der histologischen Diagnose (Tabelle 5 und 6).

Im Folgenden werden ausgewählte Fälle der Untersuchung vorgestellt, in denen die Dermatoskopie einen richtungweisenden Beitrag zur Diagnose geleistet hat. Hierbei wird unterschieden, ob das dermatoskopische Bild eine Änderung der Differentialdiagnose erbrachte, die Diagnose bestätigt hat, ein entscheidender Hinweis übersehen wurde, oder ob das Dermatoskopische Bild ohne Einfluss auf die Diagnose blieb, dem Histologen aber trotzdem hilfreich war (Tabelle 7).

<b>Einsender- diagnose</b>	<b>Zweite Klinik ohne Dermatoskopie</b>	<b>Zweite Klinik mit Dermatoskopie</b>	<b>Anzahl der Fälle TÜ → Graz</b>	<b>Anzahl der Fälle Graz → TÜ</b>
<b>Übereinstimmung durch die Dermatoskopie verbessert</b>				
melanozytärer Nävus	malignes Melanom	melanozytärer Nävus	0	7
malignes Melanom	melanozytärer Nävus	malignes Melanom	2	3
malignes Melanom	nicht-melanozytärer Nävus	malignes Melanom	0	1
<b>Übereinstimmung durch die Dermatoskopie verschlechtert</b>				
melanozytärer Nävus	melanozytärer Nävus	malignes Melanom	2	0
malignes Melanom	malignes Melanom	melanozytärer Nävus	1	1
<b>Übereinstimmung durch die Dermatoskopie unverändert</b>				
melanozytärer Nävus	malignes Melanom	malignes Melanom	3	5
malignes Melanom	melanozytärer Nävus	melanozytärer Nävus	1	2

Tabelle 5 - Diagnosevergabe der einzelnen Kliniken

<b>Einfluss der Dermatoskopie</b>	<b>Graz</b>	<b>Tübingen</b>
<b>Änderung der Diagnose zum malignen Melanom</b>		
Differentialdiagnose eines schwer dysplastischen melanozytären Nävus oder malignen Melanoms geändert zu malignem Melanom wegen Melanomkriterien in der Dermatoskopie	3	0
Die Dermatoskopie zeigte ein kleines nävusassoziiertes Melanom. Dieses konnte schließlich auch histologisch auf tieferen Schnitten nachgewiesen werden (Lentigo Solaris mit kleiner Lentigo Maligna, Nävoïdes Melanom)	0	2
Kleines nävusassoziiertes Melanom auf nur einem von vielen Schnitten. Melanomanteil ohne Dermatoskopie übersehen	1	1
Entdifferenzierter Tumor, aufgrund eindeutiger Kriterien eines melanozytären Tumors in der Dermatoskopie als malignes Melanom klassifiziert“.	0	1
<b>Änderung der Diagnose zum melanozytären Nävus</b>		
Differentialdiagnose Melanom / schwer dysplastischer Nävus: geändert in dysplastischer Nävus aufgrund von Nävus- und der Abwesenheit von Melanomkriterien	1	7
Nur in der Dermatoskopie sichtbare Exkoration erklärt die vereinzelte melanozytäre Aufwärtswanderung. Kruste in den HE-Schnitten aber nicht sichtbar	0	1
<b>Diagnose von der Dermatoskopie unbeeinflusst</b>		
Differentialdiagnose eines Melanoms in der Dermatoskopie bestätigt aufgrund von Melanomkriterien	1	5
Differentialdiagnose eines schwer dysplastischen melanozytären Nävus bestätigt durch Nävus- und Abwesenheit von Melanomkriterien in der Dermatoskopie	3	3
Zusätzliche Differentialdiagnose eines in Situ Melanoms aufgrund radialer Streifung in der Dermatoskopie	1	0

Tabelle 6 - Einfluss der Dermatoskopie

Fall Nr	Ursprungs Diagnose	Diagnose Dermatoskopie ohne	Diagnose Dermatoskopie mit	Grund
Änderung der DD von benigne nach maligne				
TÜ 159 (S. 44)	Nävöides Melanom	dysplastischer melanozytärer Nävus	Nävöides Melanom	Mit Dermatoskopie sicher Nävöides Melanom
Graz 94 (S. 50)	dysplastischer, junctionaler, melanozytärer Nävus	dysplastischer melanozytärer Nävus	Melanoma iS + dysplastischer melanozytärer Nävus	Umkehrung von benigne nach maligne
Graz 132 (S. 53)	nicht klassifizierbares Melanom	dysplastischer melanozytärer Nävus DD invasives Melanom	Invasives Melanom DD dysplastischer melanozytärer Nävus	Dermatoskopisches Bild melanomsuspekt
Änderung DD von maligne nach benigne				
TÜ 39 (S.33)	Melanoma iS	Spitzoides Melanom	dysplastischer Spitz Nävus	wegen Dermatoskopie und Alter 17 J. dysplastischer Spitz-Nävus
TÜ 48 (S. 34)	Spitz-Nävus	SSM	Spitz-Nävus	Benigne Dermatoskopie und Alter der Patientin
TÜ 49 (S.35)	dysplastischer melanozytärer Nävus	SSM	Schwer dysplastischer melanozytärer Nävus	Dermatoskopie spricht für einen melanozytären Nävus
TÜ 133 (S. 40)	Dysplastischer melanozytärer Nävus	Melanoma iS	Dysplastischer melanozytärer Nävus, nicht auszumitteln	Dermatoskopisches Bild recht typischer dysplastischer melanozytärer Nävus. In Zusammenschau schwer dysplastischer Nävus als erste Diagnose, Melanom nicht auszuschließen
TÜ 154 (S. 41)	Dysplastischer melanozytärer Nävus	SSM	Dysplastischer melanozytärer Nävus	Mit Dermatoskopie dysplastischer melanozytärer Nävus mit Kruste, die die Aufwärtswanderung erklärt
TÜ 155 (S. 42)	Dysplastischer melanozytärer Nävus	Melanoma iS	Dysplastischer melanozytärer Nävus	Aufgrund der regelmäßigen Dermatoskopie entschied man sich hier in der Zusammenschau für einen dysplastischen Junctionsnävus
Entscheidenden Hinweis übersehen				
TÜ 33 (S. 31)	Melanoma iS	Lentigo Solaris	Lentigo Maligna	Dermatoskopie typisch LM, danach Nestbildung auf einem einzigen Schnitt entdeckt
TÜ 69 (S. 36)	Melanoma iS	Basaliom und Kruste	Melanom	Tumor in Kruste/Fragmente für BZK gehalten, mit Dermatoskopie Melanom

<b>TÜ 156</b> (S. 43)	Nävusassoziertes Melanom	melanozytärer Nävus	Nävusassoziertes Melanom	zunächst nur melanozytärer Nävus auf einem OT gesehen, wegen Dermatoskopie anderen OT, dort melanozytärer Nävus, assoziiertes Melanom
<b>Graz 111</b> (S. 51)	Melanoma iS	Dysplastischer melanozytärer Nävus	Melanom	Winziges Melanom in Dermatoskopie entdeckt, dann auf tieferen Schnitten Melanom
<b>Diagnose bestätigt</b>				
<b>TÜ 14</b> (S. 29)	melanozytärer Nävus	melanozytärer Nävus	melanozytärer Nävus	Dysplastischer Nävus in Histo, Dermatoskopie gewöhnlicher Nävus, beruhigt
<b>TÜ 32</b> (S. 30)	Melanoma iS	Traumatisierter Nävus mit Kruste	Traumatisierter Nävus mit Kruste	traumatisierter Nävus, Dermatoskopie typisch mit Kruste
<b>TÜ 35</b> (S. 32)	regressives MM	regressives MM	regressives MM	Melanom mit viel Regression, wenig Tumorzellnester, Dermatoskopie typisch Melanom
<b>TÜ 79</b> (S. 37)	Reed Nävus	Reed Nävus	Reed Nävus	Alter der Frau 58 Jahre, Dermatoskopie beruhigt
<b>TÜ 119</b> (S. 38)	Dysplastischer melanozytärer Nävus	SSM iS DD dysplastischer melanozytärer Nävus	Melanoma iS	Mit Dermatoskopie sicher Melanom
<b>TÜ 131</b> (S. 39)	Dysplastischer melanozytärer Nävus	SSM, DD dysplastischer melanozytärer Nävus	SSM	Histo SSM, aber DD dysplastischer melanozytärer Nävus, mit Dermatoskopie klar SSM
<b>Graz 7</b> (S. 46)	SSM	SSM DD dysplastischer melanozytärer Nävus	Melanoma iS	Mit Dermatoskopie sicher Melanom
<b>Graz 31</b> (S. 47)	melanozytärer Nävus - akral	dysplastischer melanozytärer Nävus DD Melanoma iS	Dysplastischer melanozytärer Nävus	Mit Dermatoskopie sicher melanozytärer Nävus
<b>Graz 49</b> (S. 48)	melanozytärer Junktionsnävus	dysplastischer melanozytärer Nävus DD Melanoma iS	Dysplastischer melanozytärer Nävus	Mit Dermatoskopie sicher melanozytärer Nävus
<b>Graz 82</b> (S. 49)	Dysplastischer melanozytärer Nävus	dysplastischer melanozytärer Nävus DD Melanoma iS	Dysplastischer melanozytärer DD congenitaler melanozytärer Nävus	Mit Dermatoskopie sicher melanozytärer Nävus
<b>Fälle, ohne Einfluss auf die Diagnose</b>				
<b>Graz 129</b> (S. 52)	melanozytärer Nävus	melanozytärer Nävus	melanozytärer Nävus DD Melanoma iS	Durch Dermatoskopie zusätzliche DD

Tabelle 7 – Fälle mit relevantem Einfluss der Dermatoskopie

### **3.2.1 Tumoren aus Graz**

Es werden im Folgenden 16 histologisch und dermatoskopisch aufgearbeitete Fälle von der Universitätshautklinik in Graz präsentiert, in denen die Dermatoskopie einen Einfluss auf die histologische Diagnose hatte. Teilweise wurde die histologische Diagnose aufgrund der Dermatoskopie verworfen.



**Histo Nr. 39488 / 99 (Graz) E.G., weiblich, geb. 1950, Ohrhelix (Tü 14)**

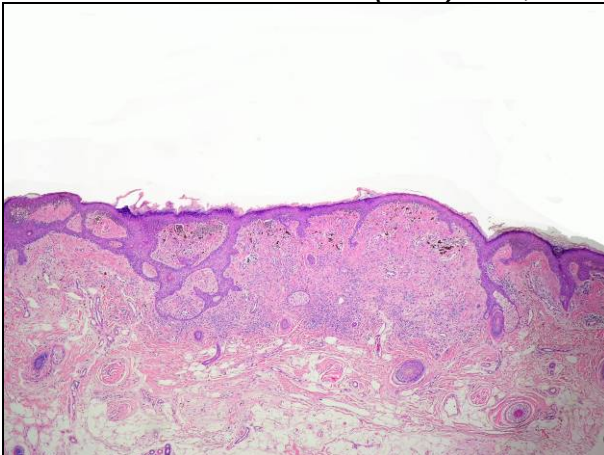


Abbildung 4 - 4 x Vergrößerung

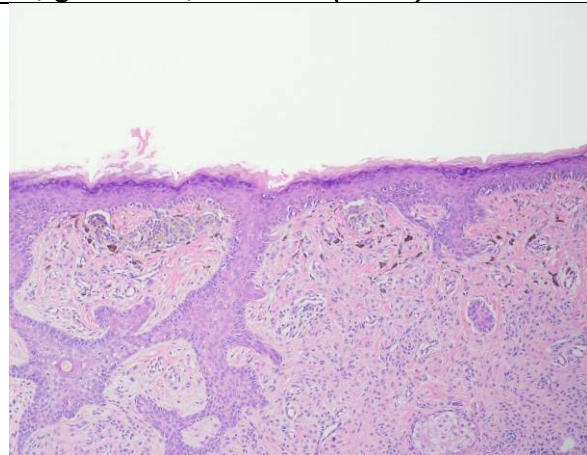


Abbildung 5 - 10 x Vergrößerung

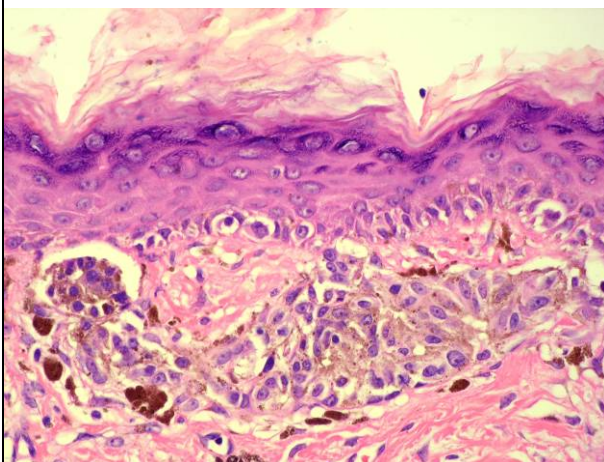


Abbildung 6 - 40 x Vergrößerung



Abbildung 7 - Dermatoskopie

**Ausgangsd Diagnose Graz:** Melanozytärer Nävus.

**Befund:** Zu den Seiten unscharf begrenzter, weitgehend symmetrischer melanozytärer Tumor mit junctionaler Schulterbildung (Abb. 4). Die junctionale Komponente besteht überwiegend aus mäßig atypischen Einzelzellen, immer wieder deutliche Aufwärtswanderung bis in mittlere Epidermislagen (Abb. 5). Ausgeprägte horizontale Konfluenz atypischer Melanozytenester entlang der Junctionszone (Abb. 6). Dermal liegen Nester monomorpher Melanozyten, die eine deutliche Ausreifung zur Tiefe hin zeigen (Abb. 5). In der oberen Dermis Fibrose und Melanophagen. Nur schütter lymphozytäre Infiltrate in der Umgebung des Tumors.

**Beurteilung:** Melanozytärer Nävus vom Compound-Typ mit ausgereiftem dermalen Anteil und deutlicher junctionaler Dysplasie. Immer wieder fällt eine Aufwärtswanderung atypischer Melanozyten bis in mittlere Epidermislagen auf. Insgesamt reicht der Befund jedoch nicht zur Diagnose eines In-situ-Melanoms. Das dermatoskopische Bild eines melanozytären Nävus mit rein globulärem Muster bestätigt die Diagnose eines melanozytären Compound Nävus und spricht nicht für das Vorliegen eines malignen Melanoms (Abb. 7). Die Dermatoskopie trägt somit zur Bestätigung der benignen Diagnose bei.

**Histo Nr. 37210 / 98 (Graz) F.P., männlich, geb. 1951, thorakal (Tü 32)**

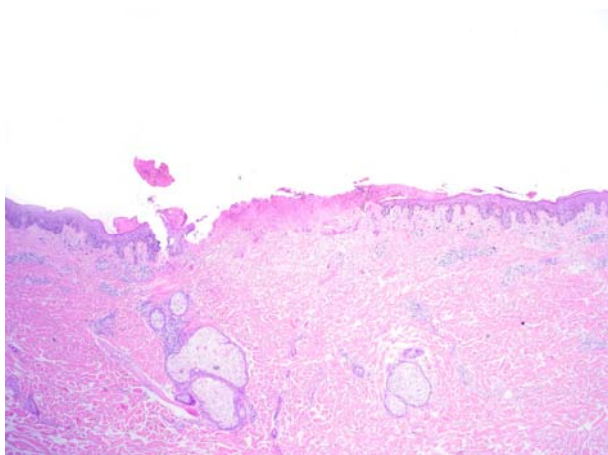


Abbildung 8 - 4 x Vergrößerung

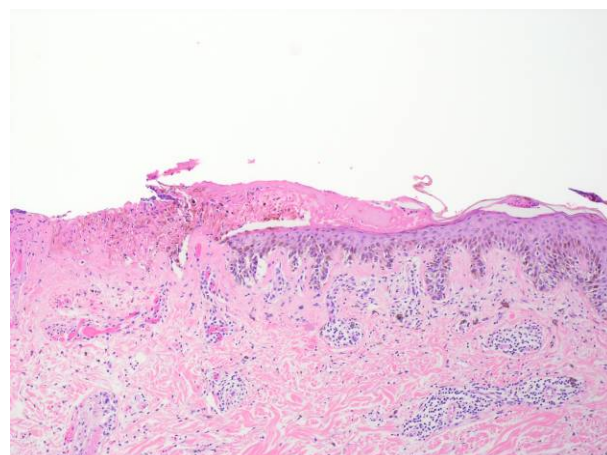


Abbildung 9 - 20 x Vergrößerung



Abbildung 10 – Dermatoskopie

**Ausgangsmeldung Graz: Melanoma in Situ.**

**Befund:** Zu den Seiten unscharf begrenzter, ausgedehnter, junctionaler melanozytärer Tumor (Abb. 8). Die Tumorzellen liegen überwiegend entlang der Junctionszone als Einzelzellen oder in kleinen unregelmäßigen Nestern (Abb. 9). Teils sind die Reteleisten verlängert und von Melanozyten durchsetzt. Keine intraepidermale Aufwärtswanderung atypischer Melanozyten. Im Zentrum ist der Tumor exkoriert und von einer serum- und zelldeitritushaltigen Kruste bedeckt. Die Tumorzellen zeigen keine wesentliche Zell- und Kernatypie. Sie sind deutlich melanin pigmentiert. Hier liegen dermal perivascular betont lymphozytäre Infiltrate und einzelne Melanophagen.

**Beurteilung:** Traumatisierter melanozytärer Nävus vom Junctionstyp. Allenfalls die weite Ausdehnung junctionaler Melanozyten, teils als Einzelzellen, und die unscharfe Begrenzung fallen auf. Das dermatoskopische Bild bestätigt jedoch die histologische Diagnose. Klar zu erkennen ist auch die Kruste. Die Dermatoskopie bestätigt die Diagnose (Abb. 10).



**Histo Nr. 33623/99 (Graz) O.R., weiblich, geb. 1952, Oberschenkel (Tü 33)**

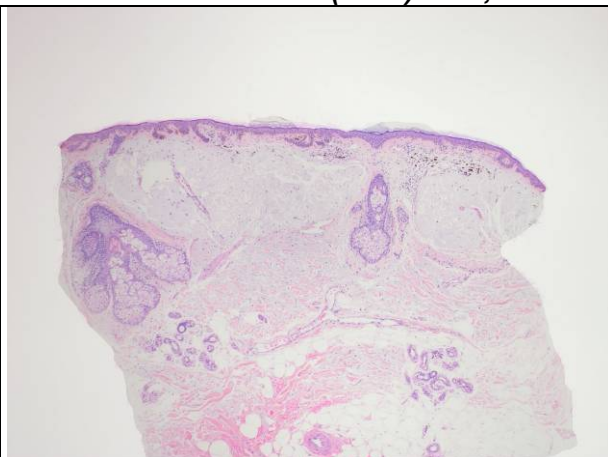


Abbildung 11 - 4 x Vergrößerung

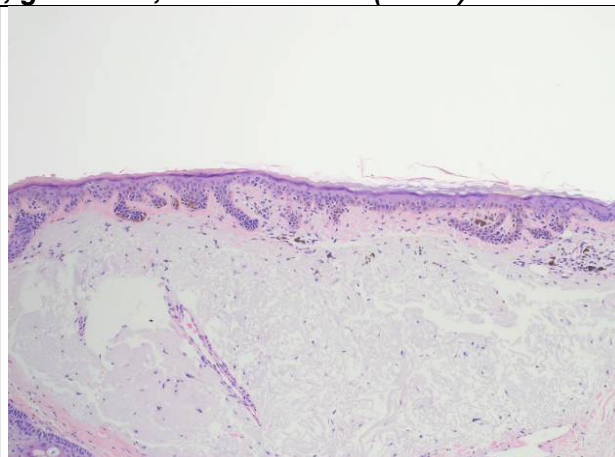


Abbildung 12 - 10 x Vergrößerung

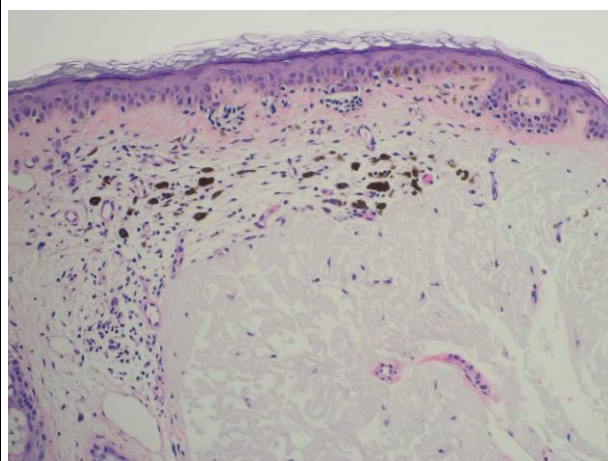


Abbildung 13 - 20 x Vergrößerung

**Ausgangsdignose Graz:** Melanoma in Situ.

**Befund:** Auf vier Objektträgern von zwei Blöcken findet sich überwiegend eine Lentigo solaris (Abb. 11 + 12). Auf einem Block zu einer Seite des Präparates hin mehrere kleine, junctionale Nester mäßig atypischer Melanozyten (Abb. 13). Darunter Melanophagenlager, schütter Lymphozyten und eine ausgedehnte solare Elastose.

**Beurteilung:** Vor drei Jahren wurden die wenigen und winzigen melanozytären Nester übersehen und eine Lentigo solaris diagnostiziert. Bei der zweiten Begutachtung wurden auf Grund der Dermatoskopie (Abb. 14) ein melanozytärer Tumor vermutet und die melanozytären Nester bei der histologischen Untersuchung gesehen. Die Diagnose einer Lentigo maligna Melanoma in Situ wurde gestellt.

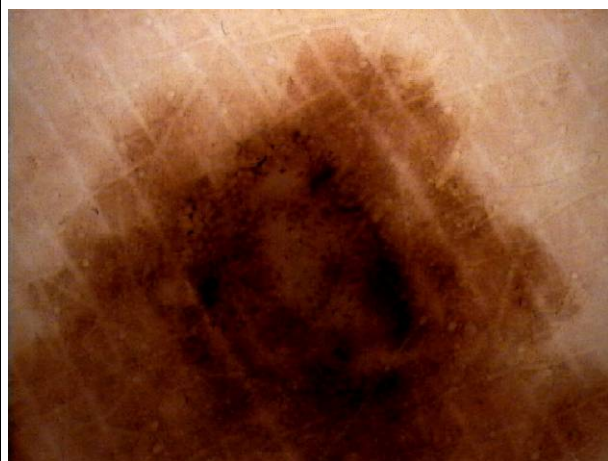


Abbildung 14 – Dermatoskopie

**Histo Nr. 24047 / 99 (Graz) K.J., männlich, geb. 1942, thorakal (Tü 35)**

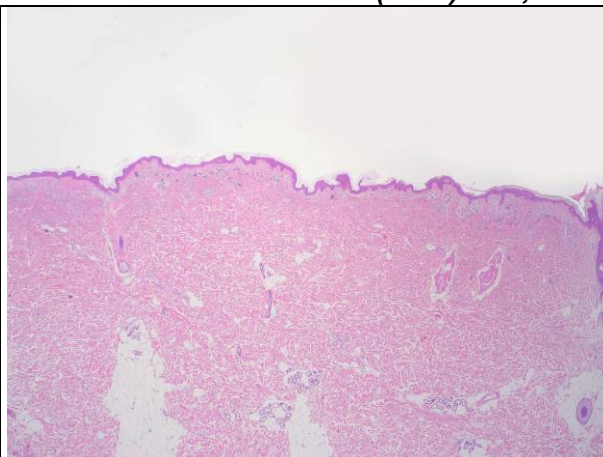


Abbildung 15 - 2 x Vergrößerung

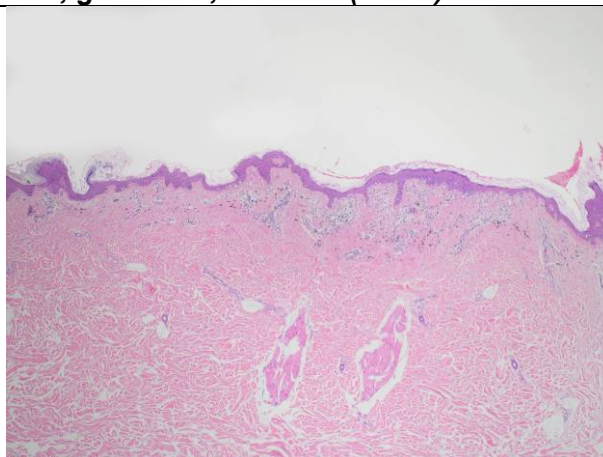


Abbildung 16 - 4 x Vergrößerung

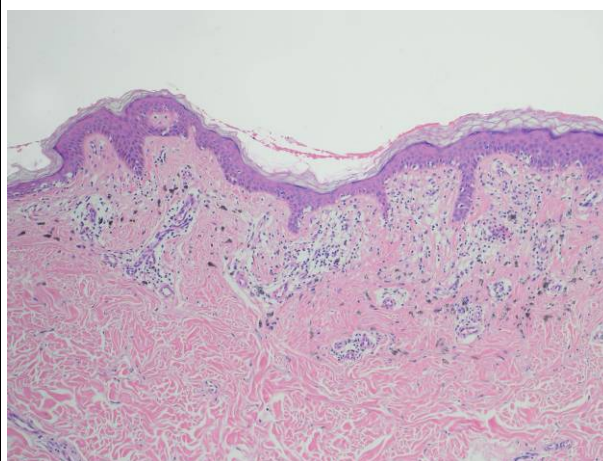


Abbildung 17 - 10 x Vergrößerung

**Ausgangsdignose Graz:** malignes Melanom.

**Befund:** Der Tumor ist in 2 Blöcken aufgearbeitet. Auf dem einen Block findet sich nur eine Fibrose der Dermis mit Melanophagen und schütterer lymphozytärer Infiltraten (Abb. 15). Auf dem zweiten Block (Abb. 16 und 17) zeigen sich erneut neben ausgedehnter Fibrose und Melanophagen in der oberen Dermis junctional einzelne stark atypische Melanozyten (Abb. 17), teils sind diese auch in kleinen Nestern gelagert. Zusätzlich in der oberen Dermis Nester stark atypischer Melanozyten ohne Ausreifung.

**Beurteilung:** SSM mit ausgedehnter Regression. Die histologische Diagnose ist sicher, das dermatoskopische Bild bestätigt die Diagnose (Abb. 18).



Abbildung 18 – Dermatoskopie



**Histo Nr. 23456 / 99 U.R., männlich, geb. 1982, Oberbauch (Tü39)**

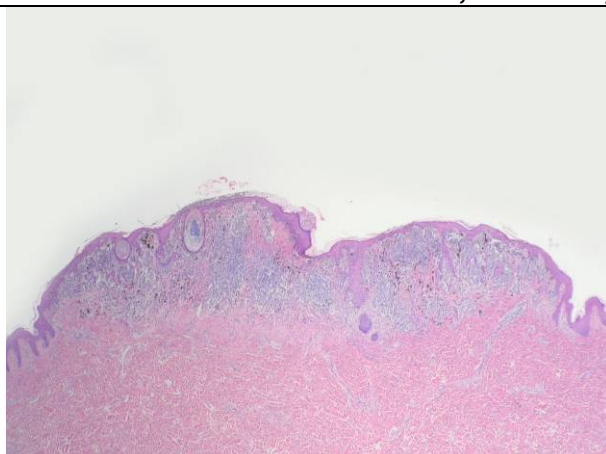


Abbildung 19 -2 x Vergrößerung

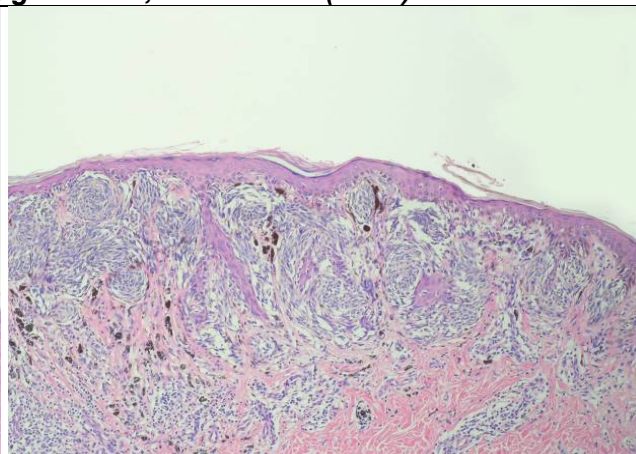


Abbildung 20 -10 x Vergrößerung

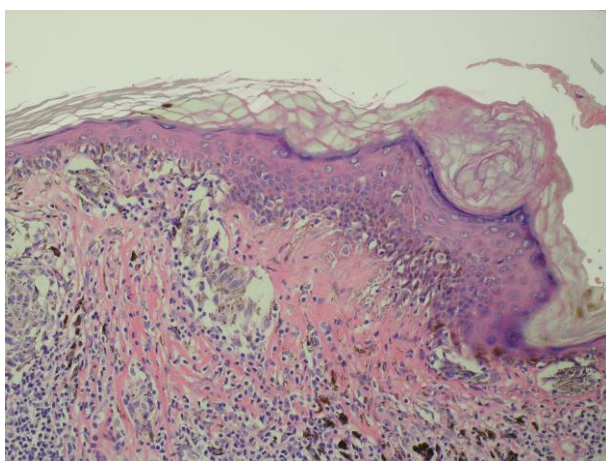


Abbildung 21 -20 x Vergrößerung



Abbildung 22 - Dermatoskopie

**Ausgangsd Diagnose Graz:** malignes Melanom.

**Befund:** Asymmetrischer, zu den Seiten relativ scharf begrenzter melanozytärer Tumor mit unregelmäßigen Nestern spindelig Melanozyten mit mäßiger Zell- und Kernpolymorphie entlang der Junktionszone und in der oberen Dermis (Abb. 19 und 20). In der Mitte des Tumors fehlen die dermalen Anteile weitgehend. Hier Fibrose, Melanophagenlager und Vermehrung von kapillären Gefäßen wie in einer Narbenzone; insgesamt Regressionszone (Abb. 21). Den Tumor umgeben mitteldichte bis dichte lymphozytäre Infiltrate. Fokal geringe intraepidermale Aufwärtswanderung atypischer Melanozyten bis in mittlere Epidermislagen. Aufgrund der geringen Dicke keine sichere Ausreifung zur Tiefe zu erwarten und erkennbar. Im Bereich eines Haarfollikels durchwandern einzelne Melanozyten und kleine Nester das Epithel.

**Beurteilung:** Beim ersten Durchgang ohne Dermatoskopie wurde hier die Diagnose eines spitzoiden malignen Melanoms gestellt. Unter Einbeziehung von Alter und dem sehr symmetrischen dermatoskopischen Bild ohne sichere Zeichen eines malignen Melanoms stellten wir die Diagnose eines Spindelzellnävus-Reed mit Regressionszone, möglicherweise traumatisch bedingt. Die Diagnose eines spitzoiden Melanoms ist mit letzter Sicherheit nicht auszuschließen. Die Einbeziehung des dermatoskopischen Bildes beeinflusst hier die Diagnose zu Gunsten des benignen Spindelzellnävus-Reed (Abb. 22).

**Histo Nr. 31186 / 99 (Graz) H.B., weiblich, geb. 1975, Unterschenkel (Tü 48)**

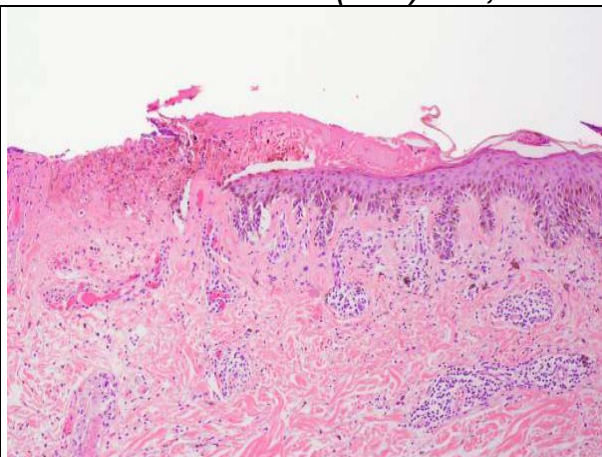


Abbildung 23 - 2 x Vergrößerung

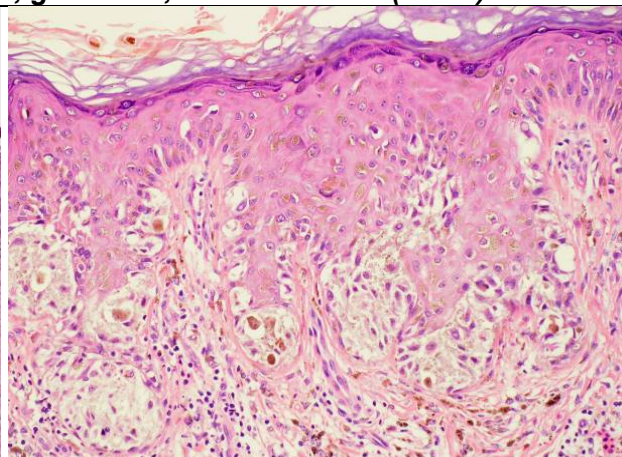


Abbildung 24 - 20 x Vergrößerung

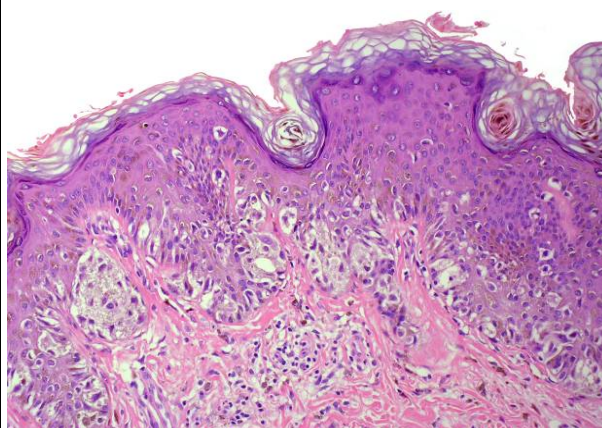


Abbildung 25 - 20 x Vergrößerung

**Ausgangsdiagnose Graz: Spitz-Nävus.**

**Befund:** Insgesamt recht symmetrischer melanozytärer junctionaler Tumor (Abb. 23) aus Einzelzellen und unregelmäßigen, überwiegend kleinen Nestern fein granulär pigmentierter, zytoplasmareicher Melanozyten mit ausgeprägter Zell- und Kernpolymorphie (Abb. 25). Große Nukleolen und reichlich Mitosen. Unterhalb des Tumors mitteldichte lymphozytäre Infiltrate, Fibrose der papillären Dermis und reichlich Melanophagen. Keine intraepidermale Aufwärtswanderung von Tumorzellen. Die umgebenden Keratinozyten sind stark pigmentiert und Melanin findet sich auch in Keratinozyten in höheren Epidermislagen. Auffällig ist noch die regelmäßige Akanthose, mäßige Verlängerung von Reteleisten und mäßige Papillomatose (Abb. 24).

**Beurteilung:** Hier wurde vor zwei Jahren und auch jetzt aufgrund der ausgeprägten Zell- und Kernpolymorphie ein malignes Melanom in Situ diagnostiziert. Zusammen mit dem sehr regelmäßigen, symmetrischen dermatoskopischen Bild mit zentraler homogen braun-schwarzer Pigmentierung und am Rand regelmäßigem, stark pigmentiertem Netz und ohne sichere Zeichen eines malignen Melanoms stellen wir die Diagnose eines stark pigmentierten junctionalen Spitznävus (Abb. 26). Die Dermatoskopie und das junge Alter des Patienten tragen somit zu einer Änderung der Diagnose von malignem Melanom zu einer benignen Veränderung bei.



Abbildung 26 - Dermatoskopie



**Histo Nr. 23756 / 99 G.B., männlich, geb. 1982, thorakal (Tü 49)**

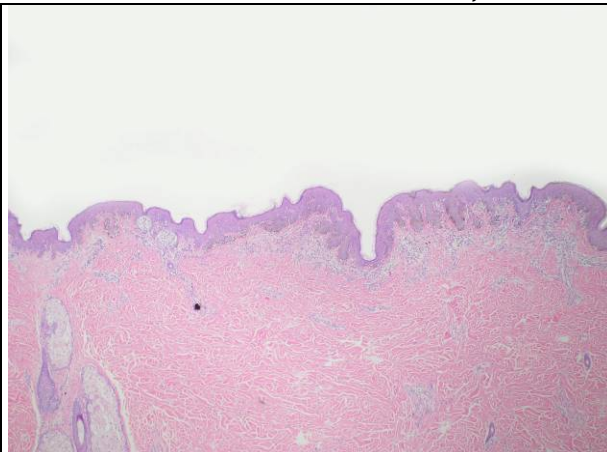


Abbildung 27 - 4 x Vergrößerung

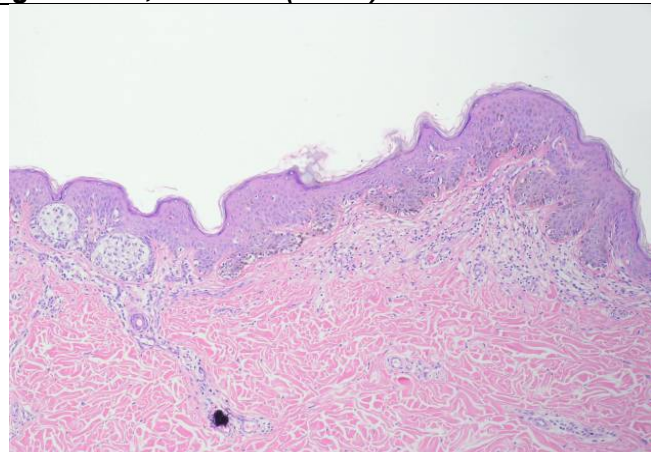


Abbildung 28 - 10 x Vergrößerung

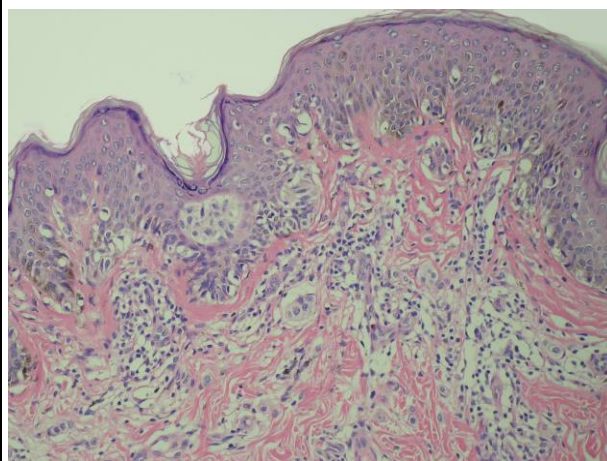


Abbildung 29 - 20 x Vergrößerung

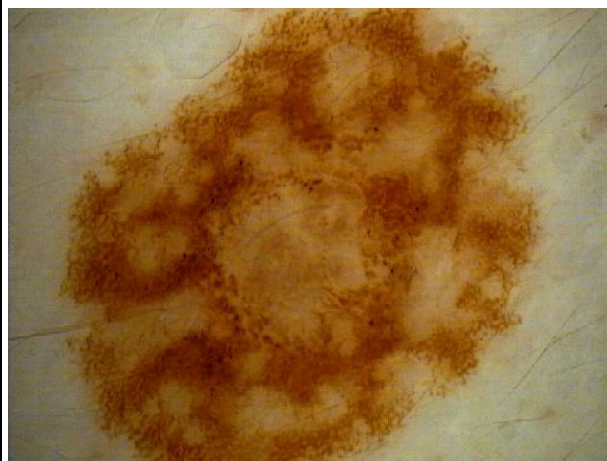


Abbildung 30 - Dermatoskopie

**Ausgangsd Diagnose Graz:** dysplastischer melanozytärer Nävus.

**Befund:** Auf den ersten Objektträgern finden sich zunächst junctional nur kleine Nester mäßig atypischer Melanozyten. Auf tieferen Schnittstufen ein asymmetrischer melanozytärer Tumor mit unregelmäßigen junctionalen Nestern mäßig atypischer, feingranulär pigmentierter melanozytärer Einzelzellen entlang der Junctionszone (Abb. 27 und 28). Keine wesentliche intraepidermale Aufwärtswanderung atypischer Melanozyten. In der papillären Dermis und oberen retikulären Dermis mäßige Fibrose, schütterere bis mitteldichte lymphozytäre Infiltrate und Melanophagen (Abb. 28 und 29). Dermal finden sich kleinere Nester atypischer Melanozyten mit fein granulärer Pigmentierung in der papillären Dermis, die oberflächlich in die retikuläre Dermis reicht (Abb. 29). Die Tumorzellen zeigen eine ausgeprägte Kernpolymorphie mit Nukleolen, in der Tiefe keine Mitosen. Die Tumorzellen sind auch in der Tiefe fein granulär pigmentiert, zur Tiefe hin keine sichere Ausreifung erkennbar. Die Kriterien der Ausreifung sind jedoch nur eingeschränkt in die Diagnose mit einzubeziehen, da der Tumor insgesamt recht oberflächlich und dünn ist.

**Beurteilung:** Melanozytärer Tumor mit ausgeprägter Dysplasie. Hier wurde zunächst ohne Dermatoskopie ein Superfiziell Spreitendes malignes Melanom diagnostiziert. Das dermatoskopische Bild zeigt das typische Patchy-Pattern eines dysplastischen Nävus ohne sicheren Hinweis für ein malignes Melanom (Abb. 30), insgesamt wurde daraufhin die Diagnose eines schwer dysplastischen melanozytären Nävus vom Compound Typ gestellt.

**Histo Nr. 19476 / 99 (Graz) C.H., weiblich, geb. 1953, Unterschenkel (Tü 69)**

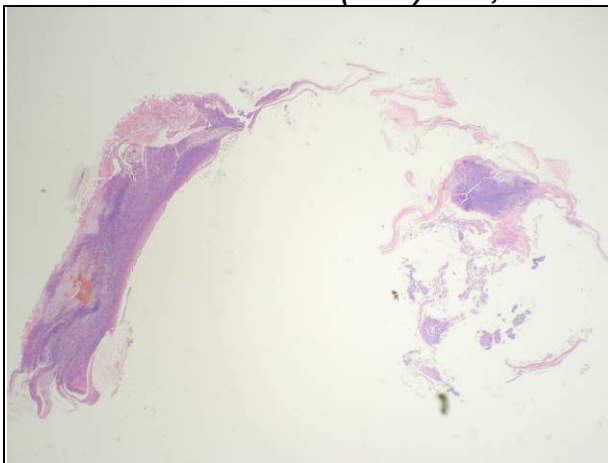


Abbildung 31 - 2 x Vergrößerung

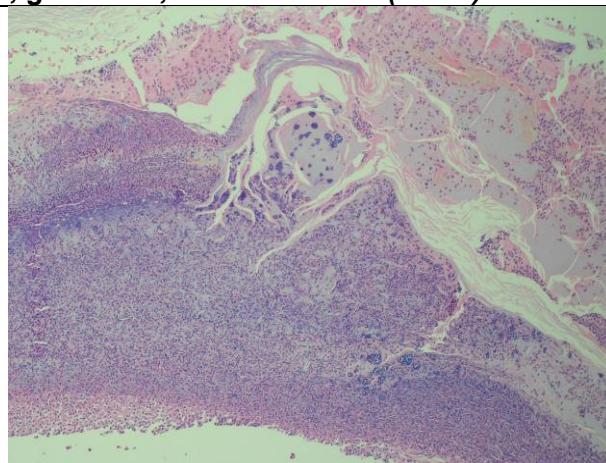


Abbildung 32 - 10 x Vergrößerung

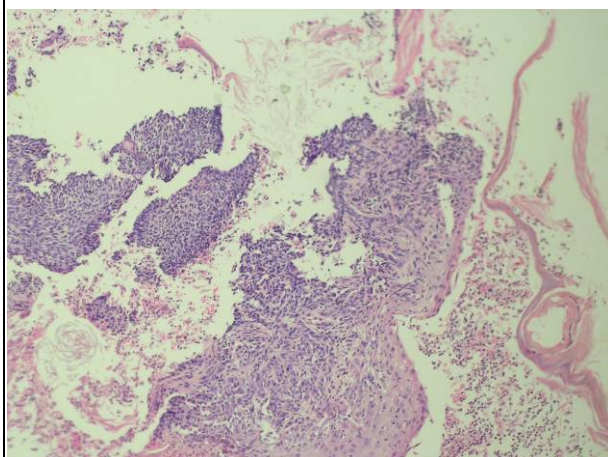


Abbildung 33 - 10 x Vergrößerung

**Ausgangstdiagnose in Graz:** malignes Melanom in Situ

**Befund:** Kürettage-Material! Zerrissenes Präparat mit ausgedehnten Anteilen einer serumhaltigen Kruste, die von neutrophilen Granulozyten durchsetzt wird (Abb. 31 und 32). Zusätzlich oberflächliche Anteile eines malignen Tumors aus unregelmäßigen Nestern atypischer Zellen entlang der Junktionszone der winzigen angetroffenen Epidermisfragmente (Abb. 33). Darunter Fragmente von sheetartig aneinander gelagerten Tumorzellen ohne Pigmentierung. Keine auffällige Vermehrung von Mitosen. Die Tumorzellen sind nicht pigmentiert. Aufgrund der Art der Entnahme des Tumors sind die Gesamtarchitektur und eine Ausreifung nicht zu beurteilen.

**Beurteilung:** Kürettage-Material in Form von Fragmenten eines malignen Tumors und ausgedehnte Anteile einer von neutrophilen Granulozyten durchsetzten Kruste. Vor zwei Jahren wurde der maligne Tumor bei fehlender Information zur Gesamtarchitektur des Tumors und nur winzigen vorliegenden Tumoranteilen als Anteile eines Basalzellkarzinoms interpretiert. Informationen zur Immunhistologie lagen nicht vor. Beim zweiten Durchgang im Jahr 2004 wurde zunächst nur die ausgedehnte Kruste gesehen, die kleinen Tumorfragmente wurden übersehen. Nach Betrachtung des dermatoskopischen Bildes mit sicheren Zeichen eines melanozytären Tumors und insgesamt dem Bild eines malignen Tumors fielen die Anteile des malignen Tumors auf, dieser wurden nun als Fragment eines malignen Melanoms eingeordnet (Abb. 34).



Abbildung 34 - Dermatoskopie



**Histo Nr. 40222 / 99 (Graz) A.S., weiblich, geb. 1941, Mamma (Tü79)**

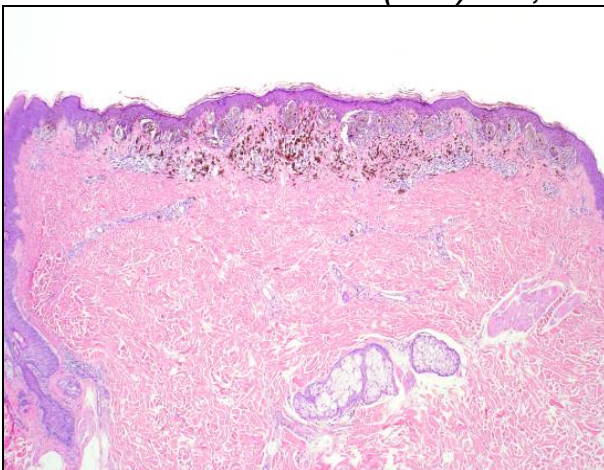


Abbildung 35 - 4 x Vergrößerung

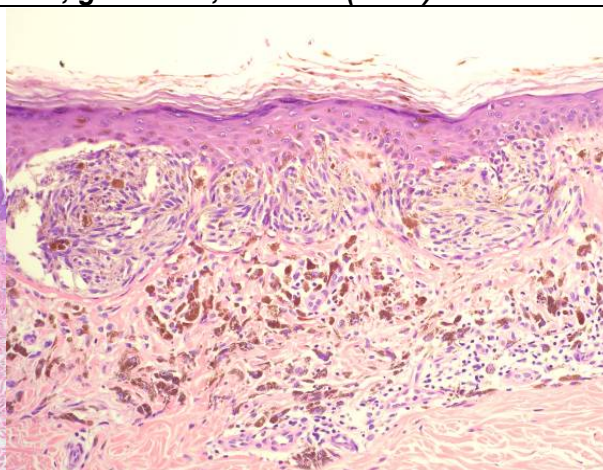


Abbildung 36 - 20 x Vergrößerung

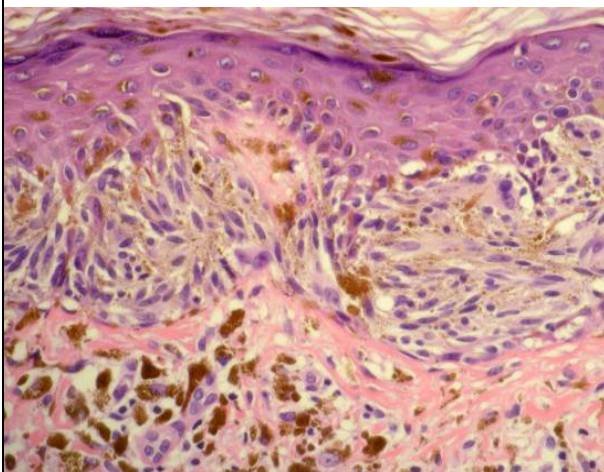


Abbildung 37 - 40 x Vergrößerung



Abbildung 38 - Dermatoskopie

**Ausgangsmeldung in Graz: Reed Nävus.**

**Befund:** Zu den Seiten durch melanozytäre Nester scharf begrenzter melanozytärer Tumor. Entlang der Junctionszone finden sich teils unregelmäßig große, melanozytäre Nester mit starker Melaninpigmentierung (Abb. 35). Die Tumorzellen sind spindelig und weitgehend monomorph (Abb. 36 und 37). Immer wieder haben die spindeligen Kerne große Nukleolen. Daneben findet sich ein kleinerer Anteil einzelner Tumorzellen entlang der Junctionszone. Immer wieder Aufwärtswanderung einzelner Tumorzellen bis in mittlere Epidermislagen. Im Bereich des Tumors sind die Keratinozyten stark melaninpigmentiert. Melanin gelangt mit den Keratinozyten bis ins Stratum Corneum. Mäßige Fibrose der papillären Dermis, hier liegen schütterere lymphozytäre Infiltrate unter reichlich Melanophagen.

**Beurteilung:** Scharf begrenzter, überwiegend genesteter, spindelzelliger, stark pigmentierter, melanozytärer Tumor, insgesamt das Bild eines Spindelzellnävus Reed. Das Alter der Patientin von 57 Jahren und die fokale Aufwärtswanderung von Einzelzellen bis in mittlere Epidermislagen kann jedoch verunsichern und an ein malignes Melanom denken lassen. Das symmetrische dermatoskopische Bild mit Starburst Pattern passt jedoch sehr gut zur Diagnose eines Spindelzell Nävus Reed und beruhigt (Abb. 38).



**Histo Nr. 42725 / 99 (Graz) E.G., männlich, geb. 1941, thorakal (Tü 119)**

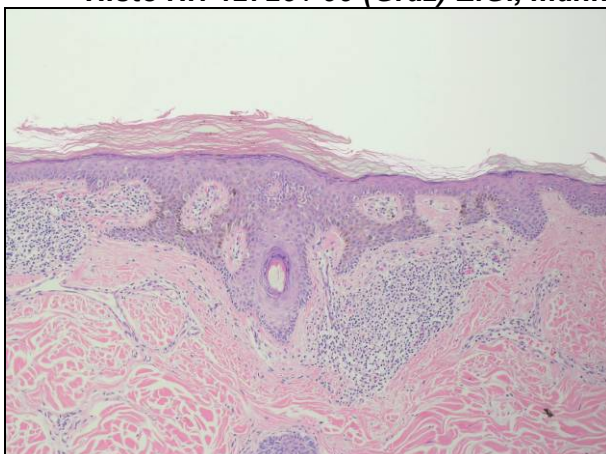


Abbildung 39 - 10 x Vergrößerung

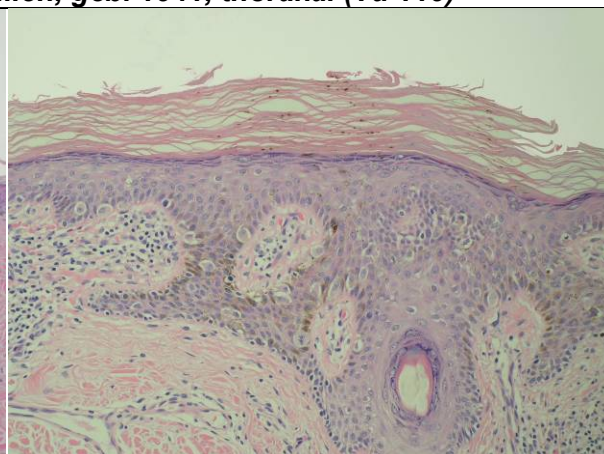


Abbildung 40 - 20 x Vergrößerung

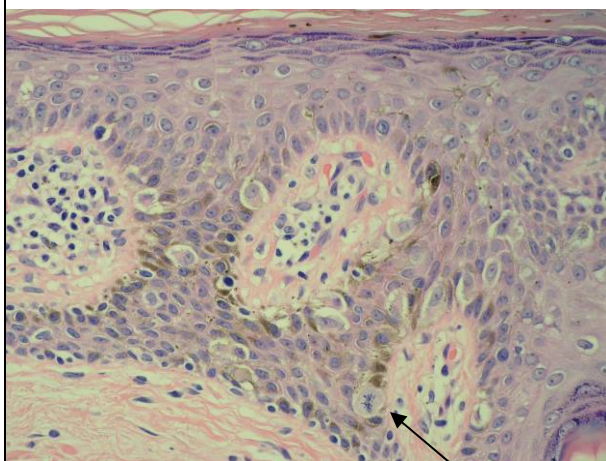


Abbildung 41 - 20 x Vergrößerung

**Ausgangsmeldung in Graz:** Dysplastischer melanozytärer Nävus.

**Befund:** Proliferation stark atypischer Melanozyten als Einzelzellen entlang der Junctionszone (Abb. 39 und 40). Allenfalls initiale Nestbildung. Keine intraepidermale Aufwärtswanderung. Vereinzelt atypische Mitosen (Abb. 41). Fokal einzelne Melanozyten in der Dermis. Aufgrund der oberflächlichen Lage keine Ausreifung beurteilbar.

**Beurteilung:** Aufgrund der Proliferation stark atypischer Einzelzellen kam hier beim ersten Durchgang differentialdiagnostisch ein initiales SSM oder in zweiter Linie ein dysplastischer junctionaler Nävus in Betracht. Aufgrund der stark unregelmäßigen Konfiguration in der Dermatoskopie entschieden wir uns beim zweiten Durchgang für ein initiales SSM, die führende Differentialdiagnose eines malignen Tumors wurde also bestätigt (Abb. 42).



Abbildung 42 - Dermatoskopie



**Histo Nr. 41580 / 99 (Graz) A.K., männlich, geb. 1956 Oberschenkel (Tü 131)**

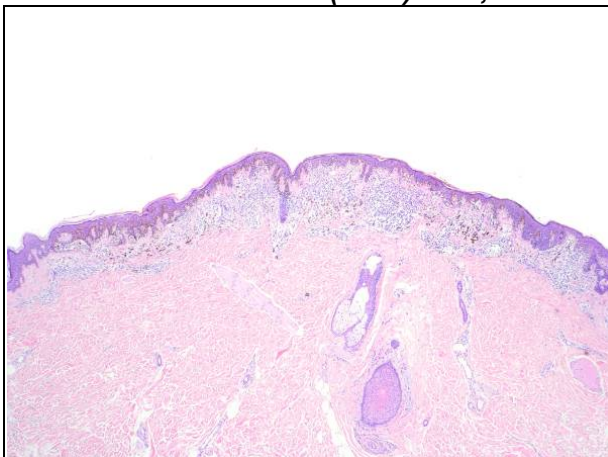


Abbildung 43 - 4 x Vergrößerung

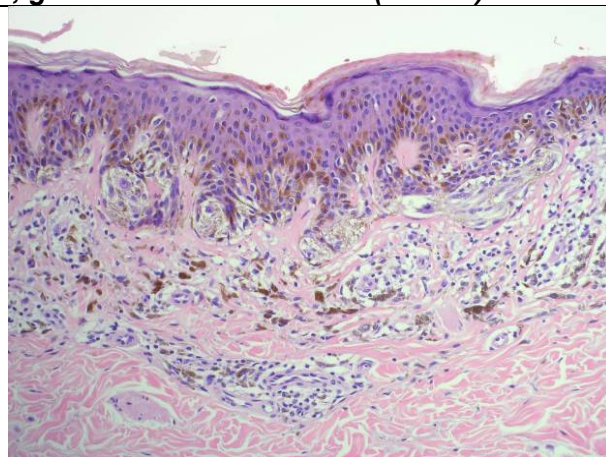


Abbildung 44 - 20 x Vergrößerung

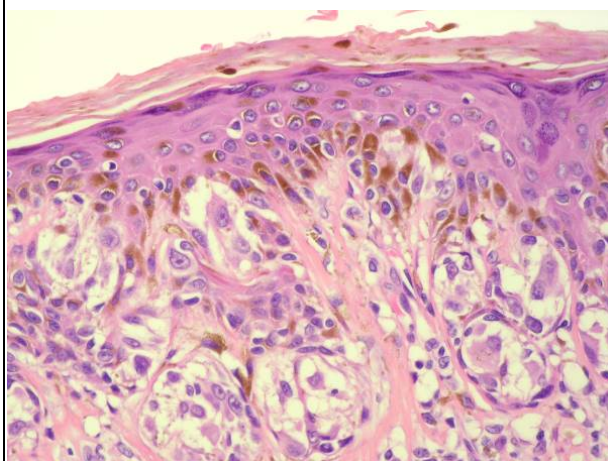


Abbildung 45 – 40 x Vergrößerung

**Ausgangsd Diagnose in Graz:** Dysplastischer melanozytärer Nävus.

**Befund:** Asymmetrischer, zu einer Seite unscharf begrenzter melanozytärer Tumor (Abb. 43). Entlang der Junctionszone finden sich horizontal konfluierende Nester und einzelne atypische Tumorzellen (Abb. 44). Mittelgradige Zell- und Kernpolymorphie. Kräftige Melaninpigmentierung. Aufwärtswanderung von Tumorzellen vereinzelt bis in mittlere Epidermislagen (Abb. 45). Ausgeprägte Fibrose der papillären Dermis, hier finden sich dichte, lymphozytäre Infiltrate und Melanophagen. Nur vereinzelt finden sich kleinere Tumornester in der papillären Dermis. Eine Ausreifung ist aufgrund der oberflächlichen Lage nicht beurteilbar. Grenzwertige Läsion. Keine sichere Durchwanderung bis ins Stratum Corneum. Ausgeprägte Zell- und Kernatypien der junctionalen Tumorzellen mit großen Nukleolen. Nester in der Junctionszone zeigen eine ausgeprägte horizontale Konfluenz.

**Beurteilung:** Ohne Dermatoskopie wurde der Tumor als dysplastischer melanozytärer Nävus beurteilt. Das dermatoskopische Bild spricht sehr für ein initiales Melanom (Abb. 46), abschließend wurde die Diagnose eines SSM gestellt.

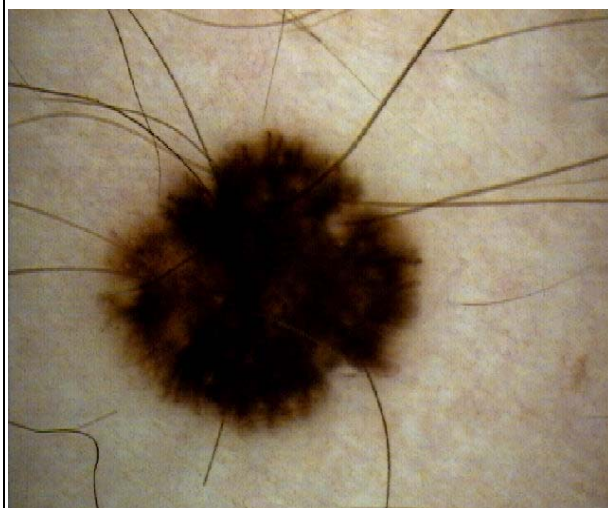


Abbildung 46 - Dermatoskopie

**Histo Nr. 22950 / 99 (Graz) G.R., weiblich, geb. 1971, Oberbauch (Tü 133)**

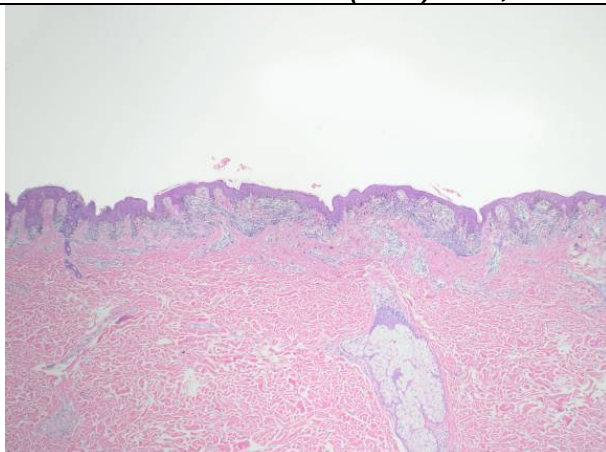


Abbildung 47 -4 x Vergrößerung

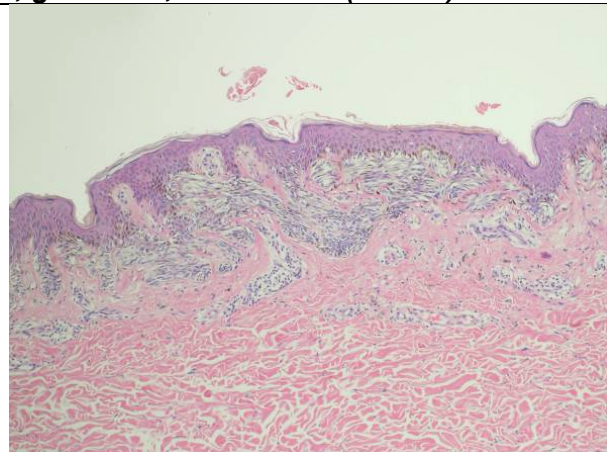


Abbildung 48 -10 x Vergrößerung

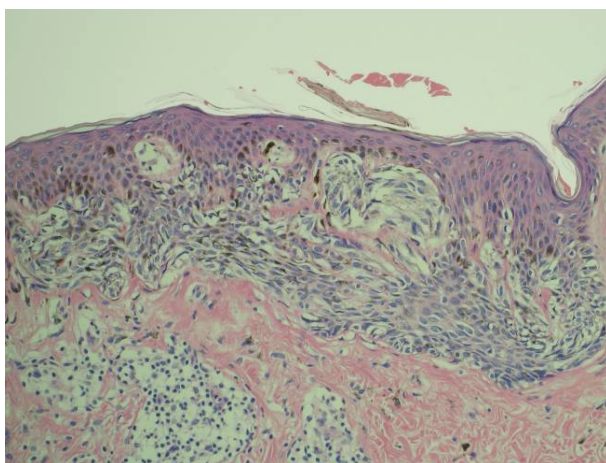


Abbildung 49 -20 x Vergrößerung

**Ausgangsdiagnose in Graz:** Dysplastischer melanozytärer Nävus.

**Befund:** Asymmetrischer und zu den Seiten unscharf begrenzter melanozytärer Tumor (Abb 47), der in mehreren Blöcken aufgearbeitet ist. Auf einem Teil der Blöcke zeigt sich ein monomorph und ausgereift wirkender dermaler Anteil. Zusätzlich ein sehr ausgedehnter junctionaler Anteil aus überwiegend spindelförmigen und in langen horizontalen Zügen angeordneten Tumorzellen mit mittlerer Zell- und Kernatypie (Abb. 48 und 49). Keine intraepidermale Aufwärtswanderung. Im stark atypischen Anteil, aufgrund der überwiegend junctionalen Lage keine Ausreifung beurteilbar.



Abbildung 50 - Dermatoskopie

**Beurteilung:** Das feingewebliche Bild spricht für einen schwer dysplastischen melanozytären Nävus vom Compound Typ. Aufgrund des sehr ausgedehnten Befundes ist auch an ein SSM in Assoziation mit einem Compound Nävus zu denken. Das dermatoskopische Bild zeigt einen Anteil eines dysplastischen Nävus ohne konkreten Hinweis für ein assoziiertes Melanom (Abb. 50). Die abschließende Diagnose ist somit ein schwer dysplastischer melanozytärer Nävus vom Compound Typ. In zweiter Linie könnte differentialdiagnostisch auch an ein nävusassoziiertes SSM gedacht werden.



**Histo Nr. 21607 / 99 (Graz) G.U., männlich, geb. 1963, Oberschenkel (Tü 154)**

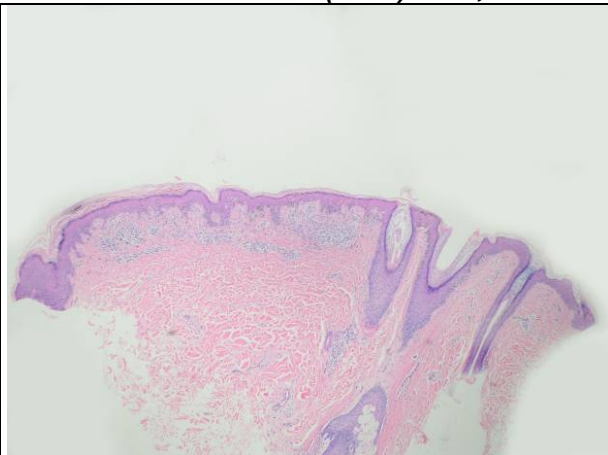


Abbildung 51 - 4 x Vergrößerung

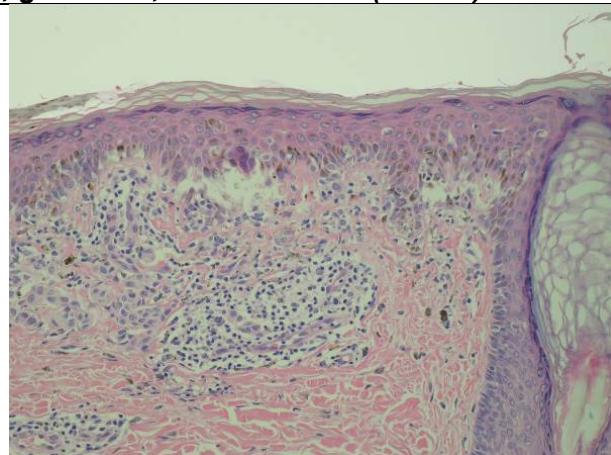


Abbildung 52 - 20 x Vergrößerung

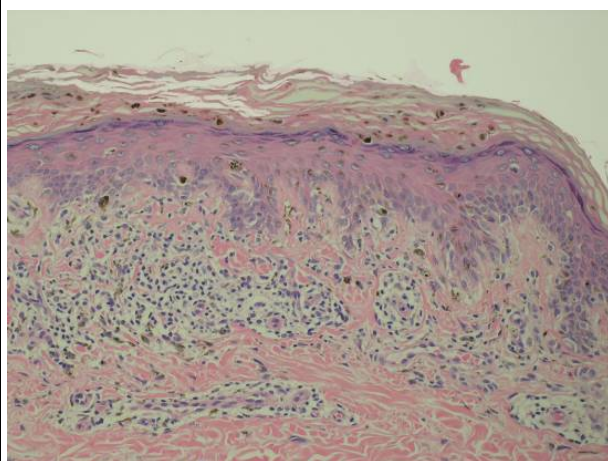


Abbildung 53 - 20 x Vergrößerung

**Ausgangsmeldung** Graz: Dysplastischer melanozytärer Nävus.

**Befund:** Kleiner, symmetrischer, zu den Seiten unscharf begrenzter melanozytärer Tumor aus überwiegend junctional gelagerten, allenfalls mäßig atypischen Melanozyten, überwiegend aus Einzelzellen und kleinen Nestern (Abb. 51). Im Zentrum mäßige, intraepidermale Aufwärtswanderung von Melanozyten bis ins Stratum Corneum, hier auch Ausschleusung von Melaninpigment ins Stratum corneum (Abb. 52 und 53). Im Zentrum dermal ausgereift wirkende Melanozytennester. Unterhalb der Läsion mitteldichte lymphozytäre Infiltrate an Melanophagen, sowie mäßige Fibrose.

**Beurteilung:** Aufgrund der intraepidermalen Aufwärtswanderung wurde hier zunächst ein initiales SSM diagnostiziert, ein dysplastischer melanozytärer Nävus vom Compoundtyp wurde nur in zweiter Linie in Betracht gezogen. Das dermatoskopische Bild zeigt einen gewöhnlichen melanozytären Nävus mit Auflagerung einer kleinen, scharf begrenzten Kruste (Abb. 54), somit insgesamt mit Dermatoskopie Beurteilung als irritierter melanozytärer Nävus vom Compound Typ. Die Aufwärtswanderung lässt sich im Rahmen der Irritation erklären.



Abbildung 54 - Dermatoskopie

**Histo Nr. 25303 / 99 (Graz) T.K., männlich, geb. 1954, Flanke (Tü 155)**

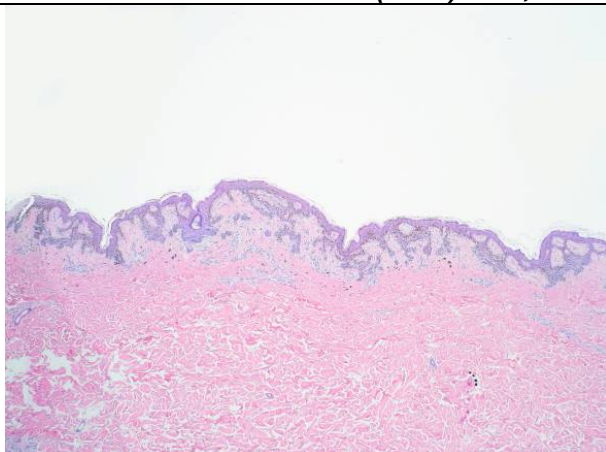


Abbildung 55 - 4 x Vergrößerung

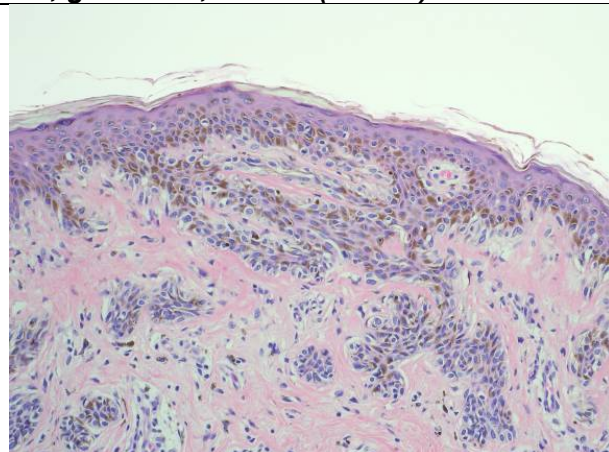


Abbildung 56 - 20 x Vergrößerung



Abbildung 57 - Dermatoskopie

**Ausgangsd Diagnose Graz:** Dysplastischer melanozytärer Nävus.

**Befund:** Leicht asymmetrischer, zu den Seiten unscharf begrenzter melanozytärer Tumor mit lentiginöser Epidermishyperplasie (Abb. 55). Entlang der Junktionszone liegen vermehrt einzelne, mäßig atypische Melanozyten und kleinere, teilweise horizontal konfluierende, unregelmäßige melanozytäre Nester (Abb. 56). Fokal Aufwärtswanderung atypischer Melanozyten bis in mittlere Epidermislagen. In der papillären Dermis lamelläre Fibroplasie, schütter lymphozytäre Infiltrate und Melanophagen.

**Beurteilung:** Der Tumor wurde aufgrund der mäßigen Asymmetrie, der teilweise deutlich horizontal konfluierenden Nester (Abb. 56), der Zell- und Kernatypien und der mäßigen intraepidermalen Aufwärtswanderung zunächst als In-situ-Melanom beurteilt. Bei der Beurteilung mit dem dermatoskopischen Bild, das ein regelmäßig bis gering atypisches Netz und hyperpigmentierte strukturlose Areale zeigt und keinen sicheren Hinweis für ein malignes Melanom bietet, wurde beim zweiten Durchgang die Diagnose eines lentiginösen dysplastischen melanozytären Nävus vom Junktionsstyp gestellt (Abb. 57). Diese Diagnose entsprach der Diagnose in Graz.



**Histo Nr. 25304 /99 (Graz) K.T., männlich, geb. 1954, thorakal (Tü 156)**

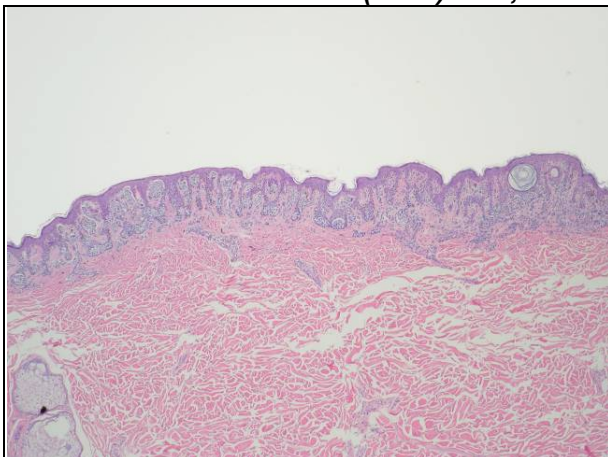


Abbildung 58 - 4 x Vergrößerung

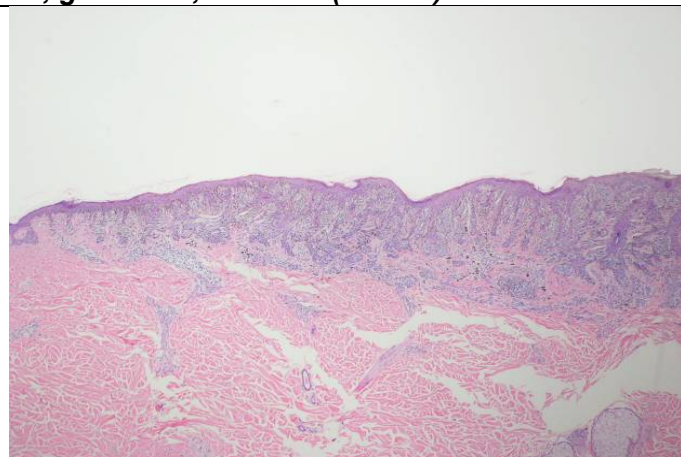


Abbildung 59 - 4 x Vergrößerung

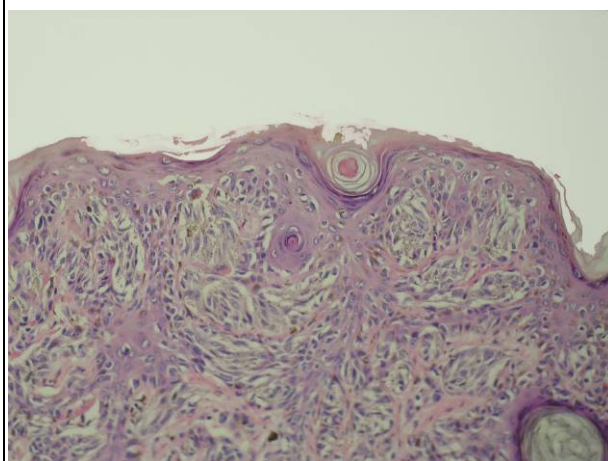


Abbildung 60 - 20 x Vergrößerung



Abbildung 61 - Dermatoskopie

**Ausgangsmeldung in Graz:** Nävusassoziiertes Melanom.

**Befund:** Das Gewebe wurde in 2 Blöcken aufgearbeitet. Der 1. Block zeigt einen zu den Seiten unscharf begrenzten melanozytären Tumor. Dieser ist weitgehend symmetrisch. Zu den Seiten junktionale Schulterbildung. Der Tumor besteht aus junktionalen, kleinen melanozytären Nestern und einzelnen junktionalen Melanozyten ohne intraepidermale Aufwärtswanderung. Darunter in der papillären und oberen retikulären Dermis melanozytäre Nester mit Ausreifung zur Tiefe hin. Die Tumorzellkerne sind monomorph. Auf diesem Block findet sich das histologische Bild eines melanozytären Nävus vom Compound-Typ (Abb. 58). Auf Block 2 findet sich in Teilen des vorbeschriebenen Nävus zusätzlich ein atypischer melanozytärer Tumor mit einer ausgeprägten Zell- und Kernatypie, sowie ausgedehnter intraepidermaler Aufwärtswanderung bis zum Stratum Corneum (Abb. 59 und 60). Die Tumorzellen liegen in unregelmäßigen Nestern und auch als Einzelzellen in der papillären und oberen retikulären Dermis. Dadurch ergibt sich ein insgesamt deutlich asymmetrisches Bild des Gesamttumors. Auch in den tieferen Teilen des stark atypischen Tumors finden sich noch Mitosen, Melaninpigmentierung und umgebend Melanophagen.

**Beurteilung:** Nävusassoziiertes malignes Melanom in dysplastischem melanozytären Nävus vom Compound Typ. Vor 3 Jahren wurde der Melanomanteil ohne Dermatoskopie übersehen, da nicht bemerkt wurde, dass zwei unterschiedliche Objektträger vorliegen. In der Routinebefundung können ähnliche Probleme entstehen, wenn nur der Nävusanteil durch die Schnittebene getroffen wird. Beim aktuellen Durchgang wurde mit Hilfe der Dermatoskopie auch der zweite Objektträger befundet, hier zeigen sich Anteile des nävusassoziierten malignen Melanoms (Abb. 61).

**Histo Nr. 25295 / 99 (Graz) H.T., männlich, geb. 1935, Oberschenkel (Tü 159)**

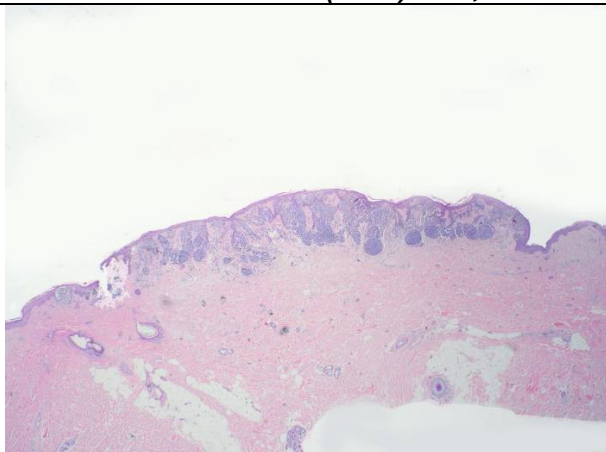


Abbildung 62 - 2 x Vergrößerung

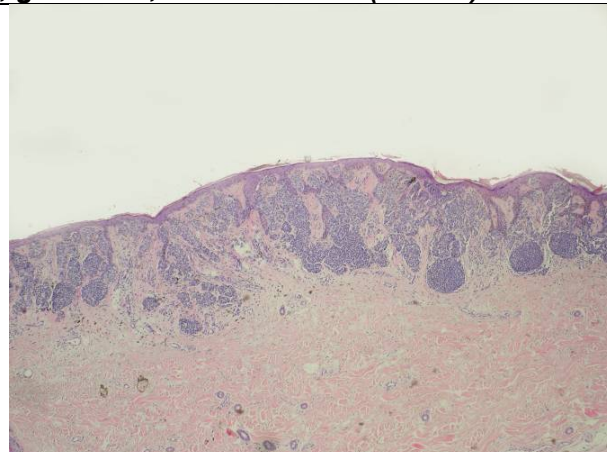


Abbildung 63 - 4 x Vergrößerung

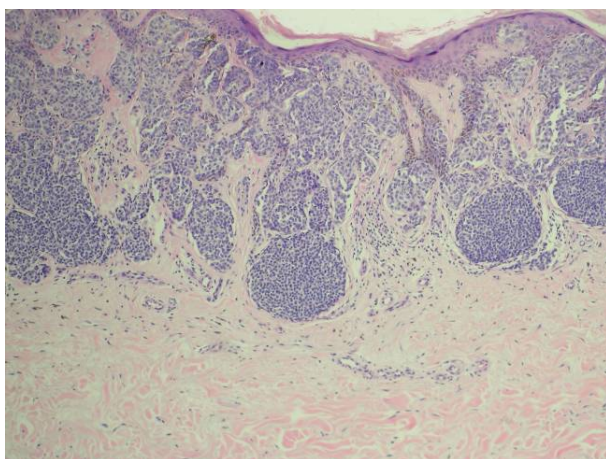


Abbildung 64 - 10 x Vergrößerung

**Ausgangsd Diagnose Graz:** Nävoides Melanom.

**Befund:** Der Tumor ist in 2 Blöcken aufgearbeitet. Der eine Block zeigt kleine Anteile eines überwiegend junctionalen, dysplastischen, melanozytären Nävus. Im anderen Block zu den Seiten scharf begrenzter, mäßig symmetrischer melanozytärer Tumor aus großen Nestern von Melanozyten (Abb. 62). Die Nester sind manchmal in der oberen Dermis kleiner als in der Tiefe (Abb. 63). Die Tumorzellen zeigen keine sichere Ausreifung zur Tiefe hin. Die Kerne wirken insgesamt nur mäßig polymorph, auch in der Tiefe Nukleolen. Auch in der Tiefe des Tumors eine fein granuläre Melaninpigmentierung (Abb 64). Somit insgesamt zur Tiefe hin keine Ausreifung. Nur vereinzelte dermale Mitosen.

**Beurteilung:** In der Übersichtsvergrößerung zunächst nävoides Bild mit Nestung der Tumorzellen. Jedoch fällt hier die fehlende Ausreifung der Nester auf. Zunächst wurde hier ohne Dermatoskopie fälschlicherweise ein Compound Nävus diagnostiziert. Beim zweiten Durchgang mit dem dermatoskopischen Bild (Abb. 65) wurde jedoch zunächst ein Melanom vermutet und bei genauerem Hinsehen fielen Histologisch die fehlende Ausreifung der Tumorzellen und die Pigmentierung in den tiefen Anteilen auf. Durch die Dermatoskopie konnte hier abschließend die richtige Diagnose eines Nävoiden Melanoms gestellt werden.



Abbildung 65 - Dermatoskopie

### **3.2.2 Tumoren aus Tübingen**

Es werden acht histologisch und dermatoskopisch aufgearbeitete Fälle von der Universitätshautklinik in Tübingen präsentiert, in denen die Dermatoskopie einen Einfluss auf die histologische Diagnose hatte. Teilweise wurde die histologische Diagnose aufgrund der Dermatoskopie verworfen. Der Fall Graz 129 (Seite 52) nimmt hierbei eine Sonderstellung ein. Bei ihm wurde die histologische Diagnose nicht aufgrund der Dermatoskopie verworfen, sie warf aber dennoch eine zusätzliche Differentialdiagnose auf und wird deshalb hier gesondert erwähnt.



**Histo Nr. 17581 / 98 (Tübingen) E.T., männlich, geb. 1968, Schulter (Graz 7)**

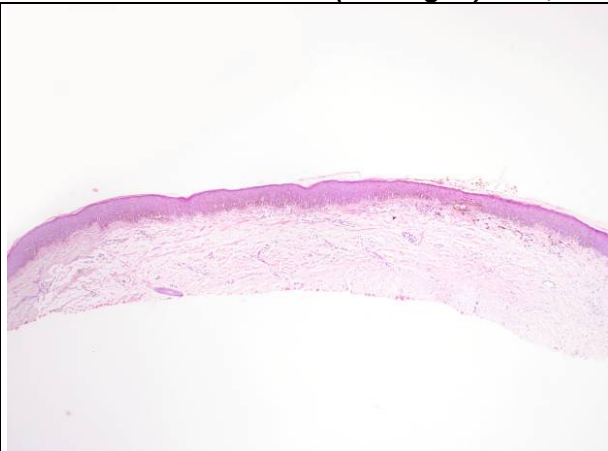


Abbildung 66 - 4 x Vergrößerung

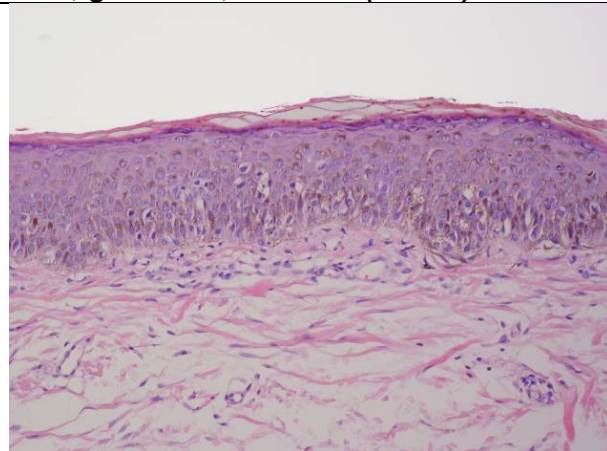


Abbildung 67 - 20 x Vergrößerung

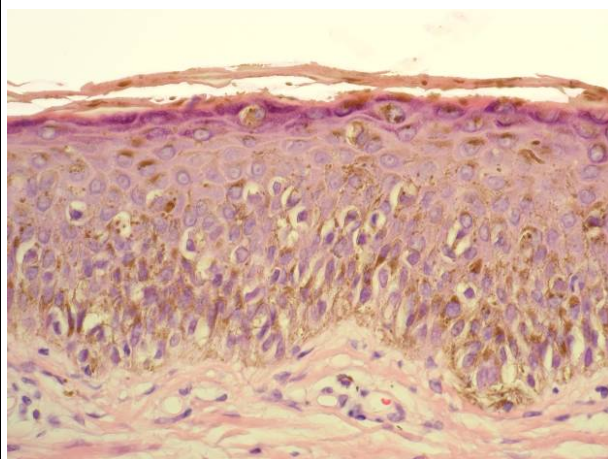


Abbildung 68 - 40 x Vergrößerung

**Ausgangsdiagnose Tübingen:** Superfiziell spreitendes Melanom

**Befund:** Zu den Seiten unscharf begrenzter melanozytärer Tumor aus junktionalen Einzelzellen, keine Nestbildung (Abb. 66). Teils intraepidermale Aufwärtswanderung bis in mittlere Epidermislagen (Abb. 67 und 68).

**Beurteilung:** Insgesamt Bild eines Melanoma In Situ. Differentialdiagnostisch wurde beim ersten Durchgang an einen dysplastischen junktionalen Nävus gedacht, mit dem dermatoskopischen Bild wurde die Diagnose eines Melanoma In Situ gestellt (Abb. 69). Die Dermatoskopie bestätigt hier also die histologische Verdachtsdiagnose.

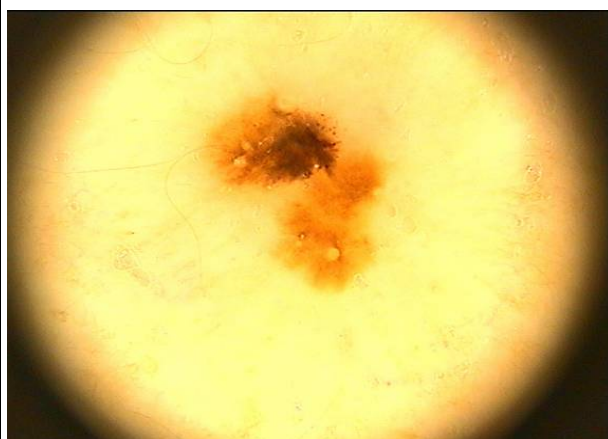


Abbildung 69 – Dermatoskopie



**Histo Nr. 20264 / 98 (Tübingen) D.P., männlich, geb. 1993, Handballen (Graz 31)**



Abbildung 70 - 4 x Vergrößerung

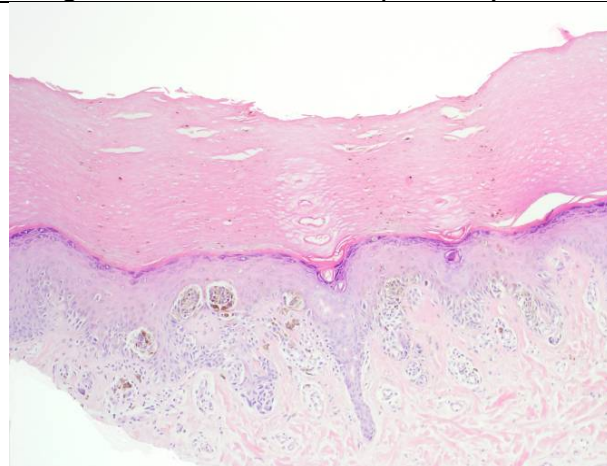


Abbildung 71 - 10 x Vergrößerung

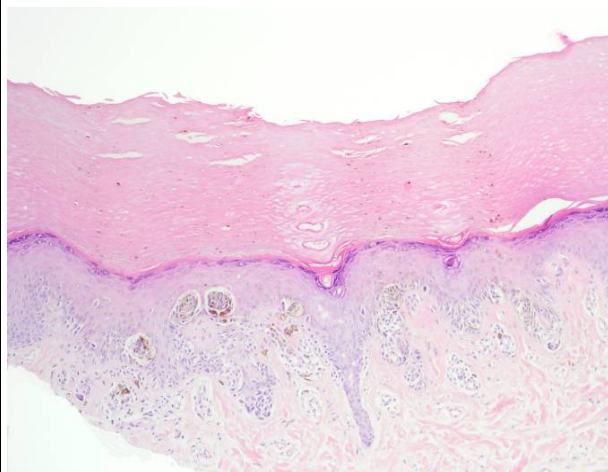


Abbildung 72 - 10 x Vergrößerung

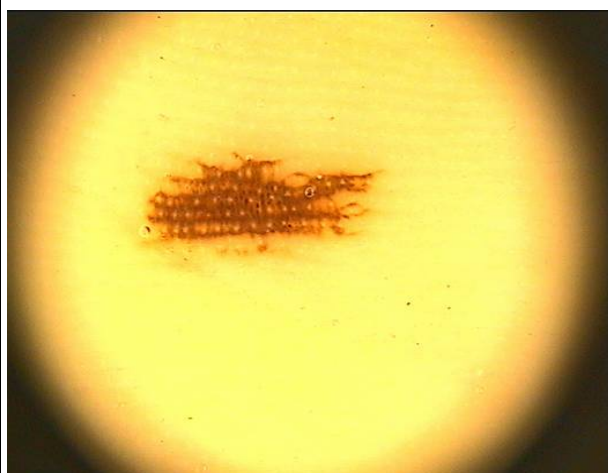


Abbildung 73 – Dermatoskopie

**Ausgangsdiaagnose Tübingen:** akraler melanozytärer Nävus.

**Befund:** Kleiner, asymmetrischer melanozytärer Tumor in akraler Haut. Es finden sich entlang der Junktionszone lentiginöse, einzelne, mäßig atypische Melanozyten und kleinere, stark pigmentierte Nester (Abb. 70 und Abb. 71). Immer wieder intraepidermale Aufwärtswanderung einzelner mäßig atypischer Melanozyten bis ins Stratum corneum (Abb. 72). Ausgeprägte Ausschleusung von Melaninpigment in das Stratum corneum. In der papillären Dermis liegen einzelne, kleine melanozytäre Nester, aufgrund der oberflächlichen Lage kann die Ausreifung nicht beurteilt werden. Zusätzlich in der papillären Dermis mäßige Fibrose und Melanophagen.

**Beurteilung:** In Graz wurde zunächst ein dysplastischer, junctionaler melanozytärer Nävus in akraler Haut diagnostiziert. Aufgrund der intraepidermalen Aufwärtswanderung und der mäßigen Zell- und Kernatypie, sowie des lentiginösen Wachstumsmusters kam differential-diagnostisch ein In Situ Melanom in Betracht. Mit dem dermatoskopischen Bild mit Melaninpigmentierung in den Sulci und den dazwischen mündenden Schweißdrüsen (Abb. 73), sowie aufgrund des jungen Alters des Patienten wurde im zweiten Durchgang ein akraler melanozytärer Nävus diagnostiziert. Bei kleinen Kindern kann die ohnehin vorhandene Tendenz zur Aufwärtswanderung von Melanozyten intraepidermal in akraler Haut noch stärker ausgeprägt sein.

**Histo Nr. 21733 / 98 (Tübingen) V.A., weiblich, geb. 1948, thorakal (Graz 49)**

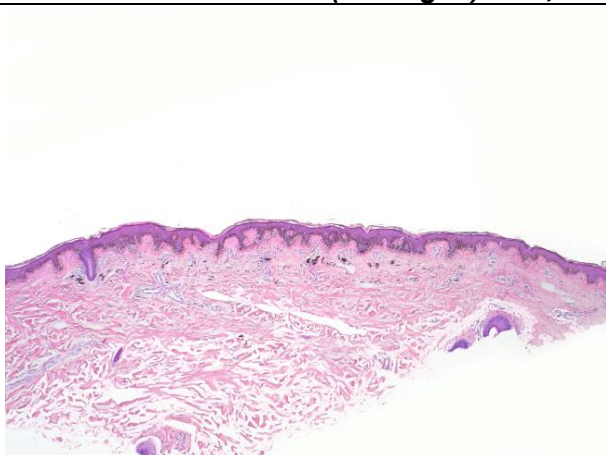


Abbildung 74 - 4 x Vergrößerung

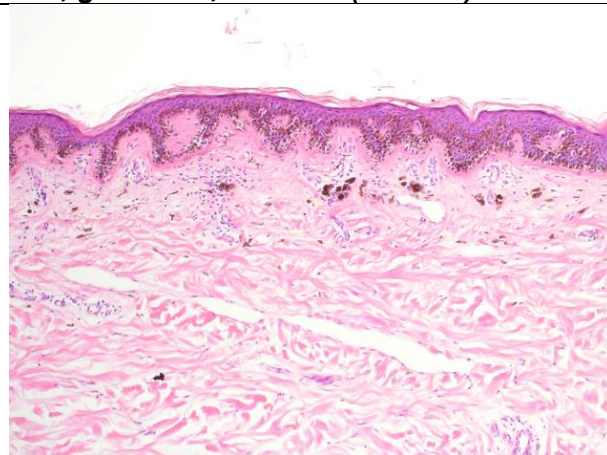


Abbildung 75 - 10 x Vergrößerung

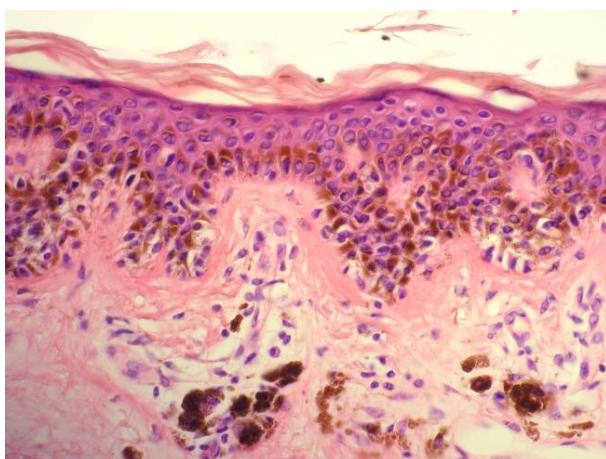


Abbildung 76 - 40 x Vergrößerung

**Ausgangsd Diagnose in Tübingen:** melanozytärer Junctionsnävus.

**Befund:** Zu den Seiten unscharf begrenzter melanozytärer Tumor, überwiegend aus lentiginösen, junctional verteilten, einzelnen Melanozyten mit starker Pigmentierung (Abb. 74 und 75). Fokal kleine Nester. Die Reteleisten sind verlängert, die kleinen Nester liegen überwiegend in den Spitzen der verlängerten Reteleisten (Abb. 76). In der papillären Dermis mäßige Fibrose und zahlreiche Melanophagen.

**Beurteilung:** Die Beurteilung in Graz war vor Dermatoskopie ein dysplastischer Junctionsnävus mit der Differentialdiagnose eines in Situ Melanoms. Nach Dermatoskopie dysplastischer Junctionsnävus. Die Dermatoskopie wirkte hier beruhigend (Abb. 77).

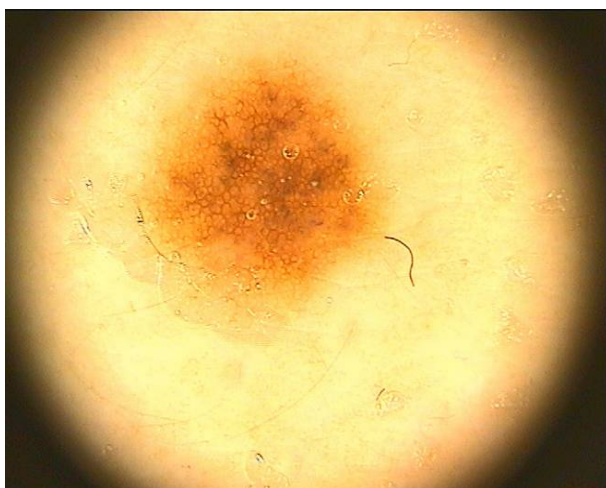


Abbildung 77 – Dermatoskopie



**Histo Nr. 3401 / 99 (Tübingen) M.S., weiblich, geb. 1944, Unterbauch (Graz 82)**

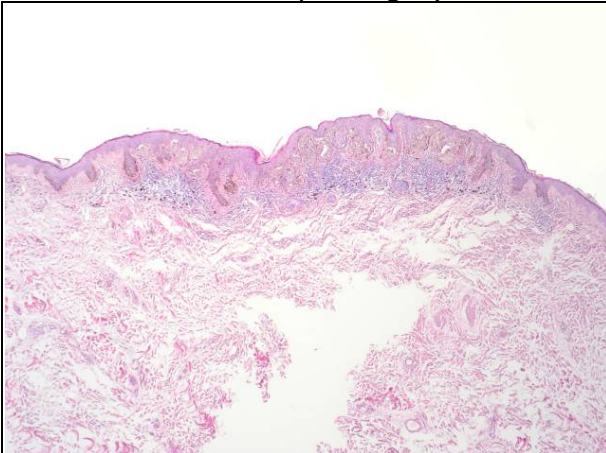


Abbildung 78 - 4 x Vergrößerung

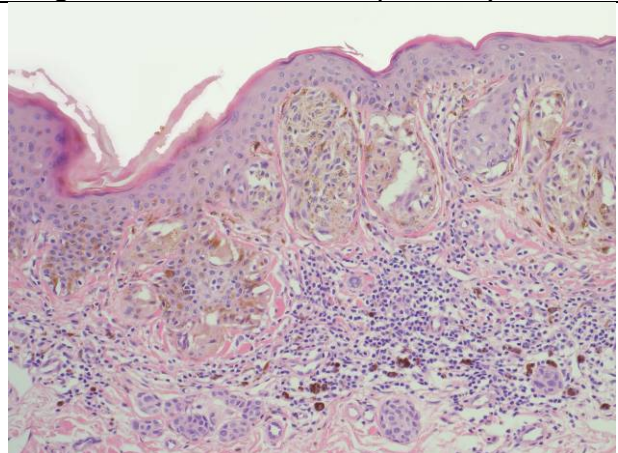


Abbildung 79 - 20 x Vergrößerung

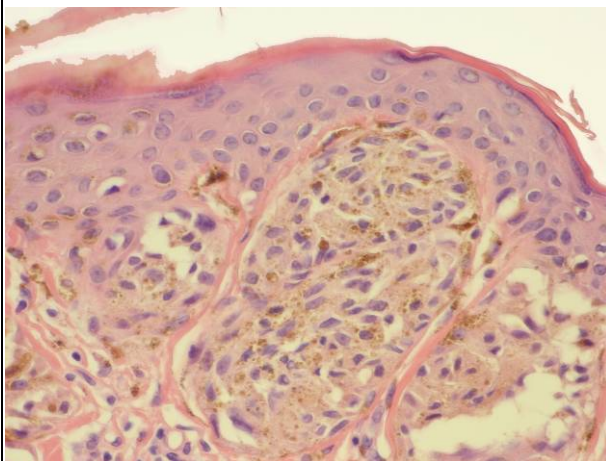


Abbildung 80 - 40 x Vergrößerung

**Ausgangsd Diagnose in Tübingen:** Dysplastischer melanozytärer Nävus.

**Befund:** Zu den Seiten durch Nester scharf begrenzter melanozytärer Tumor, überwiegend aus junctionalen, dermalen Nestern zytoplasmareicher und feingranulär pigmentierter Melanozyten (Abb. 78 und 79). Überwiegend recht monomorph wirkende, einzelne monströse Kerne (Abb. 80). Keine intraepidermale Aufwärtswanderung. Unterhalb des Tumors dichtes lymphozytäres Infiltrat und Melanophagen. Die dermalen Nester sind nicht pigmentiert, die Kerne werden kleiner und wirken gereift.



Abbildung 81 – Dermatoskopie

**Beurteilung:** Beim ersten Durchgang in Graz wurde der Tumor als dysplastischer Nävus, DD SSM beurteilt. Nach der Dermatoskopie wurde abschließend die Diagnose eines dysplastischen Compound Nävus gestellt (Abb. 81).

**Histo Nr. 4449-99 (Tübingen) R.D., männlich, geb. 1926, Rücken (Graz 94)**

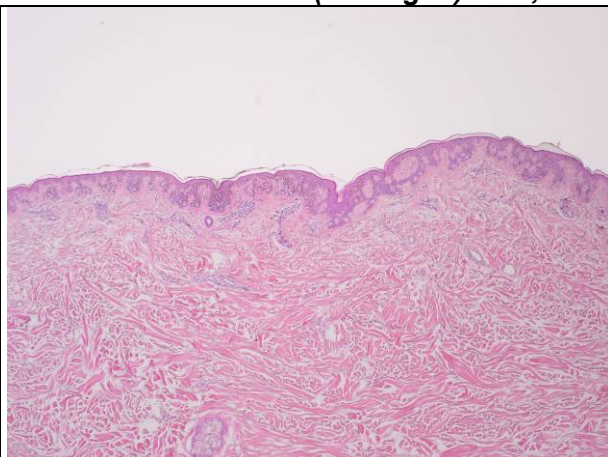


Abbildung 82 - 4 x Vergrößerung

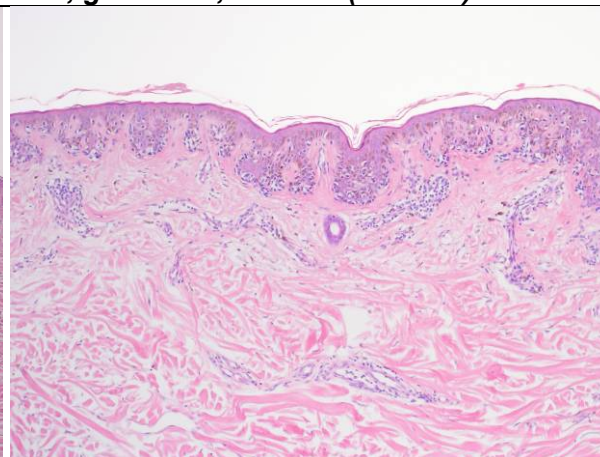


Abbildung 83 - 10 x Vergrößerung

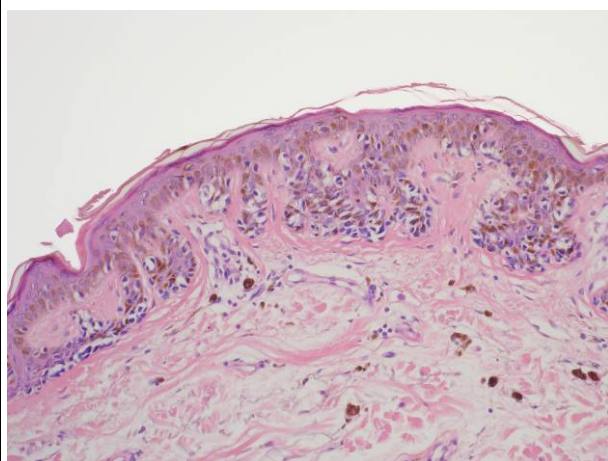


Abbildung 84 - 20 x Vergrößerung

**Ausgangsd Diagnose in Tübingen:**  
Dysplastischer, junctionaler, melanozytärer Nävus.

**Befund:** Ausgedehnter, lentiginöser melanozytärer Tumor mit kleinen junctionalen Nestern und Einzelzellen, keine wesentliche intraepidermale Aufwärtswanderung (Abb. 82 und 83). Die Nester liegen überwiegend in verlängerten Reteleisten (Abb. 84). Fibrose der papillären Dermis. In der oberen Dermis Melanophagenlager.

**Beurteilung:** Der Tumor wurde in Graz zunächst als dysplastischer, melanozytärer Nävus vom Junctionstyp beurteilt, mit Dermatoskopie als Nävus assoziiertes Melanoma in situ (Abb. 85). Die Dermatoskopie bewirkte also eine Änderung der Diagnose hin zum malignen Melanom.

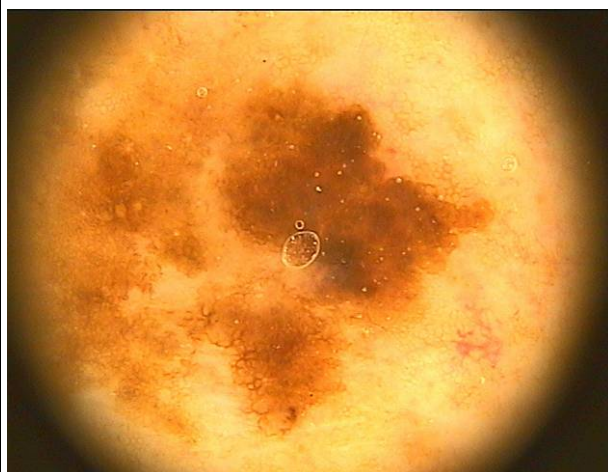


Abbildung 85 - Dermatoskopie



**Histo Nr. 5517 / 99 (Tübingen) M.L., weiblich, geb. 1978, Mamma (Graz 111)**

**Ausgangsdiagnose in Tübingen:** malignes Melanom in Situ

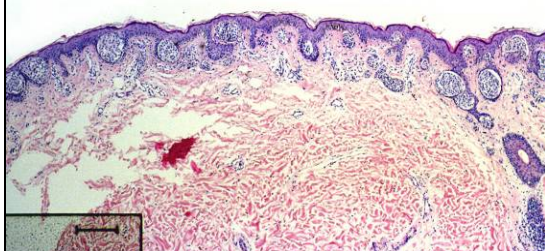


Abbildung 86 – 10 x Vergrößerung

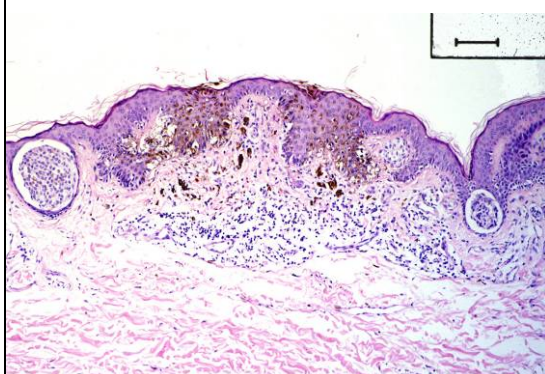


Abbildung 87 – 10 x Vergrößerung

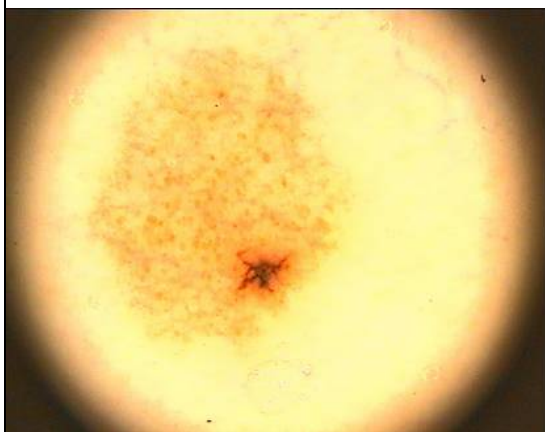


Abbildung 88 - Dermatoskopie

**Befund:** Das Gewebe wurde in zahlreichen Schnittstufen aufgearbeitet. Es zeigt sich ein zu den Seiten durch Nester scharf begrenzter melanozytärer Tumor (Abb. 86). Er besteht überwiegend aus junctionalen, recht monomorphen melanozytären Nestern ohne wesentliche Zell- und Kernatypien. Zusätzlich entlang der Junctionszone einzelne Melanozyten ohne intraepidermale Aufwärtswanderung. In der papillären Dermis vereinzelt kleine melanozytäre Nester und schütterere lymphozytäre Infiltrate. Erst auf tieferen Schnittstufen findet sich zusätzlich eine umschriebene junctionale Hyperplasie stark atypischer und stark pigmentierter Melanozyten mit ausgeprägter Zell- und Kernpolymorphie und deutlicher intraepidermaler Aufwärtswanderung bis ins Stratum corneum (Abb. 87).

**Beurteilung:** Zunächst wurde im ersten Durchgang ein melanozytärer Nävus vom Compound-Typ diagnostiziert. Im zweiten Durchgang mit Hilfe der Dermatoskopie fiel auf einer der späteren Schnittstufen der kleine Anteil des nävusassoziierten malignen Melanoms auf und die Diagnose wurde hin zum malignen Melanom in Situ in Assoziation mit einem präexistenten Nävus geändert (Abb. 88).

**Histo Nr. 7238 / 99 (Tübingen) W.D., männlich, geb. 1941, LWS (Graz 129)**

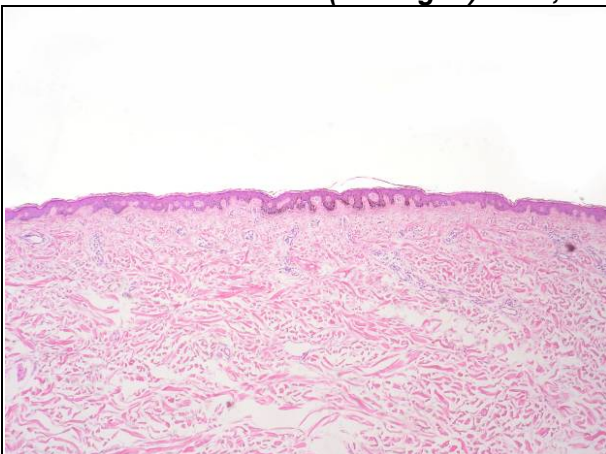


Abbildung 89 - 4 x Vergrößerung

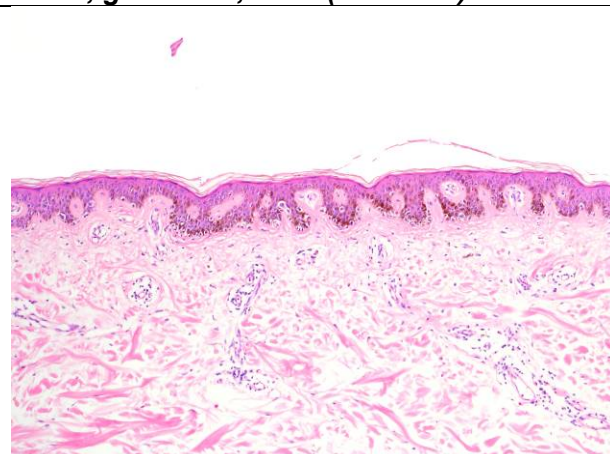


Abbildung 90 - 10 x Vergrößerung

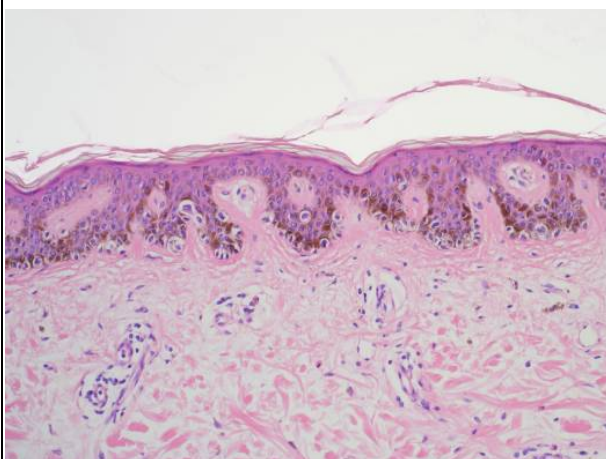


Abbildung 91 - 20 x Vergrößerung

**Ausgangsdiagnose in Tübingen:** Junctionaler Nävus, kein Melanomverdacht.

**Befund:** Umschriebener, lentiginöser melanozytärer Tumor aus junctionalen Einzelzellen und kleinen Nestern mit mittelgradiger Zell- und Kernpolymorphie (Abb. 89 und Abb. 90). Keine intraepidermale Aufwärtswanderung (Abb. 91).

**Beurteilung:**

In Graz wurde zuerst die Diagnose eines dysplastischen Junctions-Nävus gestellt. Mit Dermatoskopie wurde zusätzlich als zweite Differentialdiagnose ein Melanoma in Situ in Betracht gezogen (Abb. 92). Die Hauptdiagnose blieb allerdings unverändert. In solchen Fällen hilft die Dermatoskopie das Präparat noch mal kritisch zu hinterfragen und reduziert das Risiko einen malignen Tumor zu übersehen.



Abbildung 92 – Dermatoskopie

**Histo Nr. 7497 / 99 (Tübingen) C.M., weiblich, geb. 1962, Mamma (Graz 132)**

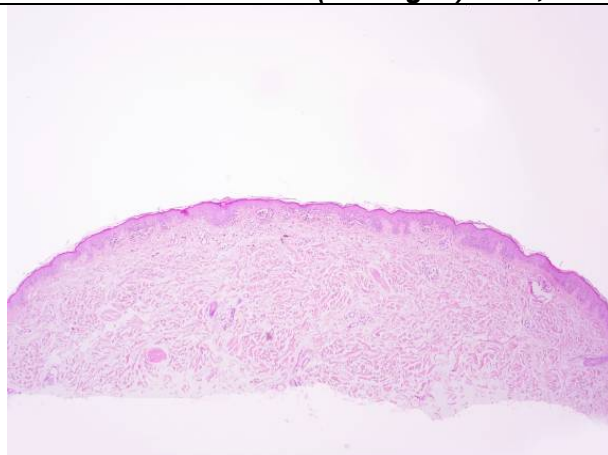


Abbildung 93 - 4 x Vergrößerung

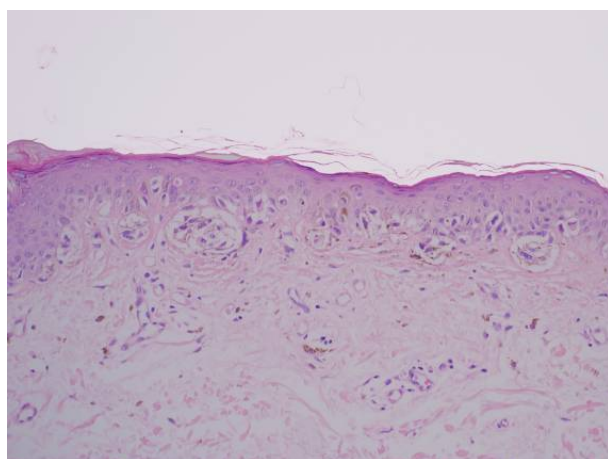


Abbildung 94 - 20 x Vergrößerung

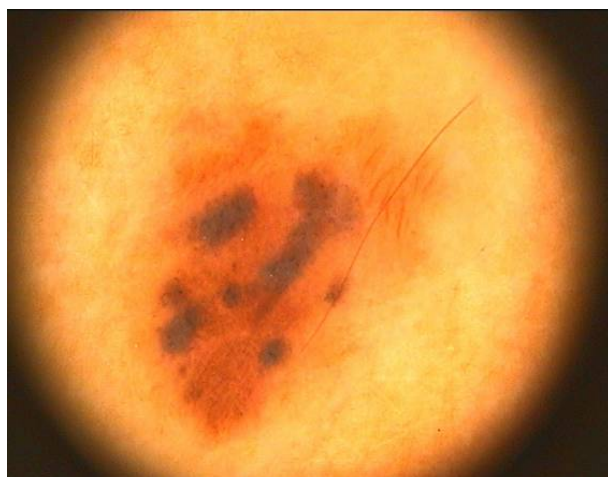


Abbildung 95 – Dermatoskopie

**Ausgangsdiaagnose in Tübingen:** nicht näher klassifizierbares Melanom.

**Befund:** Zu den Seiten unscharf begrenzter melanozytärer Tumor aus unregelmäßigen, teils über mehrere Reteleisten hinweg konfluierenden junctionalen Nestern und junctional gelegenen Einzelzellen (Abb. 93). Die Tumorzellen zeigen eine mäßige Zell- und Kernpolymorphie und sind deutlich pigmentiert (Abb. 94). Es findet sich eine geringe intraepidermale Aufwärtswanderung nur bis zur Mitte der Epidermis. Die papilläre Dermis zeigt eine deutliche Fibrose und immer wieder Melanophagen.

**Beurteilung:** Schwer zu beurteilender melanozytärer Tumor. In Graz entschied man sich vor der Dermatoskopie vorrangig für einen dysplastischen melanozytären Nävus vom Junctionstyp, DD Melanoma in situ. Mit dem dermatoskopischen Bild entschied man sich für ein Melanoma in situ, DD dysplastischer melanozytärer Nävus vom Junctionstyp. Das dermatoskopische Bild zeigt eine ausgeprägte Asymmetrie der Strukturen und Farbtöne sowie das Nebeneinander verschiedener dermatoskopischer Strukturen (Abb. 95).



### 3.3 Tumoren bei denen die Dermatoskopie zu keiner Verbesserung der Übereinstimmung zwischen den Zentren führen konnte

Im Folgenden werden ausgewählte Fälle der Untersuchung vorgestellt, bei denen es keine Übereinstimmung zwischen den beiden abschließenden Diagnosen der Kliniken gab und bei denen durch die Dermatoskopie keine Verbesserung der Übereinstimmung erzielt werden konnte (Tabelle 8, Abbildungen Nr. 96 bis Nr. 123). Bei den Fällen TÛ 32, sowie TÛ 119 hatte die Dermatoskopie einen Einfluss auf die Diagnose, sie wurden bereits in Kapitel 3.2 besprochen.

Fall Nr	Ausgangsdiagnose	Diagnose ohne Dermatoskopie	Diagnose mit Dermatoskopie
<b>TÛ 5</b> (S. 56)	Spitz-Nävus	Melanom	Melanom
<b>TÛ 32</b> (S. 30)	Melanoma in Situ	Traumatisierter Nävus mit Kruste	Traumatisierter Nävus mit Kruste
<b>TÛ 119</b> (S. 38)	dysplastischer melanozytärer Nävus	Melanoma in Situ DD dysplastischer melanozytärer Nävus	Melanoma in Situ
<b>TÛ 121</b> (S. 57)	dysplastischer Nävus + pagetoider melanozytärer Nävus	Nävusassoziiertes malignes Melanom	Nävusassoziiertes malignes Melanom
<b>TÛ 123</b> (S. 58)	Melanoma in Situ	dysplastischer melanozytärer Nävus	dysplastischer melanozytärer Nävus
<b>TÛ 135</b> (S. 59)	Reed Nävus	Spitzoides Melanom	Spitzoides Melanom
<b>Gr 65</b> (S. 61)	melanozytärer Nävus compound – dysplastisch	Melanoma in Situ + dysplastischer melanozytärer Nävus	Melanoma in Situ + dysplastischer melanozytärer Nävus
<b>Gr 79</b> (S. 62)	melanozytärer Nävus junctional – dysplastisch.	invasives Melanom DD Dysplastischer melanozytärer Nävus	Invasives Melanom DD Dysplastischer melanozytärer Nävus
<b>Gr. 122</b> (S. 63)	akraler Junktionsnävus	Melanoma in Situ	Melanoma in Situ

*Tabelle 8-Abweichende Diagnosen*



### **3.3.1 Tumoren aus Graz**

Es werden nun vier histologisch und dermatoskopisch aufgearbeitete Tumoren der Universitätshautklinik in Graz präsentiert, in denen die Dermatoskopie keinen Einfluss auf die histologische Diagnose hatte, aber die abschließenden Diagnosen zwischen den Hautkliniken verschieden waren.

**Histo Nr. 32030/ 99 (Graz) S.P., weiblich, geb. 1976 Oberschenkel (Tü 5)**

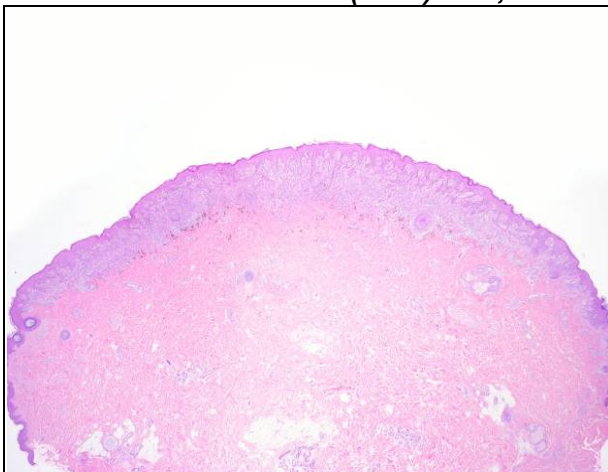


Abbildung 96 - 2 x Vergrößerung

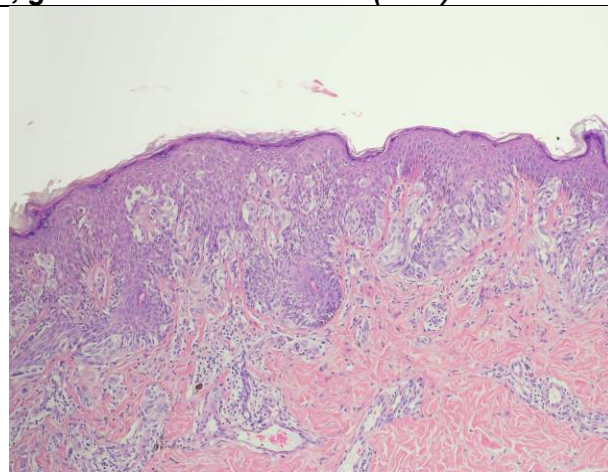


Abbildung 97 - 10 x Vergrößerung

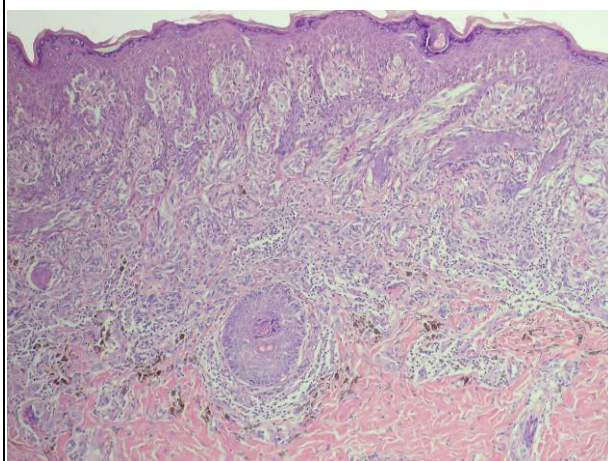


Abbildung 98 - 10 x Vergrößerung

**Ausgangsdiagnose in Graz: Spitz-Nävus.**

**Befund:** Weitgehend symmetrischer melanozytärer Tumor mit zu den Seiten unscharfer Begrenzung und Schulterbildung (Abb. 96 und 97). Die Tumorzellen sind spindelig und zeigen eine mittelgradige Zell- und Kernpolymorphie. Sie liegen als junktionale Einzelzellen und in unregelmäßigen Nestern vor (Abb. 97 und Abb. 98). Fibrose der papillären Dermis und mitteldichte lymphozytäre Infiltrate. Die dermalen Anteile zeigen keine sichere Ausreifung und als Zeichen der Pigmentierung in den tiefen Anteilen Melanophagenlager. Keine auffällige Vermehrung von Mitosen in den tiefen Tumoranteilen.



Abbildung 99 – Dermatoskopie

**Beurteilung:** In Tübingen wurde aufgrund der fehlenden sicheren Ausreifung zur Tiefe hin und der Pigmentierung der tieferen Tumoranteile sowie der unregelmäßigen junktionalen Komponente aus Einzelzellen mit Schulterbildung und unscharfer Begrenzung zu den Seiten hin ein SSM diagnostiziert. Beim zweiten Durchgang wurde histologisch auch die Differentialdiagnose eines atypischen Spitz-Nävus in Betracht gezogen. Das dermatoskopische Bild zeigt zwar einen weitgehend symmetrischen Tumor, ist jedoch weder für ein SSM noch für einen Spitz-Nävus sicher diagnostisch (Abb. 99).



**Histo Nr. 43264 / 99 (Graz) C.P., weiblich, geb. 1969 Oberbauch (Tü 121)**

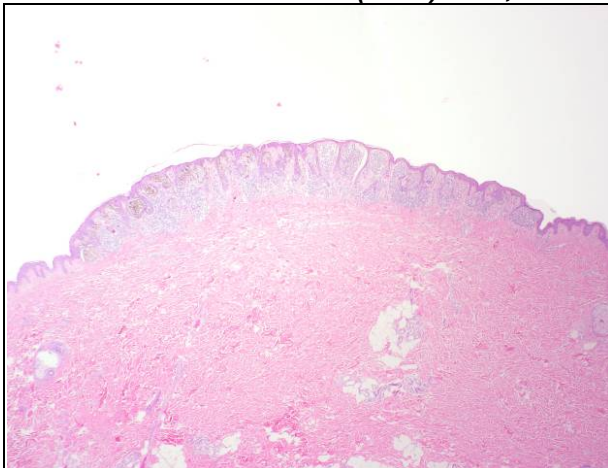


Abbildung 100 - 2 x Vergrößerung

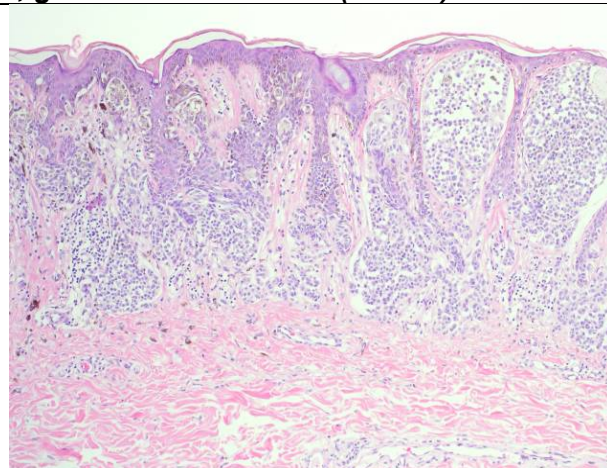


Abbildung 101 - 20 x Vergrößerung

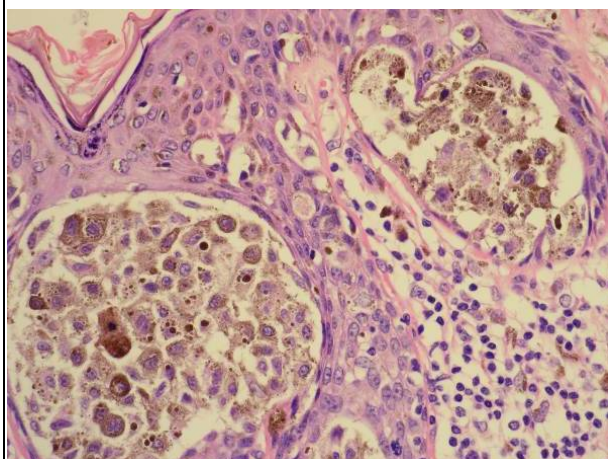


Abbildung 102 - 40 x Vergrößerung



Abbildung 103 – Dermatoskopie

**Ausgangsdiaagnose in Graz:** Kombiniertes Nävus aus dysplastischem Compoundnävus und pagetoidem Nävus.

**Befund:** Im Zentrum des Präparates findet sich ein asymmetrischer melanozytärer Tumor mit zwei Komponenten (Abb. 100). Zu einer Seite hin liegen junctional und in der papillären Dermis große Nester atypischer Melanozyten. Diese zeigen zur Tiefe hin keine Ausreifung (Abb. 101). Keine intraepidermale Aufwärtswanderung. Zur anderen Seite hin liegen stark unregelmäßige Nester ausgeprägt polymorpher Melanozyten mit starker Melaninpigmentierung. Ausgeprägte Kern-atypien und immer wieder Nukleolen (Abb. 101 und Abb. 102). Teils pagetoide Durchsetzung bis in mittlere, fokal bis in hohe Epidermislagen (Abb. 102). Die Tumorzellnester haben fast alle Kontakt zur Epidermis. Eine Ausreifung ist daher nicht sicher beurteilbar. Unterhalb dieses Tumoranteils dichte lymphozytäre Infiltrate und Melanophagenlager.

**Beurteilung:** Aus Tübinger Sicht spricht der deutlich atypische zweite Tumoranteil mit stärkerer Pigmentierung und pagetoider Epidermidurchsetzung für ein nävusassoziiertes malignes Melanom. Bei ungünstiger Schnitt- richtung hätte hier nur der Nävusanteil zur Darstellung kommen können. Die Dermatoskopie bringt einen sehr hohen Melanomverdacht, der Histologe würde gegebenenfalls tiefere Schnitte verlangen, bis der Melanomanteil auf den Schnitten vorliegt und dann vermutlich die richtige Diagnose stellen (Abb. 103).



**Histo Nr. 44069/ 99 (Graz) P.K., weiblich, geb. 1954 thorakal (Tü 123)**

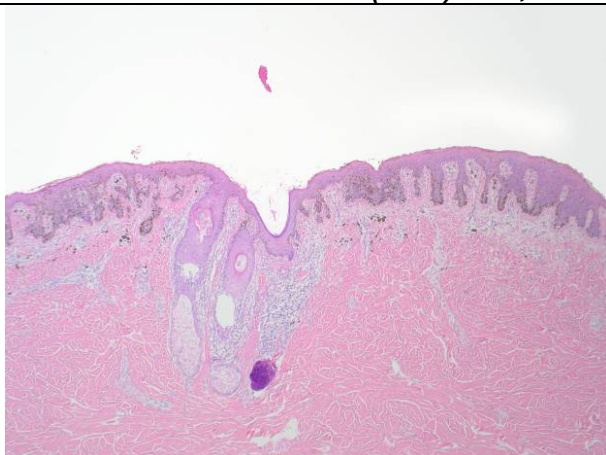


Abbildung 104 - 4 x Vergrößerung

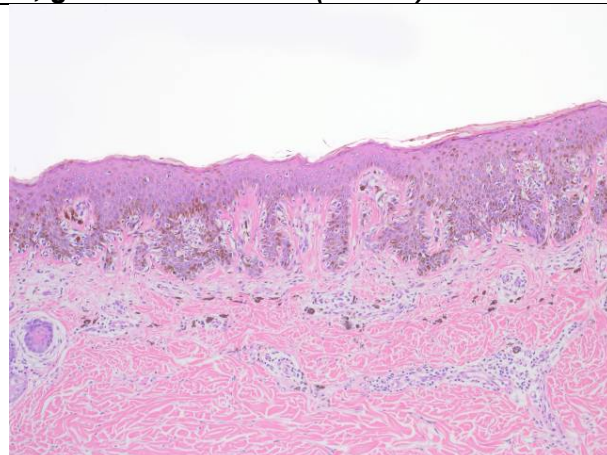


Abbildung 105 - 10 x Vergrößerung

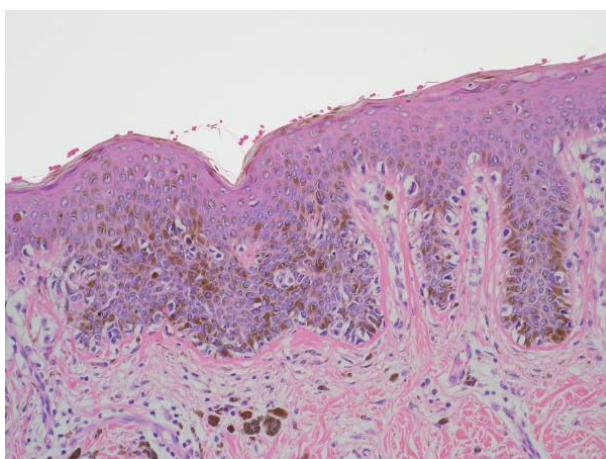


Abbildung 106 - 20 x Vergrößerung



Abbildung 107 – Dermatoskopie

**Ausgangsdiagnose in Graz:** Der Tumor wurde aufgrund seiner Asymmetrie, der unscharfen Begrenzung und der unregelmäßigen, überwiegend als Einzelzellen verteilten atypischen Melanozyten in Graz als in Situ Melanom beurteilt.

**Befund:** Mäßig asymmetrischer melanozytärer Tumor mit zu den Seiten unscharfer Begrenzung (Abb. 104). Die Epidermis ist hyperplastisch und hat lang ausgezogene Reteleisten. Entlang der Junctionszone überwiegend als Einzelzellen unregelmäßig verteilte mittelgradig atypische Melanozyten (Abb. 105). Die basale Epidermis ist hyperpigmentiert. Nur fokal intraepidermale Aufwärtswanderung, sehr vereinzelt bis ins Stratum granulosum (Abb. 106). Ausgeprägte Fibrose der papillären Dermis, hier liegen schütter lymphozytäre Infiltrate und reichlich Melanophagen.

**Beurteilung:** In Tübingen wurde der Tumor als lentiginöser, dysplastischer melanozytärer Nävus vom Junctionstyp eingeordnet, da aus Tübinger Sicht die Kriterien für ein malignes Melanom nicht ausreichend vorlagen. Diese Einordnung erfolgte unabhängig von der Dermatoskopie (Abb. 107), die keine sichere Unterscheidung zwischen einem malignen Melanom und einem stark pigmentierten, dysplastischen Melanozytären Nävus zulässt.

**Histo Nr. 33013/ 99 (Graz) B.R., weiblich, geb. 1963, Oberbauch (Tü 135)**

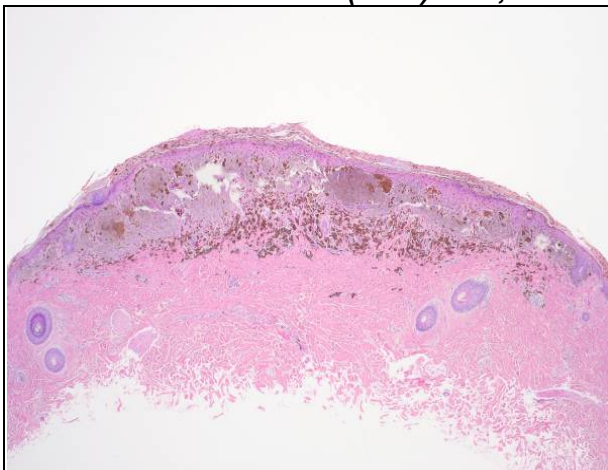


Abbildung 108 - 4 x Vergrößerung

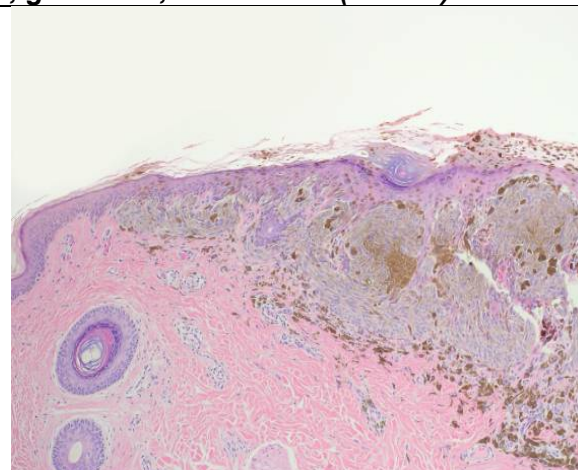


Abbildung 109 - 10 x Vergrößerung

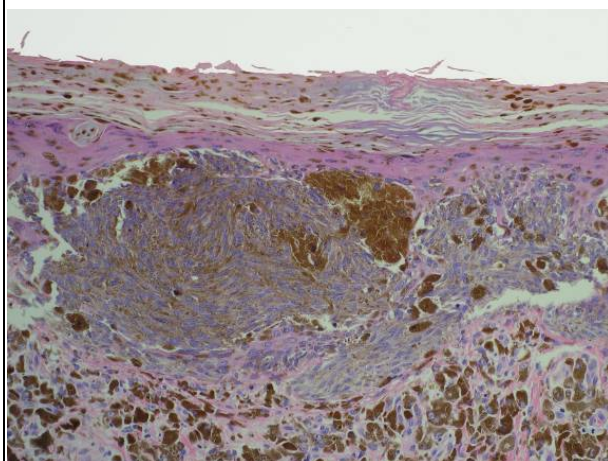


Abbildung 110 - 20 x Vergrößerung

**Ausgangsmeldung in Graz:** pigmentierter Spindelzellnävus Reed.

**Befund:** Asymmetrischer, zu den Seiten durch Nester recht scharf begrenzter, melanozytärer Tumor (Abb. 108). Die Epidermis über dem Tumor ist teils hyperplastisch, teils deutlich atroph bis aufgebraucht. Der Tumor besteht aus großen, unregelmäßigen, teils beertartig, teils ausgedehnt horizontal konfluierenden Nestern stark pigmentierter Melanozyten (Abb. 109). Die Tumorzellen haben spindelige, mittelgradig atypische Kerne (Abb. 110). Vereinzelt, vor allem in den oberflächlichen Anteilen finden sich mäßig atypische Mitosen. Vereinzelt wandern Melanozyten und kleine Nester bis in hohe Epidermislagen aufwärts, die Aufwärtswanderung ist insgesamt jedoch gering ausgeprägt. Es wird reichlich Melanin transepidermal ausgeschleust. Unterhalb des Tumors Fibrose und reichlich Melanophagen.

**Beurteilung:** Die histologische Beurteilung des vorliegenden Präparates ist schwer. In Graz wurde ein pigmentierter Spindelzellnävus Reed diagnostiziert, in Tübingen ohne und mit dermatoskopischem Bild ein spitzoides malignes Melanom (Abb. 111).



Abbildung 111 – Dermatoskopie

### **3.3.2 Tumoren aus Tübingen**

Es werden drei histologisch und dermatoskopisch aufgearbeitete Tumoren aus der Universitätshautklinik in Tübingen präsentiert, in denen die Dermatoskopie keinen Einfluss auf die histologische Diagnose hatte, aber die abschließenden Diagnosen zwischen den Hautkliniken verschieden waren.



**Histo Nr. 22256 / 98 (Tübingen) U.Z., weiblich, geb. 1960, Oberarm (Graz 65)**

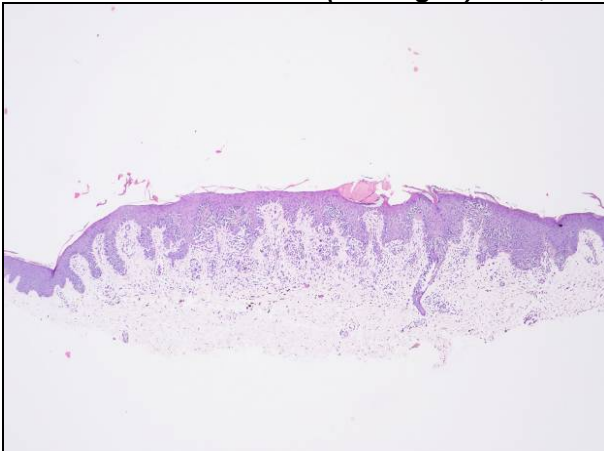


Abbildung 112 - 4 x Vergrößerung

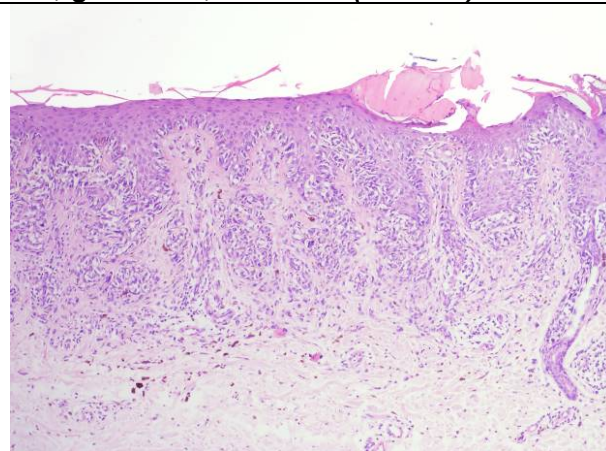


Abbildung 113 - 10 x Vergrößerung

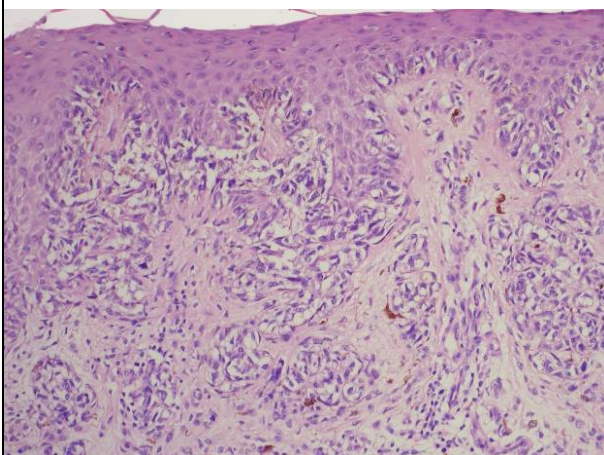


Abbildung 114 - 20 x Vergrößerung

**Ausgangsdiaagnose in Tübingen: Irritierter dysplastischer melanozytärer Nävus.**

**Befund:** Weitgehend symmetrischer, zu den Seiten unscharf begrenzter melanozytärer Tumor (Abb. 112). Die Epidermis ist akantothisch verbreitert, verhornt parakeratotisch und fokal zeigt sich eine aufgelagerte Serumkruste (Abb. 113). Entlang der Junctionszone finden sich ausgedehnt mäßig bis mittelgradig atypische Melanozyten, teils mit hyperchromatischen Kernen (Abb. 114). Diese liegen überwiegend als Einzelzellen, teils auch als unregelmäßige und horizontal konfluierende melanozytäre Nester entlang der Junctionszone. Weiterhin finden sich in der oberen bis mittleren Dermis recht regelmäßige und zur Tiefe hin ausgereift wirkende melanozytäre Nester. Zusätzlich mitteldichte lymphozytäre Infiltrate, Melanophagen und Fibrose der papillären Dermis.

**Beurteilung:** In Tübingen wurde hier ein irritierter melanozytärer Nävus vom Compound Typ diagnostiziert. In Graz wurde aufgrund der unregelmäßigen Einzelzellproliferationen und der atypischen Melanozyten entlang der Junctionszone ein nävusassoziiertes malignes Melanom in Situ diagnostiziert. Das dermatoskopische Bild hatte keinen Einfluss auf die in Graz gestellte Diagnose (Abb. 115).

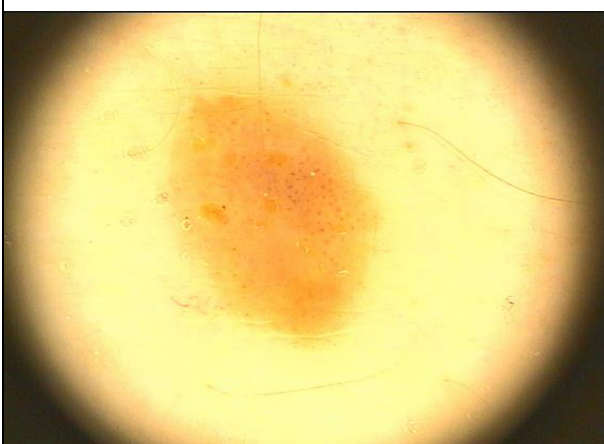


Abbildung 115 – Dermatoskopie

**Histo Nr. 3115 / 99 (Tübingen) C.S., weib., geb. 1972, Brustwirbelsäule (Graz 79)**

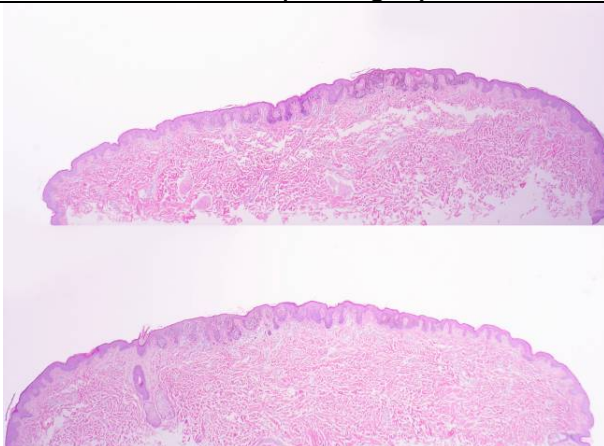


Abbildung 116 - 2 x Vergrößerung

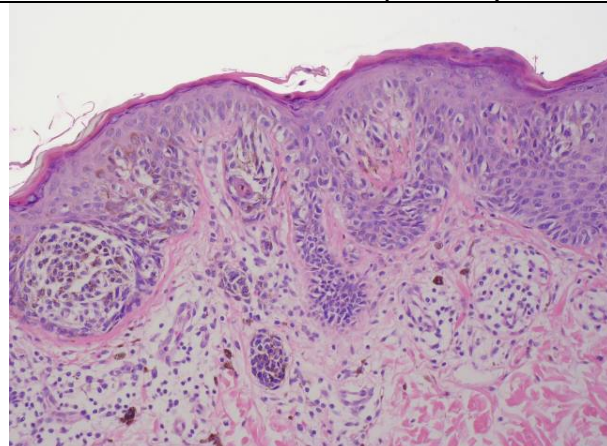


Abbildung 117 - 20 x Vergrößerung

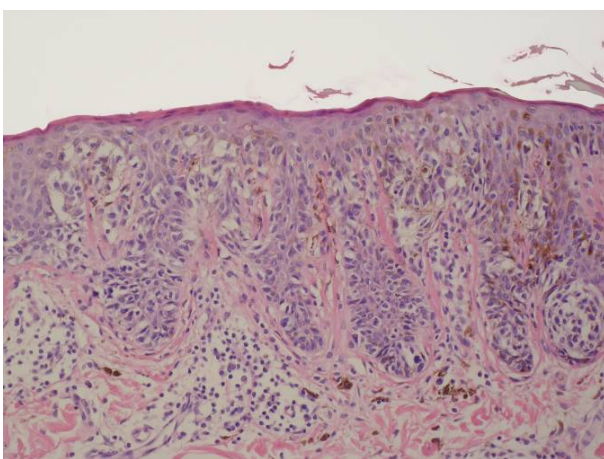


Abbildung 118 - 20 x Vergrößerung

**Ausgangsdiaagnose in Tübingen:** melanozytärer Nävus junktional-dysplastisch.

**Befund:** In den vorliegenden Schnitten findet sich ein symmetrischer melanozytärer Tumor. Der Tumor besteht aus teils regelmäßigen melanozytären Nestern und Einzelzellen entlang der Junktionszone. Teils finden sich jedoch auch (Abb. 116 und Abb. 117) unregelmäßige, teils horizontal konfluierende Nester entlang der Junktionszone mit deutlich ausgeprägter Zell- und Kernpolymorphie (Abb. 118). Lamelläre Fibroplasie der papillären Dermis, hier finden sich auch lymphozytäre Infiltrate und Melanophagen. Keine wesentliche Aufwärtswanderung atypischer Melanozyten.

**Beurteilung:** In Tübingen wurde die Diagnose eines schwer dysplastischen lentiginösen melanozytären Nävus vom Junktionsstyp gestellt. In Graz wurde bereits histologisch aufgrund der deutlichen dysplastischen Komponente mit ausgeprägter Zell- und Kernpolymorphie ein nävusassoziiertes malignes Melanom in Situ diagnostiziert. Die Dermatoskopie änderte die Diagnose nicht (Abb. 119).

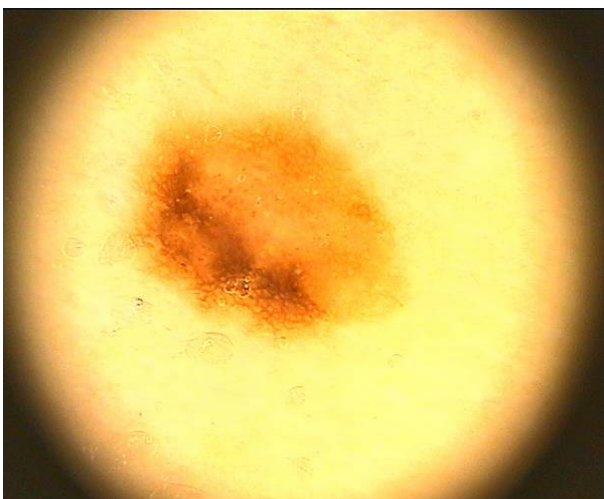


Abbildung 119 – Dermatoskopie



**Histo Nr. 6219 / 99 (Tübingen) K.L., männlich, geb. 1969, Penis (Graz 122)**

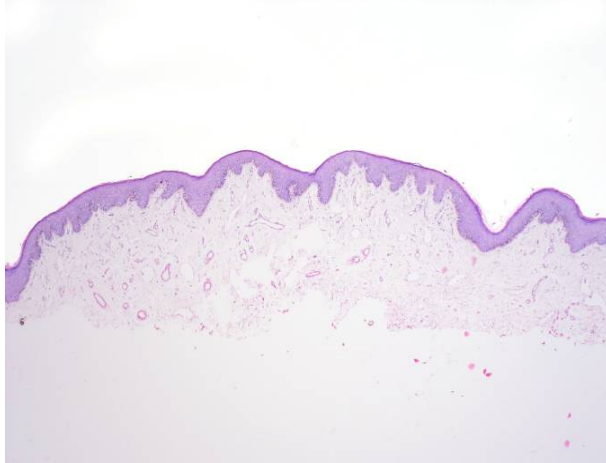


Abbildung 120 - 4 x Vergrößerung

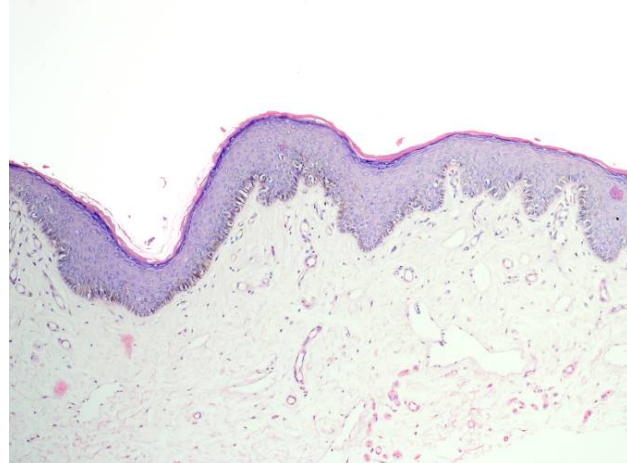


Abbildung 121 - 10 x Vergrößerung

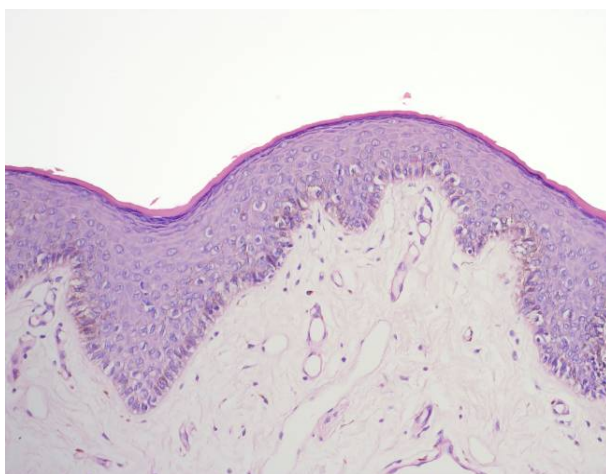


Abbildung 122 - 20 x Vergrößerung

**Ausgangsdiaagnose in Tübingen:** akraler Junktionsnävus.

**Befund:** Mukosa der Glans Penis mit Hyperpigmentierung basaler Keratinozyten und Vermehrung einzelner, mittelgradig atypischer Melanozyten entlang der Junktionszone (Abb. 120 und Abb. 121). Keine Nestbildung. Nur sehr vereinzelt Aufwärtswanderung bis in mittlere Epidermislagen (Abb. 122).

**Beurteilung:** Hier wurde in Tübingen eine gutartige junctionale Melanozytenhyperplasie mit Hyperpigmentierung der basalen Keratinozyten diagnostiziert. In Graz wurde ein Melanom in Situ ohne und mit Dermatoskopie diagnostiziert (Abb. 123).

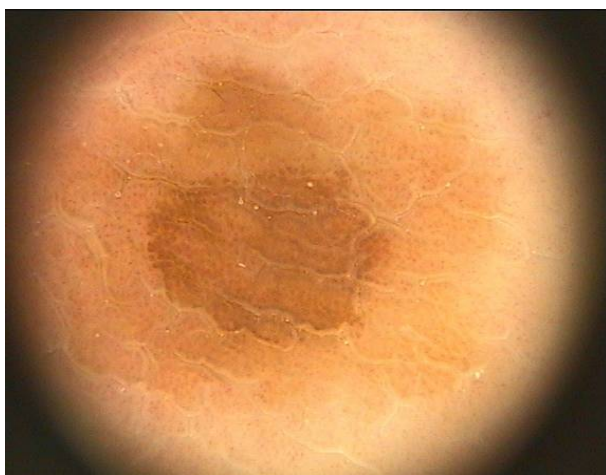


Abbildung 123 – Dermatoskopie

---

## 4 Diskussion

Trotz differenzierter histologischer Technik lassen sich, wie beispielhaft gezeigt werden konnte, mit dieser konventionellen Methode nicht immer alle melanozytären Hautveränderungen sicher beurteilen. Die vorliegende Studie sollte klären, ob das Vorliegen von dermatoskopischen Bildern bei der histologischen Untersuchung zu einer Verbesserung der histologischen Diagnose führen kann und welche Auswirkungen diese zusätzliche visuelle Information auf die feingewebliche Diagnosefindung hat. Als Maß für die Güte der histologischen Diagnose wurde der Grad der Übereinstimmung der Diagnosen zweier Universitätshautkliniken mit jeweils hoher Expertise in der histologischen Diagnose melanozytärer Tumoren untersucht.

Dazu wurden 160 histologische Präparate von Tumoren aus Tübingen nach Graz und 141 Präparate von Graz nach Tübingen geschickt und dort jeweils erneut begutachtet. Für die Studie wurden dermatoskopisch und histologisch schwierige Fälle aus den Pigmentmalsprechstunden der Universitätshautkliniken Tübingen und Graz ausgewählt. Die Hautveränderungen wurden jeweils klinisch betrachtet, dermatoskopisch untersucht und ein digitales dermatoskopisches Bild gespeichert. Sie wurden anschließend auf Grund eines klinischen Verdachtes auf das Vorliegen eines malignen Melanoms oder eines schwer dysplastischen melanozytären Nävus exzidiert und feingeweblich untersucht. Mit den Angaben zu Alter, Geschlecht und Lokalisation wurden die Schnitte wie auch die dermatoskopischen Bilder zwischen den Zentren ausgetauscht und erneut begutachtet. Dabei wurde aber zunächst das dermatoskopische Bildmaterial nicht berücksichtigt. Nach ein bis zwei Jahren wurden wieder die histologischen Schnitte in gleicher Weise wie im 1. Durchgang beurteilt. Zusätzlich wurde aber jetzt noch das dermatoskopische Bild auf einem Computerbildschirm gezeigt.

Es zeigte sich, dass sich durch die Hinzunahme der Dermatoskopie die Übereinstimmung der Diagnosen der jeweils erstbefundenden Klinik gegenüber den Diagnosen der zweitbefundenen Klinik verbessern kann. Für die Fälle von Graz nach Tübingen ergab sich eine Verbesserung von 14,8 % des Kappa-Wertes. Für die Fälle von Tübingen nach Graz ergab sich eine minimale Verschlechterung von 1,4 % des Kappa-Wertes. Somit konnte durch Hinzuziehen der Dermatoskopie insgesamt eine Verbesserung des Kappa-Wertes von 6,9 % erreicht werden. Die minimale

---

Verschlechterung Tübingen-Graz ist unter Umständen damit zu erklären, dass die Fälle von Graz nach Tübingen mehr histopathologisches Konfliktpotential in sich bargen, die mit Hilfe der Dermatoskopie gelöst werden konnten.

In acht von 301 Fällen wurde zunächst ein malignes Melanom übersehen und erst unter Beiziehung der Dermatoskopie erkannt. In neun von 301 Fällen wurde die Diagnose von einem malignen Melanom in einen benignen melanozytären Nävus geändert.

Die vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit lassen annehmen, dass durch die Vernetzung von Klinik, digitaler Bildverarbeitung und histologischer Untersuchung eine Verbesserung der histologischen Diagnose erreicht werden kann. Die Dermatoskopie hilft, eine sichere Diagnose zu stellen - diese Studie konnte es erneut zeigen. Es wäre für die Zukunft wünschenswert, dass neben der Verdachtsdiagnose auch dermatoskopische Bilder dem Histologen zur Verfügung gestellt würden. Dieses Resümee stützt sich auf Untersuchungen von 301 Fällen bei 242 Patienten. Es konnte dabei gezeigt werden, dass sich die Diagnoseverlässlichkeit um etwa 6,9 % gegenüber der alleinigen Histologie verbessert, wenn man ein dermatoskopisches Bild hinzuzieht. Als richtige Diagnose wurde die Diagnose der erstuntersuchenden Klinik gewertet. Die Diagnose ohne und mit Dermatoskopie erbrachte unterschiedliche Kappa-Werte zwischen den Kliniken. Mit Dermatoskopie konnte man die Kappa-Werte auf ein ähnliches Niveau anheben.

#### **4.1 Bedeutung histologisch schwer einzugruppierender melanozytärer Tumoren**

Immer noch kommt der histologischen Untersuchung die entscheidende Bedeutung bei der Beurteilung von melanozytären benignen und malignen Hautveränderungen zu. Selbst diese hochspezialisierte Methode stößt trotz dem zusätzlich möglichen Einsatz der Immunhistologie an ihre Grenzen. So trifft auch ein erfahrener Histologe immer wieder auf schwierig einzugruppierende Veränderungen, bei denen das Stellen einer abschließenden Diagnose manchmal sogar unmöglich wird. Hier lassen sich nur differentialdiagnostische Überlegungen anstellen. Diagnostische Probleme entstehen vor allem durch spitzoide Tumoren, zellreiche blaue Nävi, kombinierte Nävi, akrale Nävi, benigne proliferierende Knoten in kongenitalen Nävi. Als Beispiele für besonders schwierige Unterscheidungen wäre zu nennen: nävoides malignes Melanom versus

melanozytärer Nävus (Tabelle 9), spitzoides malignes Melanom versus Spitz Tumor (Tabelle 10) oder malignes Melanom versus dysplastischer Nävus. Allein an der Hautklinik in Tübingen beträgt die Zahl der nicht sicher einzuordnenden Tumoren in der Routinehistopathologie und in den hierher eingesandten Konsiliarfällen circa 50 Tumore im Jahr, und das trotz der vorhandenen hohen Expertise im Bereich der Histopathologie des malignen Melanoms.

Als Beispiele für die bisher schon sehr eingehend herausgearbeiteten feingeweblichen Unterschiede können die beiden folgenden Tabellen angeführt werden:

<b>Kriterien</b>	<b>Nävoides Melanom</b>	<b>(dysplastischer) Melanozytärer Nävus</b>
Symmetrie	Asymmetrisch	symmetrisch
Begrenzung zu den Seiten	Unschärf	scharf durch Nester
Lage der Melanozytennester	unter Umständen sehr monomorph wirkende, nävoide, aber große Nester	teils horizontal konfluierend in der Junctionszone, weitgehend regelmäßige Verteilung
Melanozytennester	unterschiedliche Größe und Konfiguration, teils sheet-artig konfluierend, teils sehr große Nester, auch in tieferen dermalen Anteilen	eher kleine, gleichgroße Nester, Tendenz zur Brückenbildung zwischen benachbarten Reteleisten, zur Tiefe kleiner werdend.
Melanozytenproliferation	intraepidermal bis ins Stratum corneum, jedoch teils auch sehr gering bis nicht vorhanden	keine oder nur geringe intraepidermale Aufwärtswanderung (z.B. nach Trauma oder Sonnenexposition)
Zellausreifung in der Tiefe	fehlt, monomorphe, kleine Melanozyten und Kerne können Ausreifung vortäuschen.	vorhanden
Kernatypien	gering, insgesamt monomorphes Bild	gering
Mitosen	teils auch in der Tiefe und atypisch	Selten oberflächlich oder fehlen
Druckatrophie der Epidermis	evtl. vorhanden	fehlt

Tabelle 9 - Nävoides malignes Melanom vs. melanozytärer Nävus



<b>Kriterien</b>	<b>Spitzoides Melanom</b>	<b>Spitz Nävus</b>
Symmetrie	asymmetrisch	symmetrisch
Begrenzung zu den Seiten	unscharf	scharf durch Nester
Lage der Melanozyten-nester	unregelmäßige Verteilung; begrenzt durch bandförmiges Entzündungsinfiltrat	gleichmäßige Verteilung
Melanozytennester	unregelmäßig, groß, teils eher horizontal konfiguriert	uniform, vertikal orientiert, zur Tiefe kleiner
Melanozytenproliferation	spindelzellig oder epitheloidzellig mit ausgeprägter Zell- und Kernatypie	spindelzellig oder epitheloidzellig
Intraepidermale Aufwärtswanderung der Melanozyten	teils recht ausgeprägt, teils in Nestern bis ins Stratum corneum	Allenfalls gering als Einzelzellen
Melaninverteilung	Pigmentierung teils auch in tiefen Tumoranteilen	nur oberflächliche Anteile pigmentiert
Ausreifung	keine Ausreifung der Nester, Kerne und Pigmentbildung zur Tiefe hin	vorhanden
Kernatypien	massiv	massiv
Reaktion der Epidermis	eher atrophisch	Akanthose und Hyperkeratose
Mitosen	zahlreich, auch in tiefen Anteilen	meist im oberen Drittel
Eosine Globuli (Kamino Bodies)	möglich	häufig

*Tabelle 10 - Spitzoides Melanom vs. Spitz Nävus*

Trotz dieser Differenzierungsmöglichkeiten stehen auch erfahrene Dermatohistopathologen manchmal vor unklassifizierbaren melanozytären Veränderungen. Bei der großen Zahl der zu beurteilenden melanozytären Tumoren bleibt somit ein kleiner, aber nicht unwesentlicher Anteil von etwa 0,5% übrig, der selbst von Experten anhand morphologischer und immunhistologischer Kriterien nicht sicher und teils widersprüchlich beurteilt wird [Cerroni & Kerl 1998, Cook 1997, Corona et al. 1996, Jackson 1997, Kempf et al. 1998, Liu & Mihm 2003, Piepkorn & Odland 1997, Veenhuizen et al. 1997, Wakely et al. 1998].

Noch vor den genannten Schwierigkeiten der Diagnosefindung durch histologische Probleme kann auch die ungenügende Entnahme und Aufarbeitung der Proben zu fehlerhaften Resultaten führen. Nicht selten werden nur Krusten oder nekrotisches Material der Untersuchung zugeführt. Nicht immer wird die gesamte Veränderung exzidiert – auch viel zu kleine oder oberflächliche Biopsien, oft Shavebiopsien, aus

---

großen melanozytären Tumoren machen eine sichere Diagnose unmöglich. Es werden dann auf Grund nicht repräsentativer Tumoranteile möglicherweise Fehldiagnosen gestellt [Bauer et al. 2001].

Wichtig ist eine exakte und sichere Diagnose eines benignen Tumors, weil nur so den Patienten die falsche Diagnose eines malignen Tumors mit unnötiger Furcht vor Metastasierung, unnötigen Behandlungsrisiken und die schwerwiegende Stigmatisierung als „Krebspatient“ erspart werden kann. Andererseits droht dem Patienten bei falsch benigner Einordnung Gefahr durch nicht ausreichende Diagnostik, zu spät erkannte Metastasierung und versäumte Therapieoptionen mit dann meist tödlichem Ausgang. Auch der befundende Arzt muss unter Umständen mit forensischen Konsequenzen bei fehlerhaft benigner Einordnung und fatalen Folgen rechnen.

Durch die Klassifizierung eines Tumors als malignes Melanom entstehen im Übrigen auch hohe Kosten: Gemäß den Leitlinien der Tumornachsorge beim malignen Melanom werden bis bis zu 30 Nachsorgeuntersuchungen über zehn Jahre mit einer Vielzahl von Staginguntersuchungen und eventuell sogar einer adjuvanten Therapie zum Beispiel mit Interferon-alpha nötig [Garbe et al. 2003, Garbe & Hauschild 2003]. Kosten können sich auf bis zu mehrere 10.000 Euro pro Patient belaufen. Nimmt man nur an, dass die Hälfte der 50 unklaren melanozytären Tumoren pro Jahr in Tübingen keine Melanome sind, aber als solche eingeordnet werden, so können allein an dieser Klinik im Jahr zusätzliche Kosten für das Gesundheitssystem von mehr als einer Million Euro entstehen. Dies ließe sich durch verbesserte diagnostische Verfahren vermeiden.

#### **4.2 Bedeutung der Telemedizin für die Diagnostik melanozytärer Tumoren**

Um die genannten und unter Umständen fatalen Folgen (unnötige Stigmatisierung, Kosten) bei einer unsicheren Diagnose oder gar einer Fehldiagnose zu verringern, wurden in den letzten Jahren neue technische Möglichkeiten herangezogen, die schon weitgehend etabliert sind und zu einer wesentlichen Verbesserung der Diagnostik geführt haben [Oztas et al. 2004]. Ermöglicht wird dieses schnelle, interdisziplinäre Zusammenspiel aber nur durch das Problembewusstsein aller Beteiligten und die Anwendung neuer Technologien der Melanomfrüherkennung [Oliveria et al. 2003]. Hierbei wird in einem ersten Schritt zwischen einer melanozytären und einer nicht melanozytären Hautveränderung unterschieden. In einem zweiten Schritt wird

---

zwischen einer malignen und einer benignen melanozytären Läsion unterschieden [Crotty & Menzies 2004]. Gerade die Dermatoskopie und die Computerdermatoskopie haben in Klinik und Praxis zu einer vermehrten Sicherheit und damit letztendlich zu einer vermehrten Akzeptanz bei erhöhtem Problembewusstsein auch in der Bevölkerung geführt. Es ist jetzt sehr viel eher möglich, sofort in der Nävussprechstunde ohne Operation aber unter Hinzunahme von dermatoskopischen oder computergestützten Untersuchungstechniken eine weitgehend sichere Aussage über die Dignität der melanozytären Hautveränderungen abzugeben. Durch die Telepathologie können zusätzlich unklassifizierbare Veränderungen erfahrenen Kollegen zur Mitbeurteilung vorgelegt werden.

Wir konnten anhand von 301 schwierigen Tumoren zeigen, dass sich durch die Übermittlung des klinisch–dermatoskopischen Befundes an den Histologen die Verlässlichkeit der histologischen Diagnose steigern lässt. In 17 von 301 Fällen hat die Dermatoskopie sogar maßgeblich zur Änderung der Diagnose beigetragen. In acht Fällen wurden die Diagnose von benigne nach maligne korrigiert. In neun Fällen trug das dermatoskopische Bild zu einer Änderung der Diagnose von maligne nach benigne bei. Während andere Studien lediglich dermatoskopische Bilder mit dem Goldstandard „Histologie“ [Ferrara et al. 2000], oder die Überlegenheit des Dermatoskops gegenüber der klinischen Untersuchung [Blum et al. 2003b] verglichen, konnte so erstmals in einer Studie gezeigt werden, dass die Dermatoskopie einen Einfluss auf die histologische Beurteilung hat und diese so noch sicherer macht.

### **4.3 Diskussion besonderer Fälle der aktuellen Untersuchung**

#### **4.3.1 Fälle, in denen ein kleiner Tumoranteil falsch eingeordnet oder übersehen worden wäre**

Im Folgenden sollen einige Fälle näher besprochen werden, bei denen es durch die Einbeziehung der Dermatoskopie zu einer Änderung der zunächst gefundenen Diagnose kam, da zunächst der entscheidende histologische Hinweis übersehen und erst später mit Hilfe des dermatoskopischen Bildes entdeckt wurde.

**TÜ 69** (Seite 36); hier wurde zunächst ein winziger Tumoranteil als Basalzellkarzinom diagnostiziert. Erst nach Einbeziehung des dermatoskopischen Bildes der ganzen Hautveränderung wurde der tatsächlich vorliegende melanozytäre Tumor, nämlich ein malignes Melanom, erkannt. Einschränkend ist zu diesem Fall aber zu erwähnen, dass

---

in Tübingen sicher noch eine immunhistochemische Untersuchung vorgenommen worden wäre, die letztlich auch zur richtigen Diagnose geführt hätte - allerdings aber mit einer Verzögerung von einigen Tagen. Da manche Praxen und Kliniken aber selten Immunhistologie anwenden oder über die entsprechenden Antikörper nicht verfügen, könnte hier die korrekte Diagnose dennoch leicht übersehen werden.

**TÜ 33** (Seite 31), **TÜ 156** (Seite 43) und **Graz 111**(Seite 51),

Nävusassoziierte maligne Melanome können nur einen kleinen Teil einer melanozytären Veränderung ausmachen. Sie werden dann leicht übersehen, wenn die histologische Schnittebene das Melanom gar nicht trifft oder ein winziger Melanomanteil nicht als solcher erkannt und nur für einen schwer dysplastischen Anteil eines Nävus gehalten wird. Im Fall **TÜ 33** (Seite 31), zeigt das histologische Bild überwiegend eine Lentigo solaris mit geringer Vermehrung atypischer Melanozyten. Nur auf einem Objektträger fanden sich winzige melanozytäre Nester als Zeichen einer Lentigo maligna. Da man in der Dermatoskopie den gesamten Tumor überblickt, kann der Histologe dann erkennen, dass Anteile des Tumors sehr melanomverdächtig sind und die histologischen Schnittpräparate entsprechend erneut sorgfältig mikroskopieren und gegebenenfalls tiefere Schnittstufen anfertigen [Bauer et al. 2001]. In den drei genannten Beispielen hätte die Dermatoskopie so vor einer Fehldiagnose geschützt.

**TÜ 159** (Seite 44); hier wurde fälschlicherweise in Tübingen beim ersten Durchgang ein melanozytärer Nävus diagnostiziert. Die korrekte Diagnose eines nävoiden malignen Melanoms als Simulator eines benignen Nävus wurde somit nicht erkannt. Das dermatoskopische Bild ist durch Pseudopodienbildung im Randbereich, ungewöhnlich scharfe Begrenzung und ein stark atypisches Netz im kleineren Anteil sehr melanomverdächtig. Daher wurden die Präparate beim zweiten Durchgang mit Dermatoskopie gezielt auf Kriterien eines malignen Melanoms durchsucht und abschließend die Diagnose eines nävoiden malignen Melanoms gestellt. Hier hat die gleichzeitige Verwendung des dermatoskopischen Bildes vor einer Fehldiagnose geschützt.

**TÜ39** (Seite 33), hier wurde in Graz und in Tübingen beim ersten Durchgang ein spitzoides malignes Melanom diagnostiziert und beim zweiten Durchgang in Tübingen anhand des Alters und des an sich sehr symmetrischen dermatoskopischen Bildes ein



---

Spitz-Nävus diagnostiziert. Wir halten diese Diagnose für korrekt und in diesem Fall wäre der Patientin die Stigmatisierung als Tumorpatientin durch die Dermatoskopie erspart worden. Eine letzte Sicherheit über die wahre Diagnose kann aber nur der klinische Verlauf bringen.

#### **4.3.2 Fälle, bei denen sich die Bewertung der histologischen Kriterien durch die Dermatoskopie veränderte**

Nachfolgend sind die Fälle aufgelistet, in denen die zusätzliche Information der Dermatoskopie dazu beigetragen hat, die ursprüngliche histologische Diagnose zugunsten einer anderen malignen oder benignen Diagnose zu verlassen. Der Eindruck der Dermatoskopie hat dabei die Gewichtung histologischer Kriterien und die Interpretation des Gesamtbildes verändert. In manchen Fällen hätte so dem Patienten eine unnötige Stigmatisierung erspart werden können, in anderen hätte er schneller einer weitreichenden Therapie zugeführt werden können.

**Gr 94** (Seite 50), **Gr 132** (Seite 53), **TÜ 48** (Seite 34), **TÜ 49** (Seite 35), **TÜ 131** (Seite 39), **TÜ 133** (Seite 40), **TÜ 154** (Seite 41), **TÜ 155** (Seite 42)

#### **4.3.3 Fälle, bei denen sich die Bewertung der histologischen Kriterien durch die Dermatoskopie bestätigte**

Die Dermatoskopie kann den Histologen im Falle einer schwierigen Differentialdiagnose in seiner Diagnose bestärken und beruhigen.

**TÜ 14** (Seite 29), bei histologisch schwerer Dysplasie kann ein dermatoskopisches Bild ohne Zeichen eines malignen Melanoms beruhigen.

**TÜ 32** (Seite 30), traumatisierte Nävi können Melanome simulieren. Das dermatoskopische Bild einer sicheren Kruste ist ein sicherer Hinweis für ein Trauma. Der restliche Bildanteil zeigt dermatoskopisch einen unauffälligen Nävus ohne Melanomkriterien. Irritierte und traumatisierte Nävi können durch die Aufwärtswanderung von einzelnen Melanozyten und Melanozytennestern innerhalb der Epidermis ein malignes Melanom vortäuschen. Bei sicherer Anamnese eines Traumas oder eines dermatoskopischen Bildes mit Hinweis auf ein Trauma bewertet der Histologe diese Kriterien anders und eher geringer.

**TÜ 35** (Seite 32), hier findet sich eine ausgedehnte Regression, die im Einzelfall Zweifel an dem ursprünglichen Tumor aufkommen lässt. Es kann sich um einen stark traumatisierten Nävus, um einen weitgehend zurückgebildeten Halo-Nävus oder um ein regressives malignes Melanom handeln. Im vorliegenden Beispiel zeigen sich nur noch geringe Tumoranteile mit Verdacht auf ein malignes Melanom. Das dermatoskopische Bild mit einem typischen malignen Melanom bestätigt hier die Diagnose.

**TÜ 79** (Seite 37) hier liegt histologisch ein pigmentierter Spindelzellnävus-Reed als Sonderform des Spitz-Nävus bei einer 58-jährigen Frau vor. Spitz-Nävi kommen überwiegend im Kindesalter vor und das Alter der Patientin lässt einen gewissen Zweifel an der gutartigen Diagnose zu. Das dermatoskopische Bild zeigt jedoch einen typischen pigmentierten Spindelzellnävus-Reed und bestätigt somit die histologische Diagnose.

#### **4.3.4 Fälle, bei denen durch die Dermatoskopie eine zusätzliche Differentialdiagnose aufgeworfen worden ist**

Die Dermatoskopie kann jedoch auch zusätzliche Differentialdiagnosen aufwerfen, wie im Fall **Graz 129** (Seite 52), wo zuerst ein melanozytärer Nävus diagnostiziert und dann mit der Dermatoskopie neben der Diagnose melanozytärer Nävus die zweite Differentialdiagnose malignes Melanom gestellt wurde.

#### **4.4 Einschränkungen der Studie**

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine retrospektive Studie. In den jeweils zweiten Zentren wurde die Beurteilung ohne direkte Verantwortung für den individuellen Patienten vorgenommen. Dies kann dazu geführt haben, dass durch rascheres oder weniger aufmerksames Vorgehen in Einzelfällen und gerade bei schwierig zu beurteilenden Tumoren Kriterien anders bewertet wurden als in der Routinediagnostik.

Hinzu kommt, dass die „wahre“ Diagnose bei initialen und somit dünnen Tumoren, und gerade die sind oft schwierig zu beurteilen, oft nicht abschließend gestellt und anhand des Verlaufs überprüft werden konnte, da die Metastasierung als Zeichen sicherer Malignität nicht zu erwarten war. Daher wurde in der vorliegenden Studie die Übereinstimmung von zwei Referenzzentren für Dermatohistologie als Maß für die Qualität der gestellten Diagnosen verwendet. Die Diagnosen sind damit zwar nicht zwingend richtig, aber doch sehr wahrscheinlich, wenn beide Zentren in ihrer Beurteilung übereinstimmen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind nicht ohne weiteres auf alle Dermatohistologen übertragbar, da die Verbesserung der histologischen Diagnosen hier bei Dermatohistologen erreicht wurde, die gleichzeitig Experten auf dem Gebiet der Dermatoskopie waren. Es wäre daher wünschenswert, eine ähnliche Studie mit Dermatohistologen ohne besondere Erfahrung im Bereich der Dermatoskopie durchzuführen und eventuell in einem zweiten Schritt die Ergebnisse erneut nach einer Schulung in der Dermatoskopie zu überprüfen.

Auch wäre die Studie aussagekräftiger geworden, wenn ein „unabhängiger Dritter“ die Auswahl der Fälle vorgenommen und die Ergebnisse kontinuierlich überwacht und verglichen hätte. Es ließ sich bei der Auswahl der Fälle, die die einzelnen Kliniken selbst vornahmen, nicht vermeiden, dass Interessenschwerpunkte (primär dermatoskopisch – oder primär histologisch ausgerichtet) diese Auswahl beeinflussten.

#### **4.5 Ausblick: Teledermatologie / Telepathologie**

Diese Studie konnte zeigen, dass sich der feingewebliche Eindruck für den Histologen in wesentlichem, manchmal sogar entscheidendem Maße von der Dermatoskopie beeinflussen lässt. Für die Zukunft wäre es wünschenswert, dass dem Histologen mit dem Exzizat ein dermatoskopisches Bild mitgeliefert wird oder beim Einsender auf

Anfrage angefordert werden kann. Unter Einbeziehung des dermatoskopischen Bildes hätte, wie in dieser Studie gezeigt wurde, neun Patienten die Stigmatisierung als Krebspatient erspart werden können. Für acht Patienten hätte frühzeitig eine intensive Therapie und Nachsorge beginnen können. Durch die verbreiterte Anwendung und Akzeptanz der elektronischen Bilddokumentation könnte dieses Ziel schon in greifbarer Zukunft realisiert und dem Patienten und Arzt somit ein umfassenderer Schutz vor Fehldiagnosen gewährleistet werden.

Ohne Zweifel sind die steigenden Kosten im Gesundheitswesen eines der drängendsten Probleme, die die Gesellschaft in naher Zukunft zu lösen hat. Diese steigenden Kosten werden auch durch überflüssige Doppeluntersuchungen und/oder nicht notwendige Behandlungen verursacht. Insofern könnte es durch die verbesserte Diagnostik auch zu Einsparungen kommen. Kosten werden aber auch wegen der mangelnden Kommunikation zwischen den Ärzten verursacht. Hier könnte die Telemedizin Synergieeffekte erzielen. Telemedizin könnte die Fernüberwachung von Risikopatienten und chronisch Kranken vereinfachen und unnötige Liegezeiten im Krankenhaus vermeiden. Ebenso wird sich der Rahmen für Qualitätssicherungsmaßnahmen verbessern und sich so am Ende in einer verbesserten Patientenversorgung niederschlagen. Bis sich die telemedizinische Versorgung in der Praxis etabliert hat, bedarf es aber noch einer größeren Vorarbeit. So sind noch datenschutzrechtliche Bedenken zu klären [Agbamu & Sim 1997]. Der Inhalt und Umfang der Patientenchipkarten ist noch nicht rechtlich verbindlich festgelegt. Auch ist der unverschlüsselte Transport von patientenbezogenen Daten über das Internet verboten. Ein weiterer Hinderungsgrund für die breite Anwendung der Telemedizin ist im Augenblick noch das Verbot der Kommunikation zwischen Arzt und Patient ausschließlich über Datennetze. Auch die Abrechnung mit den Kostenträgern ist bisher erst ansatzweise gelöst.

Die weitere Entwicklung der Telemedizin wurde noch vor wenigen Jahren maßgeblich in Abhängigkeit von der kostengünstigen Verfügbarkeit schneller Datennetze gesehen [Schwarzmann et al. 1995]. Es war jedoch damals nicht vorherzusehen, dass heute Breitbandanschlüsse zum Standard in der Datenkommunikation gehören. In der Zukunft werden die Kosten für die Infrastruktur vernachlässigbar sein. In verschiedenen Studien wurde auch gezeigt, dass die Patientenzufriedenheit nicht an das Vorhandensein eines Arztes an Ort und Stelle gebunden ist [Collins et al. 2004].



Sie hängt vielmehr von den zuvor erwähnten allgemeingültigen Kriterien ab, die auch in jeder Praxis ihre Anwendung finden. Dass die reine Onlinediagnose im Vergleich mit der konventionellen keine Nachteile bringt, wurde in anderen Studien belegt [Piccolo et al. 1999, Piccolo et al. 2002b].

Die vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, dass moderne, der Histologie beigeordnete Untersuchungsmethoden das Ziel einer sicheren Diagnose von Nävi immer näher rücken lassen. Insbesondere die Dermatoskopie mit den Analysekriterien von Stolz [Stolz et al. 2000] und anderen Autoren [Blum et al. 2003a] haben die Routinediagnostik wesentlich vereinfacht und sicherer gemacht. Die preiswerten Handgeräte sind heute schon in jeder dermatologischen Praxis einsetzbar. Die Verknüpfung dieses visuellen, jederzeit und an fast jedem Ort reproduzierbaren Eindrucks mit der feingeweblich–mikroskopischen Methode wird sich erst zunehmend im Routinebetrieb durchsetzen, dann aber zweifellos zu einer wesentlichen Ausweitung und Verbesserung des diagnostischen Spektrums führen.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass sich der zusätzliche Aufwand und die dadurch zusätzlich gewonnene Information für 17 Patienten schicksalhaft ausgewirkt hätte.

## 5 Zusammenfassung

Immer noch ist die histologische Untersuchung eines melanozytären Tumors das aussagekräftigste Verfahren, wenn es um die Beurteilung der Dignität geht. Allerdings ist es dem Histologen dennoch in manchen Fällen nicht möglich, eine sichere Diagnose zu stellen.

Seit der Einführung der Dermatoskopie ist dieses Untersuchungsverfahren dadurch zuverlässiger geworden, dass man zunehmend Parameter gefunden hat, mit deren Hilfe die Unterscheidung „maligne-benigne“ leichter getroffen werden kann. Aber auch mit dieser Methode alleine ist es nicht in allen Fällen möglich, zu einer sicheren und abschließenden Diagnose zu kommen. Ein neuer Ansatz, die Diagnostik melanozytärer Tumoren zu verbessern, könnte die Kombination der Dermatoskopie mit der Histologie sein. Bisher lag keine Untersuchung darüber vor, inwieweit die Beziehung des dermatoskopisch-klinischen Bildes zur feingeweblichen Untersuchung die Diagnose sicherer macht.

In der vorliegenden Studie wurden 301 Fälle der Universitätshautkliniken Graz und Tübingen sowohl histologisch, als auch dermatoskopisch–histologisch hinsichtlich ihrer Dignität bewertet. Hierbei wurden 160 Tumoren von Graz nach Tübingen und 141 Tumoren von Tübingen nach Graz gesandt. Als jeweils richtige Diagnose wurde die der einsendenden Klinik angesehen, da dort Informationen zur Anamnese und Immunhistologie vorlagen. Von insgesamt 301 Fällen wurden alleine mit der Histologie 74 Tumoren als maligne, 218 Tumoren als benigne und 9 Tumoren als nicht melanozytärer Herkunft gewertet. In der Kombination wurden 79 Tumoren als maligne, 213 als benigne und 9 als nicht melanozytärer Herkunft gewertet.

Die Auswahl erfolgte in Tübingen, wie auch in Graz, nach der Vorgabe, dass es sich um abgeschlossene Fälle handeln muss. Für alle an der Studie beteiligten Tumoren lagen dermatoskopische Bilder vor, die zusammen mit den histologischen Schnitten auf einer Bilder–CD mitgeschickt wurden.

In der Studie konnte gezeigt werden, dass in 30 von 301 Fällen (9,9 %) die abschließende histologische Diagnose von der zusätzlichen Information der

---

Dermatoskopie beeinflusst wurde. Dies war der Fall bei 20 Fällen (6,7 %) von Graz nach Tübingen und in 10 Fällen (3,3 %) von Tübingen nach Graz. In 17 Fällen (5,6 %) war die Dermatoskopie verantwortlich für die Verwerfung der primär histologisch gestellten Diagnose. In 11 Fällen (3,6 %) zeigte sich, dass beide Universitätshautkliniken die Tumoren unterschiedlich bewerteten, unabhängig von zusätzlich aus der Dermatoskopie gewonnenen Informationen. Für Fälle von „Graz nach Tübingen“ ergab sich eine Verbesserung von 14,8 % gegenüber der Diagnose ohne Dermatoskopie. Für die Fälle „Tübingen nach Graz“ ergab sich in Kombination mit der Dermatoskopie eine Verschlechterung von 1,4 % gegenüber der Diagnose ohne Dermatoskopie. Insgesamt ergab sich eine Verbesserung des Kappa-Wertes und damit der Diagnosegenauigkeit um 6,9 %, wenn sich die abschließende Diagnose sowohl auf die Histologie, wie auch auf die Dermatoskopie stützt.

Die 301 untersuchten Fälle bei 242 Patienten zeigten, dass die Hinzunahme des dermatoskopischen Bildes zur histologischen Begutachtung die abschließende Diagnose verlässlicher macht. Es ist somit für den Patienten, den befundenden Arzt und letztlich auch die Krankenkassen sehr wichtig, wenn zusätzlich zum Exzizat noch ein dermatoskopisches Bild mitgeliefert wird. In bisher unklaren histologischen Fällen könnte so unter Zuhilfenahme des dermatoskopischen Bildes eine sicherere Diagnose gestellt und eine unnötige Tumornachsorge vermieden, beziehungsweise rascher eine intensive Tumornachsorge eingeleitet werden.

Die Ergebnisse können nicht uneingeschränkt auf die Verhältnisse im Routinebetrieb übertragen werden, da der unmittelbare Bezug zum Patienten und somit direkte Rückfragen des Histologen nicht möglich waren und somit auch keinerlei Informationen über den weiteren Verlauf vorlagen. Dazu kommt, dass nicht immer ein gleich hoher Ausbildungsstand der Untersucher sowohl bei Histopathologie wie auch Dermatoskopie vorliegen kann.

In Zukunft wird sich dieser hohe Diagnosestandard wahrscheinlich mit Hilfe der Teledermatologie flächendeckend erreichen lassen. Mit der zunehmenden Akzeptanz der Telepathologie sollte es möglich werden, alle zweifelhaften Fälle in kurzer Zeit einem Expertengremium zugänglich zu machen.

---

## 6 Abkürzungsverzeichnis

MN	Melanozytärer Nävus
MM	malignes Melanom
LM	Lentigo Maligna
NM	Noduläres Melanom
iS	In Situ



---

## 7 Literaturverzeichnis

1. Abeck D, Feucht J, Schafer T, Behrendt H, Kramer U, Ring J (2000) Parental sun protection management in preschool children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 16: 139-143
2. Agbamu DA, Sim E (1997) The data security aspects of telepathology via the Internet have been ignored. *Hum Pathol* 28: 1440-1441
3. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De-Giorgi V, Sammarco E, Delfino M (1998) 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. *Arch Dermatol* 134: 1563-1570
4. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, Binder M, Cerroni L, De Rosa G, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, Landthaler M, Menzies SW, Pehamberger H, Piccolo D, Rabinovitz HS, Schiffner R, Staibano S, Stolz W, Bartenjev I, Blum A, Braun R, Cabo H, Carli P, De G, V, Fleming MG, Grichnik JM, Grin CM, Halpern AC, Johr R, Katz B, Kenet RO, Kittler H, Kreusch J, Malvey J, Mazzocchetti G, Oliviero M, Ozdemir F, Peris K, Perotti R, Perusquia A, Pizzichetta MA, Puig S, Rao B, Rubegni P, Saida T, Scalvenzi M, Seidenari S, Stanganelli I, Tanaka M, Westerhoff K, Wolf IH, Braun-Falco O, Kerl H, Nishikawa T, Wolff K, Kopf AW (2003) Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 48: 679-693
5. Autier P, Dore JF, Cattaruzza MS, Renard F, Luther H, Gentiloni-Silverj F, Zantedeschi E, Mezzetti M, Monjaud I, Andry M, Osborn JF, Grivegne AR (1998) Sunscreen use, wearing clothes, and number of nevi in 6- to 7-year-old European children. European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 90: 1873-1880
6. Bahmer FA, Fritsch P, Kreusch J, Pehamberger H, Rohrer C, Schindera I, Smolle J, Soyer HP, Stolz W (1990) Terminology in surface microscopy. Consensus meeting of the Committee on Analytical Morphology of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, Hamburg, Federal Republic of Germany, Nov. 17, 1989. *J Am Acad Dermatol* 23: 1159-1162
7. Bauer J, Metzler G, Rassner G, Garbe C, Blum A (2001) Dermoscopy turns histopathologist's attention to the suspicious area in melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 137: 1338-1340
8. Blum A (2005) [Diagnostic dermoscopic algorithms.]. *Hautarzt* 56: 81-96
9. Blum A, Kreusch J, Bauer J, Garbe C (2003a) Dermatoskopie von Hauttumoren.

- 
10. Blum A, Metzler G, Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP, Garbe C, Bauer J (2003b) Correlation between dermoscopy and histopathology in pigmented and non-pigmented skin tumours. *Hautarzt* 54: 279-291
  11. Blum A, Rassner G, Garbe C (2003c) Modified ABC-point list of dermoscopy: A simplified and highly accurate dermoscopic algorithm for the diagnosis of cutaneous melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol* 48: 672-678
  12. Bönz. Berechnung des Kappa - Koeffizienten.  
[http://www.quantlet.com/mdstat/scripts/estat\\_zko/ckko/estat/bpreview/003\\_kappa.html](http://www.quantlet.com/mdstat/scripts/estat_zko/ckko/estat/bpreview/003_kappa.html) 1-8-2004.
  13. Cerroni L, Kerl H (1998) Simulators of malignant melanoma of the skin. *Eur J Dermatol* 8: 388-396
  14. Collins K, Walters S, Bowns I (2004) Patient satisfaction with teledermatology: quantitative and qualitative results from a randomized controlled trial. *J Telemed Telecare* 10: 29-33
  15. Cook MG (1997) Diagnostic discord with melanoma. *J Pathol* 182: 247-249
  16. Corona R, Mele A, Amini M, De Rosa G, Coppola G, Piccardi P, Fucci M, Pasquini P, Faraggiana T (1996) Interobserver variability on the histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma and other pigmented skin lesions. *J Clin Oncol* 14: 1218-1223
  17. Crotty KA, Menzies SW (2004) Dermoscopy and its role in diagnosing melanocytic lesions: a guide for pathologists. *Pathology* 36: 470-477
  18. Dulon M, Weichenthal M, Blettner M, Breitbart M, Hetzer M, Greinert R, Baumgardt-Elms C, Breitbart EW (2002) Sun exposure and number of nevi in 5- to 6-year-old European children. *J Clin Epidemiol* 55: 1075-1081
  19. Eysenbach G, Diepgen TL (1999) Patients looking for information on the Internet and seeking teleadvice: motivation, expectations, and misconceptions as expressed in e-mails sent to physicians. *Arch Dermatol* 135: 151-156
  20. Ferrara G, Argenziano G, Soyer HP, D'Argenio P, Carli P, Cerroni L, Chimenti S, De G, V, Delfino M, De Rosa G, Shabrawi-Caelen L, Ferrari A, Massi D, Mazzocchetti G, Peris K, Piccolo D, Santucci M, Scalvenzi M, Staibano S (2000) Histopathologic interobserver agreement on the diagnosis of melanocytic skin lesions with equivocal dermoscopic features: a pilot study. *Tumori* 86: 445-449
  21. Fritsch P (1998) *Dermatologie und Venerologie*. Springer - Verlag,
  22. Garbe C (1992) [The sun and malignant melanoma]. *Hautarzt* 43: 251-257
  23. Garbe C, Blum A (2001) Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14: 280-290

- 
24. Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F (1994) 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
  25. Garbe C, Hauschild A (2003) Malignes Melanom - neue Daten und Konzepte zur Nachsorge. *Deutsches Ärzteblatt* 100: 1804-1808
  26. Garbe C, Orfanos CE (1992) Epidemiology of malignant melanoma in central Europe: risk factors and prognostic predictors. Results of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Pigment Cell Res Suppl* 2: 285-294
  27. Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, Schlagenhauff B, Meier F, Schitteck B, Blaheta HJ, Blum A, Rassner G (2003) Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 21: 520-529
  28. Grant-Kels JM, Bason ET, Grin CM (1999) The misdiagnosis of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 40: 539-548
  29. Grob JJ, Bonerandi JJ (1998) The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 134: 103-104
  30. Hailey D, Roine R, Ohinmaa A (2002) Systematic review of evidence for the benefits of telemedicine. *J Telemed Telecare* 8 Suppl 1: 1-30
  31. Holman CD, Armstrong BK (1984) Cutaneous malignant melanoma and indicators of total accumulated exposure to the sun: an analysis separating histogenetic types. *J Natl Cancer Inst* 73: 75-82
  32. Jackson R (1997) Malignant melanoma: a review of 75 malpractice cases. *Int J Dermatol* 36: 497-498
  33. Kempf W, Haeffner AC, Mueller B, Panizzon RG, Burg G (1998) Experts and gold standards in dermatopathology: qualitative and quantitative analysis of the self-assessment slide seminar at the 17th colloquium of the International Society of Dermatopathology. *Am J Dermatopathol* 20: 478-482
  34. Levi F, La Vecchia C, Te VC, Mezzanotte G (1988) Descriptive epidemiology of skin cancer in the Swiss Canton of Vaud. *Int J Cancer* 42: 811-816
  35. Liu V, Mihm MC (2003) Pathology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 83: 31-60, v
  36. Loane MA, Oakley A, Rademaker M, Bradford N, Fleischl P, Kerr P, Wootton R (2001) A cost-minimization analysis of the societal costs of realtime teledermatology compared with conventional care: results from a

- 
- randomized controlled trial in New Zealand. *J Telemed Telecare* 7: 233-238
37. MacLennan R, Green AC, McLeod GR, Martin NG (1992) Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland, Australia. *J Natl Cancer Inst* 84: 1427-1432
  38. Mascaro JM, Jr., Mascaro JM (1998) The dermatologist's position concerning nevi: a vision ranging from "the ugly duckling" to "little red riding hood". *Arch Dermatol* 134: 1484-1485
  39. Mayer J (1997) Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. *Med J Aust* 167: 206-210
  40. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH (1996) Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol* 132: 1178-1182
  41. Miller M, Ackerman AB (1992) How accurate are dermatologists in the diagnosis of melanoma? Degree of accuracy and implications. *Arch Dermatol* 128: 559-560
  42. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cagnetta AB, Vogt T, Landthaler M, Bilek P, Braun-Falco O, Plewig G (1994) The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 30: 551-559
  43. Oliveria SA, Sachs D, Belasco KT, Halpern AC (2003) Adoption of new technologies for early detection of melanoma in dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol* 49: 955-959
  44. Oztas MO, Calikoglu E, Baz K, Birol A, Onder M, Calikoglu T, Kitapci MT (2004) Reliability of Web-based teledermatology consultations. *J Telemed Telecare* 10: 25-28
  45. Paredes B, Hardmeier T (1998) [Spitz nevus and Reed nevus: simulating melanoma in adults]. *Pathologie* 19: 403-411
  46. Piccolo D, Peris K, Chimenti S, Argenziano G, Soyer HP (2002a) Jumping into the future using teledermoscopy. *Skinmed* 1: 20-24
  47. Piccolo D, Smolle J, Wolf IH, Peris K, Hofmann-Wellenhof R, Dell'Eva G, Burrioni M, Chimenti S, Kerl H, Soyer HP (1999) Face-to-face diagnosis vs telediagnosis of pigmented skin tumors: a teledermoscopic study. *Arch Dermatol* 135: 1467-1471
  48. Piccolo D, Soyer HP, Burgdorf W, Talamini R, Peris K, Bugatti L, Canzonieri V, Cerroni L, Chimenti S, De Rosa G, Filosa G, Hoffmann R, Julis I, Kutzner H, Manente L, Misciali C, Schaeppi H, Tanaka M, Tyler W, Zelger B, Kerl H (2002b) Concordance between telepathologic diagnosis and conventional histopathologic diagnosis: a multiobserver store-and-forward study on 20 skin specimens. *Arch Dermatol* 138: 53-58



- 
49. Piepkorn M, Odland PB (1997) Quality of care in the diagnosis of melanoma and related melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 133: 1393-1396
  50. Roesch A, Landthaler M, Vogt T (2003) [The dysplastic nevus. Separate entity, melanoma precursor or diagnostic dilemma?]. *Hautarzt* 54: 871-883
  51. Roush GC, Barnhill RL (1991) Correlation of clinical pigmentary characteristics with histopathologically-confirmed dysplastic nevi in nonfamilial melanoma patients. *Studies of melanocytic nevi IX. Br J Cancer* 64: 943-947
  52. Schwarzmann P, Schmid J, Schnorr C, Strassle G, Witte S (1995) Telemicroscopy stations for telepathology based on broadband and ISDN connections. *Arch Anat Cytol Pathol* 43: 209-215
  53. Soyer HP, Smolle J, Leitinger G, Rieger E, Kerl H (1995) Diagnostic reliability of dermoscopic criteria for detecting malignant melanoma. *Dermatology* 190: 25-30
  54. Stolz W (1993) *Farbatlas der Dermatoskopie*. Blackwell Wissensch, Berlin:
  55. Stolz W, Abmayr W, Pompel R, Burgdorff T, Bunk W, Morfill G, Schiffner R, Horsch A, Landthaler M (2000) Computergestützte dermatoskopische Diagnose. In: Plettenberg A, Meigel WN, Moll I (eds) *Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend*. Springer, Berlin-Heidelberg: 34-37
  56. Veenhuizen KC, De Wit PE, Mooi WJ, Scheffer E, Verbeek AL, Ruiter DJ (1997) Quality assessment by expert opinion in melanoma pathology: experience of the pathology panel of the Dutch Melanoma Working Party. *J Pathol* 182: 266-272
  57. Wakely SL, Baxendine-Jones JA, Gallagher PJ, Mullee M, Pickering R (1998) Aberrant diagnoses by individual surgical pathologists. *Am J Surg Pathol* 22: 77-82
  58. Weedon D (2002) *Skin Pathology*. 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh:
  59. Whited JD, Datta S, Hall RP, Foy ME, Marbrey LE, Grambow SC, Dudley TK, Simel DL, Oddone EZ (2003) An economic analysis of a store and forward teledermatology consult system. *Telemed J E Health* 9: 351-360

## 8 Dank

Mein Dank gilt allen, die mich zu den vorliegenden Untersuchungen motiviert, mich in ihrer Planung und Ausführung unterstützt und so zum Gelingen beigetragen haben.

Insbesondere danke ich Herrn Professor Dr. med. Martin Röcken, dem Direktor der Hautklinik des Universitätsklinikums Tübingen, an dessen Klinik ich diese Arbeit machen durfte. Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. med. Gernot Rassner, unter dessen Leitung die Arbeit begonnen wurde.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Claus Garbe, dem Leiter der Sektion Dermatologische Onkologie an der Hautklinik des Universitätsklinikums Tübingen für seine tatkräftige Unterstützung dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. Jürgen Bauer bin ich zu großem Dank verpflichtet, da ohne ihn diese Arbeit nicht so gelungen wäre. Seine Motivation war immer ein Ansporn.

Frau Dr. med. Gisela Metzler, Hautklinik des Universitätsklinikums Tübingen bin ich zu großem Dank verpflichtet für die Befundung der histologischen Schnitte dieser Arbeit.

Herr Privatdozent. Dr. med. Andreas Blum, früher Universitätshautklinik Tübingen, wählte die Fälle aus, die von Tübingen nach Graz gesandt wurden. Herr Prof. Dr. med. Hans Peter Soyer, Herr Prof. Dr. Rainer Hofmann-Wellenhof und Herr Dr. med. Bernd Leinweber, alle Hautklinik des Universitätsklinikums Graz, wählten die Fälle aus, die von Graz nach Tübingen versandt wurden und übernahmen die histologische und dermatoskopische Beurteilung der Fälle aus Tübingen. Ihnen allen danke ich sehr herzlich.

Herrn Prof. Dr. Klaus Dietz, Institut für Medizinische Biometrie des Universitätsklinikums Tübingen bin ich für die statistische Auswertung und für wertvolle Anregungen zu biometrischen Aspekten der Arbeit sehr verbunden.

## 9 Lebenslauf

### **Nicolas Gerrit Leitz**

Geburtsdatum: 18.06.1980

Geburtsort: Tübingen

Staatsangehörigkeit: Deutsch

1986: Grundschule, Stuttgart

1990: Schickhardt-Gymnasium, Stuttgart

2000: Abitur, Stuttgart

2000 – 2001 Grundwehrdienst, Füssen

2001 Beginn Medizinstudium, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

2003 Ärztliche Vorprüfung, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

05.06.2007 Staatsexamen