

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
(Direktor: Prof. Dr. med. M.P. Schön)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

# **Lateralisation von Pigmenttumoren**

## Linksüberhang bei Nävuszellnävi, Melanomen und Lymphknotenmetastasen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Christoph Bauer-Büntzel, geb. Bauer**

aus

Göttingen

Göttingen 2021

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück
Referent/in:	Prof. Dr. med. L. Kretschmer
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. med. G. Felmerer
Drittreferent/in:	Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 31.05.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Lateralisation von Pigmenttumoren - Linksüberhang bei Nävuszellnävi, Melanomen und Lymphknotenmetastasen“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den \_\_\_\_\_

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Melanozyten.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Nävuszellnävi (NZN).....</b>	<b>2</b>
<b>1.2.1 Einteilung und Entstehung.....</b>	<b>2</b>
<b>1.2.2 Klassifikation.....</b>	<b>2</b>
<b>1.2.3 Molekulargenetik .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2.4 Einflussfaktoren auf die Melanomentstehung.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Malignes Melanom.....</b>	<b>5</b>
<b>1.3.1 Epidemiologie .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3.2 Risikofaktoren .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3.3 Subtypen des malignen Melanoms .....</b>	<b>7</b>
<b>1.3.4 Diagnostik .....</b>	<b>8</b>
<b>1.3.5 Prognosefaktoren .....</b>	<b>8</b>
1.3.5.1 Tumordicke nach Breslow.....	8
1.3.5.2 Ulzerationen .....	9
1.3.5.3 Weitere Prognosefaktoren .....	9
<b>1.3.6 Metastasierung .....</b>	<b>9</b>
<b>1.3.7 Therapie .....</b>	<b>10</b>
<b>1.4 Entstehung und Entwicklung des Pigmentsystems .....</b>	<b>10</b>
<b>1.4.1 Neuralleistenzellen .....</b>	<b>10</b>
<b>1.4.2 Nävogense.....</b>	<b>12</b>
<b>1.5 Das lymphatische System .....</b>	<b>13</b>
<b>1.5.1 Anatomie und Physiologie.....</b>	<b>13</b>
<b>1.5.2 Embryogenese .....</b>	<b>14</b>
<b>1.6 Lateralisierung von Melanomen.....</b>	<b>14</b>
<b>1.7 Zielsetzung .....</b>	<b>15</b>

<b>2</b>	<b>Methodik .....</b>	<b>16</b>
2.1	Aufbau und Durchführung der Studie .....	16
2.2	Die Stichprobe der Nävuszahlung .....	16
2.2.1	Der Fragebogen .....	17
2.2.2	Die klinische Untersuchung .....	18
2.2.3	Die Lichtexpositionsregionen .....	19
2.2.4	Die Standardisierung der Körperoberfläche.....	19
2.3	Die Göttinger Melanompatienten.....	20
2.4	Fragestellungen .....	21
2.5	Statistische Planung und Auswertung .....	21
2.6	Literaturrecherche.....	23
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
3.1	Beschreibung des Studienkollektivs .....	24
3.2	Teil A: Prospektive Auswertung der Stichprobe der „Nävuszahlung“ .....	24
3.2.1	Allgemeine demographische Daten .....	24
3.2.2	Anamnestische Daten.....	25
3.2.3	Körperliche Untersuchung: Zahl der Pigmentmerkmale pro Patient.....	25
3.2.4	Einflussfaktoren auf Nävuszahl und -dichte .....	25
3.2.4.1	Nävuszahl bei Probanden mit und ohne Melanomanamnese .....	26
3.2.4.2	Nävuszahl und -dichte in Abhängigkeit von der Sonnenexposition .....	26
3.2.4.3	Sonnenexposition bei Patienten mit Melanomanamnese .....	29
3.2.4.4	Nävuszahl in Abhängigkeit vom Alter .....	29
3.2.4.5	Nävuszahl und -dichte in Abhängigkeit vom Hauttyp nach Fitzpatrick .	31
3.3	Teil B: Retrospektive Auswertung der Melanompatienten.....	33
3.3.1	Verteilung der Melanome in den Lichtexpositionsregionen .....	34
3.3.2	Prognosefaktoren in den Lichtexpositionsregionen.....	35
3.4	Teil C: Lateralisierung von melanozytären Tumoren (NZN und Melanome) .....	35
3.4.1	Lateralisierung in den Lichtexpositionsregionen.....	37
3.4.2	Lateralisierung nach biologischem Geschlecht .....	37

3.4.3	Lateralisierung nach Altersgruppen .....	38
3.4.4	Lateralisierung der NZN in Abhängigkeit von der Händigkeit .....	39
3.4.5	Einfluss der Lateralisierung auf Prognosefaktoren des Melanoms .....	40
3.4.6	Lateralisierung von Lymphknotenmetastasen von Melanomen .....	41
3.4.7	Verteilung von Lymphknoten-Nävuszellnävi (LK-NZN) nach Lokalisation des Primärtumors .....	42
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>43</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>59</b>
6.1	Fragebogen der Nävuszahlung .....	59
6.2	Bogen Klinische Untersuchung (Nävuszahlung) .....	65
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>67</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Nävusdichte pro Prozent der Körperoberfläche in den Regionen unterschiedlicher Sonnenexposition.....	27
Abbildung 2: Nävuszahl nach Altersgruppen .....	30
Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der NZN auf die Besonnungsregionen. ....	34
Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der Melanome auf die Besonnungsregionen. ....	34
Abbildung 5: Prozentuale Lateralisierung der Nävuszellnävi.....	36
Abbildung 6: Prozentuale Lateralisierung der Melanome.....	36
Abbildung 7: Prozentuale Lateralisierung der Lymphknotenmetastasen bei SLNB . ....	41
Abbildung 8: Prozentuale Lateralisierung der Lymphknotenmetastasen bei TLND .....	41

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Dermatoskopische Klassifikation von erworbenen NZN (nach Marghoob 2012, S. 28) .....	3
Tabelle 2:	Risikofaktoren für das maligne Melanom.....	6
Tabelle 3:	Subtypen des malignen Melanoms.....	7
Tabelle 4:	Klassifikation der Hauttypen nach Fitzpatrick.....	18
Tabelle 5:	Berechnung der Körperoberfläche in den Zählregionen .....	20
Tabelle 6:	Zuordnung der Melanome zu Regionen unterschiedlicher Sonnenexposition.....	21
Tabelle 7:	Wahl der statistischen Tests .....	22
Tabelle 8:	Nävuszahl in Abhängigkeit von der Melanomanamnese.....	26
Tabelle 9:	Nävuszahl in den Regionen unterschiedlicher Lichtexposition .....	27
Tabelle 10:	Nävuszahl nach aktueller wöchentlicher Sonnenexposition .....	28
Tabelle 11:	Mediane Nävuszahl in Abhängigkeit von der Häufigkeit erinnerlicher Sonnenbrände in der Kindheit.....	28
Tabelle 12:	Nävsdichte in den Regionen unterschiedlicher Sonnenexposition, gruppiert nach Altersgruppen .....	30
Tabelle 13:	Höhere Nävuszahl- und dichte für dunklere Hauttypen.....	31
Tabelle 14:	Nävsdichte in den Regionen unterschiedlicher Sonnenexposition .....	31
Tabelle 15:	Demographische Daten zu den Melanompatienten.....	33
Tabelle 16:	Mediane Tumordicke bei den unterschiedlichen Operationsverfahren .....	34
Tabelle 17:	Ausprägung der Prognosefaktoren Tumordicke nach Breslow und Ulzerationen nach Lichtexpositionsregion .....	35
Tabelle 18:	Lateralisierung von Pigmenttumoren.....	36
Tabelle 19:	Lateralisierung in den Regionen unterschiedlicher Sonnenexposition .....	37
Tabelle 20:	Lateralisierung von NZN und Melanomen in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	38
Tabelle 21:	Lateralisierung von NZN und Melanomen in unterschiedlichen Altersgruppen .....	39
Tabelle 22:	Nävuszahl auf der rechten bzw. linken Körperseite in Abhängigkeit von der Händigkeit .....	40
Tabelle 23:	Ausprägung der Prognosefaktoren Tumordicke nach Breslow und Ulzerationen .....	40
Tabelle 24:	Lateralisierung von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom Operationstyp .....	41
Tabelle 25:	Literaturübersicht zur Lateralisierung von Melanomen (jeweils unter Ausschluss der nicht lateralisierten Melanome) .....	44



## Abkürzungsverzeichnis

ABCD(E)	Asymmetrie, Begrenzung, Colorit (Farbe), Durchmesser und Erhabenheit/Evolution
BRAF	Protein aus der raf-Familie ( <i>rapidly accelerated fibrosarcoma</i> )
CLE	chronisch lichtexponiert
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DLD	Ductus lymphaticus dexter
DN	Dysplastische Nävi
DT	Ductus thoracicus
EphR	Ephrin-Rezeptor
FOXD3	<i>forkhead box D3</i>
GNAQ	<i>G protein subunit alpha q</i>
HRSA	<i>HRas proto-oncogene, GTPase</i>
ILE	intermittierend lichtexponiert
IQR	Interquartil-Range
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
L	links
LK-NZN	Lymphknoten-Nävuszellnävi
L/R-Ratio	Links/Rechts-Ratio
MITF	Mikroophthalmie-assoziiertes Transkriptionsfaktor
NLE	nicht lichtexponiert
NZ	Neuralleistenzelle(n)
NZN	Nävuszellnävus/i
Pmel17	Premelanosomprotein 17
PUVA	Psoralen plus UV-A-Photochemotherapie
R	rechts
SLNB	<i>sentinel lymph node biopsy</i> (Wächterlymphknotenbiopsie)
SOX10	<i>SRY-box transcription factor 10</i>
TLND	<i>therapeutic lymph node biopsy</i> (therapeutische Lymphknotendissektion)
UV	ultraviolett
UV-A	Ultraviolettstrahlung A
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

Im folgenden Abschnitt erfolgt eine kurze Einführung in Histologie und Physiologie des Melanozyten und der Nävuszellnävi (NZN).

## 1.1 Melanozyten

Der Melanozyt ist eine dendritische Zelle der Epidermis und der Haarfollikel (D'Mello et al. 2016). Ihn charakterisieren die Fähigkeit, Melanin zu produzieren, sowie seine embryonale Abstammung von den Neuralleistenzellen des Neuroektoderms (Cichorek et al. 2013). Seine immunhistochemische Identifikation gelingt durch spezifische Marker wie Tyrosinase (TYR), Premelanosomprotein 17 (Pmel17), S100-Antigen oder Melan-A (Passeron et al. 2007; Shi et al. 2016). Die Kernaufgabe der Melanozyten ist die Synthese des Hautpigments Melanin, das in membranumhüllten Melanosomen gespeichert und an die umliegenden Keratinozyten abgegeben wird. Ein Melanozyt bildet mit ca. 36 Keratinozyten eine funktionelle Einheit im Stratum basale der Epidermis (Brenner und Berking 2010). Die biologische Funktion des Melanins liegt in der Schutzwirkung gegenüber UV- und sichtbarem Licht (D'Orazio et al. 2013). Es lagert sich dazu wie eine Schutzkappe um den Zellkern des Keratinozyten und schützt das Erbgut vor Schäden. Phänotypisch ist es sowohl für die Ausbildung der Hautpigmentierung als auch für die Haarfarbe verantwortlich (Sulaimon und Kitchell 2003; Miyamura et al. 2007). Stärker pigmentierte Menschen haben größere Melanosomen, die eher einzeln denn als Gruppen vorkommen (Visscher 2017). Andere Vorkommen von Melanozyten oder funktionell verwandten Zellen bei Säugetieren finden sich in der Stria vascularis der Cochlea (Tachibana 1999), im Bereich der

Pulmonalvenen, in den Atrien sowie im Bereich der Herzscheidewand (Hwang et al. 2014) und in den Leptomeningen sowie im ZNS (Takeda et al. 2007).

## **1.2 Nävuszellnävi (NZN)**

### **1.2.1 Einteilung und Entstehung**

Als NZN wird eine gutartige Fehlbildung beschrieben, die von Melanozyten ausgeht. Nävuszellen sind kugelig oder spindelig. Der Tumor ist scharf begrenzt und setzt sich aus in Nestern vorkommenden Nävuszellen melanozytären Ursprungs zusammen (Röcken et al. 2010, S. 252; Sterry und Burgdorf 2014, S. 38). Je nach Ätiogenese werden kongenitale von erworbenen melanozytären NZN abgegrenzt.

Die Genese von erworbenen NZN ist ein lebenslanger Prozess: Kinder werden mit wenigen oder gar keinen NZN geboren. Bulicke konnte einen Anstieg der medianen Zahl der NZN im Grundschulalter innerhalb von vier Jahren von 12 auf 27 nachweisen (Bulicke 2010, S. 39). Im fortgeschrittenen Alter scheinen Involution und Regression die Nävogenese zu überwiegen. Somit lässt sich bei Menschen höheren Alters eine Abnahme der absoluten Nävuszahl beobachten (Marghoob 2012, S. 1).

### **1.2.2 Klassifikation**

Die kongenitalen NZN werden der Größe nach in kleine (< 1,5 cm), mittlere (1,5 cm – 20 cm) und große (> 20 cm) eingeteilt. Vor allem große kongenitale NZN neigen zur Entartung. Sie machen bereits bei Kindern ein Drittel aller Melanome aus, wobei ihr Entartungsrisiko zwischen 5 – 10 % liegt (Viana et al. 2013).

Die Klassifikation der erworbenen NZN ist uneinheitlich und wird kontrovers diskutiert. Argenziano et. al. schlagen eine am dermatoskopischen Bild orientierte Klassifikation

(Argenziano et al. 2007) vor, die fünf Haupttypen unterscheidet. Diese wurde in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Dermatoskopische Klassifikation von erworbenen NZN (nach Marghoob 2012, S. 28)

Typen von NZN	I.	II.	III.	IV.	V.
Dermatoskopisches Bild	globulär oder Pflasterstein	retikulär	gemischt-komplex	"Starburst"	homogen blau
Lokalisation	dermal	epidermal	dermal-epidermal	epidermal	dermal
Auftreten	Kindheit	Pubertät	Pubertät	Kindheit/Jugend	Kindheit/Jugend
Melanomrisiko	Vorläuferläsion	erhöhtes Risiko	Vorläuferläsion und/oder erhöhtes Risiko	kein Risiko	kein Risiko
Mutation	<i>BRAF</i>	Keine bekannt	in der Wachstumsphase <i>BRAF</i>	<i>HRAS</i>	<i>GNAQ</i>

*BRAF* = B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, *GNAQ* = G protein subunit alpha q, *HRAS* = HRas proto-oncogene/GTPase, NZN = Nävuszellnävi.

### 1.2.3 Molekulargenetik

Es gibt typische genetische Mutationen, welche NZN charakterisieren. Häufig sind Gene des MAP-Kinase-Signalwegs betroffen. Ein großer Teil der NZN weist eine *BRAF*<sup>V600E</sup>-Mutation auf. Der höchste prozentuale Anteil an Mutationsträgern ist bei den Nävi der intermittierend sonnenexponierten Hautarealen zu verzeichnen (Ichii-Nakato et al. 2006; Poynter et al. 2006). Hier ist anzumerken, dass die *BRAF*<sup>V600E</sup>-Mutation auch eine der häufigsten genetischen Alterationen des malignen Melanoms ist (Maldonado et al. 2003). Als Protoonkogen kann *BRAF* auch eine Art von Seneszenz bei NZN induzieren (Michaloglou et al. 2005). Die NZN befinden sich dann in einem inaktiven Stadium und können durch Stimuli wie beispielsweise UV-Licht zur Proliferation angeregt werden (Shain und Bastian 2016).

Bei den kongenitalen NZN findet sich mit > 54 % am häufigsten eine Mutation des *NRAS*-Protoonkogens (Ross et al. 2011). Sie wird ebenfalls bei den erworbenen NZN sowie beim nodulären Melanom beobachtet (Chiappetta et al. 2015).

#### **1.2.4 Einflussfaktoren auf die Melanomentstehung**

Aus den molekulargenetischen Eigenschaften der kongenitalen und erworbenen NZN lässt sich ableiten, dass diese potenzielle Vorläuferläsionen des malignen Melanoms sind. Erworbene Nävi, die eine *BRAF*<sup>V600E</sup>-Mutation in einem frühen Entwicklungsstadium erworben haben, können in intermittierend lichtexponierten Hautarealen potentiell zu Melanomen entarten (Whiteman et al. 2003; Shain und Bastian 2016). Bei den kongenitalen NZN ist die Größe maßgebend für das Entartungsrisiko, bei erworbenen NZN stellen die Anzahl sowie der Dysplasiegrad die entscheidenden Faktoren dar (Bauer und Garbe 2003; Krengel et al. 2006). Jeder einzelne Nävuszellnävus für sich betrachtet hat jedoch ein geringes Entartungsrisiko. Im Alter von 20 Jahren beträgt das individuelle Risiko, dass sich aus einem beliebigen Nävus bis zum 80. Lebensjahr ein Melanom entwickelt, 0,03 % bei weiblichem und 0,009 % bei männlichem Geschlecht (Tsao et al. 2003).

Auch das Vorliegen dysplastischer Nävi (DN) erhöht das Melanomrisiko. Tucker et al. schlagen als Hauptkriterien eine Größe  $\geq 5$  mm und das Vorhandensein eines flachen Anteils vor. Nebenkriterien sind eine uneinheitliche Pigmentierung, eine asymmetrische Form und eine unscharfe Begrenzung (Tucker et al. 1997). So ist ein dysplastischer Nävus mit einem verdoppelten Melanomrisiko vergesellschaftet, bei  $\geq 10$  DN ist das Risiko zwölfmal erhöht (Tucker et al. 1997). Insofern wird postuliert, dass DN ein Intermediat zwischen regulären NZN und dem Melanom darstellen (Elder 2010).

Nach Vorstellung der benignen NZN werden nun in die Epidemiologie, Ätiologie, Klassifikation, Diagnostik und Behandlung des malignen Melanoms beschrieben.

### **1.3 Malignes Melanom**

Der Begriff kutanes Melanom beschreibt einen bösartigen Hauttumor, der von den Melanozyten im Bereich der basalen Epidermis ausgeht. Die Mehrheit der Melanome tritt *de novo*, d.h. auf zuvor unauffälliger Haut, auf, während zwischen 20 – 30 % aus einem präexistenten NZN hervorgehen (Bevona et al. 2003; Longo et al. 2011; Duman et al. 2015).

#### **1.3.1 Epidemiologie**

Insbesondere bei Menschen kaukasischer Abstammung steigt die Inzidenz des Melanoms steigt seit Jahren weltweit an (MacKie et al. 2009). Als Ursache hierfür wird die zunehmende Sonnenexposition betrachtet (Bonin et al. 2015). Bei Frauen stellte das Melanom 2016 in Deutschland die vierthäufigste, bei Frauen die fünfthäufigste Krebsart dar (RKI 2019).

Das Lebenszeitrisiko, an einem malignen Melanom zu erkranken, wird in Deutschland mit 1,0 % für Männer und 2,0 % für Frauen beziffert (RKI 2019). Weltweit sind Männer anderthalbmal häufiger betroffen als Frauen (Markovic et al. 2007). Prädilektionsstellen des Melanoms sind bei Frauen die peripheren Körperregionen wie die untere Extremität oder Hände und Unterarme, bei Männern eher der Körperstamm (Chevalier et al. 2014; Bonin et al. 2015).

#### **1.3.2 Risikofaktoren**

Es wird davon ausgegangen, dass die Genese des Melanoms multifaktoriell bedingt ist. Hierbei interagieren die individuelle Suszeptibilität und exogene Faktoren. Eine ausführliche Zusammenfassung der bekannten Risikofaktoren wurde in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Risikofaktoren für das maligne Melanom

Demographische Faktoren	<p>Geschlecht und Alter</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Männer haben 1,5fach höheres Risiko als Frauen</li> <li>- 50 % treten zwischen dem 35. und dem 65. Lebensjahr auf (Markovic et al. 2007)</li> </ul> <p>Geographie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nord-Südgefälle in Europa</li> <li>- Häufigere Inzidenz (10fach erhöht) bei Kaukasiern (Markovic et al. 2007; Rastrelli et al. 2014)</li> </ul>
Nävi	<p>Nävuszahl</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 25 % aller Melanome entstehen aus NZN (Bevona et al. 2003; Longo et al. 2011)</li> <li>- Zahl der NZN von &gt; 100: 7fach erhöhtes Risiko (Rastrelli et al. 2014)</li> </ul> <p>Nävusgröße</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- große (&gt; 5 mm) und riesige (&gt; 20 cm) NZN: erhöhtes Risiko (Gandini et al. 2005a; Rastrelli et al. 2014)</li> </ul>
NZN	<p>Atypien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bereits ein atypischer NZN erhöht das relative Risiko um das 10fache (Gandini et al. 2005a)</li> </ul>
UV-Exposition	<p>Sonnenexposition</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intermittierende Sonnenexposition (Elwood et al. 1985; Gandini et al. 2005a)</li> <li>- Chronische berufliche Sonnenexposition: negativer Risikofaktor (Augustsson et al. 1992)</li> <li>- Aktinischer Lichtschaden (Gandini et al. 2005b)</li> <li>- Sonnenbrände in der Kindheit (Gandini et al. 2005a; Rastrelli et al. 2014)</li> <li>- Negatives Risiko: chronische Sonnenexposition an Beinen und Stamm (Caini et al. 2009)</li> <li>- Andere Faktoren: UV-A-Bestrahlung im Sonnenstudio, PUVA (Gandini et al. 2005a)</li> </ul>
Phänotyp	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rotes Haar, helle Haut, viele Sommersprossen, fehlende Bräunung der Haut (Rastrelli et al. 2014)</li> <li>- Vulnerable Körperlokalisierung: Arme, Kopf (Caini et al. 2009)</li> </ul>
Genetik	<p>Zyclin-Gene, Mutationen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- p16/<i>cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i> (CDKN2A)</li> <li>- <i>cyclin-dependent kinase 4</i> (CDK4) (Tsao und Niendorf 2004)</li> </ul> <p>Hereditäre Syndrome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Li-Fraumeni- und Lynch-Syndrom Typ 2</li> <li>- Xeroderma pigmentosum (Rastrelli et al. 2014)</li> </ul>

Tabelle 2 (Fortsetzung): Risikofaktoren für das maligne Melanom

Andere	Positive Melanomanamnese (Rastrelli et al. 2014) Immunsuppression (Markovic et al. 2007) Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv (Moehrle et al. 2004) <ul style="list-style-type: none"> <li>- erhöhtes Lebensalter</li> <li>- Lokalisation an Kopfhaut, Gesicht, Händen oder Füßen</li> <li>- einzeitige Exzision bzw. inadäquate Therapie (Kürettage, Biopsie, Elektroschlingenabtragung).</li> <li>- vorangegangenes Lentigo-maligna- oder das Vorliegen eines akrolentiginösen Melanoms</li> </ul>
--------	---

CDK4 = *cyclin-dependent kinase 4*, CKN2A = p16/*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*, PUVA = Psoralen plus UV-A-Photochemotherapie, UV = ultraviolett, UV-A = Ultraviolettstrahlung A (380 – 315 nm).

### 1.3.3 Subtypen des malignen Melanoms

Phänotypisch werden vier Haupttypen des kutanen Melanoms unterschieden: superfiziell-spreitendes Melanom, noduläres Melanom, Lentigo-maligna-Melanom und akrolentiginöses Melanom (Fritsch 2009, S. 401ff.; Plewig et al. 2011, S. 1712ff.). Diese wurden in Tabelle 3 in ihren wesentlichen Charakteristika dargestellt.

Tabelle 3: Subtypen des malignen Melanoms

Subtyp	Superfiziell-spreitendes Melanom	Noduläres Melanom	Lentigo-maligna-Melanom	Akrolentiginöses Melanom
Prozentualer Anteil (%)	65	15	5	5
Prädilektionsstellen	Rumpf	Rumpf	Gesicht	palmoplantar, Finger und Zehen
UV-Exposition	intermittierend	intermittierend	chronisch	chronisch
Besonderheiten		Tumordicke hoch (vertikales Wachstum)	v. a. bei älteren Menschen	häufig bei Afrikanern, Asiaten und Hispanics
Bedeutsame Mutationen	BRAF	BRAF	BRAF c-KIT	BRAF c-KIT

BRAF = *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*, UV = ultraviolett.



Neben diesen Hauptvertretern treten noch seltene Varianten wie u.a. das Schleimhautmelanom, das amelanotische Melanom oder das desmoplastische Melanom auf (Plewig et al. 2011, S. 1715f.)

#### **1.3.4 Diagnostik**

Meist erfolgt der Verdacht auf ein malignes Melanoms klinisch. Die von Friedman et al. (1985) entwickelte ABCD(E)-Regel kann zur klinischen Früherkennung eingesetzt werden. In der Praxis wird weiterhin das *ugly duckling sign* eingesetzt: die Läsion, die am meisten von den gewöhnlichen NZN abweicht, wird als als potentiell malignomverdächtig betrachtet (Gaudy-Marqueste et al. 2017).

Neben der gründlichen, visuellen Untersuchung ist die Auflichtmikroskopie (Dermatoskopie) Diagnostik der Wahl (Marghoob 2012, S. 26). Die sequentielle digitale Dermatoskopie kann eine zusätzliche Ergänzung zur Früherkennung von Melanomen bei Risikopatienten darstellen (Kraus und Haenssle 2013).

#### **1.3.5 Prognosefaktoren**

##### **1.3.5.1 Tumordicke nach Breslow**

Die Tumordicke beschreibt die vertikale Tumorausdehnung im histologischen Schnittpräparat. Das Konzept wurde 1970 von Alexander Breslow entwickelt (Breslow 1970). Die Tumordicke wird vom Stratum granulosum aus bis zur tiefst gelegenen Melanomzelle gemessen und in [mm] angegeben (Breslow 1970). Lokalrezidiv- und Metastasierungsrisiko verhalten sich direkt proportional zur Tumordicke (Breslow 1975).

#### 1.3.5.2 Ulzerationen

Ein weiterer für die Prognose relevanter Faktor ist das Vorhandensein von Ulzerationen im histologischen Schnittpräparat (Williams et al. 1968). Hierunter wird eine partielle oder totale Kontinuitätsunterbrechung der über dem Tumor gelegenen Epidermis verstanden (Spatz et al. 2003). Ulzerationen sind mit einem aggressiveren Wachstumsverhalten des Tumors assoziiert.

#### 1.3.5.3 Weitere Prognosefaktoren

Neben den bereits eingeführten Faktoren stellt die Mitoserate insbesondere in frühen Tumoren einen unabhängigen Prädiktor des Überlebens dar (Balch et al. 2009).

Wichtige Prognosefaktoren im Stadium III (UICC 2016) sind das Vorhandensein von Mikro- oder Makrometastasierung, die Zahl der Lymphknotenmetastasen, das Vorkommen von Satelliten/In-transit-Metastasen sowie Ulzerationen des Primärtumors (Balch et al. 2009; Bartlett et al. 2014).

### **1.3.6 Metastasierung**

Die Metastasierung des Melanoms erfolgt überwiegend lymphogen. Neben Metastasen in den regionären Lymphknoten unterscheidet man zwei kutane Manifestationen: (1) Satellitenmetastasen, die *per definitionem* höchstens 2 cm vom Primärtumor entfernt liegen dürfen und (2) In-transit-Metastasen, die sich in dem Bereich zwischen Primärtumor und regionärem Lymphknoten präsentieren (Fritsch 2009, S. 400; Plewig et al. 2011, S. 1719f.). In fortgeschrittenen Stadien kann eine hämatogene Fernmetastasierung in prinzipiell allen Organen, bevorzugt jedoch in Haut, Lunge, Gehirn, Leber und Dünndarm auftreten (Leung et al. 2012).

### **1.3.7 Therapie**

Therapie der Wahl ist die vollständige Exzision des Primärtumors mit einem definierten Sicherheitsabstand, der sich an der Tumordicke nach Breslow orientiert. Bei einer Tumordicke von  $\geq 1$  mm wird die Durchführung einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) empfohlen (Nieweg et al. 2017). Bei Vorliegen definierter Risikofaktoren (Ulzerationen, erhöhte Mitoserate, Lebensalter  $< 40$  Jahre) kann eine Exzision des Sentinel-Lymphknotens auch bei geringeren Tumordicken erwogen werden (Mitteldorf et al. 2014). Die SLNB wird somit als diagnostischer Test durchgeführt. Bei makroskopischem Nodalbefall ist eine therapeutische Lymphknotendissektion (TLND) vorzunehmen (DDG und DKG 2019).

## **1.4 Entstehung und Entwicklung des Pigmentsystems**

### **1.4.1 Neuralleistenzellen**

Melanocyten sind Abkömmlinge der Neuralleistenzellen (NZ) und entstehen im Rahmen der Embryonalentwicklung aus dem Neurektoderm. Im Rahmen eines Vorgangs, der als Neurulation bezeichnet wird, bildet sich das Neuralrohr und zu dessen Seiten die Neuralleiste aus (Drenckhahn 2008a, S. 221ff.). Entsprechend der Anatomie der Neuralleiste wird in kraniale, vagale, sakrale und thorakolumbale NZ differenziert. Letztere folgen entweder einem dorsalen oder ventralen Migrationsweg und werden entsprechend als dorsale und ventrale NZ bezeichnet. NZ sind multipotente Zellen. Am Cranium entwickeln sich aus ihnen z. B. Neurone, Glia, Chondrozyten, Osteozyten oder Melanozyten (Petersen und Adameyko 2017). Bei den NZ des Stammes sind zwei verschiedene embryonale Migrationsrouten bekannt: Zellen, die dem dorsolateralen Weg folgen, entwickeln sich ausschließlich zu Melanozyten. NZ des ventralen Weges entwickeln sich entweder zu Neuronen des sensorischen oder sympathischen Nervensystems, zu Vorläufern der Schwann-Zellen oder

zu endoneurolaren Fibroblasten (Ernfors 2010). Die Expression des Transkriptionsfaktors *FOXD3* (Forkhead box D3) ist eine wichtige Schaltstelle: er induziert die Migration der NZ entlang des ventralen Weges (Kos et al. 2001).

Es ist bekannt, dass Vorläufer der Schwann-Zellen das Potential haben, sich zu Melanozyten entwickeln zu können (Adameyko et al. 2009). Mit fortschreitender Innervation der Haut könnten sich Melanozyten aus Schwann-Zellen des ventralen Weges entwickeln und nach intradermal gelangen. Diese könnten ein Ursprung von pränatalen Nävi sein (Cichorek et al. 2013).

Das Gen *paired box gene 3* (*PAX3*) fungiert während der Neurulation zunächst als Induktor für den Verschluss des Neuralrohres und verhindert die Apoptose der NZ. Später aktiviert es in Melanozyten die Transkription des Genes Mikrophthalmie-assoziiertes Transkriptionsfaktor (*MITF*) und ist entscheidend für den Erhalt der melanozytären Stammzellen (Baxter et al. 2009). Die Suppression verschiedener Transkriptionsfaktoren (*FOXD3*, *SNAIL*, *SOX9*, *BMP4*) und die Expression von *SOX10* (*SRY-box containing gene 10*) ist Voraussetzung für die Entstehung von Melanoblasten und der Expression von melanozytären Enzymen (Baxter et al. 2009; Ernfors 2010; Pavan und Raible 2012). *MITF* aktiviert *SOX10*-vermittelt die Expression von Melanozyten-spezifischen Genen und induziert so die Proliferation, das Überleben, die Migration und die Differenzierung der melanozytären Vorläuferzellen (Baxter et al. 2009; Cichorek et al. 2013). Die Migration der Melanoblasten wird durch die Expression des Ephrin-Rezeptors (*EphR*) und des Endothelin-Rezeptors *EDNRB2* ermöglicht (Baynash et al. 1994). Eine Mischung aus verschiedenen Wachstumsfaktoren nimmt Einfluss auf die Differenzierung von der NZ zum Melanozyten: die hier schon genannten Endotheline, der c-Kit Ligand, Neuregulin-1 oder die Proteine der Wnt-Familie.

Letztere sind zusammen mit dem *Notch*- und MAPK-Signalweg essentiell für die Entwicklung der Melanoblasten und Melanozyten (Cichorek et al. 2013).

#### 1.4.2 Nävogenese

Verschiedene Theorien versuchen die Entstehung von NZN (Nävogenese) zu erklären. Vor allem historisch gesehen haben die Theorien der *Abtropfung* (1893 nach Unna) sowie der *Hochsteigerung* (1984 nach Cramer) Bedeutung. Sie gehen von zwei divergierenden Entwicklungsrichtungen der NZN innerhalb der Dermis aus und versuchen so das Auftreten von dermalen, junktionalen und Compound-NZN zu erklären (Cramer 1991; Marghoob 2012, S. 2ff.). Ein drittes Erklärungsmodell der Nävogenese bildet die 1952 von Masson entwickelte *Theorie der zwei Kompartimente*, die von der Existenz eines epidermalen und eines dermalen Kompartimentes ausgeht. Während die Nävi der Junktionszone und der papillären Dermis aus Melanozyten im epidermalen Kompartiment hervorgehen, entstehen die dermalen NZN aus Schwann-Zellen im dermalen Anteil (Masson 1951; Marghoob 2012, S. 4). Daneben existieren noch zwei Erklärungsmodelle neueren Datums: Die *Stammzelltheorie* besagt, dass in der Dermis sowohl lokale als auch zirkulierende Stammzellen vorkommen (Zalaudek et al. 2008). Diese werden durch Mutation oder einen externen Stimulus zur klonalen Expansion und somit zur Nävogenese angeregt. Im Laufe der Entwicklung kann eine Migration in Richtung Epidermis stattfinden (Marghoob 2012, S. 12). Die *Theorie der „vorbestehenden“ Nävusnester* fußt auf der Beobachtung, dass in Erwachsenen dermale, subklinische Nävusnester gefunden wurden. Diese entstehen hypothetisch im Zuge der Embryonalentwicklung aus den in die Dermis eingewanderten NZ. Dort bilden sie quasi „Samen“ für spätere NZN (Marghoob 2012, S. 12). Anknüpfend an die oben bereits erwähnte *Theorie der zwei Kompartimente* nach Masson, wird von zwei

getrennten Entstehungsorten (oberflächlich/junktional sowie tief/dermal) der NZN ausgegangen. Dies wird dadurch gestützt, dass Melanozyten sowohl direkt als Abkömmlinge der Neuralleiste als auch aus Schwann-Vorläuferzellen hervorgehen können (Adameyko et al. 2009). So könnten dermale NZN über den ventralen Entwicklungsweg aus neuronalen Vorläuferzellen entstehen, NZN der oberen Hautanteile hingegen über den dorsolateralen Migrationsweg aus Melanoblasten (Marghoob 2012, S. 12f.).

## **1.5 Das lymphatische System**

### **1.5.1 Anatomie und Physiologie**

Das Lymphsystem ist ein Netzwerk von blind endenden Kanälen, die der Drainage von Gewebeflüssigkeit ins Blut dienen (Butler et al. 2009). Neben dem Transport von Lymphe und Makromolekülen aus dem Plasma erfüllt das Lymphsystem eine wichtige Funktion für die intestinale Resorption von Fetten und für Präsentation von Antigenen innerhalb der Immunabwehr (Dixon 2010; Ulvmar und Mäkinen 2016).

Der Hauptteil des Lymphabflusses des Körpers erfolgt über den thorakal und abdominal gelegenen unpaarigen Ductus thoracicus (DT). Dieser entsteht durch Vereinigung der Lymphbahnen der unteren Extremität. Er mündet in den linken Venenwinkel, der durch den Zusammenfluss von Vena jugularis interna und Vena subclavia gebildet wird. Zuvor wird er von der Lymphe der linken Seite von Brustwand, oberer Extremität und Kopf/Hals gespeist. Der rechte obere Körperquadrant (rechte Hälfte von Kopf und Hals, rechter Arm, rechte Brustwand) hat seinen Lymphabfluss über den Ductus lymphaticus dexter (DLD). Analog mündet der DLD in den rechten Venenwinkel (Drenckhahn 2004, S. 174). Somit ist das Lymphsystem asymmetrisch angelegt und auf der linken Seite deutlich stärker ausgeprägt.

### **1.5.2 Embryogenese**

Das Lymphsystem wird ab der fünften Embryonalwoche gebildet. In den Kardinalvenen und den intersomitischen Venen differenzieren sich lymphatische Vorläuferzellen aus einer Subpopulation von Endothelzellen der Gefäßwand (Yang und Oliver 2014).

Infolge weiterer Ausreifung erfolgt die Bildung von sechs primären Lymphsäckchen (Moore et al. 2013, S. 416; Ulvmar und Mäkinen 2016). Die Lymphgefäße wachsen entlang der Körperachsen aus, verbinden die Lymphsäckchen miteinander und bilden schließlich ein verzweigtes Netzwerk. Der DT wird zunächst paarig angelegt. Zwischen beiden Gängen besteht eine Anastomose. Der endgültige unpaarige DT bildet sich aus dem kaudalen Abschnitt des rechten DT, der Anastomose sowie dem kranialen Abschnitt des linken DT. Der DLD hingegen entspringt aus dem kranialen Teil des rechten DT.

Die primären Lymphsäckchen bilden sich zu Lymphknoten um, die als Stationen entlang der Lymphbahnen liegen. Der kraniale Teil der Cisterna chyli hingegen bleibt im definitiven Lymphsystem konserviert (Moore et al. 2013, S. 414ff.).

### **1.6 Lateralisierung von Melanomen**

Die Beobachtung, dass Melanome gehäuft auf der linken Körperseite auftreten, zeigte sich erstmals 2007 in einer großangelegten, internationalen Studie von Brewster et al. (2007) Die Autoren postulieren drei Hypothesen, um die asymmetrische Verteilung der Melanome zu erklären: (1) unterschiedliche Sonnenexposition der Körperseiten beispielsweise durch das Autofahren oder unterschiedliches Besonnungsverhalten, (2) distributive Unterschiede in der embryonalen Migration der NZ auf die Körperseiten, (3) eine Asymmetrie des Gefäßsystems, die Einfluss auf die Angiogenese sowie die Reaktionsfähigkeit auf UV-induzierte DNA-Schäden bei der Melanomentstehung nehmen könnte.

Auch in weiteren Register- bzw. retrospektiven Studien auf beiden Hemisphären der Erdkugel ließ sich ein Linksüberhang von Melanomen nachweisen (Butler und Fosko 2010; Dores et al. 2011; Paulson et al. 2011).

## **1.7 Zielsetzung**

Bisher ist keine Studie bekannt, die für NZN Unterschiede in der Rechts-Links-Verteilung zwischen beiden Körperhälften untersucht hat. Da bis zu ein Drittel der Melanome Nävus-assoziiert sind (Bevona et al. 2003; Longo et al. 2011; Duman et al. 2015), könnte der in der Literatur beschriebene Linksüberhang von Melanomen eventuell auch mit einem Linksüberhang von NZN erklärt werden.



## **2 Methodik**

### **2.1 Aufbau und Durchführung der Studie**

Die vorliegende Gesamtuntersuchung setzt sich auf zwei Bestandteilen zusammen: In einer prospektiven, monozentrischen Querschnittsstudie wurden mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens Risikofaktoren für das maligne Melanom wie beispielsweise berufliches und privates Besonnungsverhalten oder Vorliegen von über 50 NZN untersucht. Im Rahmen einer klinischen Untersuchung erfolgte die Auszählung von NZN in drei definierten Regionen mit unterschiedlicher Sonnenexposition im Vergleich zwischen rechter und linker Körperseite. Die Identifikation eines melanozytären Nävus wurde hierbei mit dem Auflichtmikroskop (HEINE DELTA 20 T Dermatoskop, HEINE Optotechnik, Gilching) vorgenommen.

Der zweite, retrospektive Teil der Studie bestand aus der Auswertung einer Datenbank, in der die in der Göttinger Hautklinik behandelten Melanome (n = 2004) der Jahre 1998 – 2015 erfasst wurden. Neben Alter und Geschlecht der Patienten<sup>1</sup> wurden Risikofaktoren für das maligne Melanom wie Tumordicke nach Breslow und Ulzerationen in der Datenbank aufgeführt.

### **2.2 Die Stichprobe der Nävuszahlung**

Das Probandenkollektiv der Studie bestand aus 702 stationären und ambulanten Patienten der Göttinger Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Das Einzugsgebiet der Göttinger Hautklinik umfasste im Wesentlichen Südniedersachsen und Nordhessen mit Teilen Westfalens und Thüringens. Die Erhebung der Daten erfolgte von

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit in der Regel die männliche Form verwendet. Die Formulierungen beziehen sich jedoch auf alle Geschlechter (männlich/weiblich/divers), sofern nicht ausdrücklich auf ein Geschlecht Bezug genommen wird.

März bis September 2015. Die Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip ausgewählt, sofern folgende Einschlusskriterien erfüllt waren: (1) Volljährigkeit, (2) Einwilligungsfähigkeit, (3) Verständnis von Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie, (4) Vorliegen des schriftlichen Einverständnisses, (5) keine Major-Amputation oder schwere Entstellungen, die die Zugänglichkeit bestimmter Hautareale erschweren und somit das exakte Auszählen unmöglich machen.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen (Nr. 4/5/15) liegt vor.

### **2.2.1 Der Fragebogen**

Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang 6.1) wurden die folgenden Daten erfasst: Geschlecht, Alter, Haar- und Augenfarbe, Händigkeit (Rechts-, Links- oder Beidhänder), aktuelle oder stattgehabte (Haut-)Krebserkrankung, Sonnenbrände in der Kindheit, Lichtempfindlichkeit der Haut, Beruf, berufliche Sonnenexposition, aktuelle wöchentliche Sonnenexposition sowie Solariumsbesuche.

Die Bögen wurden durch den Interviewer gemeinsam mit dem jeweiligen Patienten ausgefüllt, um die Präzision der Datenerhebung zu erhöhen. Es handelte sich größtenteils um geschlossene Fragen, wovon die Fragen nach Alter und Beruf ausgenommen sind.

Die Faktoren Haarfarbe, Augenfarbe und Lichtempfindlichkeit der Haut wurden genutzt, um die Patienten einem der sechs Hauttypen nach Fitzpatrick zuzuordnen (Fitzpatrick 1988). Die in Tabelle 4 dargestellte Klassifikation unterscheidet anhand der individuell berichteten UV-Licht-Empfindlichkeit des Patienten sowie dem Phänotyp (Haut-, Augen- und Haarfarbe) sechs Hauttypen.

Tabelle 4: Klassifikation der Hauttypen nach Fitzpatrick

Hauttyp	Eigenschaften	Hautfarbe	Augenfarbe	Haarfarbe
I	immer Sonnenbrände, keine Bräunung	blass	blau, grün oder grau	rötlich
II	häufig Sonnenbrände, minimale Bräunung manchmal	weißlich	blau	blond
III	Sonnenbrände, gleichmäßige Bräunung	hellbraun	braun	brünett
IV	selten Sonnenbrände	mittelbraun	braun	brünett bis schwarz
V	sehr selten Sonnenbrände	dunkelbraun	braun	schwarz
VI	keine Sonnenbrände	schwarz	braun	schwarz

(modifiziert nach Fitzpatrick 1988).

### 2.2.2 Die klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung erfolgte sowohl mit bloßem Auge als auch unter Zuhilfenahme eines Dermatoskops (Auflichtmikroskop). Die Identifikation von melanozytären Nävi wurde angelehnt an den mehrstufigen Algorithmus von Kreusch und Rassner vorgenommen (Kreusch und Rassner 1991, S. 36). Im ersten Schritt des besagten Algorithmus wird anhand des Vorliegens charakteristischer Strukturelemente von Pigmentnetz (retikulär, globulär, Schollen) und verzweigten Streifen die Zuordnung zu melanozytären Hautveränderungen durchgeführt. So wird zwischen NZN, Melanom und Lentiginen unterschieden. In weiteren Schritten werden anhand charakteristischer Strukturmerkmale Differentialdiagnosen ausgeschlossen. Nach dem Ausschluss dieser wird automatisch eine Einordnung der Läsion als melanozytäre Hautveränderung vorgenommen (Kreusch und Rassner 1991, S. 36; Stolz et al. 2004, S. 41f.).

Die orientierende klinische Beurteilung der Läsionen erfolgte anhand der ABCD(E)-Regel, wobei das Recht auf Nichtwissen des Patienten gewahrt wurde. Die anschließende Auszählung der NZN erfolgte auf Basis von *a priori* festgelegten Regionen unterschiedlicher

Sonnenexposition im Seitenvergleich rechts/links. Ein Streifen von 2 cm links bzw. rechts der Medianlinie des Körpers wurde von der Zählung ausgenommen, da keine eindeutige Zuordnung zu einer Körperseite vorgenommen werden konnte.

Weiterhin wurde das Vorhandensein von *Lentiginos solares (seniles)* als Indikator von chronisch lichtexponierter Haut erfasst (Choi et al. 2017). Ebenso wurde eine Dichotomisierung von Patienten mit weniger bzw. mehr als 50 NZN vorgenommen, da das Melanomrisiko mit zunehmender Anzahl der NZN steigt (Swerdlow et al. 1986, Gandini et al. 2005a).

### **2.2.3 Die Lichtexpositionsregionen**

Drei Regionen unterschiedlicher UV-Exposition (chronisch, intermittierend, keine) wurden *a priori* festgelegt. Als chronisch lichtexponiert (CLE) galten *per definitionem* Handrücken, Gesicht und Hals sowie Ober- und Unterarme. Als intermittierend lichtexponierte (ILE) Region wurde der Rücken gewertet, als nicht lichtexponierte (NLE) das Gesäß.

### **2.2.4 Die Standardisierung der Körperoberfläche**

Bei der Auszählung der NZN in den Regionen stellte sich das Problem der unterschiedlichen Fläche dieser. Zur „Standardisierung“ der Körperoberfläche (KOF) wurde die Neunerregel nach Wallace angewendet, die zur schnellen klinischen Abschätzung der betroffenen Hautfläche bei Verbrennungsoptionen entwickelt wurde (Waslen 1986). Die Fläche der drei Regionen wurde einzeln berechnet und mit Hilfe eines Umrechnungsfaktors gleichgesetzt. In Tabelle 5 wird die Berechnung der Fläche erläutert.

Tabelle 5: Berechnung der Körperoberfläche in den Zählregionen

Region	Bestehend aus	KOF beidseitig	KOF auf einer Seite	Umrechnungsfaktor
Region 1 (CLE)	Gesicht	2 %	1 %	x3,8 = 9,5
	Hals	2 %	1 %	
	Handrücken	1 %	0,5 %	
		= 5 %	= <b>2,5 %</b>	
Region 2 (ILE)	Rücken	10 %	5 %	x1 = 9,5
	Ober- und	9 %	4,5 %	
	Unterarme	= 19 %	= <b>9,5%</b>	
Region 3 (NLE)	Gesäß	3 %	<b>1,5 %</b>	x6,33 = 9,5

KOF = Körperoberfläche; CLE = chronisch lichtexponiert; ILE = intermittierend lichtexponiert; NLE = nicht lichtexponiert.

### 2.3 Die Göttinger Melanompatienten

Im Zeitraum von 1998 bis 2015 wurden Daten zu 2004 Melanomen bei Patienten der Göttinger Hautklinik erhoben. Erfasst wurden folgende Parameter: Alter, Geschlecht, Lokalisation des Melanoms, Körperseite (rechts/links/Mittellinie), Tumordicke nach Breslow, Vorliegen von Ulzerationen, Operationsverfahren (nur Exzision Primärtumor, Sentinel-Lymphknotenbiopsie [SLNB] zur Erfassung von okkulten Metastasen, therapeutische Lymphknoten-Dissektion [TLND] bei klinisch detektierten Lymphknoten-Metastasen), Lymphknoten-Status im Falle einer SLNB sowie Vorhandensein von okkulten (SLNB) bzw. klinisch detektierte Metastasen (TLND).

Eine Untergruppe der Patienten mit SLNB (n = 1073) wurde auf das Vorkommen von Nävuszellen in den Lymphknoten untersucht. Die prozentualen Häufigkeiten von nodalen NZN wurden für rechts und links lokalisierte Primärtumore verglichen, Mittellinienmelanome wurden ausgeschlossen. Bei den Melanomen wurde eine Zuordnung der Lokalisation zu den Regionen der Nävuszählung (CLE/ILE/NLE) vorgenommen. Diese

Zuordnung wurde allerdings auch auf Hautareale des Körpers ausgedehnt, die im Rahmen der Nävuszahlung nicht erfasst worden sind. In Tabelle 6 wird die Zuordnung aufgelistet.

Tabelle 6: Zuordnung der Melanome zu Regionen unterschiedlicher Sonnenexposition

<b>Region</b>	<b>Eingeschlossene Areale des Körpers</b>
CLE	Behaarte Kopfhaut, Gesicht, Hals, Jugulum, Handrücken
ILE	Schultern, Stamm, Rücken, Arme, Beine und Füße
NLE	Intimbereich, Gesäß mit Sakrum

CLE = chronisch lichtexponiert; ILE = intermittierend lichtexponiert; NLE = nicht lichtexponiert.

Patienten mit multiplen Melanomen wurden gekennzeichnet und von den statistischen Testungen zur Lateralisation ausgeschlossen. Ebenfalls wurden nicht lateralisierte Melanome für die Lateralisierung nicht berücksichtigt.

## **2.4 Fragestellungen**

Ziel der Studie war es, für kutane und nodale NZN, Melanome und Lymphknotenmetastasen zu untersuchen, ob eine Lateralisierung zu einer Körperseite vorlag. Für die prospektive Stichprobe mit Nävuszahlung sollte untersucht werden, inwieweit diese von unterschiedlicher Sonnenexposition sowie von weiteren Faktoren wie Alter, beruflicher und privater Sonnenexposition abhing. Für die Melanome wurde zudem der Einfluss der Lateralisation auf die entscheidenden Prognosefaktoren (Tumordicke nach Breslow, Ulzerationen, Lymphknotenmetastasierung) untersucht.

## **2.5 Statistische Planung und Auswertung**

Der Fallzahlschätzung für die Stichprobe der Nävuszahlung wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik der Universität Göttingen durch das Programm nQuery Advisor 7.0 mittels Chi-Quadrat-Test vorgenommen. Grundlage waren die prozentualen Lateralisierungsraten bei den Melanomen. Ein Fehler erster Art von 5 %

zweiseitig und eine Power von 80 % wurden als Parameter gewählt. Insgesamt wurde die errechnete Fallzahl von 647 um 55 Probanden übertroffen.

Die Bearbeitung der erhobenen Daten erfolgte mit Statistica (Vers. 13,1, Stat. Dell, USA). Zur Auszählung der Kategorien wurden Pivot-Tabellen (Häufigkeitstabellen) verwendet. Bei den überwiegend nicht parametrischen Daten wurde als Lageparameter der Wahl der Median verwendet. Für das Alter wurde als normalverteilte Größe der Mittelwert angegeben. Zur Beschreibung der Streuung wurde bei parametrischen Größen die Standardabweichung, bei nicht parametrischen die Interquartilrange (IQR) angegeben. Um zu überprüfen, ob eine Normalverteilung vorliegt, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet.

Die Wahl der statistischen Tests richtete sich nach (1) (Un-)Abhängigkeit der Stichproben und (2) Anzahl der Stichproben. Tabelle 7 gibt einen Überblick, nach welchen Kriterien die statistischen Tests ausgewählt wurden.

Tabelle 7: Wahl der statistischen Tests

	Abhängige Stichproben	Unabhängige Stichproben
zwei Stichproben	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	Mann-Whitney-U-Test
mehr als drei Stichproben	Friedman-ANOVA	Kruskal-Wallis-Test

ANOVA = *analysis of variance*/Varianzanalyse.

Die statistische Testung der Lateralisation (rechte vs. linke Körperseite) erfolgte mittels des Chi-Quadrat-Tests, mit dem Unterschiede zwischen beobachteten und erwarteten Wahrscheinlichkeiten miteinander verglichen wurden. Bei kleinen Stichprobengrößen  $n < 20$  wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Für parametrische Variablen (z. B. Altersgruppen) wurden der Chi-Quadrat-Test bzw. die einfaktorielle ANOVA verwendet. Für sämtliche Testungen wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  gewählt. P-Werte  $< 0,05$

wurden nachfolgend mit \*, p-Werte < 0,01 mit \*\* und p-Werte < 0,001 mit \*\*\* gekennzeichnet.

Zur Quantifizierung der Lateralisierung von NZN, Melanomen und Lymphknotenmetastasen wurden Links-/Rechts-Ratios angegeben. Für diese wurden 95%-Konfidenzintervalle mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet. Die Berechnung wurde durch die Serviceeinheit Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik (Dr. Fabian Kück) der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt. Hierzu wurde das Programm *environment R* (Version 3.6.0; R Core Team 2018) verwendet. Für die graphische Darstellung der Ergebnisse kamen Statistica sowie Microsoft Excel zum Einsatz. Neben Kreis- und Balkendiagrammen wurden Box-Whiskers-Plots gewählt.

## 2.6 Literaturrecherche

Um Studien zu finden, die sich mit dem Einfluss der UV-Licht-Exposition auf Entstehung und Verteilung von NZN befassen, wurde am 13.04.2020 eine systematische Literatursuche auf PubMed gemäß dem PRISMA-Schema durchgeführt (Moher et al. 2009). Folgender Suchbefehl wurde verwendet:

```
"("naevus"[All Fields] OR "nevus, pigmented"[MeSH Terms] OR ("nevus"[All Fields] AND "pigmented"[All Fields]) OR "pigmented nevus"[All Fields] OR "nevus"[All Fields] OR "nevus"[MeSH Terms]) AND ("sunlight"[MeSH Terms] OR "sunlight"[All Fields] OR "UV-A"[All Fields] OR "UV-B"[All Fields] OR "solar"[All Fields] OR "sun"[All Fields]) AND exposure[All Fields])".
```

Von insgesamt 474 Treffern verblieben 156 nach Screening der Überschriften sowie 54 nach Lesen der Abstracts. Davon wurden 50 Studien für die Diskussion der Ergebnisse ausgewählt.



## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Beschreibung des Studienkollektivs**

Das Patientenkollektiv bestand aus zwei Populationen: Die Stichprobe der Nävuszahlung umfasste 702 Patienten, die im Rahmen einer prospektiven Querschnittsstudie auf das Vorhandensein von NZN in prädefinierten Zählregionen untersucht wurden. Im zweiten, retrospektiven Teil wurde ein Kollektiv aus 2004 Melanomen (siehe Tabelle 15) ausgewertet. Von diesen wurde in 30,9 % (N = 620) lediglich der Primärtumor entfernt, in 53,5 % (N = 1073) eine SLNB und in 15,5 % (N = 310) eine TLND bei klinisch detektierbaren Lymphknotenmetastasen vorgenommen. Im dritten Teil wurde die Lateralisierung von NZN und Melanomen sowie von Lymphknotenmetastasen des Melanoms untersucht.

### **3.2 Teil A: Prospektive Auswertung der Stichprobe der „Nävuszahlung“**

#### **3.2.1 Allgemeine demographische Daten**

Von den 702 Probanden waren 53,8 % (N = 378) weiblich und 46,2 % (N = 324) männlich. Die Probanden waren im Mittel 57,2 Jahre (18 – 94 Jahre,  $\sigma = 17,1$ ) alt. Die Einteilung der Hauttypen nach Fitzpatrick (Fitzpatrick 1988) ergab sich wie folgt: Hauttyp I – 3,8 % (N = 27), Hauttyp II – 33,6 % (N = 236), Hauttyp III – 59,7 % (N=419), Hauttyp IV – 2,3 % (N = 16), Hauttyp V – 0,4 % (N = 3), Hauttyp VI – 0,1 % (N = 1). Von den Probanden gaben 92,4 % (N = 649) Rechtshändigkeit an; nur 5 % (N = 35) waren Links- und 2,6 % (N = 18) Beidhänder. Ein Melanom lag bei 15,2 % (N = 107) der Probanden der Nävuszahlung vor. Somit wurden 72 Probanden (entsprechend 10,3 % der Nävus- bzw. 3,6 % der Melanomstichprobe) in beiden Kollektiven erfasst.

### **3.2.2 Anamnestische Daten**

Die aktuelle wöchentliche Gesamtsonnenexposition verteilte sich im Kollektiv der Nävuszahlung wie folgt: Mehr als 20 Stunden bei 46,6 % (N = 327), 11 – 20 Stunden bei 25,1 % (N = 176), 6 – 10 Stunden bei 18,4 % (N = 129), 2 – 5 Stunden bei 8,4 % (N = 59) sowie weniger als 2 Stunden bei 1,6 % (N = 11) der Probanden.

Eine Mehrheit von 73,2 % (N = 514) gab keine berufliche Sonnenexposition an. Nur 8,5 % (N = 60) waren im Beruf potenziell fast immer UV-Strahlung exponiert.

Nur 15 % (N = 106) der Studienteilnehmer hatten in ihrem Leben ein Sonnenstudio besucht. Die große Mehrheit von 96,7 % (N = 629) ging zum Befragungszeitpunkt nicht ins Solarium. Das Durchschnittsalter lag bei den Solariumsgängern bei 40,86 Jahren ( $\sigma = 16,5$ ), und bei den Patienten, die kein Solarium besuchten, bei 57,71 Jahren ( $\sigma = 57,7$ ;  $p < 0,001^{***}$ ).

Von den Probanden gaben 56,4 % (N = 396) an, in ihrer Kindheit weniger als zwei Sonnenbrände pro Jahr erlitten zu haben. Sogar an keinen Sonnenbrand erinnern konnten sich 16,4 % (N = 115) der Patienten. Von mehr als zwei Sonnenbränden pro Jahr berichteten 24,2 % (N = 170).

### **3.2.3 Körperliche Untersuchung: Zahl der Pigmentmerkmale pro Patient**

Von den Studienteilnehmern hatten 78,8 % (N = 553) weniger als 50 NZN, 21,2 % (N = 149) mehr als 50 NZN. Lentiginos solares (seniles) als Marker der chronischen Sonnenexposition kamen bei 60 % der Patienten vor, wurden jedoch für die Nävuszahlung nicht berücksichtigt.

### **3.2.4 Einflussfaktoren auf Nävuszahl und -dichte**

Als „Nävuszahl“ wird im Folgenden die mediane Anzahl der NZN pro Proband bezeichnet.

Als „Nävusdichte“ wird hingegen die mediane Anzahl von NZN pro Prozent KOF genannt.

In der vorliegenden Studie wurde ein Einfluss der Faktoren Melanomanamnese, Sonnenexposition, Alter, Hauttyp und Händigkeit auf die Verteilung der NZN postuliert.

#### 3.2.4.1 Nävuszahl bei Probanden mit und ohne Melanomanamnese

In Tabelle 8 wurde die Nävuszahl bei Patienten mit Melanom in der Anamnese mit der bei Patienten ohne Melanom verglichen.

Tabelle 8: Nävuszahl in Abhängigkeit von der Melanomanamnese

	N	Nävuszahl Median (IQR)	p-Wert
<b>Kein Melanom</b>	595	30 (28,6)	<b>&lt; 0,001***</b>
<b>Melanom in der Anamnese</b>	107	56,2 (92,8)	

IQR = Interquartil-Range.

Der bekannte Zusammenhang, dass Patienten mit Melanom mehr NZN aufweisen als Patienten ohne Melanom ( $p < 0,001^{***}$ ; Tabelle 8), wurde durch unsere Stichprobe bestätigt.

#### 3.2.4.2 Nävuszahl und -dichte in Abhängigkeit von der Sonnenexposition

Im folgenden Abschnitt wurde für die im Fragebogen erhobenen Daten zur Sonnenexposition untersucht, inwieweit sie einen Einfluss auf Nävuszahl und -dichte hatten. In Tabelle 9 wurde für die Besonnungszonen die absolute und auf die KOF standardisierte Nävuszahl angegeben. Zudem wurden die Mediane für diese Areale dargestellt.

Tabelle 9: Nävuszahl in den Regionen unterschiedlicher Lichtexposition

Hautregion	N (NZN)	Totale Nävuszahl standardisiert auf KOF	Nävuszahl Median (IQR)	Nävusdichte Median (IQR)	p-Wert
<b>CLE</b>	2.506 (12,2 %)	9.519 (27,0 %)	2,0 (4)	0,8 (0,8)	CLE vs. total: n. s.
<b>ILE</b>	16.673 (80,9 %)	16.673 (47,2 %)	15,0 (26)	1,58 (2,74)	ILE vs. total: <b>&lt; 0,0001***</b>
<b>NLE</b>	1.437 (7,0 %)	9.101 (25,8 %)	1,0 (3)	0,67 (2)	NLE vs. total: n. s.

CLE = chronisch lichtexponiert, ILE = intermittierend lichtexponiert, IQR = Interquartil-Range, KOF = Körperoberfläche, NLE = nicht lichtexponiert, n. s. = nicht signifikant, NZN = Nävuszellnävi.

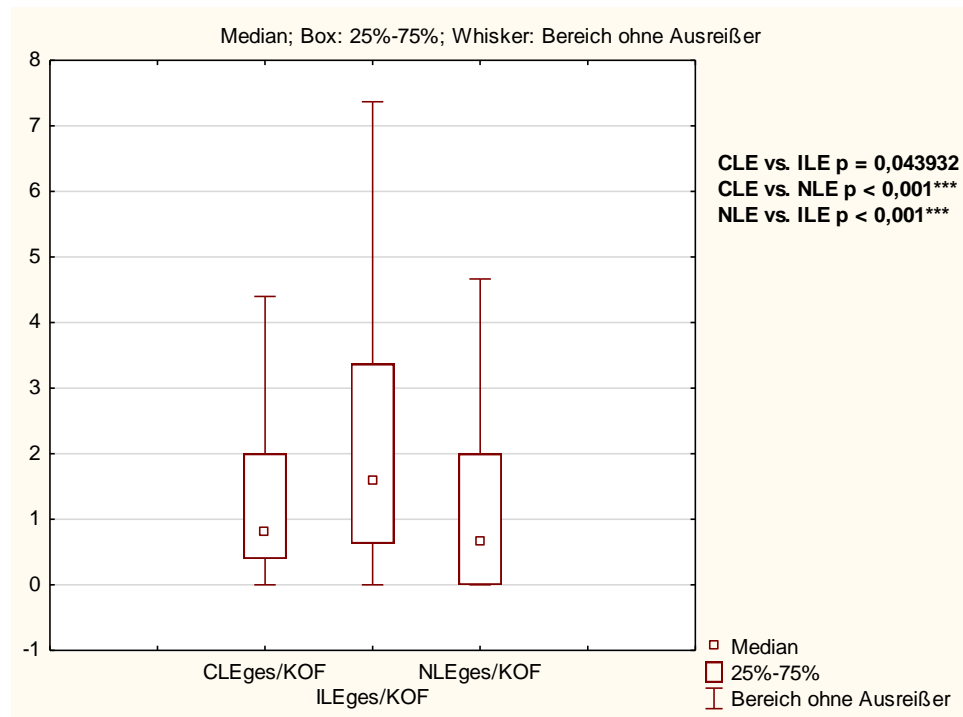


Abbildung 1: Nävusdichte pro Prozent der Körperoberfläche in den Regionen unterschiedlicher Sonnenexposition. CLE= chronisch lichtexponiert, ges. = gesamt, ILE = intermittierend lichtexponiert, KOF = Körperoberfläche, NLE = nicht lichtexponiert.

Wie aus Tabelle 9 und Abbildung 1 hervorgeht, war sowohl die absolute Nävuszahl als auch die Nävusdichte in der Region ILE am höchsten ( $p < 0,001***$ ).

Mit steigender Dauer der wöchentlichen Sonnenexposition von Erwachsenen wurde keine signifikante Zunahme der Nävuszahl registriert (Tabelle 10):

Tabelle 10: Nävuszahl nach aktueller wöchentlicher Sonnenexposition

	<b>N (Probanden)</b>	<b>Nävuszahl Median (IQR)</b>	<b>p-Wert</b>
< 2 h	11	9,0 (55)	n. s.
2 – 5 h	59	36,0 (62)	
6 – 10 h	129	33,8 (49,68)	
11 – 20 h	176	31,4 (44,3)	
> 20 h	327	32,3 (54,3)	

IQR = Interquartil-Range, KOF = Körperoberfläche,  
n. s. = nicht signifikant.

In Tabelle 11 wurde die Nävuszahl nach Sonnenbränden in der Kindheit für alle Zählregionen sowie für die Region „ILE“, die über 80 % der registrierten NZN umfasst, dargestellt.

Tabelle 11: Mediane Nävuszahl in Abhängigkeit von der Häufigkeit erinnerlicher Sonnenbrände in der Kindheit

<b>Sonnenbrände in der Kindheit, Gesamtkollektiv</b>			
<b>N (Sonnenbrände)</b>	<b>N (Probanden)</b>	<b>Nävuszahl Median (IQR)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Keiner</b>	115	32 (58,5)	n. s.
<b>&lt; 2/Jahr</b>	396	31,6 (51,7)	
<b>&gt; 2/Jahr</b>	170	31,6 (40,7)	
<b>nicht erinnerlich</b>	21	51,6 (66,5)	
<b>Sonnenbrände in der Kindheit, Subanalyse Zählregion ILE</b>			
<b>N (Sonnenbrände)</b>	<b>N (Probanden)</b>	<b>Nävuszahl Median (IQR)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Keiner</b>	115	14,0 (30)	n. s.
<b>&lt; 2/Jahr</b>	396	16,0 (27)	
<b>&gt; 2/Jahr</b>	170	12,0 (21)	
<b>nicht erinnerlich</b>	21	22,0 (21)	

ILE = intermittierend lichtexponiert, IQR = Interquartil-Range, KOF = Körperoberfläche, n. s. = nicht signifikant.

Wie aus Tabelle 11 ersichtlich, konnten wir keinen Zusammenhang zwischen der Zahl der Sonnenbrände in der Kindheit und der medianen Nävuszahl nachweisen.

#### 3.2.4.3 Sonnenexposition bei Patienten mit Melanomanamnese

Wir untersuchten in der Gruppe mit Nävuszählung das Besonnungsverhalten der Gruppen mit und ohne Melanom. Patienten ohne Melanom verbrachten im Median 11 – 20 Stunden in der Sonne, Melanopatienten hingegen über 20 Stunden ( $p = 0,174$ ). Ein vorsichtigeres Expositionsverhalten in der Gruppe der Melanopatienten nach ihrer Diagnose ließ sich zumindest nicht konstatieren.

Die Nävusdichte beider Gruppen wurde nach der anamnestisch erhobenen, aktuellen wöchentlichen Sonnenexposition (Kategorien in Tabelle 10) verglichen: Weder für Melanopatienten ( $p = 0,516$ ) noch für Nichtmelanopatienten ( $p = 0,324$ ) ließ sich eine Abhängigkeit von Nävuszahl- und dichte von der Dauer der aktuellen Sonnenexposition im Erwachsenenalter darstellen.

#### 3.2.4.4 Nävuszahl in Abhängigkeit vom Alter

Um die Dynamik der Nävuszahl mit zunehmendem Patientenalter zu untersuchen, wurde eine Unterteilung in drei Altersgruppen vorgenommen. Patienten zwischen 18 – 39 Jahren ( $N = 122$ ) hatten eine (mediane) Nävuszahl von 56,8 (IQR = 80), Patienten zwischen 40 – 60 Jahren ( $N = 254$ ) von 38,3 (IQR = 61,4) und Patienten über 60 Jahre ( $N = 326$ ) von 20,5 (IQR = 35,9). Hinsichtlich der Nävuszahl unterschieden sich diese drei Altersgruppen signifikant ( $p < 0,001^{***}$ ).

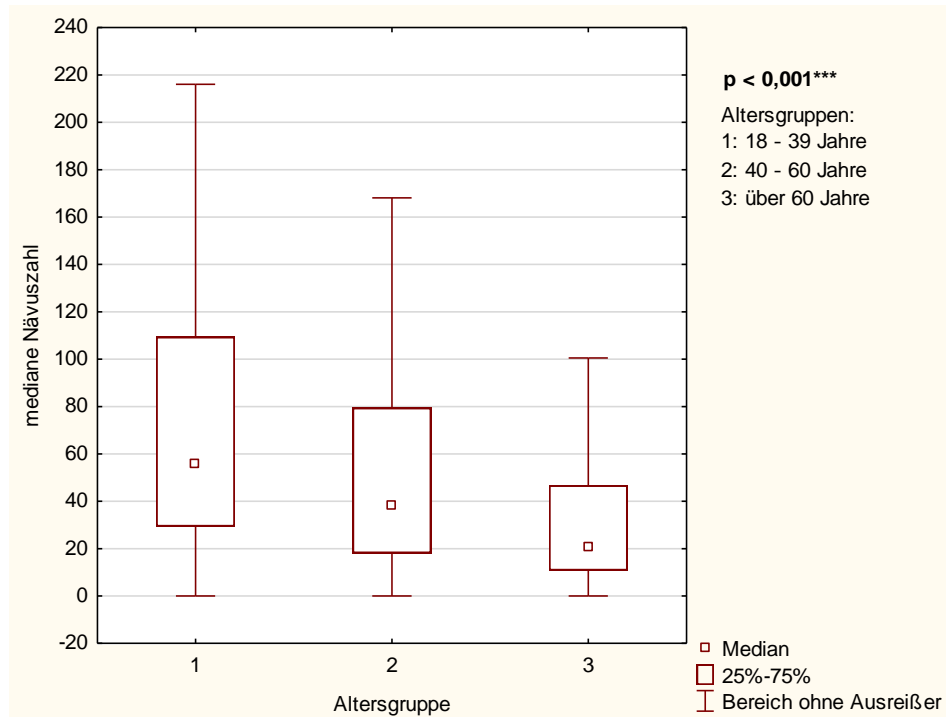


Abbildung 2: Nävuszahl nach Altersgruppen

Mit zunehmendem Alter nahm die mediane Nävuszahl ab (Abbildung 2). In Tabelle 12 wurde dargestellt, dass dieser Zusammenhang in allen drei Besonnungsregionen nachweisbar war.

Tabelle 12: Nävusdichte in den Regionen unterschiedlicher Sonnenexposition, gruppiert nach Altersgruppen

Region	Altersgruppe			p-Wert
	18 – 39 Jahre	40 – 60 Jahre	> 60 Jahre	
	Nävusdichte Median (IQR)	Nävusdichte Median (IQR)	Nävusdichte Median (IQR)	
<b>CLE</b>	2,0 (2)	0,8 (1,2)	0,8 (1,2)	< <b>0,001</b> ***
<b>ILE</b>	2,53 (3,79)	2,11 (3,47)	0,95 (1,58)	< <b>0,001</b> ***
<b>NLE</b>	1,33 (2,67)	0,67 (2)	0 (1,3)	< <b>0,001</b> ***

CLE = chronisch lichtexponiert, ILE = intermittierend lichtexponiert, IQR = Interquartil-Ränge, NLE = nicht lichtexponiert.

Aus Tabelle 12 wird deutlich, dass die Nävusdichte in allen drei Besonnungsregionen mit zunehmendem Alter signifikant abnahm.

Zusammenfassend verringerte sich also die Nävusdichte mit zunehmendem Alter unabhängig von der Sonnenexposition.

### 3.2.4.5 Nävuszahl und -dichte in Abhängigkeit vom Hauttyp nach Fitzpatrick

In Tabelle 13 wurde für die Hauttypen 1 – 3 nach Fitzpatrick Nävuszahl und Nävusdichte dargestellt. In Tabelle 14 wurde die Nävusdichte für die einzelnen Lichtexpositionsregionen aufgeführt. Aufgrund weniger Probanden mit den Hauttypen 4 – 6 (N = 20) erfolgte nur die statistische Auswertung der helleren Hauttypen (1 – 3). Eine Subgruppenanalyse der Hauttypen 1 vs. 2 + 3 sowie 1 + 2 vs. 3 wurde ebenfalls vorgenommen.

Tabelle 13: Höhere Nävuszahl- und dichte für dunklere Hauttypen

<b>Hauttyp (Fitzpatrick)</b>	<b>N (Probanden)</b>	<b>Nävuszahl Median (IQR)</b>	<b>Nävusdichte Median (IQR)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>1</b>	27	14,6 (27,3)	0,5 (1)	<b>&lt; 0,01**</b>
<b>2</b>	236	27,7 (47,8)	1,0 (1,7)	
<b>3</b>	418	34,8 (57,5)	1,2 (2)	
<b>1</b>	27	14,6 (27,3)	0,5 (1)	<b>&lt; 0,01**</b>
<b>2 + 3</b>	654	32 (52,7)	1,1 (1,9)	
<b>1 + 2</b>	263	26,1 (47,2)	0,9 (1,7)	<b>0,018*</b>
<b>3</b>	418	34,8 (57,5)	1,2 (2)	

IQR = Interquartil-Range, KOF = Körperoberfläche.

Tabelle 14: Nävusdichte in den Regionen unterschiedlicher Sonnenexposition

<b>CLE</b>				
<b>Hauttyp (Fitzpatrick)</b>	<b>N (Probanden)</b>	<b>Nävusdichte Median (IQR)</b>	<b>p-Wert</b>	
<b>1</b>	27	0,4 (0,8)	<b>0,022*</b>	
<b>2</b>	236	0,8 (0,8)		
<b>3</b>	418	0,8 (1,6)		
<b>1</b>	27	0,4 (0,8)	<b>n. s.</b>	
<b>2 + 3</b>	654	0,8 (1,6)		
<b>1 + 2</b>	263	0,8 (1,2)	<b>&lt; 0,01**</b>	
<b>3</b>	418	0,8 (1,6)		



Tabelle 14 (Fortsetzung): Nävusdichte in den Regionen unterschiedlicher Sonnenexposition

<b>ILE</b>			
<b>Hauttyp (Fitzpatrick)</b>	<b>N (Probanden)</b>	<b>Nävusdichte Median (IQR)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>1</b>	27	0,5 (2)	<b>&lt; 0,01**</b>
<b>2</b>	236	1,4 (2,6)	
<b>3</b>	418	1,8 (3,1)	
<b>1</b>	27	0,5 (2)	<b>&lt; 0,001***</b>
<b>2 + 3</b>	654	1,7 (2,8)	
<b>1 + 2</b>	263	1,4 (2,4)	<b>&lt; 0,01**</b>
<b>3</b>	418	1,8 (3,1)	
<b>NLE</b>			
<b>Hauttyp (Fitzpatrick)</b>	<b>N (Probanden)</b>	<b>Nävusdichte Median (IQR)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>1</b>	27	0 (0,7)	<b>n. s.</b>
<b>2</b>	236	0,7 (2)	
<b>3</b>	418	0,7 (2)	
<b>1</b>	27	0 (0,7)	<b>n. s.</b>
<b>2 + 3</b>	654	0,7 (2)	
<b>1 + 2</b>	263	0,7 (2)	<b>n. s.</b>
<b>3</b>	418	0,7 (2)	

CLE = chronisch lichtexponiert, ILE = intermittierend lichtexponiert, IQR = Interquartil-Range, KOF = Körperoberfläche, NLE = nicht lichtexponiert, n. s. = nicht signifikant.

Im Vergleich von Hauttyp 1 mit den Hauttypen 2 und 3 zeigte sich eine signifikant geringere Nävuszahl und -dichte für den Hauttyp 1 (siehe Tabelle 13). Auch wenn man die Hauttypen 1 und 2 gegen Hauttyp 3 vergleicht, um eine größere Untergruppe zu erhalten, fallen Nävuszahl und -dichte für die jeweils helleren Hauttypen signifikant geringer aus (Tabelle 13). In den intermittierend lichtexponierten Regionen zeigte sich der am stärksten ausgeprägte Zusammenhang (siehe Tabelle 14). In nicht lichtexponierter Haut fand sich dagegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hauttyp und Nävuszahl bzw. -dichte.

### 3.3 Teil B: Retrospektive Auswertung der Melanompatienten

In einer retrospektiven Analyse wurden 2004 Melanome der Göttinger Hautklinik hinsichtlich der Lateralisation untersucht. Informationen zu demographischen Daten, Prognosefaktoren, Operationsverfahren und Lymphknotenstatus sind den Tabellen 15 und 16 zu entnehmen.

Tabelle 15: Demographische Daten zu den Göttinger Melanomen

<b>Demographische Daten</b>	
<i>Geschlecht</i>	
	N (Probanden)
Männlich	1063 (53 %)
Weiblich	941 (47 %)
<i>Alter</i>	
Mittelwert [a], Range [a]	57 (12 – 98)
SD [a]	16,7
<i>Verteilung Melanome in Lichtexpositionsregionen</i>	
	N (Melanome)
CLE	282 (14,1 %)
ILE	1659 (82,8 %)
NLE	62 (3,1 %)
<i>Multiple Melanome</i>	
	N (Patienten)
Ja	129 (6,4 %)
Nein	1875 (93,6 %)
<b>Prognosefaktoren</b>	
<i>Breslow-Tumordicke</i>	
Median in mm (IQR)	1,35 (2,05)
N ≥ 1 mm	1209 (60,3 %)
N < 1 mm	795 (39,7 %)
<i>Ulzerationen</i>	
	N (Melanome)
Ja	472 (21,3 %)
Nein	1532 (78,7 %)
<i>Lymphknotenstatus bei SLNB</i>	
	N (Biopsien)
Negativ	798 (74,4 %)
Positiv	262 (24,4 %)

IQR = Interquartil-Range, SD = Standardabweichung, SLNB = *sentinel lymph node biopsy*, TLND = *therapeutic lymph node dissection*.

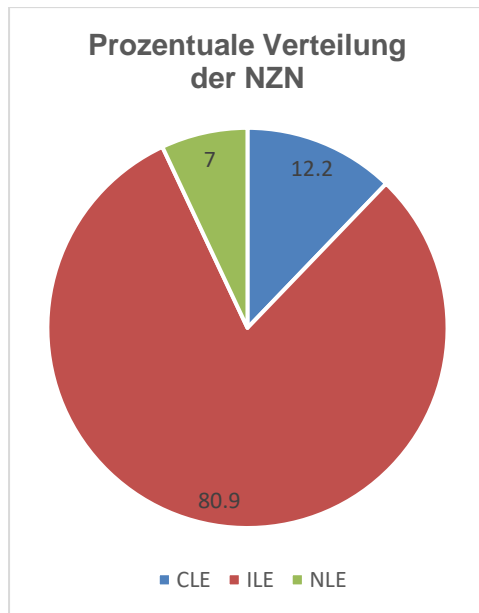
Tabelle 16: Mediane Tumordicke bei den unterschiedlichen Operationsverfahren

Operationsverfahren	Anzahl (Probanden)	Mediane Tumordicke in mm (IQR)
Nur Primärtumor	620 (31 %)	1,3 (2,45)
SLNB	1073 (53,5 %)	1,3 (1,98)
TLND	310 (15,5 %)	1,95 (3,05)

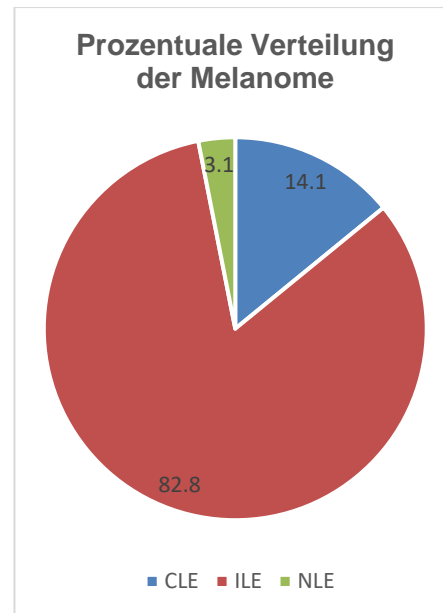
IQR = Interquartil-Range, SLNB = *sentinel lymph node biopsy*, TLND = *therapeutic lymph node dissection*

### 3.3.1 Verteilung der Melanome in den Lichtexpositionsregionen

Mehr als 80 % der Melanome waren der Region ILE zuzuordnen (NZN: 80,9 %). Auf die Region CLE fielen 14,1 % (NZN: 12,2 %) der Melanome, auf die Region NLE nur 3,1 % (NZN: 7 %; siehe Abbildungen 3 und 4). Wir konnten eine fast kongruente Zuordnung von NZN und Melanomen zu den Regionen mit unterschiedlicher Besonnung beobachten.



**Abbildung 3:** Prozentuale Verteilung der NZN auf die Besonnungsregionen. CLE = chronisch lichtexponiert, ILE = intermittierend lichtexponiert, NLE = nicht lichtexponiert, NZN = Nävuszellnävi.



**Abbildung 4:** Prozentuale Verteilung der Melanome auf die Besonnungsregionen. CLE = chronisch lichtexponiert, ILE = intermittierend lichtexponiert, NLE = nicht lichtexponiert.

### 3.3.2 Prognosefaktoren in den Lichtexpositionsregionen

In Tabelle 17 wurde dargestellt, inwieweit sich die Ausprägung der Prognosefaktoren in den Regionen unterschiedlicher Lichtexposition unterschied.

Tabelle 17: Ausprägung der Prognosefaktoren Tumordicke nach Breslow und Ulzerationen nach Lichtexpositionsregion

<b>Lichtexpositions-region</b>	<b>Mediane Tumordicke in mm (IQR)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Ulzerationsrate in %</b>	<b>p-Wert</b>
<b>CLE</b>	1,3 (2,64)	0,0165	20,21	n. s.
<b>ILE</b>	1,3 (1,93)		21,16	
<b>NLE</b>	1,95 (3,05)		29,03	

CLE = chronisch lichtexponiert, ILE = intermittierend lichtexponiert, IQR = Interquartil-Range, NLE = nicht lichtexponiert.

In der nicht lichtexponierten Region bestand eine numerisch größere mediane Tumordicke. Für die Ulzerationsrate ließ sich allerdings keine Abhängigkeit von der Stärke der Lichtexposition nachweisen (Tabelle 17).

### 3.4 Teil C: Lateralisierung von melanozytären Tumoren (NZN und Melanome)

Als Kernfrage der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob bei Pigmentmalen eine asymmetrische Verteilung vorlag. Für die nachfolgenden Analysen wurden die nicht lateralisierten, d.h. nicht eindeutig einer Körperseite zuzuordnenden Melanome (N = 181), sowie multiple Melanome bei demselben Patienten (N = 129) ausgeschlossen.

Tabelle 18: Lateralisierung von Pigmenttumoren

NZN	Anzahl (n = 669)	L/R-Ratio (95-%-KI)	p-Wert
rechtslateralisiert	257 (38,4 %)	1,6 (1,37 – 1,88)	< 0,001***
linkslateralisiert	412 (61,6 %)		
Melanome	Anzahl (n = 1693)	L/R-Ratio (95-%-KI)	p-Wert
rechtslateralisiert	758 (44,8 %)	1,23 (1,12 – 1,36)	< 0,001***
linkslateralisiert	935 (55,2 %)		

KI = Konfidenzintervall, L/R-Ratio = Links/Rechts-Ratio.

Sowohl bei NZN als auch bei Melanomen fand sich eine deutliche Lateralisierung auf die linke Körperseite (siehe Tabelle 18). Bei NZN wurde darunter verstanden, dass auf der linken Körperseite mehr Nävi als auf der rechten lokalisiert waren. Bei Melanomen war mit „Lateralisierung“ das Auftreten des Tumors auf dieser Körperseite gemeint. Für beide Verteilung wurde das Signifikanzniveau erreicht (siehe Tabelle 18 sowie Abbildungen 5 und 6).

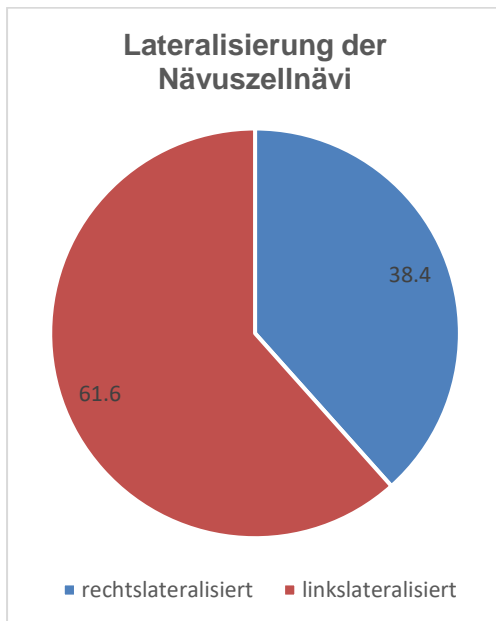


Abbildung 5: Prozentuale Lateralisierung der Nävuszellnävi

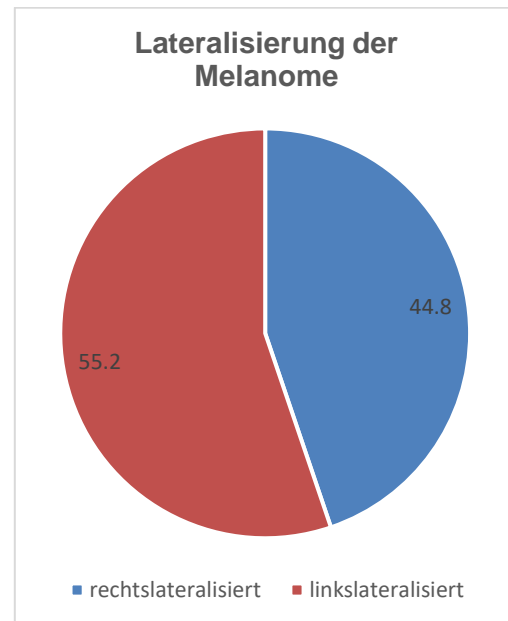


Abbildung 6: Prozentuale Lateralisierung der Melanome

### 3.4.1 Lateralisierung in den Lichtexpositionsregionen

Im vorangegangenen Abschnitt konnte die globale Lateralisierung für NZN und Melanome nachgewiesen werden. Im Folgenden wurde untersucht, inwiefern die Sonnenexposition die Lateralisierung beeinflusst. In Tabelle 19 wurde die Lateralisierung in den Regionen NLE, ILE und CLE für Melanome und NZN abgebildet. Die Darstellung erfolgte absolut, prozentual sowie als Links-/Rechts-Ratio.

Tabelle 19: Lateralisierung in den Regionen unterschiedlicher Sonnenexposition

NZN	Probandenzahl			L/R-Ratio (95-%-KI)	p-Wert
	Rechts	Links	Keine Lateralisierung		
<b>CLE</b>	232 (33,1 %)	250 (35,6 %)	220 (31,3 %)	1,08 (0,9 – 1,29)	n. s.
<b>ILE</b>	245 (34,9 %)	335 (47,7 %)	122 (17,4 %)	1,37 (1,16 – 1,61)	< <b>0,001***</b>
<b>NLE</b>	174 (24,8 %)	196 (27,9 %)	332 (47,3 %)	1,13 (0,92 – 1,38)	< <b>0,001***</b>
Mela- nome	Probandenzahl			L/R-Ratio (95-%-KI)	p-Wert
	Rechts	Links	Keine Lateralisierung		
<b>CLE</b>	110 (40,7 %)	128 (47,4 %)	32 (11,9 %)	1,16 (0,9 – 1,5)	< <b>0,001***</b>
<b>ILE</b>	627 (40,6 %)	781 (50,6 %)	136 (8,8 %)	1,25 (1,12 – 1,38)	< <b>0,001***</b>
<b>NLE</b>	21 (35,0 %)	26 (43,3 %)	13 (21,7 %)	1,24 (0,7 – 2,22)	< <b>0,001***</b>

CLE = chronisch lichtexponiert, ILE = intermittierend lichtexponiert, KI = Konfidenzintervall, L/R-Ratio = Links-/Rechts-Ratio, NLE = nicht lichtexponiert, n. s. = nicht signifikant.

Wie aus Tabelle 19 entnommen werden kann, manifestierte sich der Linksüberhang sowohl für NZN als auch für Melanome durchgehend in allen drei Zählregionen. Bis auf die NZN in chronisch lichtexponierten Arealen wurde für alle anderen Regionen das Signifikanzniveau erreicht.

### 3.4.2 Lateralisierung nach biologischem Geschlecht

Wir untersuchten, ob das Geschlecht einen Einfluss auf die Ausprägung der Lateralisierung von NZN und Melanomen hat. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Lateralisierung von NZN und Melanomen in Abhängigkeit vom Geschlecht

NZN	Probandenzahl			L/R-Ratio (95-%-KI)	p-Wert
	rechts	links	Keine Lateralisierung		
<b>Frauen</b>	137 (36,2 %)	223 (59 %)	18 (4,8 %)	1,63 (1,32 – 2,02)	<b>&lt; 0,01**</b>
<b>Männer</b>	120 (37 %)	189 (58,3 %)	15 (4,7 %)	1,57 (1,26 – 1,98)	
Mela- nome	Probandenzahl			L/R-Ratio (95-%-KI)	p-Wert
	rechts	links	Keine Lateralisierung		
<b>Frauen</b>	366 (41,7 %)	457 (52,1 %)	55 (6,3 %)	1,25 (1,09 – 1,43)	<b>&lt; 0,001***</b>
<b>Männer</b>	392 (39,3 %)	478 (48 %)	127 (12,7 %)	1,22 (1,07 – 1,39)	

KI = Konfidenzintervall, L/R-Ratio = Links-/Rechts-Ratio, NZN = Nävuszellnävi.

Für NZN und für Melanome war der Linksüberhang bei Frauen signifikant stärker ausgeprägt als bei Männern.

### 3.4.3 Lateralisierung nach Altersgruppen

Um zu untersuchen, ob der Linksüberhang zwischen NZN und Melanomen in einem Lebensalter besonders ausgeprägt ist, teilten wir die Stichproben in drei Altersgruppen ein. In Tabelle 21 wurde die Lateralisierung für NZN und Melanome innerhalb dieser Gruppen dargestellt.

Tabelle 21: Lateralisierung von NZN und Melanomen in unterschiedlichen Altersgruppen

NZN		Probandenzahl		L/R-Ratio (95-%-KI)	p-Wert
Altersgruppe (Jahre)	rechts	links	Keine Lateralisierung		
18 – 39	44 (36,1 %)	75 (61,5 %)	3 (2,4 %)	1,7 (1,18 – 2,49)	< 0,001***
40 – 60	97 (38,2 %)	149 (58,7 %)	8 (3,1 %)	1,54 (1,19 – 1,99)	< 0,001***
> 60	116 (35,6 %)	188 (57,7 %)	22 (6,7 %)	1,62 (1,29 – 2,05)	< 0,001***

Melanome		Probandenzahl		L/R-Ratio (95-%-KI)	p-Wert
Altersgruppe (Jahre)	rechts	links	Keine Lateralisierung		
18 – 39	116 (39,9 %)	149 (51,2 %)	26 (8,9 %)	1,28 (1,01 – 1,64)	< 0,001***
40 – 60	245 (37,3 %)	345 (52,5 %)	67 (10,2 %)	1,41 (1,2 – 1,66)	< 0,001***
> 60	397 (42,8 %)	441 (47,6 %)	89 (9,6 %)	1,11 (0,97 – 1,27)	< 0,001***

KI = Konfidenzintervall, L/R-Ratio = Links-/Rechts-Ratio, NZN = Nävuszellnävi.

Wie der Tabelle 21 zu entnehmen ist, lag sowohl bei NZN als auch bei Melanomen in jedem Alter ein Linksüberhang vor. Bei den NZN war er im jüngeren Lebensalter am stärksten ausgeprägt, bei den Melanomen im mittleren.

#### 3.4.4 Lateralisierung der NZN in Abhängigkeit von der Händigkeit

Auch die Händigkeit der Patienten könnte aufgrund der möglicherweise unterschiedlichen Besonnung der Körperseiten einen Einfluss auf die Lateralisierung haben. In Tabelle 22 wurde daher der Lateralisierungstypus der Nävi in Abhängigkeit von der Händigkeit dargestellt.



Tabelle 22: Nävuszahl auf der rechten bzw. linken Körperseite in Abhängigkeit von der Händigkeit

Händigkeit	N	Lateralisierung nach rechts	Lateralisierung nach links	L/R-Ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>Rechtshänder</b>	618	287	331	1,15 (0,98 – 1,35)	n. s.
<b>Linkshänder</b>	31	14	17	1,21 (0,6 – 2,5)	

IQR = Interquartil-Range, KI = Konfidenzintervall, L/R-Ratio = Links/Rechts-Ratio, n. s. = nicht signifikant.

Bezüglich der medianen Nävuszahl pro Probanden fanden wir sowohl bei Rechts- als auch Linkshändern einen Linksüberhang. Im Vergleich des Typs der Händigkeit zeigte sich keine signifikante Differenz des Lateralisierungsmusters, auch wenn die L/R-Ratio bei Linkshändern am höchsten war. Aufgrund der geringen Probandenzahl der Beidhänder (n = 18, L/R-Ratio = 0,67) ist ein Vergleich hierzu nicht möglich.

### 3.4.5 Einfluss der Lateralisierung auf Prognosefaktoren des Melanoms

In Tabelle 23 wurde untersucht, ob die Prognosefaktoren Tumordicke und Ulzerationen je nach Lateralisierung unterschiedlich ausgeprägt waren.

Tabelle 23: Ausprägung der Prognosefaktoren Tumordicke nach Breslow und Ulzerationen

	rechtslateralisiert	linkslateralisiert	p-Wert
<b>Tumordicke [mm]</b>	1,44	1,50	n.s.
<b>(IQR)</b>	(2,2)	(1,95)	
<b>Ulzerationsrate</b>	23,4 %	23,7 %	n.s.

IQR = Interquartil-Range, n. s. = nicht signifikant

Zwischen der Tumordicke links- und rechtslokalisierter Melanome wurde kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,488$ ) beobachtet. Bezüglich auf der rechten und auf der linken Körperseite lokalisierten Melanome bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,899$ ).

### 3.4.6 Lateralisierung von Lymphknotenmetastasen von Melanomen

Wir stellten uns die Frage, ob auch für die Lymphknotenmetastasen bei Melanomen ein Linksüberhang vorliegt. In Tabelle 24 wurde die Lateralisierung für die Fälle, in denen eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) sowie die Fälle, in denen eine therapeutische Lymphknotendissektion (TLND) durchgeführt wurde, angegeben.

Tabelle 24: Lateralisierung von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit vom Operationstyp

OP-Verfahren	N (Metastasen)	rechts	links	L/R-Ratio (95-%-KI)	p-Wert
SLNB	245	108 (44,1 %)	137 (55,9 %)	1,27 (0,99 – 1,64)	n.s.
TLND	268	114 (42,5 %)	154 (57,4 %)	1,35 (1,06 – 1,72)	<b>0,0146*</b>

KI = Konfidenzintervall, L/R-Ratio = Links/Rechts-Ratio. SLNB = *sentinel lymph node biopsy*, TLND = *therapeutic lymph node dissection*.

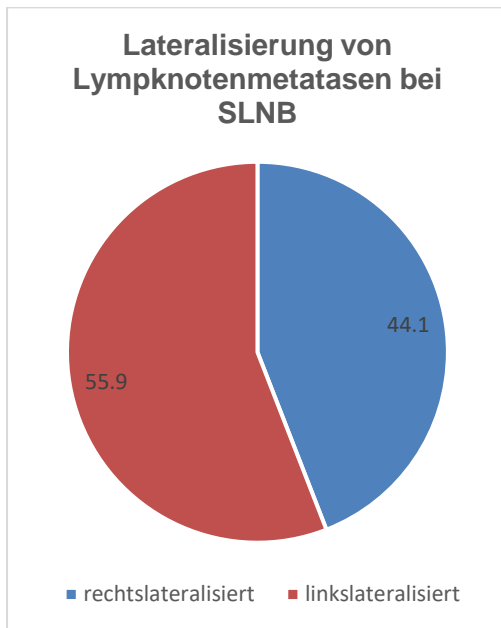


Abbildung 7: Prozentuale Lateralisierung der Lymphknotenmetastasen bei SLNB.

SNLB = *sentinel lymph node biopsy*.

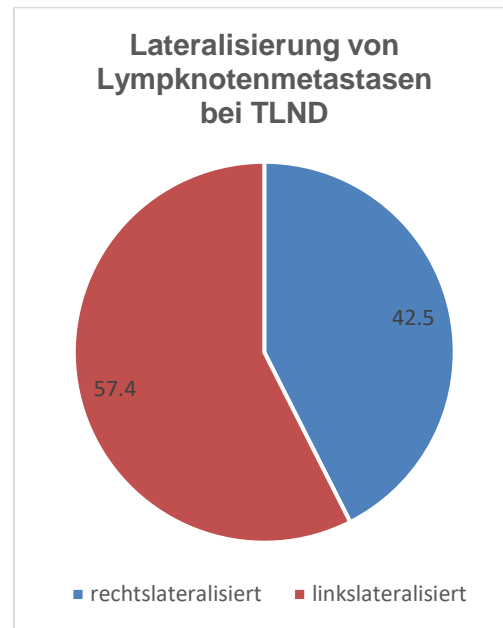


Abbildung 8: Prozentuale Lateralisierung der Lymphknotenmetastasen bei TLND.

TLND = *therapeutic lymph node dissection*.

Wie Tabelle 24 zu entnehmen, lag eine Linkslateralisierung von Melanommetastasen sowohl bei SLNB als auch bei TLND vor. Die Abbildungen 7 und 8 zeigen eine nahezu identische Lateralisierung von klinisch okkulten (SLNB) sowie evidenten Metastasen (TLND).

#### **3.4.7 Verteilung von Lymphknoten-Nävuszellnävi (LK-NZN) nach Lokalisation des Primärtumors**

Im Rahmen einer SNLB lassen sich auch Nävuszellnävi in den Lymphknoten nachweisen. Bei einem rechtsseitig lokalisierten Melanom lag in 14,4 % (57 von 348 Untersuchungen) ein Lymphknotenävus in mindestens einem der Sentinel-Lymphknoten vor. Bei linksseitig lokalisiertem Melanom trat in 14,6 % (76 von 520 Untersuchungen) ein nodaler NZN auf. Somit waren LK-NZN nicht zu einer Körperseite lateralisiert ( $p = 0,82$ ).

## 4 Diskussion

Eine asymmetrische Links-/Rechts-Verteilung von Tumoren ist in den letzten Jahren wiederholt beschrieben worden. So ließ sich für das Mammakarzinom eine Verteilung zugunsten der linken Körperseite darstellen (Melnik et al. 1979; Weiss et al. 1996). Für andere Tumorentitäten wurde entweder eine Rechtslateralisierung (Lunge, Hoden, Niere) oder keine eindeutige Lateralisierung (Nicht-Keimzell-Karzinom des Ovars) zu einer Körperhälfte beobachtet (Roychoudhuri et al. 2006). Auf dermatologischem Gebiet ließ sich für das maligne Melanom inklusive Lentigo-maligna-Melanom, für das Merkelzellkarzinom sowie für Basal- und Plattenepithelkarzinome ein Linksüberhang beobachten (u. a. Brewster et al. 2007; Butler und Fosko 2010; Gambichler et al. 2017). Bei diesen Tumoren spielt die UV-Strahlung der Sonne eine bedeutende Rolle.

Die wesentliche Neuheit der vorliegenden Arbeit ist, dass auch NZN signifikant häufiger auf der linken Körperseite auftreten. Der Linksüberhang scheint eine Gemeinsamkeit von gutartigen NZN und bösartigen Melanomen zu sein. Beide Pigmenttumoren haben die gleiche Vorläuferzelle, den Melanozyten. Von den Melanomen sind ca. 20 – 30 % nävusassoziiert, also möglicherweise nicht aus der gemeinsamen Vorläuferzelle, sondern aus Nävuszellen entstanden (Bevona et al. 2003; Longo et al. 2011; Duman et al. 2015).

Drei wesentliche Hypothesen könnten den Linksüberhang von beiden Tumorentitäten erklären: Erstens könnte unterstellt werden, dass der Linksüberhang von benignen und malignen Pigmentneubildungen auf ein unterschiedliches Besonnungsverhalten der Körperseiten zurückgeht. Beispielsweise könnte die Händigkeit hier eine Rolle spielen. Da die meisten Menschen Rechtshänder sind, dürften sie sich beim Schreiben, Lesen, Arbeiten etc. die linke Körperhälfte zum Licht drehen, um Schatten durch die rechte Arbeitshand zu

vermeiden. Auch die asymmetrische Sonnenexposition beim Autofahren durch die Fensterscheiben könnte von Bedeutung sein. Zweitens könnte auch eine seitenungleiche Verteilung von Neuralleistenzellen im Rahmen der Embryogenese zur ungleichen Verteilung von Melanozyten zwischen den Körperseiten führen. Drittens könnte der Linksüberhang bei den NZN sekundär einen Linksüberhang bei den Melanomen verursachen oder diesen zumindest verstärken. In unserer Studie wurde der bekannte Linksüberhang von Melanomen nachvollzogen. Die Linkslateralisierung wurde hier erstmals für ein Kollektiv deutscher Melanompatienten beschrieben. Die Ergebnisse von anderen internationalen Studien, die einen Linksüberhang von Melanomen nachweisen konnten, sind in Tabelle 25 dargestellt.

**Tabelle 25:** Literaturübersicht zur Lateralisierung von Melanomen (jeweils unter Ausschluss der nicht lateralisierten Melanome)

<b>Studie</b>	<b>% links (L) und rechts (R)</b>	<b>L/R-Ratio</b>	<b>Zahl der Melanome</b>	<b>Land/Länder</b>	<b>Art der Studie</b>
Eigene Studie	L: 54,72 % R: 45,29 %	1,23	1875*	Deutschland	unizentrisch
Brewster et al. 2007	L: 52,27 % R: 47,73 %	1,10	98.221	Australien, UK, Finnland, Niederlande, Schottland, USA	Registerstudie
Bulliard et al. 2008	L: 53,58 % R: 46,24 %	1,15	1661	Schweiz	multizentrisch
Butler & Fosko 2010	L: 58,46 % R: 41,54 %	1,41	65	USA	unizentrisch
Chevalier et al. 2014	L: 52,71 % R: 47,29 %	1,11	1070	Frankreich	unizentrisch
Dores et al. 2011	L: 52,09 % R: 47,91 %	1,09	110.067	USA	Registerstudie
Gorman et al. 2015	L: 59 % R: 41 %	1,41	99	UK	unizentrisch
Paulson et al. 2011	L: 52,3 % R: 47,7 %	1,10	82.587	USA	Registerstudie

R = rechts, L = links, USA = *United States of America*, UK = *United Kingdom*, \*ohne multiple Melanome.

Nach den Registerstudien von Dores et al., Brewster et al. und Paulson et al. ist die vorliegende Studie die viertgrößte ihrer Art. Die prozentuale Verteilung der Melanome bezüglich der anatomischen Körperregionen stimmt sehr gut mit einem anderen deutschen Kollektiv von Melanompatienten (Moehrle et al. 2004) überein.

In unserer Studie war der Linksüberhang für Melanome bei beiden Geschlechtern nachweisbar, bei Frauen jedoch stärker ausgeprägt (L/R-Ratio 1,25 für ♀ vs. 1,22 für ♂). Insgesamt ist die Datenlage hinsichtlich des Geschlechtes jedoch widersprüchlich: Einige Autoren beobachteten einen stärkeren Linksüberhang bei Männern (Brewster et al. 2007; Bulliard et al. 2008). Dagegen wurde für die Lentigo maligna (ein In-situ-Melanom) eine stärkere Linksdominanz bei Frauen (L/R-Ratios: 1,5 für ♀ vs. 1,38 für ♂) festgestellt (Gorman et al. 2015).

Eine Einteilung der in die Nävuszahlung einbezogenen Körperregionen in chronisch (CLE), intermittierend (ILE) und nicht lichtexponiert (NLE) je nach Quantität und Frequenz der UV-Licht-Exposition wurde für NZN und Melanomen vorgenommen. Ein Linksüberhang von Melanomen kam in der vorliegenden Arbeit in allen drei Regionen unterschiedlicher Sonnenexposition vor. Die Ausprägung der Linkslateralisierung war in der Region CLE (Handrücken, Gesicht, Hals) am geringsten, in der Region ILE (z.B. Stamm, Arme) am stärksten. Die Datenlage aus den vorhergehenden Studien ist uneinheitlich: (Brewster et al. 2007) beschrieben ebenfalls für obere und untere Extremität, also intermittierend lichtexponierte Regionen, eine Linkslateralisierung. Bei Bulliard et al. (2008) wiesen die Extremitäten einen starken Linksüberhang auf, während der Linksüberhang am Stamm, deutlich weniger ausgeprägt war. Dores et al. (2011) beschrieben sowohl in chronisch lichtexponierten (Ohren, Gesicht) als auch in intermittierend lichtexponierten Regionen

(obere Extremität) einen deutlichen Linksüberhang. Gorman et al. (2015) erfassten für die Lentigo maligna, die überwiegend an Kopf und Nacken, also in chronisch lichtexponierten Regionen, auftritt, eine deutliche Linkslateralisierung. Bei den Probanden der Göttinger Nävuszahlung lag zusätzlich auch in der Region „NLE“ ein starker Linksüberhang vor; dieser Zusammenhang ist bisher noch nicht beschrieben worden.

Korrespondierend zu der Linkslateralisierung der Melanome traten auch die Lymphknotenmetastasen der Melanome häufiger linksseitig auf. Dieses Phänomen ist in der Literatur ebenfalls noch nicht beschrieben worden. Die Links-Rechts-Ratio für Mikrometastasen nach SNLB betrug 1,27; für klinisch erkannte Makrometastasen bei TLND 1,35. Natürlich ist bei vermehrter Lokalisation des Primärtumores auf einer Körperseite auch ein vermehrtes Vorliegen von Lymphknotenmetastasen auf der gleichen Körperseite zu erwarten.

Bei einer SNLB lassen sich in einem gewissen Prozentsatz auch Nävuszellen nachweisen, die als LK-NZN bezeichnet werden (Carson et al. 1996). Für die LK-NZN, die im Rahmen der SNLB bei unseren Melanompatienten nachgewiesen wurden, ließ sich keine asymmetrische Rechts-/Links-Verteilung nachweisen. Unserer Kenntnis nach existieren keine Studien, die sich mit der Frage der Lateralisierung von LK-NZN befassen.

Es stellte sich die Frage, ob sich die Melanome beider Körperseiten hinsichtlich der Prognosefaktoren (Tumordicke, Ulzerationen) unterscheiden. Bulliard et al. (2008) beobachteten, dass bei zunehmender Tumordicke nach Breslow die L/R-Ratios ebenfalls ansteigen. Ungünstigere Primärtumormerkmale wie Ulzeration oder größere Tumordicke könnten möglicherweise durch eine fortgesetzt unterschiedliche Einwirkung von UV-Strahlen begünstigt werden. Für die Tumordicke konnte in unserer Studie kein Unterschied zwischen rechts- bzw. linkslokalisierten Primärmelanomen nachgewiesen werden (Median

rechts: 1,50 mm; Median links: 1,44 mm;  $p = 0,488$ ). Auch für die prozentuale Rate der Ulzerationen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Körperseiten (rechts: 23,7 %; links: 23,4 %;  $p = 0,899$ ). Man könnte spekulieren, dass die Ausprägung der Lichtexposition ebenfalls einen Einfluss auf die Prognosefaktoren haben könnte. So könnten Melanome in Bereichen, die dem Patienten bzw. seiner Umwelt optisch zugänglich sind, eher detektiert werden. Für diese Areale, die im Wesentlichen unserer Region „CLE“ entsprechen, unterschieden sich in unserer Studie die Tumordicke und die Ulzerationsrate nicht von der Region „ILE“. Lediglich für die Region „NLE“ zeigte sich eine numerisch höhere Tumordicke und damit der Hinweis auf eine ungünstigere Prognose der Melanome oder eine schlechtere Einsehbarkeit in diesen Arealen.

Die vorliegende Studie ist die erste, die einen Linksüberhang für NZN nachweisen konnte. Lediglich in einer Studie von Nicholls (1973) lassen sich Hinweise auf eine asymmetrische Verteilung zugunsten des linken Armes bei Männern entnehmen. Wir untersuchten definierte Körperareale in unterschiedlichen Besonnungszonen (CLE/ILE/NLE) hinsichtlich der Zahl der NZN. Alle uns bekannten Arbeiten zur Lateralisierung von Hauttumoren nahmen eine Einteilung nach anatomischen Körperarealen vor. Für die Beschreibung der globalen Verteilung gaben wir die *Nävuszahl* an. Zusätzlich wurde in den Besonnungsregionen die *Nävusdichte* bezogen auf Prozent der KOF als Vergleichsmaß verwendet. In unserer Nävusstichprobe kamen 80,9 % der NZN in der Region „ILE“ vor. Nävuszahl und Nävusdichte waren in den intermittierend lichtexponierten Regionen am größten (mediane Nävusdichte in den Regionen unterschiedlicher UV-Licht-Exposition: CLE: 0,8; ILE: 1,58; NLE: 0,67;  $p < 0,001^{***}$ ).



Die Ergebnisse zur Abhängigkeit von NZN vom Sonnenlicht werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Eine systematische Literatursuche erbrachte 20 Studien, die einen Einfluss der Sonnenexposition auf die Nävuszahl- und -dichte zeigten (Augustsson 1991; Stierner et al. 1992; Richard et al. 1993; Harrison et al. 1994; Luther et al. 1996; Crijs et al. 1997; Harrison et al. 1999; Carli et al. 2002; Bauer et al. 2005; English et al. 2006; Dodd et al. 2007; Harrison et al. 2008; Aalborg et al. 2009; Silva et al. 2009; Yarak et al. 2010; Buendía-Eisman et al. 2012; Karlsson et al. 2015; Satagopan et al. 2015; Moreno et al. 2016; Asdigian et al. 2018). Am besten belegt ist die Zunahme der Nävuszahlen für die intermittierende Sonnenexposition (Augustsson 1991; Augustsson et al. 1992; Richard et al. 1993; Aalborg et al. 2009; Silva et al. 2009; Buendía-Eisman et al. 2012; Karlsson et al. 2015). Die Studienlage deckt sich mit unseren Beobachtungen, dass mediane Nävuszahl und Nävusdichte in der Region „ILE“ am höchsten sind. Der Großteil der hier zitierten 20 Studien wurde an Kindern und Jugendlichen durchgeführt, während unser Nävuskollektiv aus Erwachsenen (mittleres Alter: 57,2 Jahre) bestand. Die vorliegende Studie untermauert somit die Bedeutung der intermittierenden Sonneneinstrahlung für die Nävogese auch retrospektiv, also vom Erwachsenenalter aus gesehen.

Eine Rolle für die Nävogese wird für verschiedene Anteile des UV-Spektrums diskutiert. Der Beitrag von UV-B-Strahlung zur Nävogese ist am Beispiel des dysplastischen Nävussyndroms gezeigt worden (Stierner 1991). Auch für meist junge Solariennutzer, also UV-A-Konsumenten, wurde eine erhöhte Prävalenz von gewöhnlichen und atypischen NZN nachgewiesen (Suppa et al. 2019). NZN erfahren Veränderungen in Größe und Struktur unter UV-A-Licht basierter Photochemotherapie (Dervis et al. 2004). Es wurde die These

aufgestellt, dass UV-Licht zur *BRAF*<sup>V600E</sup>-Mutation beiträgt und somit die neoplastische Entwicklung von Melanozyten fördert (Shain und Bastian 2016).

In unserer Stichprobe der Nävuszahlung an Erwachsenen (mittleres Alter: 57,2 Jahre) ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der wöchentlichen Sonnenexposition und der Nävuszahl darstellen. Die Mehrzahl der Studien untersuchte junge Probanden. Aufenthalt bzw. Aktivität im Freien führte in Kindheit und Adoleszenz zu einer erhöhten Nävuszahl (Darlington et al. 2002; Wiecker et al. 2003; Harrison et al. 2005; Whiteman et al. 2005; Mahé et al. 2011; Kontautiene et al. 2015). Bei einem englischen Kollektiv von Frauen zwischen 18 – 46 Jahren führte intermittierende Sonnenexposition im Rahmen von Urlauben in Übersee zu erhöhten Nävuszahlen (Silva et al. 2009). Augustsson et al. (1992) fanden sogar heraus, dass bei Personen, die im Freien arbeiteten (chronische Lichtexposition), geringere Nävuszahlen vorlagen als bei solchen, die überwiegend in geschlossenen Räumen arbeiteten und somit eher intermittierender Lichtexposition ausgesetzt waren. Wissenschaftlicher Konsens ist, dass eine hohe intermittierende Sonnenexposition mit einer höheren Nävuszahl einhergeht (Hauschild et al. 2011).

Bei unseren Probanden der Nävuszahlung konnte kein Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor „kindliche Sonnenbrände“ und der Nävuszahl dargestellt werden. Der überwiegende Teil der Studien spricht jedoch für eine positive Korrelation der Nävuszahl mit kindlichen Sonnenbränden (Gallagher et al. 1990; Harrison et al. 1994; Dwyer et al. 1995; Dennis et al. 1996; Crijns et al. 1997; Carli et al. 2002; Dulon et al. 2002; Bauer et al. 2005; Harrison et al. 2005; Valiukeviciene et al. 2005; Dodd et al. 2007; Csoma et al. 2008; Harrison et al. 2008; Satagopan et al. 2015).

Auch der Hauttyp scheint für die Nävusentstehung eine Rolle zu spielen. Für die Hauttypen Fitzpatrick 1 und 2 wurden höhere Nävuszahlen beschrieben (Green et al. 1986; Richard et al. 1993; English und Armstrong 1994). Andere Autoren bezweifeln diesen Zusammenhang (MacKie et al. 1985; Armstrong et al. 1986). Unsere Probanden mit dem Hauttyp 1 hatten sogar eine signifikant geringere Nävuszahl als die mit den Hauttypen 2 und 3. Nävuszahl und Nävusdichte nahmen mit steigendem Hauttyp zu. Dieser Zusammenhang war in der Region „ILE“ am stärksten ausgeprägt, in der Region „CLE“ geringer. Für die Region „NLE“ ließ sich keine Abhängigkeit der Nävusdichte vom Hauttyp nachweisen. Die Verteilung der Hauttypen in unserem Kollektiv stimmt gut mit der von Tacke et al. (2008) in einem anderen deutschen Kollektiv von 745 gesunden Probanden zwischen 18 – 65 Jahren beschriebenen überein.

Wir beobachteten, dass die mediane Nävuszahl pro Prozent der KOF mit steigendem Alter der Probanden abnahm. Dieser Rückgang manifestierte sich in der Nävusstichprobe in allen drei vordefinierten Regionen unterschiedlicher Sonneneinwirkung. Diese Altersabhängigkeit wurde u. a. von Green et al. (1986) beschrieben. Die Nävogenese findet überwiegend in den ersten zwei Lebensjahrzehnten statt (Pope et al. 1992; Bauer et al. 2005; Milne et al. 2008; Bulicke 2010). Das gilt insbesondere für NZN mit einer *BRAF*-Mutation, für die ein ätiologischer Zusammenhang mit Melanomen in nicht chronisch lichtexponierten Arealen vermutet wird (Zalaudek et al. 2011; Shain und Bastian 2016). Im mittleren Lebensalter (ca. 20 – 40 Jahre) wird die höchste Zahl an NZN erreicht, später führt die eintretende Seneszenz zu einer Abnahme der sichtbaren NZN (Marghoob 2012, S.1f.; Cooke et al. 1985). Würde das UV-Licht eine fortgesetzte Rolle spielen, müsste die Zahl der NZN im Alter eigentlich ansteigen. Bei Patienten im fortgeschrittenen Erwachsenenalter und mit Zeichen der

chronischen Lichtschädigung der Haut wurden sogar weniger NZN nachgewiesen (Harth et al. 1992). Sehr wahrscheinlich ist der Einfluss des UV-Lichtes auf die Nävogenese im jüngeren Alter (bis ca. zum 20. Lebensjahr) als kritischer einzustufen. Neugeborene, die einer Blaulichttherapie (zwischen 425 nm und 475 nm innerhalb des sichtbaren Lichtspektrums) ausgesetzt waren, entwickelten bis zum Alter von 8 – 9 Jahren signifikant mehr NZN (Matichard et al. 2006). Bei Kindern, die regelmäßig Sport im Freien betrieben, wurden nach zwei Jahren höhere Nävuszahlen nachgewiesen (Mahé et al. 2011).

Die 107 Probanden der Nävuszahlung mit positiver Melanomanamnese wiesen eine deutlich höhere Nävuszahl auf als Probanden ohne Melanom (mediane Nävuszahl mit Melanom: 56,2; ohne Melanom: 30). Diese Erkenntnis entspricht den Daten des deutschen Zentralregisters für das maligne Melanom, wo Melanompatienten mehr als doppelt so viele NZN aufwiesen wie eine gesunde Vergleichspopulation (Garbe et al. 1994). Interessanterweise hatten die Melanompatienten, die auch in der Nävuskohorte erfasst wurden, nicht nur eine höhere Nävuszahl als Patienten ohne Melanom, sondern leider auch einen höheren UV-Konsum.

Eine asymmetrische UV-Exposition beim Autofahren wurde als eine mögliche Ursache der beobachteten Lateralität von Hauttumoren diskutiert. Eine Studie an Mittelklassewagen eines deutschen Herstellers zeigte, dass die für die Melanomentstehung mitverantwortliche Strahlung im UV-B-Bereich zuverlässig von den Fensterscheiben geblockt wird. Von der UV-A-Strahlung gelangen dagegen bis zu 22 % durch die Seitenfenster in den Fahrzeuginnenraum (Moehrle et al. 2003). Foley et al. beschrieben in einem australischen Kollektiv ein gehäuftes Auftreten sowohl von solaren Keratosen (Zeichen des chronischen Lichtschadens) als auch von der Lentigo maligna (Folge des chronischen Lichtschadens) auf der rechten Seite von Kopf, Hals und oberer Extremität von Autofahrern (Foley et al. 1986;

Foley et al. 1993). Die rechte Körperseite stellt die in Australien (Linksverkehr) dem Fenster zugewandte Seite dar. Entsprechend hatten Frauen, die überwiegend Beifahrerinnen waren, mehr *Lentiginosae malignae* auf der linken Seite (Foley et al. 1993). In einer Studie bei einem britischen Kollektiv konnte dagegen demonstriert werden, dass die *Lentigo maligna* sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf die linke Seite lateralisiert war und damit eben nicht auf die Fensterseite im Linksverkehr (Gorman et al. 2015). Insgesamt ist der Linksüberhang sowohl in Ländern mit Rechts- als auch mit Linksverkehr nachgewiesen. Außerdem fand sich der stärkste Linksüberhang von Melanomen in Schottland, wo Linksverkehr herrscht (Brewster et al. 2007). Paulson et al. (2011) argumentieren, dass sich durch das Autofahren zwar eine Lateralisierung in sonnenexponierten Arealen wie Kopf/Hals und Oberarmen erklären ließe, allerdings nicht in anderen Regionen. Der Großteil der UV-Exposition beim Fahren entfällt auf Ober- und Unterarme sowie die dem Fenster zugewandte Kopfhälfte. Der Linksüberhang bei Melanomen trat in unserer Studie jedoch in jeder der drei Regionen mit unterschiedlicher Sonnenexposition auf. Auch der vergleichsweise geringe Anteil der Lebenszeit, der üblicherweise mit Autofahren verbracht wird, spricht, mit Ausnahme von Berufskraftfahrern und Pendlern, gegen einen signifikanten Beitrag des Autofahrens zum beobachteten Linksüberhang von Melanomen.

Auch die Händigkeit des Patienten könnte durch unterschiedliches Expositionsverhalten einen Einfluss auf die Lateralisierung von NZN haben. Brewster et al. (2007) zogen in Erwägung, dass die Händigkeit des Patienten zu einem seitenungleichen Auftragen von Sonnenschutzmitteln führen könnte. Wir stellten hier die Hypothese auf, dass sich Rechtshänder bei Tätigkeiten so ausrichten, dass das Licht von der linken Seite einfällt. Dies dürfte unbewusst geschehen, um Schatten im Blickfeld durch die dominante Hand zu

vermeiden. Dieser Einfluss käme vom Kleinkindalter an zum Tragen. Die resultierende, stärkere UV-Bestrahlung der linken Körperhälfte schon im frühen Lebensalter könnte zu einer höheren Mutationslast in den Pigmentzellen der linken Körperhälfte führen. Der von uns beobachtete Linksüberhang ist möglicherweise auf die geringe Zahl von Linkshändern (N = 35; 5 %) zurückzuführen. Dagegen spricht, dass in unserer Arbeit sowohl Rechts- als auch Linkshänder einen Linksüberhang aufwiesen. Beim Melanom wurde ein Linksüberhang auf beiden Hemisphären des Globus beobachtet (Brewster et al. 2007).

Ein Linksüberhang sowohl für NZN als auch für Melanome könnte bedeuten, dass eine asymmetrische Verteilung von Melanozyten zwischen den Körperseiten embryologisch determiniert vorliegen könnte. Der *Nodal*-Signalweg reguliert während der Embryogenese die Rechts-/Links-Asymmetrie der Organe und des Gehirns (Long et al. 2003). *Nodal* ist ein Signalmolekül aus der TGF $\beta$ -Superfamilie. Am Signalweg beteiligt sind der Antagonist *Lefty* und das von *Nodal*-regulierte Signalmolekül *Pitx2*, die ebenfalls asymmetrisch exprimiert werden (Shen 2007; Shiratori und Hamada 2014). Neben der Lokalisation des Sprachzentrums und anderer Hirnfunktionen ist die Händigkeit ein Ausdruck der resultierenden Asymmetrie.

Melanozyten entstehen überwiegend aus den NZ, die den dorsolateralen Entwicklungsweg einschlagen (Cichorek et al. 2013). Ein Teil der Melanozyten könnte sich auch aus Schwann-Vorläuferzellen rekrutieren, die den ventralen Migrationsweg nehmen und sich noch später in Melanozyten umwandeln können (Kos et al. 2001). Auf dem ventralen Migrationsweg könnte eine *FOXD3*-vermittelte *Nodal*-Aktivierung eine asymmetrische Melanozytenverteilung begünstigen (Steiner et al. 2006; Chang und Kessler 2010). *Nodal* ist in den Geweben des adulten Organismus deaktiviert. Eine erhöhte Aggressivität von

Melanomen mit Reaktivierung des *Nodal*-Signalweges wurde beobachtet (Bodenstine et al. 2016). *Nodal* wird in nicht metastasierten Melanomen deutlich schwächer als in metastasierten Tumoren exprimiert (Topczewska et al. 2006). Eine Aktivierung von *Nodal* wurde auch in NZN beschrieben (Strizzi et al. 2016). Beim Merkelzellkarzinom, für das ebenfalls ein Linksüberhang nachgewiesen wurde, bestehen jedoch keine Unterschiede in der Expression von *Nodal* und *Lefty* zwischen rechts- bzw. linkslateralisierten Tumoren (Gambichler et al. 2017; Gambichler et al. 2020).

Auswertungen des US-amerikanischen *The Cancer Genome Atlas* haben ferner gezeigt, dass für links- oder rechtslateralisierte Melanome keine signifikanten Unterschiede weder auf Genebene, in der epigenetischen Modifikation noch bei der Proteinexpression bestehen (Fan 2018). Die asymmetrische Entwicklung des Körpers scheint somit zumindest keinen Einfluss auf die Lateralisierung von Melanomen zu haben. Insgesamt lassen sich aus der Literatur sehr wenige Anhaltspunkte für eine genetisch gesteuerte Lateralisierung von Pigmentzellen finden.

Theoretisch könnte auch das Lymphgefäßsystem zur ungleichen Verteilung von Pigmenttumoren auf den beiden Körperhälften beitragen. Der Aufbau des Lymphsystems weist eine fundamentale Asymmetrie auf. Der rechte obere Körperquadrant hat seinen eigenen Abfluss über den DLD, während der restliche Körper über den wesentlich größeren DT drainiert wird (Drenckhahn 2008b, S. 174). Das Lymphsystem ist zudem eines der wenigen großen Organsysteme, das die Medianlinie des Körpers nicht respektiert (Drenckhahn 2008b, S. 174). Die embryologischen Mechanismen, die zur Ausbildung der Asymmetrie im Lymphgefäßsystem führen, sind nur rudimentär erschlossen. Das seitenungleiche Lymphgefäßsystem könnte theoretisch zur Lateralisierung von

Pigmenttumoren beitragen. Im höheren Alter könnte eine stärker ausgeprägte lymphatische Insuffizienz im Einzugsgebiet des wesentlich größeren DT subklinisch vorliegen. Resultierende entzündliche Veränderungen im Fettgewebe durch die Lymphstasis könnten die Karzinogenese auf der linken Körperhälfte (z.B. beim Mammakarzinom) begünstigen (Witte und Witte 1995). Allerdings sind nichtvaskuläre und nichtlymphatische Tumoren, die in einem chronischen Lymphödem auftreten, eine Rarität (Bartal und Pinsky 1985; Furukawa et al. 2002). Überzeugende Anhaltspunkte dafür, dass die Asymmetrie des Lymphsystems am Linksüberhang von Pigmenttumoren beteiligt ist, lassen sich zusammenfassend nicht ausmachen.

Hier soll eine vierte Hypothese zur Erklärung des Linksüberhangs von Melanomen vorgestellt werden: Wenn bei NZN ein Linksüberhang besteht, müsste dieser sekundär einen Linksüberhang bei den Melanomen auslösen oder verstärken. Mit zunehmender Anzahl von NZN steigt das Melanomrisiko (Holly et al. 1987). Zwischen 20 – 30 % aller Melanome gehen aus einem bestehenden Nävus hervor (Harley und Walsh 1996; Bevona et al. 2003; Longo et al. 2011; Duman et al. 2015). Außerdem ist bekannt, dass Melanome häufiger in Arealen mit erhöhter Nävusdichte auftreten (Martin-Gorgojo et al. 2017). Eine höhere Nävuszahl geht jedoch nicht mit ungünstigeren Prognosefaktoren des Melanoms einher (Taylor et al. 2016).

Unsere Studie hat eine gewisse Anzahl von Limitationen. Während die Daten der Nävusstichprobe als Querschnittsstudie erfasst wurden, stützten sich die Untersuchungen zum Verteilungsmuster von Melanomen auf retrospektive Daten. Die Probanden der Nävuszahlung wurden zufällig aus Patienten der Göttinger Hautklinik rekrutiert, wodurch die Nävuszahl pro Patient höher sein könnte als in der gesunden Bevölkerung. Der Anteil



von Linkshändern in der Bevölkerung beträgt in der Literatur zwischen 7 – 13 % (Peters 1986; Raymond et al. 1996). Mit 5 % war diese Gruppe in unserer Studie unterrepräsentiert. Bei den Melanopatienten lagen uns keine Informationen über die Händigkeit vor, sodass diesbezüglich eine weitere Analyse nicht möglich war. Zu beachten ist, dass die Erfassung der Sonnenbrände in der Kindheit bei Personen im Erwachsenenalter durch möglicherweise bestehende Erinnerungslücken (*recall bias*) beeinträchtigt wird. Im Rahmen der Nävusstudie wurden nur ca. 27 % der KOF erfasst, während sämtliche Melanome einer Lichtexpositionsregion zugeordnet wurden. Die nachträgliche Gleichsetzung der von den Zählregionen bedeckten Fläche und die Angabe in Prozent der KOF birgt die Gefahr einer Verzerrung. Die angewendete Neunerregel gilt nur für normalgewichtige Probanden (Livingston und Lee 2000). Die Händigkeit und Daten zur Sonnenexposition wurden in der Datenbank der Göttinger Melanopatienten nicht erfasst, daher konnten sie nicht in die Auswertung einbezogen werden. Eingeschränkt wird die Vergleichbarkeit möglicherweise weiterhin durch die Definition der Lateralisierung: Bei den Melanomen war hierunter die Lokalisation des Primärtumors auf einer Körperseite zu verstehen. Bei den NZN wurde für jeden Probanden und jede Sonnenexpositionsregion global von Lateralisierung gesprochen, wenn die NZN zwischen den Körperseiten ungleich verteilt waren. Die numerische Stärke des Linksüberhangs wurde in die Analysen nicht einbezogen. Die Gesamtaussage wird jedoch nicht verändert.

## 5 Zusammenfassung

In den letzten Jahrzehnten wurde ein Verteilungsüberhang zugunsten der linken Körperhälfte bei Melanomen und anderen Tumoren der Haut nachgewiesen. Verschiedene Hypothesen wurden vorgeschlagen, um diese Asymmetrie zu erklären. Dazu gehören (1) eine asymmetrische Verteilung der Melanozyten im Rahmen der Embryogenese, (2) eine Asymmetrie des Gefäß- und Lymphsystems und (3) eine asymmetrische Sonnenexposition der beiden Körperhälften. Über eine asymmetrische Verteilung von NZ im Rahmen der Embryonalentwicklung oder einen Einfluss des asymmetrisch aufgebauten Lymphgefäßsystems kann anhand von Literaturdaten bisher nur spekuliert werden.

Wir konnten in dieser Arbeit erstmalig für NZN eine Lateralisation zur linken Körperseite dokumentieren. Bei den NZN lag bei 61,6 % der Probanden ein Linksüberhang vor ( $p < 0,001^{***}$ ). Dies entspricht einer Link-/Rechts-Ratio von 1,6. Die Lateralisierung zur linken Körperhälfte war am stärksten auf intermittierend lichtexponierter Haut ausgeprägt. In unserer Studie waren mehr als 90 % der Probanden Rechtshänder. Somit könnte der Linksüberhang der Nävi durch eine asymmetrische UV-Exposition durch von links einfallendes UV-Licht verursacht werden. Möglicherweise wird die nicht dominante Körperhälfte unbewusst zur Sonne ausgerichtet, um Schattenbildung im Blickfeld durch die dominante rechte Hand zu vermeiden. Die Vermutung einer kausalen Rolle des Sonnenlichtes für die Asymmetrie von Pigmentmalen wird auch durch unsere Beobachtung erhärtet, dass Nävi in Sentinel-Lymphknoten zu beiden Körperseiten gleichverteilt waren. Nodale Nävi sind naturgemäß niemals dem Sonnenlicht ausgesetzt.

Die Nävusentstehung scheint ein komplexer Prozess zu sein, bei dem verschiedene kausale Faktoren zu berücksichtigen sind. Grundsätzlich hatten Probanden mit dunklerem Hauttyp

eine signifikant höhere Anzahl von Nävi. Eine höhere Melanozytenzahl in der pigmentierten Haut oder ein risikobereiteres Besonnungsverhalten könnten hier ursächlich sein. Die wöchentliche Sonnenexpositionszeit im Erwachsenenalter hatte in unserer Studie keinen Einfluss auf die Nävuszahl. Möglicherweise spielt UV-Licht für die Nävogenese vor allem in der Kindheit und Jugend eine Rolle. Dementsprechend war Ausprägung der Lateralisierung von Nävi in unserer Studie im jungen Lebensalter (18 – 40 Jahre) am höchsten.

Der bekannte Zusammenhang, dass Patienten mit Melanom mehr Nävi aufweisen als Patienten ohne Melanom, wurde durch unsere Stichprobe bestätigt. Anhand einer großen Stichprobe konnten wir den in mehreren internationalen Studien dokumentierten Linksüberhang von Melanomen erstmals für ein deutsches Kollektiv bestätigen. Die Links/Rechts-Ratio betrug 1,23. Für regionäre Lymphknotenmetastasen von Melanomen fanden wir ebenfalls einen Linksüberhang, der in der Literatur noch nicht beschrieben war.

Unsere Arbeit unterstützt die Hypothese, dass eine Linkslateralisierung von Pigmentzellnävi durch eine unbewusste verstärkte Besonnung der nicht dominanten linken Körperhälfte (wahrscheinlich überwiegend während der Entstehung von NZN in Kindheit und Adoleszenz) zustande kommt. Die Tumordicke nach Breslow des Primärmelanoms unterschied sich nicht signifikant im Vergleich zwischen rechts- und linkslateralisierten Melanomen. Auf der linken Körperhälfte lokalisierte Melanome waren etwas häufiger ulzeriert. Wir konnten eine fast kongruente Zuordnung von NZN und Melanomen zu den Regionen mit unterschiedlicher Besonnung beobachten. Der Linksüberschuss von Melanomen (und von Lymphknotenmetastasen) könnte deshalb zumindest teilweise als sekundäres Phänomen angesehen werden.

## 6 Anhang

### 6.1 Fragebogen der Nävuszahlung

UNIVERSITÄTSMEDIZIN  
GÖTTINGEN : UMG

Klinik für Dermatologie, Allergologie und  
Venerologie

Direktor: Prof. Dr. M.P. Schön

#### Aufklärungsbogen für die Studienteilnehmer<sup>2</sup>

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im Rahmen einer klinischen Studie möchten wir Ihnen im Folgenden einige Fragen stellen. Ziel der Studie ist es zu untersuchen, inwieweit Unterschiede in der Verteilung von Pigmentmerkmalen („Leberflecken“) zwischen der rechten und der linken Körperhälfte bestehen. Bekannt ist bereits, dass bei Rechtshändern schwarzer Hautkrebs (malignes Melanom) auf der linken Körperhälfte häufiger auftritt als an der rechten.

Dazu möchten wir Ihnen einige Fragen zu bekannten und vermutlichen Risikofaktoren für die Entstehung von Pigmentflecken stellen. Inhalte dieser Fragen sind beispielsweise, über welchen Zeitraum Sie während Arbeit und Freizeit der Sonne (ultraviolette Strahlung) ausgesetzt sind. Zudem würden wir ein paar allgemeine Angaben zu Ihrem Hauttyp und zu bisherigen (Haut-) Krebserkrankungen von Ihnen erfragen.

Zusätzlich beinhaltet die Studie eine körperliche Untersuchung, bei der geschaut wird, welche und wie viele Pigmentmerkmale an definierten Körperregionen (Handrücken, Ober- und Unterarme, Gesicht/Hals, Rücken, Gesäß) vorliegen und wie sich die Anzahl im Seitenvergleich unterscheidet.

Wir möchten Sie herzlich bitten, den vorliegenden Fragebogen in der Wartezeit vollständig auszufüllen. Der hierfür benötigte Zeitaufwand beträgt etwa 5 – 10 Minuten.

**Die Teilnahme an der Studie ist selbstverständlich freiwillig. Wenn sie Auskünfte verweigern sollten, entstehen Ihnen keinerlei Nachteile.**

---

<sup>2</sup> Die in Rot hinterlegten Änderungen erfolgten gemäß den Beanstandungen der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen.

Ein Hautkrebsscreening im Rahmen der empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen wird durch die Teilnahme an dieser Studie nicht ersetzt. Die Untersuchung wird durch den medizinischen Doktoranden durchgeführt. Falls sich bei der Untersuchung Auffälligkeiten zeigen sollten (veränderte Leberflecken, Verdacht auf Hautkrebs), werden Sie natürlich darüber informiert. Zudem wird der Befund einem (Fach-)Arzt der Hautklinik mitgeteilt, sodass gegebenenfalls eine weitere Abklärung erfolgen kann.

Sie haben das Recht auf Nichtwissen: Wenn Sie über abklärungsbedürftige bzw. potenziell bösartige Befunde nicht informiert werden möchten, bitten wir Sie, uns vor dem Beginn der körperlichen Untersuchung darüber zu informieren.

Eine finanzielle Vergütung Ihrer Teilnahme ist nicht vorgesehen. Der Vorteil für Sie besteht in einer zusätzlichen gründlichen Untersuchung der oben genannten Körperregionen.

Datenschutz:

Ihre Daten werden von uns vertraulich behandelt und nicht an dritte Personen weitergegeben. Zunächst werden die Daten noch zusammen mit ihren persönlichen Angaben gesammelt (Name, Adresse, Geburtsdatum).

Für die Auswertung und Veröffentlichung werden Ihre Daten aber unter einem Pseudonym gespeichert, d.h. eine zufällig zugeteilte Kennziffer wird verwendet, um ihre persönlichen Angaben zu verschlüsseln. Eine Zuordnungsliste Pseudonym-Patient wird auf einem gesicherten Server in der Universitätsmedizin Göttingen verwahrt. Rückschlüsse auf Ihre Identität sind dann nur noch unter erheblichem Aufwand möglich.

Ihrer Einwilligung können Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen widersprechen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. L. Kretschmer  
(Ltd. Oberarzt)

Christoph Bauer  
(medizinischer Doktorand)

## Fragebogen

**Ein paar allgemeine Daten zu Ihnen und zu Ihrem Hauttyp...**

1. Ihr Geschlecht  weiblich  
 männlich

2. Ihr derzeitiges Alter in Jahren:

Ich bin \_\_\_\_\_ Jahre alt.

[Frage 3 nach dem Schulabschluss ersatzlos gestrichen]

4. Ihre natürliche Haarfarbe (gegebenenfalls vor Ergrauen der Haare):

- schwarz
- hellbraun
- dunkel- und mittelbraun
- rot
- blond
- grau/weiß

5. Ihre natürliche Augenfarbe:

- braun
- grün
- blau
- grau

6. Welche Hand benutzen Sie im Alltag bevorzugt (z. B. zum Schreiben)?

- Ich bin Rechtshänder.
- Ich bin Linkshänder.
- Ich bin beidhändig.

7. Leiden oder litten Sie unter einer Krebserkrankung (bösartige Erkrankung)?

- weißer Hautkrebs (Basalzellkarzinom, Plattenepithelzellkarzinom= Spindelzellkarzinom)

Welche Körperseite (von Ihnen aus gesehen)?  rechts  links

- schwarzer Hautkrebs (malignes Melanom)

Welche Körperseite (von Ihnen aus gesehen)?  rechts  links

- andere Krebserkrankung

Wenn ja, welche?

---

---

---

---

8. Haben Sie in Ihrer Kindheit Sonnenbrände erlitten?

- Ja, ich hatte häufig Sonnenbrände.
- Ja, ich hatte selten Sonnenbrände.
- Ich hatte keinen Sonnenbrand.
- Weiß ich nicht

9. Wie reagiert Ihre Haut, wenn Sie ungeschützt ein Sonnenbad nehmen?

- Ich bekomme *stets* einen Sonnenbrand.
- Ich bekomme *häufig* einen Sonnenbrand.
- Ich bekomme *gelegentlich* einen Sonnenbrand.
- Ich bekomme *selten/nie* einen Sonnenbrand.

**Im Folgenden möchten wir von Ihnen wissen, inwieweit Sie in Ihrem Beruf und in Ihrer Freizeit der Sonne (ultravioletter Strahlung) ausgesetzt sind.**

10. Welchen Beruf üben Sie zurzeit aus/haben Sie früher ausgeübt?

Beruf(e): \_\_\_\_\_

11. Müssen/mussten Sie beruflich unter Sonneneinstrahlung im Freien arbeiten?

- Ja, ich arbeite fast immer in der Sonne.
- Ja, ich arbeite öfters in der Sonne.
- Ja, ich arbeite manchmal in der Sonne.
- Nein, ich muss nur selten/gar nicht in der Sonne arbeiten.

12. Wieviele Stunden verbringen Sie wöchentlich während des Sommerhalbjahres insgesamt im Freien (beruflich und in der Freizeit)?

- bis 2 Stunden
- 2 – 5 Stunden
- 6 – 10 Stunden
- 11 – 20 Stunden
- über 20 Stunden

13. Gehen Sie in Ihrer Freizeit ins Solarium?

- ja
- nein

Zusätzliche Angaben: \_\_\_\_\_



### Einverständniserklärung

Hiermit erkläre ich mich damit

- einverstanden,
- nicht einverstanden,

dass im Rahmen dieses Forschungsprojektes erhobene Daten und Untersuchungsergebnisse in **pseudonymisierter** Form zu Forschungszwecken gespeichert und verwendet werden dürfen. **Es gelten hierbei die Datenschutzrichtlinien, die Ihnen im Rahmen des "Aufklärungsbogen für die Studienteilnehmer" ausgehändigt wurden.**

Ich habe die Informationen zu Zielen und Ablauf der Studie sorgfältig gelesen und in ihrem Inhalt verstanden.

Eine Kopie der Aufklärung über die Inhalte und Merkmale dieser Studie habe ich für meine Unterlagen erhalten.

Dieser Einwilligung kann ich nachträglich noch widersprechen.

Göttingen, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift des Studienteilnehmers)

## 6.2 Bogen Klinische Untersuchung (Nävuszählung)

### Körperliche Untersuchung

**Name des Patienten:** \_\_\_\_\_

**Datum:** \_\_\_\_\_

1) Auszählung der Nävi (Strichliste)

	Rechte Körperseite (vom Patienten aus)	Linke Körperseite (vom Pat. aus)
<b>Region 1:</b> Handrücken Gesicht/Hals		
<b>Region 2:</b> Arme (zirkulär) Rücken		
<b>Region 3:</b> Gesäß		

2) Vorhandensein von Lentiginen als Zeichen des chronischen Lichtschadens

ja       nein

**3) Klinischer Eindruck der Zahl der Nävi**

- wenige (<50)       viele (>50)

**4) Hauttyp des Patienten (nach Fitzpatrick)      1   2   3   4                      5   6**

## 7 Literaturverzeichnis

- Aalborg J, Morelli JG, Mokrohisky ST, Asdigian NL, Byers TE, Dellavalle RP, Box NF, Crane LA (2009): Tanning and increased nevus development in very-light-skinned children without red hair. *Arch Dermatol* 145, 989–996
- Adameyko I, Lallemand F, Aquino JB, Pereira JA, Topilko P, Müller T, Fritz N, Beljajeva A, Mochii M, Liste I et al. (2009): Schwann cell precursors from nerve innervation are a cellular origin of melanocytes in skin. *Cell* 139, 366–379
- Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP (2007): Proposal of a new classification system for melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 157, 217–227
- Armstrong BK, de Klerk NH, Holman CD (1986): Etiology of common acquired melanocytic nevi: constitutional variables, sun exposure, and diet. *J Natl Cancer Inst* 77, 329–335
- Asdigian NL, Barón AE, Morelli JG, Mokrohisky ST, Aalborg J, Dellavalle RP, Daley MF, Berwick M, Muller KE, Box NF, Crane LA (2018): Trajectories of nevus development from Age 3 to 16 years in the Colorado Kids Sun Care Program cohort. *JAMA Dermatol* 154, 1272–1280
- Augustsson A (1991): Melanocytic naevi, melanoma and sun exposure. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 166, 1–34
- Augustsson A, Stierner U, Rosdahl I, Suurküla M (1992): Regional distribution of melanocytic naevi in relation to sun exposure, and site-specific counts predicting total number of naevi. *Acta Derm Venereol* 72, 123–127
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, et al. (2009): Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 27, 6199–6206
- Bartal AH, Pinsky CM (1985): Malignant melanoma appearing in a post-mastectomy lymphedematous arm: a novel association of double primary tumors. *J Surg Oncol* 30, 16–18
- Bartlett EK, Gupta M, Datta J, Gimotty PA, Guerry D, Xu X, Elder DE, Czerniecki BJ, Fraker DL, Karakousis GC (2014): Prognosis of patients with melanoma and microsatellitosis undergoing sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 21, 1016–1023
- Bauer J, Garbe C (2003): Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res* 16, 297–306
- Bauer J, Büttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C (2005): Risk factors of incident melanocytic nevi: a longitudinal study in a cohort of 1,232 young German children. *Int J Cancer* 115, 121–126
- Baxter LL, Loftus SK, Pavan WJ (2009): Networks and pathways in pigmentation, health, and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 1, 359–371

- Baynash AG, Hosoda K, Giaid A, Richardson JA, Emoto N, Hammer RE, Yanagisawa M (1994): Interaction of endothelin-3 with endothelin-B receptor is essential for development of epidermal melanocytes and enteric neurons. *Cell* 79, 1277–1285
- Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H (2003): Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol* 139, 1620–1624; discussion 1624
- Bodenstine TM, Chandler GS, Seftor REB, Seftor EA, Hendrix MJC (2016): Plasticity underlies tumor progression: role of Nodal signaling. *Cancer Metastasis Rev* 35, 21–39
- Bonin S, Albano A, di Meo N, Gatti A, Stinco G, Zanconati F, Trevisan G (2015): Cutaneous melanoma frequencies and seasonal trend in 20 years of observation of a population characterised by excessive sun exposure. *Radiol Oncol* 49, 379–385
- Brenner M, Berking C (2010): Grundlagen der Hautpigmentierung. *Hautarzt* 61, 554–560
- Breslow A (1970): Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 172, 902–908
- Breslow A (1975): Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 182, 572–575
- Brewster DH, Horner MJD, Rowan S, Jelfs P, de Vries E, Pukkala E (2007): Left-sided excess of invasive cutaneous melanoma in six countries. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 43, 2634–2637
- Buendía-Eisman A, Paláu-Lázaro MC, Arias-Santiago S, Cabrera-León A, Serrano-Ortega S (2012): Prevalence of melanocytic nevi in 8- to 10-year-old children in Southern Spain and analysis of associated factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 26, 1558–1564
- Bulicke S: Entwicklung melanozytärer Nävi in der Kindheit und Analyse der Einflüsse von phänotypischen Eigenschaften und der Sonnenexposition als Umweltfaktor. *Med. Diss. Kiel* 2010
- Bulliard JL, Ess S, Bordoni A, Konzelmann I, Levi F (2008): Left-sided excess in the laterality of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 144, 556–558
- Butler MG, Isogai S, Weinstein BM (2009): Lymphatic development. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev* 87, 222–231
- Butler ST, Fosko SW (2010): Increased prevalence of left-sided skin cancers. *J Am Acad Dermatol* 63, 1006–1010
- Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fagnoli MC, Boniol M, Armstrong BK (2009): Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 45, 3054–3063
- Carli P, Naldi L, Lovati S, La Vecchia C, Oncology Cooperative Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED) (2002): The density of melanocytic nevi correlates with constitutional variables and history of sunburns: a prevalence study among Italian schoolchildren. *Int J Cancer* 101, 375–379

- Carson KF, Wen DR, Li PX, Lana AM, Bailly C, Morton DL, Cochran AJ (1996): Nodal nevi and cutaneous melanomas. *Am J Surg Pathol* 20, 834–840
- Chang LL, Kessler DS (2010): Foxd3 is an essential Nodal-dependent regulator of zebrafish dorsal mesoderm development. *Dev Biol* 342, 39–50
- Chevalier V, Barbe C, Le Clainche A, Arnoult G, Bernard P, Hibon E, Grange F (2014): Comparison of anatomical locations of cutaneous melanoma in men and women: a population-based study in France. *Br J Dermatol* 171, 595–601
- Chiappetta C, Proietti I, Soccodato V, Puggioni C, Zaralli R, Pacini L, Porta N, Skroza N, Petrozza V, Potenza C, et al. (2015): BRAF and NRAS mutations are heterogeneous and not mutually exclusive in nodular melanoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM* 23, 172–177
- Choi W, Yin L, Smuda C, Batzer J, Hearing VJ, Kolbe L (2017): Molecular and histological characterization of age spots. *Exp Dermatol* 26, 242–248
- Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tymińska A (2013): Skin melanocytes: biology and development. *Postepy Dermatol Alergol* 30, 30–41
- Cooke KR, Spears GF, Skegg DC (1985): Frequency of moles in a defined population. *J Epidemiol Community Health* 39, 48–52
- Cramer SF (1991): The origin of epidermal melanocytes. Implications for the histogenesis of nevi and melanomas. *Arch Pathol Lab Med* 115, 115–119
- Crijns MB, Klaver C, de Boer A, Van Hees C, Vermeer BJ, Vandenbroucke J, Bergman W (1997): Ultraviolet exposure and the development of banal and atypical naevi—a cross-sectional study on Curaçao and in The Netherlands. *Melanoma Res* 7, 407–416
- Csoma Z, Erdei Z, Bartusek D, Dosa-Racz E, Dobozy A, Kemeny L, Olah J (2008): The prevalence of melanocytic naevi among schoolchildren in South Hungary. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 22, 1412–1422
- Darlington S, Siskind V, Green L, Green A (2002): Longitudinal study of melanocytic nevi in adolescents. *J Am Acad Dermatol* 46, 715–722
- DDG und DKG. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024OLI\\_S3\\_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2020-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-01.pdf); Zugriff am 28.06.2020
- Dennis LK, White E, Lee JA, Kristal A, McKnight B, Odland P (1996): Constitutional factors and sun exposure in relation to nevi: a population-based cross-sectional study. *Am J Epidemiol* 143, 248–256
- Dervis E, Koc K, Karaoglu A (2004): Influence of PUVA therapy on dermoscopic features of acquired melanocytic nevi. *Eur J Dermatol EJD* 14, 230–234
- Dixon JB (2010): Lymphatic lipid transport: sewer or subway? *Trends Endocrinol Metab TEM* 21, 480–487

- D’Mello SAN, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME (2016): Signaling Pathways in Melanogenesis. *Int J Mol Sci* 17, 1144–1161
- Dodd AT, Morelli J, Mokrohisky ST, Asdigian N, Byers TE, Crane LA (2007): Melanocytic nevi and sun exposure in a cohort of colorado children: anatomic distribution and site-specific sunburn. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 16, 2136–2143
- D’Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T (2013): UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci* 14, 12222–12248
- Dores GM, Huycke MM, Devesa SS (2011): Melanoma of the skin and laterality. *J Am Acad Dermatol* 64, 193–195; author reply 195-196
- Drenckhahn D: Anatomie Band 2: Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. Herz-Kreislauf-System, Lymphatisches System, Endokrine Drüsen, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut. 16. Auflage; Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München 2004
- Drenckhahn D: Anatomie Band 2: Herz-Kreislauf-System, Lymphatisches System, Endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut. Elsevier, Urban & Fischer 2008b
- Drenckhahn D: Anatomie Band 1: Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem. Elsevier, Urban & Fischer 2008a
- 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
- Duman N, Erkin G, Gököz Ö, Karahan S, Kayıkçıoğlu AU, Çelik İ (2015): Nevus-associated versus de novo melanoma: do they have different characteristics and prognoses? *Dermatopathol Basel Switz* 2, 46–51
- Dwyer T, Blizzard L, Ashbolt R (1995): Sunburn associated with increased number of nevi in darker as well as lighter skinned adolescents of northern European descent. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 4, 825–830
- Elder DE (2010): Dysplastic naevi: an update. *Histopathology* 56, 112–120
- Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, Pearson JC (1985): Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure--the Western Canada Melanoma Study. *Int J Cancer* 35, 427–433
- English DR, Armstrong BK (1994): Melanocytic nevi in children. I. Anatomic sites and demographic and host factors. *Am J Epidemiol* 139, 390–401
- English DR, Milne E, Simpson JA (2006): Ultraviolet radiation at places of residence and the development of melanocytic nevi in children (Australia). *Cancer Causes Control CCC* 17, 103–107

- Ernfors P (2010): Cellular origin and developmental mechanisms during the formation of skin melanocytes. *Exp Cell Res* 316, 1397–1407
- Fan W: Genomics and epidemiological analysis of melanoma laterality. Masterarbeit Biomedical Engineering Irvine 2018
- Fitzpatrick TB (1988): The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 124, 869–871
- Foley P, Lanzer D, Marks R (1986): Are solar keratoses more common on the driver's side? *Br Med J Clin Res Ed* 293, 18
- Foley PA, Marks R, Dorevitch AP (1993): Lentigo maligna is more common on the driver's side. *Arch Dermatol* 129, 1211–1212
- Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW (1985): Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin* 35, 130–151
- Fritsch P: *Dermatologie und Venerologie für das Studium*. Springer 2009
- Furukawa H, Yamamoto Y, Minakawa H, Sugihara T (2002): Squamous cell carcinoma in chronic lymphedema: case report and review of the literature. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al* 28, 951–953
- Gallagher RP, McLean DI, Yang CP, Coldman AJ, Silver HK, Spinelli JJ, Beagrie M (1990): Suntan, sunburn, and pigmentation factors and the frequency of acquired melanocytic nevi in children. Similarities to melanoma: the Vancouver Mole Study. *Arch Dermatol* 126, 770–776
- Gambichler T, Wieland U, Silling S, Dreißigacker M, Schaller J, Schulze H-J, Oellig F, Kreuter A, Stücker M, Bechara FG, et al. (2017): Left-sided laterality of Merkel cell carcinoma in a German population: more than just sun exposure. *J Cancer Res Clin Oncol* 143, 347–350
- Gambichler T, Ardabili S, Dreißigacker M, Scheel CH, Brand-Saberi B, Skrygan M, Stockfleth E, Becker JC (2020): Expression of Lefty predicts Merkel cell carcinoma-specific death. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF (2005a): Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 41, 28–44
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, Melchi CF (2005b): Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 41, 2040–2059
- Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger 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



- Gaudy-Marqueste C, Wazaefi Y, Bruneu Y, Triller R, Thomas L, Pellacani G, Malveyh J, Avril MF, Monestier S, Richard M-A, et al. (2017): Ugly duckling sign as a major factor of efficiency in melanoma detection. *JAMA Dermatol* 153, 279–284
- Gorman M, Hart A, Mathew B (2015): A left-sided prevalence of lentigo maligna: A UK Based Observational Study and Review of the Evidence. *Dermatol Res Pract* 2015, 310270
- Green A, Bain C, McLennan R, Siskind V (1986): Risk factors for cutaneous melanoma in Queensland. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer* 102, 76–97
- Harley S, Walsh N (1996): A new look at nevus-associated melanomas. *Am J Dermatopathol* 18, 137–141
- Harrison SL, MacLennan R, Speare R, Wronski I (1994): Sun exposure and melanocytic naevi in young Australian children. *Lancet Lond Engl* 344, 1529–1532
- Harrison SL, Buettner PG, MacLennan R (1999): Body-site distribution of melanocytic nevi in young Australian children. *Arch Dermatol* 135, 47–52
- Harrison SL, Buettner PG, MacLennan R (2005): The North Queensland „Sun-Safe Clothing“ study: design and baseline results of a randomized trial to determine the effectiveness of sun-protective clothing in preventing melanocytic nevi. *Am J Epidemiol* 161, 536–545
- Harrison SL, MacLennan R, Buettner PG (2008): Sun exposure and the incidence of melanocytic nevi in young Australian children. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 17, 2318–2324
- Harth Y, Friedman-Birnbaum R, Linn S (1992): Influence of cumulative sun exposure on the prevalence of common acquired nevi. *J Am Acad Dermatol* 27, 21–24
- Hauschild A, Egberts F, Garbe C, Bauer J, Grabbe S, Hamm H, Kerl H, Reusch M, Rompel R, Schlaeger M, expert group „Melanocytic nevi“ (2011): Melanocytic nevi. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG* 9, 723–734
- Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH (1987): Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 17, 459–468
- Hwang H, Liu F, Levin MD, Patel VV (2014): Isolating primary melanocyte-like cells from the mouse heart. *J Vis Exp JoVE* 4357
- Ichii-Nakato N, Takata M, Takayanagi S, Takashima S, Lin J, Murata H, Fujimoto A, Hatta N, Saida T (2006): High frequency of BRAFV600E mutation in acquired nevi and small congenital nevi, but low frequency of mutation in medium-sized congenital nevi. *J Invest Dermatol* 126, 2111–2118
- Karlsson MA, Lindelöf B, Wahlgren CF, Rodvall Y, Wiklund K (2015): Changes in body-site distribution of common melanocytic naevi among 7-year-old Swedish children between 2002 and 2007. *Acta Derm Venereol* 95, 804–808

- Kontautiene S, Stang A, Gollnick H, Valiukeviciene S (2015): The role of phenotype, body mass index, parental and sun exposure factors in the prevalence of melanocytic nevi among schoolchildren in Lithuania. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 29, 1506–1516
- Kos R, Reedy MV, Johnson RL, Erickson CA (2001): The winged-helix transcription factor FoxD3 is important for establishing the neural crest lineage and repressing melanogenesis in avian embryos. *Dev Camb Engl* 128, 1467–1479
- Kraus SL, Haenssle HA (2013): Early detection of cutaneous melanoma by sequential digital dermatoscopy (SDD). *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG* 11, 509–512
- Krengel S, Hauschild A, Schäfer T (2006): Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol* 155, 1–8
- Kreusch J, Rassner G: *Auflichtmikroskopie pigmentierter Hauttumoren: ein Bildatlas*. Thieme 1991
- Leung AM, Hari DM, Morton DL (2012): Surgery for distant melanoma metastasis. *Cancer J Sudbury Mass* 18, 176–184
- Livingston EH, Lee S (2000): Percentage of burned body surface area determination in obese and nonobese patients. *J Surg Res* 91, 106–110
- Long S, Ahmad N, Rebagliati M (2003): The zebrafish nodal-related gene southpaw is required for visceral and diencephalic left-right asymmetry. *Dev Camb Engl* 130, 2303–2316
- Longo C, Rito C, Beretti F, Cesinaro AM, Piñeiro-Maceira J, Seidenari S, Pellacani G (2011): De novo melanoma and melanoma arising from pre-existing nevus: in vivo morphologic differences as evaluated by confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol* 65, 604–614
- Luther H, Altmeyer P, Garbe C, Ellwanger U, Jahn S, Hoffmann K, Segerling M (1996): Increase of melanocytic nevus counts in children during 5 years of follow-up and analysis of associated factors. *Arch Dermatol* 132, 1473–1478
- Mackie RM, English J, Aitchison TC, Fitzsimons CP, Wilson P (1985): The number and distribution of benign pigmented moles (melanocytic naevi) in a healthy British population. *Br J Dermatol* 113, 167–174
- Mackie RM, Hauschild A, Eggermont AMM (2009): Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 20 Suppl 6, vi1-7
- Mahé E, Beauchet A, de Paula Corrêa M, Godin-Beekmann S, Haeffelin M, Bruant S, Fay-Chatelard F, Jégou F, Saiag P, Aegerter P (2011): Outdoor sports and risk of ultraviolet radiation-related skin lesions in children: evaluation of risks and prevention. *Br J Dermatol* 165, 360–367
- Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, Ono T, Albertson DG, Pinkel D, Bastian BC (2003): Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 95, 1878–1890

- Marghoob AA: Nevogenesis: Mechanisms and clinical implications of nevus development. Springer Science & Business Media 2012
- Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, Vachon CM, Schild SE, McWilliams RR, Hand JL, et al. (2007): Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc* 82, 364–380
- Martin-Gorgojo A, Llinares M, Virós A, Requena C, Garcia-Casado Z, Traves V, Kumar R, Nagore E (2017): Cutaneous melanoma primary site is linked to nevus density. *Oncotarget* 8, 98876–98886
- Masson P (1951): My conception of cellular nevi. *Cancer* 4, 9–38
- Matichard E, Le Hénanff A, Sanders A, Leguyadec J, Crickx B, Descamps V (2006): Effect of neonatal phototherapy on melanocytic nevus count in children. *Arch Dermatol* 142, 1599–1604
- Melnik Y, Slater PE, Steinitz R, Davies AM (1979): Breast cancer in Israel: laterality and survival. *J Cancer Res Clin Oncol* 95, 291–293
- Michaloglou C, Vredeveld LCW, Soengas MS, Denoyelle C, Kuilman T, Horst CMAM van der, Majoor DM, Shay JW, Mooi WJ, Peeper DS (2005): BRAF E600 -associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature* 436, 720–724
- Milne E, Simpson JA, English DR (2008): Appearance of melanocytic nevi on the backs of young Australian children: a 7-year longitudinal study. *Melanoma Res* 18, 22–28
- Mitteldorf C, Bertsch HP, Jung K, Thoms KM, Schön MP, Tronnier M, Kretschmer L (2014): Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol* 21, 2252–2258
- Miyamura Y, Coelho SG, Wolber R, Miller SA, Wakamatsu K, Zmudzka BZ, Ito S, Smuda C, Passeron T, Choi W, et al. (2007): Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res* 20, 2–13
- Moehrle M, Soballa M, Korn M (2003): UV exposure in cars. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 19, 175–181
- Moehrle M, Kraemer A, Schippert W, Garbe C, Rassner G, Breuninger H (2004): Clinical risk factors and prognostic significance of local recurrence in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 151, 397–406
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group (2009): Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6, e1000097
- Moore K, Persaud TVN, Torchia MG, Viebahn C: Embryologie: Entwicklungsstadien - Frühentwicklung - Organogenese - Klinik - mit Zugang zum Elsevier-Portal. 6. Auflage; Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München 2013

- Moreno S, Soria X, Martínez M, Martí RM, Casanova JM (2016): Epidemiology of Melanocytic Naevi in children from Lleida, Catalonia, Spain: protective role of sunscreen in the development of acquired moles. *Acta Derm Venereol* 96, 479–484
- Nicholls EM (1973): Development and elimination of pigmented moles, and the anatomical distribution of primary malignant melanoma. *Cancer* 32, 191–195
- Nieweg OE, Cooper A, Thompson JF (2017): Role of sentinel lymph node biopsy as a staging procedure in patients with melanoma: A critical appraisal. *Australas J Dermatol* 58, 268–273
- Passeron T, Coelho SG, Miyamura Y, Takahashi K, Hearing VJ (2007): Immunohistochemistry and in situ hybridization in the study of human skin melanocytes. *Exp Dermatol* 16, 162–170
- Paulson KG, Iyer JG, Nghiem P (2011): Asymmetric lateral distribution of melanoma and Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 65, 35–39
- Pavan WJ, Raible DW (2012): Specification of neural crest into sensory neuron and melanocyte lineages. *Dev Biol* 366, 55–63
- Peters M (1986): Incidence of left-handed writers and the inverted writing position in a sample of 2194 German elementary school children. *Neuropsychologia* 24, 429–433
- Petersen J, Adameyko I (2017): Nerve-associated neural crest: peripheral glial cells generate multiple fates in the body. *Curr Opin Genet Dev* 45, 10–14
- Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC, Hertl M, Ruzicka T: Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6. Auflage; Springer, Berlin 2011
- Pope DJ, Sorahan T, Marsden JR, Ball PM, Grimley RP, Peck IM (1992): Benign pigmented nevi in children. Prevalence and associated factors: the West Midlands, United Kingdom Mole Study. *Arch Dermatol* 128, 1201–1206
- Poynter JN, Elder JT, Fullen DR, Nair RP, Soengas MS, Johnson TM, Redman B, Thomas NE, Gruber SB (2006): BRAF and NRAS mutations in melanoma and melanocytic nevi. *Melanoma Res* 16, 267–273
- Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M (2014): Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *Vivo Athens Greece* 28, 1005–1011
- Raymond M, Pontier D, Dufour AB, Møller AP (1996): Frequency-dependent maintenance of left handedness in humans. *Proc Biol Sci* 263, 1627–1633
- Richard MA, Grob JJ, Gouvernet J, Culat J, Normand P, Zarour H, Bonerandi JJ (1993): Role of sun exposure on nevus. First study in age-sex phenotype-controlled populations. *Arch Dermatol* 129, 1280–1285
- RKI (Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.) (Hrsg.): Krebs in Deutschland | 2015/2016. 12. Ausgabe; Berlin 2019

- Röcken M, Schaller M, Sattler E, Burgdorf W: Taschenatlas Dermatologie: Grundlagen, Diagnostik, Klinik. Thieme 2010
- Ross AL, Sanchez MI, Grichnik JM (2011): Molecular neovogenesis. *Dermatol Res Pract* 2011, 463184
- Roychoudhuri R, Putcha V, Møller H (2006): Cancer and laterality: a study of the five major paired organs (UK). *Cancer Causes Control CCC* 17, 655–662
- Satagopan JM, Oliveria SA, Arora A, Marchetti MA, Orlow I, Dusza SW, Weinstock MA, Scope A, Geller AC, Marghoob AA, Halpern AC (2015): Sunburn, sun exposure, and sun sensitivity in the Study of Nevi in Children. *Ann Epidemiol* 25, 839–843
- Shain AH, Bastian BC (2016): From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer* 16, 345–358
- Shen MM (2007): Nodal signaling: developmental roles and regulation. *Dev Camb Engl* 134, 1023–1034
- Shi Z, Ji K, Yang S, Zhang J, Yao J, Dong C, Fan R (2016): Biological characteristics of mouse skin melanocytes. *Tissue Cell* 48, 114–120
- Shiratori H, Hamada H (2014): TGF $\beta$  signaling in establishing left-right asymmetry. *Semin Cell Dev Biol* 32, 80–84
- Silva I dos S, Higgins CD, Abramsky T, Swanwick MA, Frazer J, Whitaker LM, Blanshard ME, Bradshaw J, Apps JM, Bishop DT, et al. (2009): Overseas sun exposure, nevus counts, and premature skin aging in young English women: a population-based survey. *J Invest Dermatol* 129, 50–59
- Spatz A, Cook MG, Elder DE, Piepkorn M, Ruitter DJ, Barnhill RL (2003): Interobserver reproducibility of ulceration assessment in primary cutaneous melanomas. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 39, 1861–1865
- Steiner AB, Engleka MJ, Lu Q, Piwarzyk EC, Yaklichkin S, Lefebvre JL, Walters JW, Pineda-Salgado L, Labosky PA, Kessler DS (2006): FoxD3 regulation of Nodal in the Spemann organizer is essential for *Xenopus* dorsal mesoderm development. *Dev Camb Engl* 133, 4827–4838
- Sterry W, Burgdorf W: Checkliste Dermatologie: Venerologie, Allergologie, Phlebologie, Andrologie. Thieme 2014
- Stierner U (1991): Melanocytes, moles and melanoma--a study on UV effects. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 168, 1–31
- Stierner U, Augustsson A, Rosdahl I, Suurküla M (1992): Regional distribution of common and dysplastic naevi in relation to melanoma site and sun exposure. A case-control study. *Melanoma Res* 1, 367–375
- Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P: Farbatlas der Dermatoskopie. Thieme 2004
- Sulaimon SS, Kitchell BE (2003): The biology of melanocytes. *Vet Dermatol* 14, 57–65

- Suppa M, Gandini S, Njimi H, Bulliard JL, Correia O, Duarte AF, Peris K, Stratigos AJ, Nagore E, Longo MI, et al. (2019): Association of sunbed use with skin cancer risk factors in Europe: an investigation within the Euromelanoma skin cancer prevention campaign. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 33 Suppl 2, 76–88
- Tachibana M (1999): Sun needs sound melanocytes to be heard. *Pigment Cell Res* 12, 344–354
- Tacke J, Dietrich J, Steinebrunner B, Reifferscheid A (2008): Assessment of a new questionnaire for self-reported sun sensitivity in an occupational skin cancer screening program. *BMC Dermatol* 8, 4
- Takeda K, Takahashi NH, Shibahara S (2007): Neuroendocrine functions of melanocytes: beyond the skin-deep melanin maker. *Tohoku J Exp Med* 211, 201–221
- Taylor NJ, Thomas NE, Anton-Culver H, Armstrong BK, Begg CB, Busam KJ, Cust AE, Dwyer T, From L, Gallagher RP, et al. (2016): Nevus count associations with pigmentary phenotype, histopathological melanoma characteristics and survival from melanoma. *Int J Cancer* 139, 1217–1222
- Topczewska JM, Postovit L-M, Margaryan NV, Sam A, Hess AR, Wheaton WW, Nickoloff BJ, Topczewski J, Hendrix MJC (2006): Embryonic and tumorigenic pathways converge via Nodal signaling: role in melanoma aggressiveness. *Nat Med* 12, 925–932
- Tsao H, Niendorf K (2004): Genetic testing in hereditary melanoma. *J Am Acad Dermatol* 51, 803–808
- Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T (2003): The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. *Arch Dermatol* 139, 282–288
- Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, Guerry D, Clark WH (1997): Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 277, 1439–1444
- Ulvmar MH, Mäkinen T (2016): Heterogeneity in the lymphatic vascular system and its origin. *Cardiovasc Res* 111, 310–321
- Valiukeviciene S, Miseviciene I, Gollnick H (2005): The prevalence of common acquired melanocytic nevi and the relationship with skin type characteristics and sun exposure among children in Lithuania. *Arch Dermatol* 141, 579–586
- Viana ACL, Gontijo B, Bittencourt FV (2013): Giant congenital melanocytic nevus. *An Bras Dermatol* 88, 863–878
- Visscher MO (2017): Skin color and pigmentation in ethnic skin. *Facial Plast Surg Clin N Am* 25, 119–125
- Waslen GD (1986): Management of outpatient burns. *Can Fam Physician Med Fam Can* 32, 805–808

- Weiss HA, Devesa SS, Brinton LA (1996): Laterality of breast cancer in the United States. *Cancer Causes Control* 7, 539–543
- Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC (2003): Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 95, 806–812
- Whiteman DC, Brown RM, Purdie DM, Hughes MC (2005): Melanocytic nevi in very young children: the role of phenotype, sun exposure, and sun protection. *J Am Acad Dermatol* 52, 40–47
- Wiecker TS, Luther H, Buettner P, Bauer J, Garbe C (2003): Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1,812 kindergarten children. *Cancer* 97, 628–638
- Williams WJ, Davies K, Jones WM, Roberts MM (1968): Malignant melanoma of the skin: prognostic value of histology in 89 cases. *Br J Cancer* 22, 452–460
- Witte CL, Witte MH (1995): Disorders of lymph flow. *Acad Radiol* 2, 324–334
- Yang Y, Oliver G (2014): Development of the mammalian lymphatic vasculature. *J Clin Invest* 124, 888–897
- Yarak S, Ogawa MM, Hirata S, de Almeida FA (2010): Prevalence of acquired melanocytic naevi in Brazilian schoolchildren. *Clin Exp Dermatol* 35, 581–587
- Zalaudek I, Leinweber B, Hofmann-Wellenhof R, Scope A, Marghoob AA, Ferrara G, Pellacani G, Argenziano G, Soyer HP (2008): The epidermal and dermal origin of melanocytic tumors: theoretical considerations based on epidemiologic, clinical, and histopathologic findings. *Am J Dermatopathol* 30, 403–406
- Zalaudek I, Schmid K, Marghoob AA, Scope A, Manzo M, Moscarella E, Malvey J, Puig S, Pellacani G, Thomas L, et al. (2011): Frequency of dermoscopic nevus subtypes by age and body site: a cross-sectional study. *Arch Dermatol* 147, 663–670

## **Danksagung**

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Kretschmer, möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für seine engagierte Unterstützung während der Bearbeitung danken.

Herrn Professor Dr. med. Schön gilt mein Dank für die hilfreiche Vermittlung meines Dissertationsthemas.

Den Mitarbeitern und Patienten der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsmedizin Göttingen bin ich für ihre tatkräftige Unterstützung und Kooperation bei der Durchführung der Studie zu großem Dank verpflichtet.

Frau Professor Dr. Zapf vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (vormals Institut für Medizinische Statistik Göttingen) erwies sich als eine kompetente und hilfsbereite Ansprechpartnerin bezüglich der statistischen Auswertung der Ergebnisse. Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. Fabian Kück (Institut für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen), der freundlicherweise die Berechnung der Konfidenzintervalle übernahm.