
Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**NÄVUS UNNA BEI MELANOMPATIENTEN.
GIBT ES EINE ASSOZIATION?**

Zur Erlangung des akademischen Grades

„Doctor medicinae“ (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Silva Ruhnke

aus Aleppo / Syrien

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. Chr. Voit
 2. Prof. Dr. R. Kunstfeld
 3. Priv.-Doz. Dr. S. Jahn

Datum der Promotion: 04.02.2011

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	5
1.1. Melanom	5
1.1.1. Zur „Geschichte“ des Melanoms	5
1.1.2. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des malignen Melanoms	6
1.1.3. Ätiologische Komponenten des malignen Melanoms	7
1.1.4. Klinik und Klassifikation maligner Melanome	8
1.1.5. Prognose des malignen Melanoms	10
1.1.6. Melanom bei verschiedenen Rassen	14
1.2. Nävus Unna („Storchenbiss“)	16
1.2.1. Epidemiologie des Nävus Unna	17
1.2.2. Ätiologie des Nävus Unna	17
1.2.3. Histologie des Nävus Unna	17
1.2.4. Pathogenese des Nävus Unna	18
1.2.5. Klinik des Nävus Unna	18
1.3. Melanom und Nävus	19
2. ZIELSTELLUNG	21
3. MATERIAL UND METHODEN	23
3.1. Zu vergleichende Patientengruppen	23
3.2. Dateneinschluss	23
3.3. Statistische Methodik	24
4. ERGEBNISSE	25
4.1. Vergleich Melanompatienten mit Poliklinikpatienten	25
4.2. Vergleich Poliklinikpatienten nach Nävus Unna	28
4.3. Vergleich Melanompatienten und Auftreten des Nävus Unna	32
4.4. Die Vergleiche im Überblick	43

5. DISKUSSION	44
6. ZUSAMMENFASSUNG	51
7. LITERATURVERZEICHNIS	54

ANHANG

Abkürzungsverzeichnis	58
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	59
Danksagung	61
Lebenslauf	62
Eidesstattliche Erklärung	64

1. EINLEITUNG

1.1. Melanom

1.1.1. Zur „Geschichte“ des Melanoms

Aus Untersuchungen von 9 präkolumbianischen Inka-Mumien Perus, deren Alter auf etwa 2400 Jahre geschätzt wird, gewann man Informationen über die bereits damalige Existenz von Melanomen. In der Haut der Mumien befanden sich Haarfollikel und gerundete Melanozytenmassen, die Satellitenmetastasen eines Melanoms zu entsprechen schienen. (35)

In der antiken Kultur galten Sonnengötter als die Quelle aller Güte und des Lebens. Die Sonnenmythologie setzte die Sonne in den Mittelpunkt der Religion und der mythologische Sonntag war zum Tag für die Sonnenanbetung bestimmt.

John Hunter publizierte 1787 erstmalig über einen Patienten mit einer nodalen Metastase eines Melanoms. (35)

René Laennec hat die erste Beschreibung über das klinische Bild des Melanoms gegeben, welches er zunächst als „schwarzen Krebs“ bezeichnete. (35) Seine Beschreibung wurde wie eine Vorlesung in der Medizinischen Fakultät von Paris präsentiert, wobei er ab 1812 für die Erkrankung das Wort „melanosis“ (abgeleitet vom griechischen Wort „schwarz“) benutzte.

Bereits 1840 beschrieb Samuel Cooper, dass es „kein Heilmittel gegen die Melanosis“ gebe.

William Norris beschrieb den ersten Melanomfall und war der erste, der mehrere Melanompatienten beobachtet hat. 1857 publizierte er über „8 Fälle von Melanosis mit pathologischen und therapeutischen Anmerkungen zu dieser Krankheit“. (39)

Die ersten notierten Hinweise und Warnungen vor den potentiell schädlichen Effekten des Tageslichtes erfolgten 1894 durch Unna. Er beschrieb degenerative Hautveränderungen bei Seeleuten und schrieb sie der Sonnenexposition zu. 1906 kommentierte Cleland als erster, wie verbreitet der Hautkrebs in Australien war. (35)

1.1.2. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des malignen Melanoms

Das Maligne Melanom - der schwarze Hautkrebs – gilt als einer der bösartigsten Hauttumoren. Es weist eine weltweit steigende Inzidenz auf. (15, 31) Es zeigen sich teils Spontanverläufe mit plötzlicher, diffuser Fernmetastasierung, die zum Tode führen. Die Inzidenz der Ausbreitung über viele Populationen weltweit nimmt stetig zu. Von 1960 bis 1975 hat sich die Melanomhäufigkeit verdoppelt. Alle 12 Jahre scheint eine Verdopplung der Inzidenz aufzutreten. (15, 31) Im Vergleich mit anderen Tumoren bei Erwachsenen findet sich das Melanom häufiger auch bei Männern und Frauen jüngeren und mittleren Alters, wobei die Inzidenzrate bis zum 50. Lebensjahr steil ansteigt.

Beim Melanom scheint es sich mehr um eine Erkrankung von Menschen in entwickelten Ländern. Die geschätzte Inzidenz (Definition Inzidenz = Erkrankte/100.000/Jahr), standardisiert zur Altersverteilung der Weltbevölkerung, beträgt im Durchschnitt 7 pro 100.000 Personen pro Jahr in den entwickelten Regionen und 0.6 pro 100.000 in weniger entwickelten Regionen. (35)

Höchste Inzidenzen werden in Australien und Neuseeland beobachtet mit Zahlen von 40-60 Fällen pro 100.000 Einwohner, wobei sich die Fallzahlen in Deutschland auf 10–15 Fälle pro 100.000 Einwohner erhöht haben. (31) Daraus folgt, dass ca.1-4% der Einwohner im Laufe ihres Lebens ein Melanom bekommen werden.

In der Todesursachenstatistik der Bundesrepublik Deutschland stieg die Zahl der Melanom-bedingten Sterbefälle von 1970-1990 von 900 auf 1.600 pro Jahr. Nach neuesten Angaben sterben jährlich rund 2000 Menschen an dieser Form des Hautkrebses. Die durchschnittliche 10-Jahres-Überlebensrate bei Melanompatienten betrug im Zeitraum seit 1970 etwa 70%. (9, 20, 31, 32)

In der Genese des malignen Melanoms spielt auch der genetische Hintergrund eine wichtige Rolle. Es wird festgestellt, dass das maligne Melanom der am schnellsten zunehmende Krebs in der hellhäutigen Bevölkerung ist. Dieser Tumor kommt selten bei dunkelhäutigen Personen oder Asiaten vor, und dort praktisch nur an den unpigmentierten Hand- und Fußflächen oder in Form von Schleimhautmelanomen.

1.1.3. Ätiologische Komponenten des malignen Melanoms

Umweltbedingte Risikofaktoren für die Entstehung von malignen Melanomen sind:

- Wiederholte Sonnenbrände (besonders im Kindesalter) (8, 9, 10, 11, 14, 17, 21, 28, 30, 34, 36, 37, 39)
- Langdauernde UV-Therapie (14)
- Hohe UV-Exposition bei Nordeuropäern, welche länger als ein Jahr in einem sonnenreichen Staat lebten (27)
- Regelmäßiger Besuch in Solarien (8, 14, 39)
- Die stetige Abnahme des stratosphärischen Ozons führt zu einer Zunahme der ultravioletten Strahlung auf der Erdoberfläche. Es wurde geschätzt, dass eine Abnahme des Ozons um 1% die Inzidenz von Melanomen um 1 bis 2% steigert. (35, 37)
- Auch andere Faktoren wie chemische Substanzen, Hormone und Traumata werden als weitere Risikofaktoren diskutiert

Die energiereiche Strahlung des UV-Lichtes auf die Zellen der Haut (Melanozyten) bewirkt

- mit UV-A (320-400 nm) eine Sofortbräunung
- mit UV-B (280-320 nm) eine induzierte Bräunung nach 48 h.

Jede UV-induzierte Bräunung der Haut ist mit einer DNA-Schädigung gekoppelt, da aufgrund eines kongenitalen Enzymdefekts die Reparatur von UV- induzierten Schäden im Zellkern sehr stark vermindert ist (13).

Als weitere ätiologische Faktoren spielen Mutationen oder Genverlust eine Rolle. Das Risiko für die Entwicklung eines Melanoms konnte z B für die Mutation im CDKN2A Gen nachgewiesen werden. Dieses Tumorsupressor-Gen ist für die Regulation des Zellzyklus mitverantwortlich. (14, 37)

Unabhängige signifikante Risikofaktoren sind die Zahl der einfachen und der atypischen melanozytären Nävi, die Zahl der aktinischen Lentiginen, die Haarfarbe und der Hauttyp der Patienten (Typ I und II) sowie Sonnenbrände vor dem 20. Lebensjahr.

Das maligne Melanom entsteht aus mutierten Melanozyten.

Melanozyten

- bilden das Pigment Melanin (Eumelanin = schwarz oder dunkelbraun und Phaeomelanin = braun oder gelblich)
- liegen im Stratum basale der Epidermis
- geben ihre Melaningranula an das Zytoplasma der benachbarten Keratinozyten ab
- enthalten Melanosomen, in denen Melanin synthetisiert wird. Sie geben die Melanosomen auch an benachbarte Keratinozyten ab. Die Anzahl, Größe und Verteilung der Melanosomen in den Keratinozyten bestimmt die Hautfarbe
- stammen von Melanoblasten, die während der Embryonalentwicklung aus der Neuralleiste zur Epidermis wandern

Nävuszellen

- sind besondere pigmentbildende Zellen, die eng mit den Melanozyten verwandt sind.
- Durch die Vermehrung einer Ansammlung von Nävuszellen entstehen Nävuszellnävi.

Das maligne Melanom entsteht in etwa 60 Prozent der Fälle aus einem Nävuszellnävis. Ein Nävuszellnävis mit ersten Anzeichen einer Entartung und damit einer erhöhten Gefahr wird als „dysplastischer“ (atypischer) Nävuszellnävis bezeichnet. Das Wort dysplastisch kommt aus dem Griechischen und bedeutet fehlgeformt. Bei manchen Patienten besteht genetisch eine Neigung zu diesen Nävis. Man spricht deshalb von einem Nävis-Dysplasie-Syndrom.

1.1.4. Klinik und Klassifikation maligner Melanome

In vielen Fällen ist es problematisch, ein frühes malignes Melanom von einem „normalen“ Nävis abzugrenzen. Die Farbvarianten reichen von amelanotisch bis tiefschwarz. Melanome äußern sich klinisch als „Muttermale“, die sich in der Farbe und

Form verändern, z.B. asymmetrisch, und irregulär wachsen. Der Kliniker wendet hierzu die so genannte ABCD(E) Regel an:

A	Asymmetry (Asymmetrie)	Asymmetrische Form
B	Border (Begrenzung)	Unregelmäßige Begrenzung
C	Color (Farbe)	Unterschiedliche Pigmentierung
D	Diameter (Durchmesser)	> 6 mm
E	Elevation (Erhabenheit) (32)	

Eine Größenzunahme kann in zwei verschiedenen Formen ablaufen, in einer oberflächlichen (horizontalen) Phase, sie wird auch als Radialwachstumsphase (RGP radial growth phase) bezeichnet. Die RGP wird weniger maligne angesehen, da die Ausbreitung zunächst nur horizontal verläuft. Die Kapazität für eine Metastasierung ist gering. Anders verhält sich ein Melanom in der Phase des vertikalen Wachstums (VGP vertical growth phase). Die Kapazität für eine potentielle Metastasierung ist deutlich erhöht, da das Risiko für das Auftreten von Metastasen mit der vertikalen Eindringtiefe nach Breslow korreliert ist. (29)

Klinisch werden folgende Tumortypen unterschieden:

SSM - Superfiziell spreitendes malignes Melanom ca. 60%

- Primär horizontales Wachstum
- Sekundär vertikales Wachstum
- Altersgipfel 40.-60. Lebensjahr
- Lokalisation meist am Rumpf bei Männern
- Lokalisation meist am Unterschenkel bei Frauen

NMM - Noduläres malignes Melanom ca. 10%

- Überwiegend vertikales Wachstum
- Altersgipfel 40.-60. Lebensjahr
- Lokalisation am Rumpf und Extremitäten

LMM - Lentigo-maligna-Melanom

ca. 5%

- Wachstum zunächst horizontal
- Bei höherem Lebensalter
- In der Regel geht dem LMM ein jahrelanges In-situ-Stadium (Lentigo maligna) voraus
- Auftreten vor allem an lichtexponierten Körperarealen (Kopf, oberer Thorax)
- Günstigere Prognose

ALM - Akrolentiginöses Melanom

ca. 5% bei Weißhäutigen

- Oft anzutreffen bei asiatischer und schwarzer Bevölkerung
- In vertikaler Wachstumsphase Zerstörung der Nägel
- Mittlere Altersgruppe (55-65)
- Lokalisation palmar, plantar oder subungual, per Definition alle an den Akren lokalisierten Melanome
- Prognose ungünstig, wahrscheinlich, da häufig erst spät diagnostiziert.

AMM - Amelanotisches malignes Melanom

- Seltenes MM, dessen Melanozyten kein Melaninpigment synthetisieren
- Es handelt sich klinisch um vollkommen pigmentfreie (hautfarbene) MM
- Auch die Metastasen sind melaninfrei
- Bevorzugt an den Extremitäten zu finden
- Prognose ist schlecht, da sie spät klinisch diagnostiziert werden oder erst im Stadium der Metastasierung.

1.1.5. Prognose des malignen Melanoms

Die 5-Jahres-Überlebensraten werden geordnet nach den wichtigsten prognostischen Faktoren: Stadium nach AJCC (American Joint Committee on Cancer), Melanomtyp, histologische Tiefenausdehnung nach Breslow, Invasionslevel nach Clark, die Mitoserate des Primarius und als das wichtigste prognostische Kriterium der Sentinel-Node-Status.

Klinische Parameter wie Geschlecht, Alter und Tumorlokalisation geben weitere prognostische Hinweise.

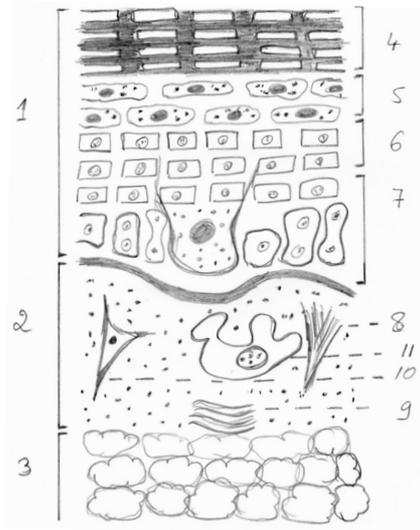
<u>Klinische Tumorstadien</u>		<u>5-JÜR</u>
I	Primärtumor	80%
II	Primärtumor plus regionäre Lymphknotenmetastasen	30%
II	Fernmetastasen	0-5%

Die histologische Tiefenausdehnung, der wichtigste prognostische Faktor im Stadium I, wird nach den Klassifikationen von Clark und Breslow bemessen. (2) Das System von Clark orientiert sich an den vorgegebenen Grenzen der Haut, der Invasionstiefe in die verschiedenen Hautschichten, während Breslow die maximale Tiefenausdehnung in Millimetern angibt. Am Schnittpräparat nach Breslow wird mittels eines Messokulars in vertikaler Richtung (Winkel von 90°) die Entfernung vom Stratum granulosum bis zur am tiefsten gelegenen Tumorzelle gemessen. Zahlreiche Schnittstufen sollten untersucht werden. (1)

<u>Histologische Tiefenausdehnung (CLARK)</u>		<u>5-JÜR</u>
I	Tumorzellen innerhalb der Epidermis (Melanoma in situ)	100%
II	Tumorzellen im oberen Stratum papillare	83%
III	Tumorzellen füllen das Stratum papillare völlig aus	62%
IV	Tumorzellen reichen in das Stratum reticulare	51%
V	Tumorzellen reichen in die Subkutis	37%

Abbildung 1

Histologie der Haut



- 1 Epidermis
- 2 Dermis
- 3 Subcutaneous fat
- 4 Stratum corneum
- 5 Stratum granulosum
- 6 Stratum spinosum
- 7 Stratum basale
- 8 Elastic fibers
- 9 Collagen fibers
- 10 Fibroblasts

Der Primärtumor beruht auf der Invasionstiefe und auf der maximalen Tumordicke (pT1–pT4), (N0–N2) Lymphknotenbefall, (M0–M1) Fernmetastasen. Ein weiteres wichtiges Kriterium ist die mitotische Aktivität der Tumorzellen. Sie wird als Zahl der Mitosen pro mm² (Mitose-Index) gemessen. (9)

Stadium	Breslow-Index	Clark-Level
Ia pT 1	< 0,75mm	II
Ib pT2	> 0,75-1,5mm	III
II pT3	> 1,5-4mm	IV
III pT4	> 4mm	V
IV N1	Regionäre Lymphknotenfilia	-
IV N2	Plus Intransitmetastase(n)	-
IV M1	Hautfern- und Organmetastase(n)	-

International werden die TNM–Klassifikation der UICC „Union internationale contre le cancer“ und der AJCC „American Joint Committee on Cancer“ (9) benutzt.

Neues AJCC-Staging-System für Kutane Melanome (Balch C. et al. 2001 und 2002):

Stadium	Charakteristika
IA	Tumor ≤ 1,0 mm <u>ohne</u> Ulzeration und Clark-Level II/III-Tumor; kein Lymphknotenbefall; keine Fernmetastasen
IB	Tumor ≤ 1,0 mm <u>mit</u> Ulzeration oder Clark-Level IV- oder V-Tumor; Tumor 1,01-2,0 mm <u>ohne</u> Ulzeration; kein Lymphknotenbefall; keine Fernmetastasen
IIA	Tumor 1,01-2,0 mm <u>mit</u> Ulzeration; Tumor 2,01-4,0 mm <u>ohne</u> Ulzeration; kein Lymphknotenbefall, keine Fernmetastasen
IIB	Tumor 2,01-4,0 mm <u>mit</u> Ulzeration
IIB	Tumor > 4,0 mm <u>ohne</u> Ulzeration; kein Lymphknotenbefall; keine Fernmetastasen
IIC	Tumor > 4,0 mm <u>mit</u> Ulzeration; kein Lymphknotenbefall; keine Fernmetastasen
IIIA	Tumor jeglicher Dicke <u>ohne</u> Ulzeration mit 1-3 positiven Lymphknoten und Mikrometastasen
IIIB	Tumor jeglicher Dicke <u>ohne</u> Ulzeration mit 1-3 positiven Lymphknoten und Mikrometastasen; Tumor jeglicher Dicke <u>mit</u> Ulzeration mit 1-3 positiven Lymphknoten und Mikrometastasen; Tumor jeglicher Dicke mit 2-3 positiven Knoten und In-transit-Metastasen/Satellitenmetastasen ohne metastatische Knoten
IIIC	Tumor jeglicher Dicke <u>mit</u> Ulzeration mit 1-3 positiven Lymphknoten mit Makrometastasen; Tumor jeglicher Dicke mit 4 und mehr metastatischen Knoten, oder In-transit-Metastasen/Satellitenmetastasen mit metastatischen Knoten
IV	Tumor jeglicher Dicke mit Knoten und Fernmetastasen

IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC: Intron-A-Therapie möglich

1.1.6. Melanom bei verschiedenen Rassen

Das maligne Melanom kommt selten bei Schwarzen und Asiaten vor, bei Schwarzen praktisch nur an den unpigmentierten Hand- und Fußflächen. (15)

Im Südosten der Vereinigten Staaten wurden in den letzten 10 Jahren am Duke Medical Center (DMC) über 3000 Patienten mit malignem Melanom behandelt. Die Mehrzahl der Patienten kommt aus dem Bundesstaat North Carolina. Die Melanominzidenz ist bei der weißen Bevölkerung relativ hoch, jedoch sehr niedrig bei der schwarzen Bevölkerung dieser Region.

Die Melanominzidenz bei schwarzen und weißen Patienten im Vergleich

Mittlere Überlebenszeit	schwarzer Patienten	weißer Patienten
Ab Melanomdiagnose	31 Monate	104 Monate
Erkrankung bei ED)	36%	16%
)	wiesen ein Melanom im Stadium II und III auf	
PT bei Clark-Level IV	52%	37%

Das maligne Melanom ist bei Schwarzen ein aggressives, und oft zum Tode führendes Malignom. Bei diesen Patienten sind überwiegend dafür verantwortlich die

- größere Invasionstiefe
- das weiter fortgeschrittenere Stadium
- die Tumorlokalisierung sowie die Fälle an Schleimhäuten, von akralen Melanomen mit okkultem Primärtumor.

Nach Berücksichtigung der ungleich verteilten Prognosefaktoren blieb immer noch ein Trend zur ungünstigen Prognose bei Schwarzen im Vergleich zu Weißen bestehen ($p=0,11$). (15)

Innerhalb der weltweit erhobenen Melanomdaten, ist der erste Versuch, Daten aus 14 Melanomzentren in 9 verschiedenen Ländern zusammenzufassen und zu vergleichen, folgender gewesen. Diese Datenbank „Duke Medical Database“ des Duke Medical Centers besteht aus 15798 Melanompatienten im Stadium I und aus 2116

Patienten im Stadium II. Diese Patienten wurden zwischen den 60-er und 70-er Jahren behandelt. (2)

Aus dem Vergleich geht hervor, dass das Melanom überwiegend bei der weißen Bevölkerung auftritt. Nur 1-3% der Melanompatienten aus den Zentren in den USA und Australien waren dunkelhäutig.

Bei Dunkelhäutigen sind die Melanome in erster Linie an schwächer pigmentierten Körperpartien (Fußsohlen) lokalisiert. Eindeutig bildet die natürlich pigmentierte Haut bei Farbigen einen Schutz. Die Inzidenz dieser Patienten lag zwischen 50 und 73%. Im Vergleich dazu betrug bei Weißen die entsprechende Häufigkeit nur 3%.

Die Ergebnisse des Duke Medical Centers weisen darauf hin, dass die Unterschiede darauf zurückzuführen sind, dass die Prognose bei vergleichbaren Läsionen bei Schwarzen und Weißen ähnlich ist, und dass die Melanome bei diesen Patienten an ungünstigen Lokalisationen auftreten.

Aus dem Vergleich vieler Untersuchungen in verschiedenen Ländern mit verschiedenen Gruppen, Rassen (Dunkelhäutige, Weiße, Asiaten, Indo-Pakistani, Kaukasier, Spanier, Nichtspanier) ergibt sich:

- mehr als 80% aller Melanome finden sich bei Kaukasiern,
- die helle Hautfarbe hat eine Neigung zu Sonnenbränden, anstatt in der Sonne zu bräunen,
- Melanome bei Schwarzen nicht mit der Sonnenbelichtung zusammenhängen und am häufigsten auf akralen Hautstellen (ALM) und Schleimhautoberflächen auftreten,
- die Überlebenszeit bei Dunkelhäutigen ist erheblich kürzer als bei Kaukasiern,
- die Möglichkeit der Reflexion des Schutzeffektes von Melanin gegen die Sonnenbelichtung,
- ein möglicher Zusammenhang zwischen Schutzeffekten und dunkler Haut,
- ein Grund zur Annahme, dass der Effekt der Sonnenlichtexposition indirekt sei,
- Sonnenlicht die Wachstumsfaktorproduktion stimuliert, welche dann die Melanozytenproliferation stimuliert und zum Melanom führt.

1.2. Nävus Unna („Storchenbiss“)

Abbildung 2

Paul Gerson Unna



Im Jahre 1894 hat Paul Gerson Unna als Erster den sogenannten „Storchenbiss“ als „einen Nävus“ erkannt und als „weichen Nävus“ beschrieben sowie darüber in „Die Histopathologie der Hautkrankheiten“ publiziert.

Synonym: Unna-Politzer-Nackennävus, Storchenbiss

Definition: Ein Storchenbiss oder der Nävus Unna (-Politzer), Naevus occipitalis (Nävus okzipitalis) oder ein Bossard-Fleck ist ein roter Hautfleck, ein Naevus flammeus, der meistens am Hinterkopf, seltener auf der Stirn oder an den Augenlidern eines Säuglings auftritt. Durch die häufigste Platzierung an der unteren Haargrenze am Hinterkopf hat der Storchenbiss seinen Namen. Es sieht aus, als hätte „der Storch, der die Kinder bringt“, hier das Kind mit dem Schnabel gehalten.

Die rote Farbe wird durch vermehrte und erweiterte Adern (Kapillargefäße hervorgerufen; charakteristisch ist die Intensivierung der Farbe bei verstärkter Durchblutung wie durch Aufregung oder beim Schreien. (40)

Beim Nävus Unna handelt es sich um eine gutartige Hautveränderung,

- am Nacken lokalisiert (Nävus flammeus medialis),
- bei etwa 25-50% normaler Menschen anzutreffen,
- keine Rückbildungstendenz, evtl. kosmetisch störend,
- keine assoziierten Symptome,
- keine bekannten syndromalen Assoziationen mit Organmissbildungen,
- Vererbung autosomal dominant.

1.2.1. Epidemiologie des Nävus Unna

Der Storchenbiss ist bei 30% aller Neugeborenen anzutreffen. Der mediane nuchal-frontale Nävus flammeus ist die häufigste nävogene Fehlbildung, die sich in den ersten Lebensjahren zu bleibender Größe entwickelt. Die genaue Inzidenzrate des Nävus Unna ist unbekannt, wahrscheinlich liegt sie höher als bisher publiziert.

1.2.2. Ätiologie des Nävus Unna

Die Ätiologie dieser Gefäßerweiterung ist noch nicht bekannt.

1.2.3. Histologie des Nävus Unna

- Kleine Venen und erweiterte Kapillaren unter der Epidermis
- Bei älteren Läsionen finden sich auch knotige angiomatöse Teile
- Bei frühen Läsionen fehlen pathologische Veränderungen

1.2.4. Pathogenese des Nävus Unna

Der pathologisch-anatomische Blick auf den Nacken führt zu der Meinung, dass der Nävus teleangiectaticus Unna

- das Resultat einer geburtstraumatischen Schädigung (22, 24) oder eines Traumas (Drucktheorie) sei,
- auch UNNA vertrat diese Ansicht, dass das Nävus Unna traumatisch-nerval bedingt sei und zu symptomatischen Ergebnisse oder Syndromen führt,
- in der Occipitalregion nur der 2. Zervikalnerv mechanischen Schädigungen ausgesetzt sei,
- durch Schädigung der in seinen hinteren Wurzeln verlaufenden vasodilatatorischen Bahnen zustande kommt und die in diese Region fallende Hautrötung bewirken. (24)

1.2.5. Klinik des Nävus Unna

Der Nävus Unna zeigt sich als scharf abgegrenzter Fleck in verschiedenen Farbtönen von hell-rosafarbenen Läsionen über Rotweinfarben bis blaurot. Die unterschiedliche Farbe ist abhängig von der Tiefenlokalisierung der Gefäße, deren Durchmesser und den Anteil der Kapillaren oder Venolen. Die Oberfläche des Nävus Unna ist glatt und nicht tastbar. Er hat oft eine bizarre asymmetrische Form. Je nach Umgebungstemperatur, psychischer und physischer Belastung wechseln sie möglicherweise ihre Farbintensität. Ihre Größe variiert von linsengroß bis hin zur Verbreitung über weite Körperpartien. An verborgener Position, am Haaransatz, ist er weniger störend.

Die Eltern sind normalerweise die Ersten, die solch einen Fleck am Nacken neugeborener Kinder bemerken. Manche Menschen wissen jahrelang nicht, dass sie solch einen Nävus tragen. Sie haben den Nävus entweder vorher nicht bemerkt oder er war durch die Haare versteckt. Die Entwicklung dieser Läsion ist nicht genetisch bedingt. Eine Behandlung ist in der Regel nicht notwendig. Bei ausgeprägten und kosmetisch störenden Nävi kann eine lasertherapeutische Option erwogen werden.

Über das Wachstum des Nävus Unna oder der Regressionstendenz wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert:

- vergrößert sich meist in den ersten Lebensjahren zu bleibender Größe
- wächst proportional mit (15)
- verschwindet bei ungefähr 50% der Patienten während der ersten Jahre des Lebens
- es gibt keine Regressionstendenz.

Abbildung 3

Nävus Unna („Storchenbiss“)



a) bei einem Kleinkind



b) bei einem Erwachsenen

1.3. Melanom und Nävus

Nävomelanozytäre Läsionen enthalten

- gewöhnliche erworbene nävomelanozytäre Nävi,
- dysplastische (atypische) melanozytäre Nävi,
- kongenitale nävomelanozytäre Nävi.

Auf dem Boden eines kongenitalen Nävus und ebenso eines erworbenen Nävuszellnävus kann sich ein Melanom entwickeln. In 4 - 41% der Fälle sind sie im histologischen Präparat in Koexistenz zu finden.

Wie groß die Gefahr der Entwicklung eines Melanoms auf dem Boden eines kongenitalen Nävus ist, ob dieses Risiko von der Größe des Nävus abhängt, und ob eine frühzeitige prophylaktische Therapie, z.B. eine Exzision erfolgt ist, hängt offensichtlich von der Lokalisation ab. (3) Kleine kongenitale Nävi (Durchmesser < 10 cm) sind 10- bis 20-mal häufiger, und sie transformieren in ein Melanom in deutlich späteren Lebensabschnitten als bei größeren (Durchmesser > 20 cm). Eine Lokalisation von Nävi am Stamm gilt als weit gefährlicher. Die an den Extremitäten lokalisierten Nävi, so wurde vermutet, entarten überhaupt nicht. (33) Aufgrund des hohen Melanomrisikos bei sehr großen Nävi und der damit verbundenen Gefahr der Melanomentstehung bei diesem Nävistyp bereits in früher Kindheit wird empfohlen, in den ersten Lebenswochen eine Dermabrasion durchzuführen.

Zudem ergaben Studien über die Häufigkeit von durchgemachten Sonnenbränden bei Melanompatienten ein ca. 5%iges Risiko der Entstehung maligner Melanome auf einem kongenitalen Nävus. (3, 5, 6, 9, 11, 14, 16, 21, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 24, 34, 37)

Früher war man der Meinung, dass exogene Faktoren keine Rolle in der Melanomentwicklung spielen. Heute hat sich zunehmend die Ansicht durchgesetzt, dass ein Trauma die Umwandlung eines Nävuszellnävus in ein malignes Melanom nicht hervorzurufen vermag, aber chronische Traumatisierungen des täglichen Lebens wie Rasieren, das Scheuern eng anliegender Kleidungsstücke, das Kämmen und Bürsten usw. einen bis dahin gutartigen Nävuszellnävus in ein malignes Melanom verwandeln können. Es erweist sich als Tatsache, dass die klinische Relevanz von melanozytären Nävi bei Menschen eines jeden Alters ein Risikomarker, potentieller Vorläufer und Simulator eines Melanoms darstellt, bevorzugt jedoch bei mittleren und älteren Menschen anzutreffen ist.

Vorhergehende Studien haben gezeigt, dass kongenitale sowie erworbene melanozytäre Nävi eine erhöhte Gefahr für die Entstehung von Melanomen bei einzelnen Patienten anzeigen. Die meisten Studien betonen den Wert von melanozytären Nävi als Melanommarker, während sie in einigen Studien betrachtet werden, direkte Melanomvorläufer zu sein. (3, 7, 9, 12, 18, 19, 23, 25, 29, 33, 34, 41)

Eine exakte Unterscheidung zwischen Nävi und Melanomen ist von großer Bedeutung, um die Melanome einer frühzeitigen Diagnose und einer chirurgischen Behandlung zuzuführen. Ältere Patienten präsentieren Melanome weit öfter als jüngere.

Erworbene melanozytäre Nävi sind allgemein gutartige Neoplasien, charakterisiert durch Gruppierung von Nävuszellen in Nestern in der Dermis oder dermal-epidermale Junktion.

Die Hauptunterschiede bei den melanozytären Nävi werden gesehen in flachen und nodulären Nävi, die

- A) differente klinische Konfigurationen zeigen
- B) differente histologische Bilder zeigen
- C) auch eine differente Histogenese besitzen
- D) und eine differentes malignes Potential aufweisen

2. ZIELSTELLUNG

Die hohe Zahl an melanozytären Nävi gilt heute als gesicherter Risikofaktor für die Entwicklung eines malignen Melanoms. Ihr klinisches Bild variiert erheblich. (3, 4, 11, 12, 14, 19, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 37, 39) Das Interesse der Dermatologen an dem Phänomen der Transformation von kongenitalen Nävuszellen in ein Melanom kam bereits in zahlreichen Fällen und Publikationen zum Ausdruck. (3) Ein kongenitaler Nävus ist ein Nävus, der seit der Geburt existiert. Erworbene melanozytäre Nävi treten dagegen erst später in der Kindheit auf oder entwickeln sich durch Melanozytenproliferation. Die Häufigkeit, mit der sich erworbene Nävi zu Melanomen entwickeln, wird mit 20% angegeben In aktuellen Publikationen wird das Risiko der Entstehung eines malignen Melanoms auf einem großen kongenitalen Nävus auf Lebenszeit mit insgesamt mindestens 6,3% geschätzt. (3) Jedem intradermalen Nävus geht eine epidermale Entwicklungsphase voraus. Die pigmentbildenden Zellen (Melanoblasten und Melanozyten) haben als gemeinsamen Ursprungsort die Neuralleiste und differenzieren sich auf der Wanderung von hier in Richtung auf die Epidermis.

Der melanozytäre Nävus galt vor hundert Jahren noch als harmloses Muttermal. Die fortschreitende wissenschaftliche Entwicklung, die den Einfluss von UV-Exposition auf die Entwicklung von Melanomen erkannt hat, hat den melanozytären Nävus als potentiell Risiko erkannt.

HENLE`s Worte (1923)

„Wie sich blasse Feuermale am Nacken und Hinterkopf vererbungsbiologisch verhalten, ist noch unbekannt.“

Im Rahmen der Nachsorge der Melanompatienten unserer Klinik fiel empirisch auf, dass diese häufig einen „Storchenbiss“ (nachfolgend als Nävus Unna bezeichnet) aufweisen. Somit stellt sich die Frage, ob nicht jede Person einen mehr oder weniger sichtbaren Nävus Unna trägt. Das Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob beim Kollektiv der Melanompatienten im Vergleich zum Kollektiv der Nichtmelanompatienten eine höhere Prävalenz zu finden ist.

Es sollen Patienten sowohl aus der Melanomnachsorge (Melanompatienten) als auch aus der allgemeindermatologischen Sprechstunde der Hochschulambulanz (Poliklinikpatienten) auf das Vorhandensein eines Nävus Unna untersucht und mit Hilfe vergleichender statistischer Analysen die Beantwortung folgender Fragen ermöglicht werden.

1. Kommt der Nävus Unna bei jedem Menschen vor?
2. Wodurch sind Patienten/Menschen mit Nävus Unna charakterisierbar?
3. Handelt es sich beim Nävus Unna um einen Risikofaktor für das spätere Auftreten eines Melanoms?
4. Könnte der Nävus Unna ein Marker für eine mögliche Entwicklung eines Melanoms sein?
5. Ist der Nävus Unna spezifisch für die Risikogruppe malignes Melanom?
6. Ist die Bevölkerung, die einen Nävus Unna besitzt potentiell melanomgefährdet?
7. Ist der Nävus Unna ein harmloser kosmetischer Defekt, um den sich die Patienten keine Sorge machen müssen?

Bei Bestätigung der These, dass es eine Assoziation zwischen Malignem Melanom und Nävus Unna gibt, könnte dieses Risikokollektiv durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen vor der tatsächlichen Manifestation eines MM bewahrt werden. Dieser Nackenfleck ist bislang nur wenig erforscht. Es gibt leider auch nur eine kurze wissenschaftliche Arbeit über den Nävus Unna, diese stammt aus dem Jahre 1957, mit dem Titel „Frequenzen und Erbschaft der Halsfeurmale (UNNA)“ von René ZUMKELLER. Hier berichtet er über den Grund seines Interesses an diesem Fleck: Bei der Untersuchung einer hautkranken Patientin sah er einen besonders deutlichen dunkelroten Fleck im Nackenbereich, über den er sehr erstaunt, sogar sprachlos war, die Patientin ihn aber mit folgenden Worten beruhigte: „Es gibt keinen Grund unruhig zu sein, das ist eine Familienmarke!!“

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Zu vergleichende Patientengruppen

Zur Auswertung gelangen Daten von zwei vergleichbar starken Patientengruppen, d.h. 652 Melanompatienten des Zeitraums 2002 bis 2003 sowie Daten von 578 Patienten mit anderen dermatologischen Diagnosen (genannt Poliklinikpatienten) des Zeitraums März bis Juli 2004. Neben der klinischen Untersuchung von Patienten auf Nävus Unna erfolgt die Erfassung von Vergleichsdaten beider Patientengruppen bezüglich Follow-up und Überleben bzw. Melanom-spezifischem Tod.

3.2. Dateneinschluss

Die multifaktorielle Analyse erfolgt auf der Basis folgender Daten:

Melanompatienten:

Merkmale wie Anzahl der Patienten, Jahr der Erstdiagnose, Alter, Geschlecht, Datum der Erstuntersuchung, Lokalisation des Primärtumors, Tumordicke nach Breslow, sichtbare Ulzeration oder Regression des PT, Überleben, ggf. Todesursache, Datum

der letzten Untersuchung, Vorhandensein eines Nävus Unna, Therapien, Nebendiagnose(n), Melanomtyp, Durchführung von SLND oder ELND, SN Stadium, Rezidiventwicklung, Metastasenbildung werden erfasst.

Die Dokumentation des jeweiligen Krankheitsstadiums der Patienten erfolgt nach Klassifikation nach AJCC 2002. (35)

Allgemeine Poliklinikpatienten:

Erfasst werden klinische Merkmale wie Diagnose, Alter, Geschlecht, Untersuchungsdatum, Vorhandensein eines Nävus Unna.

Für die Auswertung beider Gruppen (Melanom- und Poliklinikpatienten) wird das Alter am Erstuntersuchungstag zugrunde gelegt.

3.3. Statistische Methodik

Gemäß der Untersuchungsaufgabe soll der Frage nach der Frequenz und dem Verteilungsmuster des Nävus Unna, und ob jeder Mensch diesen Nävus Unna trägt, nachgegangen werden. Zur statistischen Analyse kommt das Programm SPSS 13 für Windows zur Anwendung. Für die verwendeten statistischen Testverfahren wird ein Signifikanzniveau von 0,05 (5%) vorgegeben.

Zusammenhänge zwischen zwei Merkmalen werden mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest geprüft. Der Chi-Quadrat-Test basiert auf einer Kontingenztafel und prüft, ob die beiden Merkmale statistisch unabhängig voneinander sind. Ist das beobachtete Signifikanzniveau (P-Wert) kleiner oder gleich dem vorgegebenen Signifikanzniveau, so kann ein Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen signifikant nachgewiesen werden.

Für den Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben (Tumordicke) wird der t-Test verwendet. Ist das beobachtete Signifikanzniveau (P-Wert) kleiner oder gleich dem

vorgegebenen Signifikanzniveau, so kann ein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden:

Die Gesamtpatientenzahl beider Patientengruppen (Melanom und Poliklinikpatienten) beträgt 1230 und verteilt sich somit wie folgt:

578 Poliklinikpatienten (47%),

652 Melanompatienten (53%).

4. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse stellen dar, wie häufig das Merkmal „Nävus Unna“ bei Melanompatienten zu Poliklinikpatienten aufgetreten ist, um das Verhältnis von Nävus Unna zu Melanompatienten und zu Poliklinikpatienten näher zu beschreiben.

4.1. Vergleich Melanompatienten mit Poliklinikpatienten

Tabelle 1 Gesamtzahl der untersuchten Patienten (Melanom- und Poliklinikpatienten)

Chi-Quadrat-Test; P = 0,065			Gruppe		
			Poliklinikpatienten	Melanompatienten	Gesamt
Geschlecht	männlich	N	241	306	547
		%	41,7	46,9	44,5
	weiblich	N	337	346	683
		%	58,3	53,1	55,5
	Gesamt	Basis (100%)	578	652	1.230
		Fehlend	0	0	0
Gesamt		578	652	1.230	

Auf den ersten Blick ist der zahlenmäßige Unterschied zwischen den erkrankten Frauen und Männern zu erkennen. Die Anzahl der erkrankten Frauen liegt mit 683 (= 55,5%) höher als bei Männern mit 547 (= 44,5%).

Zunächst werden die Ergebnisse in Bezug auf den Nävus Unna analysiert, anschließend die Ergebnisse innerhalb der Gruppen analysiert und schließlich beide Gruppen untereinander verglichen.

Tabelle 2 Auftreten eines Nävus Unna bei beiden Gruppen (Melanom- und Poliklinikpatienten)

Chi-Quadrat-Test; P = 0,000			Gruppe		
			Poliklinik- patienten	Melanom- patienten	Gesamt
Nävus Unna (Fleck auf dem Nacken)	Nein	N	362	285	647
		%	62,6	43,7	52,6
	Ja	N	216	367	583
		%	37,4	56,3	47,4
	Gesamt	Basis (100%)	578	652	1.230
		Fehlend	0	0	0
		Gesamt	578	652	1.230

Der Nävus Unna tritt in der Gruppe der Melanompatienten signifikant häufiger auf (56,3%) als in der Gruppe der Poliklinikpatienten (37,4%).

Tabelle 3 Untersuchung beider Gruppen nach dem Alter

Chi-Quadrat-Test; P = 0,000			Gruppe		
			Poliklinik- patienten	Melanom- patienten	Gesamt
Alters- gruppen	bis 30 Jahre	N	94	20	114
		%	16,3	3,1	9,3
	31 bis 40 Jahre	N	78	62	140
		%	13,5	9,5	11,4
	41 bis 50 Jahre	N	94	84	178
		%	16,3	12,9	14,5
	51 bis 60 Jahre	N	99	145	244
		%	17,1	22,2	19,8
	61 bis 70 Jahre	N	133	229	362
		%	23,0	35,1	29,4
	> 70 Jahre	N	80	112	192
		%	13,8	17,2	15,6
	Gesamt	Basis (100%)	578	652	1.230
		Fehlend	0	0	0
		Gesamt	578	652	1.230

Im Altersvergleich beider Gruppen ergibt sich, dass sich das größte Patientenkontingent beider Patienten Gruppen sich in der Altersgruppe zwischen 61 bis 70 Jahren befindet bzw. bei Melanompatienten am häufigsten zwischen 41 und 70 Jahren, was auch der größten Häufung des Melanoms in diesem Alter entspricht.

Tabelle 4 Der Altersdurchschnitt beider Patientengruppen (Melanom- und Poliklinikpatienten)

		Gruppe		
		Poliklinik- patienten	Melanom- patienten	Gesamt
Alter	Mittelwert	50,08	58,62	54,61
	Median	53,00	61,00	59,00
	Standard- abweichung	19,83	13,68	17,38
	Minimum	0,00	18,00	0,00
	Maximum	94,00	92,00	94,00
	Gültige N	578	652	1.230
	Fehlend	0	0	0

Die Gruppe der Melanompatienten und die Gruppe der Poliklinikpatienten sind im Durchschnitt etwa gleich alt, d.h. zwischen 50 und 60 Jahre. In der Gruppe der Melanompatienten gab es keine Kinder/Jugendliche unter 18 Jahren.

4.2. Vergleich Poliklinikpatienten nach Nävus Unna

Von Interesse ist hier die Häufigkeit des Vorkommens von Nävus Unna bei verschiedenen dermatologischen Erkrankungen. Bisher gibt es noch keine Erkenntnisse über den Umfang der Frequenz der „Nackenfeuermale“.

Tabelle 5 Häufigkeit des Vorkommens von Nävus Unna bei verschiedenen dermatologischen Erkrankungen (Kollektiv „Poliklinikpatienten“)

Chi-Quadrat-Test; P = 0,227			Nävus Unna (Fleck auf dem Nacken)		
			Nein	Ja	Gesamt
Diagnose	Allergische Krankheiten / Atopien	N	52	28	80
		%	65,0	35,0	100,0
	Autoimmunkrank- heiten	N	29	13	42
		%	69,0	31,0	100,0
	Erregerbedingte Krankheiten	N	45	21	66
		%	68,2	31,8	100,0
	Benigne Tumoren und Nävi	N	36	18	54
		%	66,7	33,3	100,0
	Maligne Tumoren* / Paraneoplasien	N	30	26	56
		%	53,6	46,4	100,0
	Granulomatöse / blasenbildende / exanthematisch entzündliche Erkrankungen	N	63	45	108
		%	58,3	41,7	100,0
	Psoriasis	N	90	46	136
		%	66,2	33,8	100,0
	Akne / Rosazea / periorale Dermatitis	N	17	19	36
		%	47,2	52,8	100,0
	Gesamt	Gültig	362	216	578
		Fehlend	0	0	0
Gesamt		362	216	578	

* außer malignes Melanom

In Bezug auf Krankheitsgruppen finden sich in der Gruppe Akne / Rosazea die meisten Patienten mit Nävus Unna (52,8%) gefolgt von der Gruppe Maligne Tumoren (46,4%). Statistisch ergibt sich kein Nachweis, d.h. es gibt keinen großen Unterschied zwischen den Krankheiten, da Chi-Quadrat-Test; $P = 0,227 > 0,05$.

Tabelle 6 Geschlechtsspezifische Verteilung des Nävus Unna innerhalb der Gruppe der Poliklinikpatienten

Chi-Quadrat-Test; $P = 0,002$			Nävus Unna (Fleck auf dem Nacken)		
			Nein	Ja	Gesamt
Geschlecht	männlich	N	169	72	241
		%	70,1	29,9	100,0
	weiblich	N	193	144	337
		%	57,3	42,7	100,0
	Gesamt	Gültig	362	216	578
		Fehlend	0	0	0
Gesamt		362	216	578	

Bei weiblichen Poliklinikpatienten zeigt sich, dass der Nävus Unna signifikant häufiger auftritt als bei männlichen Poliklinikpatienten (42,7% zu 29,9%).

Zunächst wurde der Frage nachgegangen, ob eine Beziehung zwischen dem Alter und der Existenz des Fleckes besteht.

Tabelle 7 Häufigkeit des Nävus Unna nach Altersgruppen innerhalb der Poliklinikpatienten

Chi-Quadrat-Test; P = 0,049			Nävus Unna (Fleck auf dem Nacken)		
			Nein	Ja	Gesamt
Altersgruppen	bis 30 Jahre	N	66	28	94
		%	70,2	29,8	100,0
	31 bis 40 Jahre	N	50	28	78
		%	64,1	35,9	100,0
	41 bis 50 Jahre	N	67	27	94
		%	71,3	28,7	100,0
	51 bis 60 Jahre	N	61	38	99
		%	61,6	38,4	100,0
	61 bis 70 Jahre	N	77	56	133
		%	57,9	42,1	100,0
	> 70 Jahre	N	41	39	80
		%	51,3	48,8	100,0
	Gesamt	Gültig	362	216	578
		Fehlend	0	0	0
Gesamt		362	216	578	

Es ist deutlich, dass mit steigendem Alter der Nävus Unna häufiger anzutreffen ist.

4.3. Vergleich Melanompatienten und Auftreten des Nävus Unna

Tabelle 8 Die Beziehung zwischen den Melanom-Typen und Nävus Unna

Chi-Quadrat-Test; P = 0,946			Nävus Unna (Fleck auf dem Nacken)		
			Nein	Ja	Gesamt
Melanomtyp	SSM	N	203	262	465
		%	43,7	56,3	100,0
	NM	N	42	50	92
		%	45,7%	54,3	100,0
	LMM	N	14	23	37
		%	37,8	62,2	100,0
	ALM	N	13	15	28
		%	46,4	53,6	100,0
	Sonstige	N	13	17	30
		%	43,3	56,7	100,0
	Gesamt	Gültig	285	367	652
		Fehlend	0	0	0
Gesamt		285	367	652	

Der Nävus Unna findet sich am häufigsten beim Melanom-Typ LMM mit 62,2% (23 Patienten).

Zwischen den anderen Melanomtypen lassen sich keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Auftretens eines Nävus Unna nachweisen.

Tabelle 9 Häufigkeit des Auftretens von Nävus Unna nach Lokalisationen

Chi-Quadrat-Test; P = 0,539			Nävus Unna (Fleck auf dem Nacken)		
			Nein	Ja	Gesamt
Lokalisation	Kopf / Hals	N	9	14	23
		%	39,1	60,9	100,0
	Gesicht	N	17	16	33
		%	51,5	48,5	100,0
	Stamm	N	141	167	308
		%	45,8	54,2	100,0
	Extremitäten	N	118	169	287
		%	41,1	58,9	100,0
	Schleimhaut	N	0	1	1
		%	0	100,0	100,0
	Gesamt	Gültig	285	367	652
		Fehlend	0	0	0
		Gesamt	285	367	652

Nur ein einziger Patient mit einem Nävus Unna findet sich mit einem Melanom lokalisiert an der Schleimhaut. Die Mehrzahl der Patienten mit einem Nävus Unna finden sich dagegen bei Melanom-Lokalisationen im Kopf/Hals-Bereich.

Zwischen den Lokalisationsarten sind keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Nävus Unna nachweisbar.

Tabelle 10 Häufigkeit des Nävus Unna nach Geschlecht bei Melanompatienten

Chi-Quadrat-Test; P = 0,010			Nävus Unna (Fleck auf dem Nacken)		
			Nein	Ja	Gesamt
Geschlecht	männlich	N	150	156	306
		%	49,0	51,0	100,0
	weiblich	N	135	211	346
		%	39,0	61,0	100,0
	Gesamt	Gültig	285	367	652
		Fehlend	0	0	0
Gesamt		285	367	652	

Der Nävus Unna tritt bei Frauen mit 211 Fällen (61,0%) häufiger auf als bei Männern mit 156 Fällen (51,0%).

Tabelle 11 Häufigkeit des Nävus Unna nach Altersgruppen bei Melanompatienten

Chi-Quadrat-Test; P = 0,253			Nävus Unna (Fleck auf dem Nacken)		
			Nein	Ja	Gesamt
Altersgruppen	bis 30 Jahre	N	9	11	20
		%	45,0	55,0	100,0
	31 bis 40 Jahre	N	30	32	62
		%	48,4	51,6	100,0
	41 bis 50 Jahre	N	39	45	84
		%	46,4	53,6	100,0
	51 bis 60 Jahre	N	73	72	145
		%	50,3	49,7	100,0
	61 bis 70 Jahre	N	87	142	229
		%	38,0	62,0	100,0
	> 70 Jahre	N	47	65	112
		%	42,0	58,0	100,0
	Gesamt	Gültig	285	367	652
		Fehlend	0	0	0
		Gesamt	285	367	652

Bei den Melanompatienten ist die Tendenz des gehäuften Auftretens von Nävus Unna mit zunehmendem Alter nicht nachweisbar, allerdings nimmt die Gesamtzahl der Melanompatienten in unserem Kollektiv mit steigendem Alter ständig zu und erreicht ihren Altersgipfel bei 61 bis 70.

Tabelle 12 Häufigkeit des Nävus Unna nach Lymphknotenmetastasierung bei Melanompatienten

Chi-Quadrat-Test; P = 0,489			Nävus Unna (Fleck auf dem Nacken)		
			Nein	Ja	Gesamt
Lymphknoten befallen	Nein	N	264	344	608
		%	43,4	56,6	100,0
	Ja	N	21	22	43
		%	48,8	51,2	100,0
	Gesamt	Gültig	285	366	651
		Fehlend	0	1	1
Gesamt		285	367	652	

Es ist statistisch nicht signifikant nachweisbar, dass bei Lymphknotenmetastasen auch ein erhöhtes Auftreten des Nävus Unna vorliegt, umgekehrt formuliert, dass der Nävus Unna ein negativer prädiktiver Faktor für einen Lymphknotenbefall ist.

Tabelle 13 Häufigkeit des Nävus Unna nach Tumoreindringtiefe nach Clark

Chi-Quadrat-Test; P = 0,084			Nävus Unna (Fleck auf dem Nacken)		
			Nein	Ja	Gesamt
Tumor- schweregrad nach Clark	I	N	3	9	12
		%	25,0	75,0	100,0
	II	N	57	86	143
		%	39,9	60,1	100,0
	III	N	107	125	232
		%	46,1	53,9	100,0
	IV	N	103	117	220
		%	46,8	53,2	100,0
	V	N	3	11	14
		%	21,4	78,6	100,0
	Sonstige	N	2	9	11
		%	18,2	81,8	100,0
	Gesamt	Gültig	275	357	632
		Fehlend	10	10	20
		Gesamt	285	367	652

Einteilung der Eindringtiefe des malignen Melanoms in Level I-V nach Clark:

- Level I intraepidermal
- Level II Einbruch in den Papillarkörper
- Level III Ausfüllung des Papillarkörpers
- Level IV malignes Melanom im stratum reticulare
- Level V malignes Melanom ins Fettgewebe eingedrungen

Das Ergebnis sieht wie folgt aus:

Beim Clark-Level I finden sich vermehrt Patienten mit einem Nävus Unna, beim Clark-Level II, III und IV ist die Zahl der Patienten mit einem Nävus Unna ausgeglichen, dagegen ist beim Clark-Level V ein deutliches Ansteigen der Zahl von Patienten mit einem Nävus Unna zu verzeichnen, ebenso bei „Sonstige“, so dass der Nävus Unna bei dicken Melanomen (Clark-Level V ist in der Regel mit höheren Breslow Stadien verbunden) zu finden ist.

Tabelle 14 Häufigkeit des Nävus Unna nach Melanomstadien nach AJCC

Chi-Quadrat-Test; P = 0,936			Nävus Unna (Fleck auf dem Nacken)		
			Nein	Ja	Gesamt
Tumor- schweregrad nach AJCC	IA	N	134	169	303
		%	44,2	55,8	100,0
	IB	N	65	87	152
		%	42,8	57,2	100,0
	IIA	N	31	33	64
		%	48,4	51,6	100,0
	IIB	N	15	22	37
		%	40,5	59,5	100,0
	IIC	N	6	8	14
		%	42,9	57,1	100,0
	IIIA	N	3	3	6
		%	50,0	50,0	100,0
	IIIB	N	19	22	41
		%	46,3	53,7	100,0
	IV	N	0	1	1
		%	0	100,0	100,0
	Gesamt	Gültig	273	345	618
		Fehlend	12	22	34
Gesamt		285	367	652	

Nach dem Staging-System AJCC nimmt die Zahl der Patienten von IA bis IV ab, jedoch prozentual gesehen ist sie gleichbleibend und liegt zwischen 51 bis 60%.

Tabelle 15 Häufigkeit des Nävus Unna bei Patienten mit ulzeriertem Primärtumor

Chi-Quadrat-Test; P = 0,755			Nävus Unna (Fleck auf dem Nacken)		
			Nein	Ja	Gesamt
Primärtumor ulzeriert	Nein	N	227	283	510
		%	44,5	55,5	100,0
	Ja	N	35	44	79
		%	44,3	55,7	100,0
	fraglich	N	22	34	56
		%	39,3	60,7	100,0
	Gesamt	Gültig	284	361	645
		Fehlend	1	6	7
		Gesamt	285	367	652

Es ist statistisch nicht signifikant nachweisbar, dass bei ulzeriertem Primärtumor ein erhöhtes Auftreten des Nävus Unna vorliegt.

Tabelle 16 Häufigkeit des Nävus Unna bei Patienten mit Primärtumor mit Regressionszeichen

Chi-Quadrat-Test; P = 0,033			Nävus Unna (Fleck auf dem Nacken)		
			Nein	Ja	Gesamt
Primärtumor mit Regression	Nein	N	182	209	391
		%	46,5	53,5	100,0
	Ja	N	41	42	83
		%	49,4	50,6	100,0
	fraglich	N	61	110	171
		%	35,7	64,3	100,0
	Gesamt	Gültig	284	361	645
		Fehlend	1	6	7
		Gesamt	285	367	652

Statistisch ist nicht nachweisbar, dass bei Primärtumor mit Regression ein erhöhtes Auftreten des Nävus Unna vorliegt.

In der Gruppe der Tumorpatienten, bei denen eine Regression fraglich ist, lässt sich ein Nävus Unna häufiger nachweisen (64%).

Tabelle 17 Die Beziehung zwischen dem Nävus Unna und der Tumordicke

t-Test; P = 0,725		Nävus Unna (Fleck auf dem Nacken)		
		Nein	Ja	Gesamt
Tumordicke	Mittelwert	1,36	1,40	1,38
	Median	0,87	0,83	0,84
	Standard- abweichung	1,31	1,58	1,46
	Minimum	0,14	0,11	0,11
	Maximum	8,00	13,00	13,00
	Gültige N	269	335	604
	Fehlend	16	32	48

Eine Beziehung zur Tumordicke ist nicht nachweisbar

4.4. Die Vergleiche im Überblick

Vergleich Poliklinikpatienten mit Melanompatienten

1. In beiden Gruppen sind die Geschlechtsunterschiede statistisch nicht nachweisbar. Aber es ist deutlich, dass die Zahl der Frauen mit Nävus Unna mit 55,5% höher liegt als die Zahl der Männer mit 44,5%
2. Der Nävus Unna tritt in der Gruppe der Melanompatienten signifikant häufiger auf (56,3%) als in der Gruppe der Poliklinikpatienten (37,4%).
3. Die größte Patientenklientel beider Patientengruppen findet sich in der Altersgruppe zwischen 61 bis 70 Jahre
4. Die Gruppe der Melanompatienten ist im Durchschnitt älter (59 Jahre) als die Gruppe der Poliklinikpatienten (50 Jahre)

Vergleich Poliklinikpatienten und Auftreten eines Nävus Unna

1. Beim Vergleich der verschiedenen Krankheiten finden sich der Nävus Unna am häufigsten in der Gruppe Akne/Rosazea, und an zweiter Stelle in der Gruppe Maligne Tumoren (außer Melanom)/ Paraneoplasien
2. Statistisch tritt bei weiblichen Poliklinikpatienten der Nävus Unna signifikant häufiger auf als bei männlichen Poliklinikpatienten
3. Tendenziell tritt auch mit zunehmendem Alter der Nävus Unna häufiger auf. Dies ist ein unerwartetes Ergebnis.

Vergleich Melanompatienten und Auftreten eines Nävus Unna

1. Statistisch lässt sich eine unterschiedliche Häufigkeit des Auftretens eines Nävus Unna nach Melanomtypen nicht nachweisen. Am häufigsten zeigte sich der Nävus Unna bei Patienten mit LMM mit 62,2%.

-
2. Statistisch ist kein Unterschied zwischen den Lokalisationen und der Häufigkeit des Auftretens von Nävus Unna nachweisbar. Am häufigsten fand sich ein Nävus Unna bei Lokalisation des Melanoms im Kopf-Hals-Bereich.
 3. Es ist statistisch nicht signifikant nachweisbar, dass bei Lymphknotenbefall auch ein erhöhtes Auftreten des Nävus Unna vorliegt; umgekehrt formuliert, dass ein Nävus Unna mit einem prognostisch ungünstigeren Verlauf einhergeht.
 4. Bei Clark-Level I und V trat der Nävus Unna häufiger auf als bei anderen Eindringtiefen.
 5. Rezidive gibt es bei 30 Melanompatienten, davon weisen 15 Patienten einen Nävus Unna auf, d.h. immerhin 50% der prognostisch ungünstigen Verläufe weisen eine Nävus Unna auf.
 6. Bei Melanompatienten tritt der Nävus Unna häufiger bei Frauen auf als bei Männern.
 7. Bei Melanompatienten ist die Tendenz des gehäuften Auftretens von Nävus Unna mit zunehmendem Alter statistisch nicht nachweisbar.
 8. Eine Beziehung des Nävus Unna zur Tumordicke ist nicht nachweisbar.
 9. Todesursachenstatistik/Mortalitätsrate: Die Zahl der Sterbefälle liegt hier bei 3 Patienten, dabei weist eine Frau einen Nävus Unna auf.

5. DISKUSSION

Der Storchenbiss ist ein rötlich bis rotblau gefärbter angeborener Fleck, der durch eine Erweiterung der Kapillar(Blut)Gefäße im Hautgebiet am Nackenbereich zustande kommt. Die genaue Ätiopathogenese für die Entstehung des Nävus Unna ist nicht geklärt.

Rein empirisch fiel im Rahmen der Melanomnachsorge auf, dass auffallend viele Melanompatienten einen Nävus Unna aufwiesen.

Welcher Zusammenhang besteht nun zwischen einem Nävus Unna und dem Verlauf und der Schwere der Melanomerkrankung? Wie entwickelt sich der Nävus Unna?

Könnten Menschen mit einem persistierenden Nävus Unna während ihres Lebens mit einer höheren Wahrscheinlichkeit ein Melanom entwickeln? Hat dieser Fleck also einen einfach anwendbaren prädiktiven Charakter?

Der Storchenbiss ist bei neugeborenen Kindern angeboren und kann mit der Zeit von selbst verschwinden, aber auch zeitlebens persistieren und sichtbar sein.

Offenbar tritt bei älteren Menschen der Nävus Unna häufiger auf als bei jüngeren. Ist dies nur ein Zufall oder wird dieser Fleck tatsächlich erst mit zunehmendem Alter deutlicher prominent?

Der Nävus Unna ist das Resultat einer geburtstraumatischen Schädigung oder eines Traumas (Druck). Auch UNNA selbst vertrat die Ansicht, dass der Nävus Unna traumatisch-nerval bedingt sei. (22, 24)

Früher wusste man, dass exogene Faktoren keine Rolle in der Melanomentwicklung spielen. Heute hat sich zunehmend die Ansicht durchgesetzt, dass ein einzelnes Trauma die Umwandlung von Nävuszellen in ein malignes Melanom nicht hervorzurufen vermag, aber ständige Traumatisierungen des täglichen Lebens einen gutartigen Nävus in ein malignes Melanom verwandeln können.

René ZUMKELLER publizierte 1975 über die Häufigkeit der Nackenmale (Nävus Unna)

- Es gibt keinen großen Unterschied in der Häufigkeit der Halsfeuermale zwischen beiden Geschlechtern,
- auch nicht zwischen Kindern und Erwachsenen unter 50 Jahren.
- Es gibt keinen großen Unterschied in den Frequenzen der Halsfeuermale zwischen Erwachsenen, deren Alter unter vs. über 50 Jahren liegt.
- Es gibt keinen großen Unterschied in den Frequenzen der Halsfeuermale zwischen Kindern und Erwachsenen, die die 50 Jahre überschritten haben.
- Nach Analyse des Stammbaums einer Familie werden Halsfeuermale als eine vererbte Erkrankung mit einer unregelmäßigen Chromosomenverteilung, mit verschiedenen Intensitäten festgestellt.

Dies ist die einzig vergleichbare Arbeit, die diskutiert werden kann. In der vorliegenden Arbeit wurden aber das Auftreten von Nävus Unna beim Normalkollektiv dermatologischer Patienten mit dem Auftreten beim Melanom, dem Schweregrad der Melanomerkrankung, Rezidiven und Follow-up verglichen.

Vergleich Poliklinikpatienten mit Melanompatienten

Im hier durchgeführten Vergleich konnten Geschlechtsunterschiede statistisch nicht nachgewiesen werden. Es zeigt sich ein Trend, dass die Zahl der Frauen mit 55,5% höher liegt als die Zahl der Männer mit 44,5%, die einen Nävus Unna aufweisen.

Frauen sind häufiger an Melanom erkrankt als Männer. Auch in unserem Kollektiv erkennt man eine höhere Erkrankungsrate der Frauen mit 346 (53,1%), verglichen mit Männern mit 306 (46,9%).

(siehe Tabelle 1)

Entsprechend der empirischen Beobachtungen fand sich der Nävus Unna tatsächlich in der Gruppe der Melanompatienten signifikant häufiger auf (56,3%) als in der Gruppe der Poliklinikpatienten (37,4%).

Könnte dieser Fleck prognostisch richtungsweisend sein für die Entdeckung von Melanomen, und warum findet man den Nävus Unna in geringerer Zahl bei Patienten mit anderen dermatologischen Erkrankungen?

Der Nävus Unna entwickelt sich nicht zum Melanom, sie treten nur zufällig oder nicht zufällig gleichzeitig auf.

(siehe Tabelle 2)

Das höchste Auftreten des Nävus Unna in beiden Patientengruppen (Poliklinikpatienten und Melanompatienten) ist in der Altersgruppe zwischen 61-70 Jahren zu verzeichnen.

Bei den Melanompatienten nimmt die Zahl der Patienten mit steigendem Alter ständig zu. Der Gipfel liegt bei 61-70 Jahren mit 229 (35,1%) Patienten.

(siehe Tabelle 3)

In der hier durchgeführten Analyse ist die Gruppe der Melanompatienten im Durchschnitt älter (59 Jahre) als die der Poliklinikpatienten (50 Jahre). Das heißt bei den Melanompatienten steigen die Fälle mit steigendem Alter.

(siehe Tabelle 4)

Vergleich Poliklinikpatienten und Nävus Unna

Beim Vergleich der verschiedenen Krankheiten findet sich der Nävus Unna am häufigsten in der Gruppe Akne/Rosazea, und an zweiter Stelle in der Gruppe Maligne Tumoren (außer Melanom)/Paraneoplasien.

Mit dem Vergleich innerhalb der Poliklinikpatienten mit einem Nävus Unna, der Altersgruppen und dem Geschlecht wurde der Versuch unternommen, einen Zusammenhang zwischen Dermatosen und Nävus Unna zu finden. Dazu wurde jede Gruppe isoliert betrachtet.

Bei den Gruppen allergische Erkrankungen, Autoimmunkrankheiten, erregerbedingte Erkrankungen, benigne Tumoren und bei Akne/Rosazea sind die meisten Patienten mit Nävus Unna in der Altersgruppe > 70 Jahre zu finden.

(siehe Tabelle 5)

Statistisch tritt bei weiblichen Poliklinikpatienten der Nävus Unna signifikant häufiger auf als bei männlichen Poliklinikpatienten.

(siehe Tabelle 6)

Tendenziell tritt mit zunehmendem Alter auch der Nävus Unna häufiger auf.

(siehe Tabelle 7)

Vergleich Melanom Patienten und Nävus Unna

In dieser Tabelle wurde die Beziehung zwischen den Melanom-Typen und Nävus Unna untersucht. Das In-situ-Stadium haben wir hier in der Gruppe „Sonstige“ erfasst.

Die meisten Nävus Unna finden sich hier erstaunlicherweise beim Melanom-Typ LMM mit 23 Patienten (62,2%). In der Regel geht dem LMM ein jahrelanges In-situ-Stadium (Lentigo maligna) voraus. Deshalb wurde in einer weiteren Tabelle das In-situ-Stadium mit der Gruppe LMM verglichen, in der sich die meisten Nävus Unna bei der Gruppe“ Sonstige“ mit 9 Patienten (64,3%) finden.

In beiden Tabellen gibt es die wenigsten Patienten mit Nävus Unna in der Melanom-Gruppe ALM = 15 Patienten (53,6%).

Statistisch lässt sich eine Häufigkeit der getroffenen Nävus Unna nach Melanotypen nicht nachweisen.

(siehe Tabelle 8)

Statistisch ist kein Unterschied zwischen den Lokalisationen und der Häufigkeit des Auftretens von Nävus Unna nachweisbar.

(siehe Tabelle 9)

Auch bei den Melanopatienten tritt bei Frauen der Nävus Unna häufiger auf als bei Männern. Ebenso ist das Vorkommen des Melanoms bei Frauen häufiger als bei Männern.

(siehe Tabelle 10)

Bei Melanopatienten ist die Tendenz des gehäuften Auftretens von Nävus Unna mit zunehmendem Alter statistisch nicht nachweisbar.

(siehe Tabelle 11)

Melanopatienten, die einen Nävus Unna aufwiesen, zeigten keinen erhöhten Lymphknotenbefall in ihrer Melanomerkrankung, d.h. keine schlechteren Verläufe. Histologisch tumorbefallene Lymphknoten zeigten sich bei 43 Patienten, bei 608 Patienten lag kein Lymphknotenbefall vor. Bei den meisten Melanopatienten mit einem gleichzeitigen Nävus Unna, das sind 344 Patienten (56,6%), war der Lymphknoten nicht befallen.

(siehe Tabelle 12)

Hinsichtlich des Clark-Level konnte festgestellt werden, dass bei Clark-Level I und V der Nävus Unna häufiger auftritt als bei anderen Eindringtiefen.

Dies könnte allerdings ein Zufall sein, denn bei den Clark-Level I und V findet sich die geringste Zahl von Patienten.

(siehe Tabelle 13)

Beim Tumorstadium nach AJCC fallen die Ergebnisse unterschiedlich aus.

Bei niedrigerem Stadium (z.B. LMM) finden sich prozentual mehr Nävus-Unna-Patienten.

(siehe Tabelle 14)

Ulzeration und die Tumordicke führen zu einer ungünstigen Prognose. (2)

Von allen 652 Melanom-Patienten war bei 510 Patienten der PT nicht ulzeriert. Bei 79 Patienten war der PT ulzeriert, aber bei beiden Gruppen war die Häufigkeit des Vorkommens eines Nävus Unna gleich.

(siehe Tabelle 15)

In der Gruppe der Tumorpatienten mit fraglicher (nicht eindeutiger) Regression lässt sich ein Nävus Unna häufiger nachweisen (64,3%).

Die Patienten mit regressierten PT-Melanomen scheinen in manchen Publikationen eine schlechtere Prognose als Patienten mit Läsionen ohne Regressionsanzeichen zu haben. (2) Jedoch in neueren Arbeiten haben Patienten mit einem PT mit Regression keinen erhöhten Anteil an befallenen Sentinel Nodes. (38)

(siehe Tabelle 16)

Eine sichtbare Tendenz gibt es in Bezug auf das Alter und die Anzahl der Patienten. Die Melanomfälle steigen mit zunehmendem Alter, d.h. bis zum Alter von 70 Jahren. Dann folgt ein Abfall zur Hälfte, d.h. die Zahl der Patienten in der Altersgruppe 61-70 Jahre liegt bei 209 Patienten, in der Altersgruppe 70 Jahre liegt sie bei 104 Patienten.

Männer und Frauen mit Nävus Unna weisen größere Tumordicken auf als Patienten ohne Nävus Unna.

Frauen mit Nävus Unna in jeder Altersgruppe weisen dickere Tumordicken als Frauen ohne Nävus Unna auf.

Männer mit Nävus Unna weisen in den Altersgruppen bis 30 Jahre und 41-50 Jahre dickere Tumordicken als Männer ohne Nävus Unna auf und in den anderen Altersgruppen zeigt sich bei Männern mit Nävus Unna und ohne Nävus Unna die gleiche Tumordicke.

Die Zahl der Melanomfälle steigt mit dem Alter, parallel dazu steigt auch die Tumordicke, sowohl bei Patienten mit Nävus Unna und auch ohne Nävus Unna. Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zu den Patienten mit Nävus Unna und ohne Nävus Unna.

Die Patienten mit Nävus Unna weisen stärkere Tumordicken auf als Patienten ohne Nävus Unna, und dies häufiger bei Frauen.

(siehe Tabelle 17)

Rezidive gibt es bei 30 Melanopatienten, davon haben 15 Patienten einen Nävus Unna und 15 Patienten haben keinen Nävus Unna.

Das bedeutet, der Nävus Unna ist kein Indikator dafür, dass die Melanomerkrankung bei Melanopatienten eher zur Metastasierung der Melanome führen könnte.

Die Gesamtzahl der Rezidiv- und Metastasenpatienten ist relativ niedrig in Bezug auf die Gesamtzahl der Melanopatienten (652).

Dies lässt sich darauf zurückführen, dass die betrachteten Melanopatienten aus einer Nachsorge stammen, aus der Hochrisikopatienten nach stattgehabten Rezidiven zum Einschluss in Studien herausgenommen werden und in einer eigenen sogenannten „Hochrisikosprechstunde“ gesehen werden, somit hier nicht mehr zur Betrachtung gelangt sind.

Todesursachenstatistik (Mortalitätsrate): Die Zahl der Sterbefälle liegt hier bei 3 Patienten, bei der eine Frau einen Nävus Unna hat. Melanopatienten, die einen Nävus Unna aufweisen, haben in diesem Klientel keinen letaleren Verlauf.

Statistisch kann festgestellt werden, dass bei den Poliklinikpatienten dieser Fleck mit steigendem Alter stetig zunimmt und die meisten Patienten mit Nävus Unna in der Altersgruppe > 70 Jahre zu finden ist.

Im Vergleich dazu, ist dies bei Melanom Patienten statistisch nicht nachweisbar. Hier findet sich die größte Zahl von Nävus Unna-Fällen bei Patienten jüngeren Alters (31-40 Jahre)

Somit könnten jüngere Patienten mit einem Nävus Unna vermehrt melanomgefährdet sein und sollten einem Hautkrebsscreening zugeführt werden.

Bei Melanompatienten des Melanom-Typs LMM findet sich das häufigste Auftreten eines Nävus Unna.

Bei Poliklinikpatienten finden sich in der Krankheitsgruppe Akne/Rosazea die meisten Patienten mit einem Nävus Unna.

In Auswertung der vorliegenden Ergebnisse wäre es sicherlich sinnvoll, eine noch größere Zahl von Melanompatienten im Vergleich mit Akne-/Rosazea-Patienten auszuwerten. Weiterhin von Interesse wäre die Biographie eines jeden Patienten in Bezug auf das Erscheinen/Bestehensdauer des Nävus Unna (angeboren oder erworben).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Im Ergebnis der Recherchen zum Thema Nävus Unna gab es bis zum Jahre 1881 nur eine einzige wissenschaftliche Arbeit und zwar die bereits genannte von René Zumkeller. Er hat erklärt, dass es eine vererbte Erkrankung mit einer unregelmäßigen Chromosomenverteilung ist. Ebenso ist bekannt, dass die Pathogenese des Nävus Unna das Resultat einer geburtstraumatischen Schädigung ist, oder in der Occipitalregion der Zervikalnerv einer mechanischen Schädigung unterliegt. Klinisch ist der Nävus Unna ein makulöses Erythem, histologisch ist es eine Kapillarerweiterung unter der Epidermis.

Wenn sich der Nävus Unna durch eine geburtstraumatische Schädigung entwickelt, so bedeutet dies, dass es in manchen Familien gehäuft geburtstraumatische Schädigungen gibt, während es in anderen Familien keine Geburtstraumata gibt.

Vom bösartigsten Hautkrebs, dem Melanom oder schwarzen Hautkrebs ist bekannt, dass er spontan verläuft, mit diffuser, plötzlicher Fernmetastasierung, die zum Tode führt. Die Zahl der Sterbefälle liegt hier bei 3 Patienten, davon eine Frau mit Nävus Unna.

Patienten mit ernsthaften Verläufen werden in der Hochrisikosprechstunde gesondert gesehen und zeigen die gleiche Anzahl von letalen Verläufen wie in der Weltliteratur beschrieben.

Wie die Arbeit zeigt, findet sich der Nävus Unna

1. bei Patienten mit zunehmendem Alter,
2. tritt bei Frauen häufiger als bei Männern auf,
3. und tritt bei der weißen Bevölkerung gehäuft auf als bei der schwarzen Bevölkerung. Der Nävus Unna ist ein Nävus, der möglicherweise bei hellerer und damit melanomanfälligerer Bevölkerung häufiger vorkommt.

Das Ziel dieser Arbeit war, festzustellen, ob der Nävus Unna ein Risikomarker eines Melanoms ist, wie sich der Nävus Unna bei Melanom- und bei normalen Patienten verhält und worin der Unterschied besteht.

Die statistischen Ergebnisse zeigten, dass der

1. Nävus Unna in der Gruppe der Melanompatienten signifikant häufiger auftritt (56,3%) als in der Gruppe der Poliklinikpatienten (37,4%),
2. Nävus Unna bei Poliklinikpatienten tendenziell häufiger mit zunehmendem Alter auftritt,
3. Nävus Unna bei weiblichen Poliklinikpatienten häufiger auftritt als bei männlichen Poliklinikpatienten (42,7% zu 29,9%), bei Melanompatienten ebenso (61,0% zu 51,0%).

4. Verschiedene dermatologische Erkrankungen, Melanomtypen, Lokalisation des Melanoms, Lymphknotenbefall, Tumorschweregrad nach Clark, Tumorschweregrad nach AJCC, Rezidive, Metastasen, Primärtumor ulzeriert, Primärtumor mit Regression und Tumordicke haben keine statistischen Ergebnisse erbracht, d.h. das Vorhandensein eines Melanoms und eines Nävus Unna korreliert nicht mit einem schlechteren Verlauf der Melanomerkrankung.

Tendenziell zeigt sich ein erhöhtes Auftreten des Nävus Unna

- in der Akne/Rosazea-Krankheitsgruppe,
- beim LMM-Melanomtyp,
- innerhalb der Kopf/Hals-Melanom-Lokalisation.

In Zusammenschau aller Daten dieser Arbeit könnte der Nävus Unna ein Risikomarker sein, unabhängig davon, ob der Nävus Unna ein kongenitaler oder ein erworbener Nävus ist, d.h. dass der Nävus Unna auf einem entsprechend gefährdetem Hauttyp eine erhöhte Gefahr für die Entstehung von Melanomen darstellt. Somit sollte bei Patienten, bei denen ein Nävus Unna entdeckt wird, ein grundsätzliches Screening als Ganzkörperuntersuchung durchgeführt werden, das derzeit sowieso bei Patienten ab dem 35. Lebensjahr alle 2 Jahre von den Krankenkassen empfohlen wird.

7. Literaturverzeichnis

1. Ackermann AB. A mistake I made from which I learned much. *Int J surg Pathol* 2003;11:213-217
2. Balch CM, Milton CMW, H.M.Shaw HM, Soong S-J (Hrsg). *Haut Melanome Diagnose, Therapie und weltweite Ergebnisse*. 1985; by J.B. Lippincott Company
3. Blaiich W. Zur Pathogenese des Nävus Unna der Nackengegend und des Feuermals der Stirn. *Hautarzt* 1958;9:406-409
4. Böni R, Bogdan I, Xin H. Zytogenetische Aspekte des Malignen Melanoms. 1999;6:309-311
5. Böni R, Burg G. Der atypische Naevus: eine Risikosituation? *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:825-32
6. Burns AJ, Kaplan LC, Mulliken JB. Is There an Association between Hemangioma and Syndromes with Dysmorphic Features? *Pediatrics* 1991;88:1257-1267
7. Drepper H. Klinik und Therapie der Lymphangiome, Haemangiome und Naevi im Kopf- und Halsbereich. *HNO* 1985; 33:293-303
8. Fitzpatrick JE, Aeling JL. *The secrets of Dermatology* 1999
9. Garbe C, Orfanos CE. Epidemiologie des malignen Melanoms in der Bundesrepublik Deutschland im internationalen Vergleich. *Onkologie* 1989;12:253-262
10. Garbe C. Sonne und malignes Melanom. *Hautarzt* 1992;43:251-257
11. Garbe C, Orfanos CE. Risikofaktoren für die Entwicklung maligner Melanome und Identifikation von Risikopersonen im deutschsprachigen Raum. *Hautarzt* 1995, 46:309-314
12. Gontier E, Cario-Andre M, Vergnes P et al. The "Abtropfung Phenomenon" Revisited : Dermal Nevus Cells from Congenital Nevi Cannot Activate Matrix Metalloproteinase 2 (MMP-2). *Pigment-Cell-Res* 2003;4:366-373
13. Hengge R, Dummer R. *Malignes Melanom : Standards und Innovationen in Diagnostik und Therapie*, 2006

-
14. Itin PH. Risikofaktoren für die Entwicklung maligner Melanome. Therapeutische Umschau 1999;56:298-301
 15. Johnson DW. Erythema occipitalis traumaticum and stork bite. Orthopedics 1994;2:108-109
 16. Joss R, Tschopp L, Goldhirsch A, Brunner K. Das Maligne Melanom - Spontanverlauf, Therapie und Prognose. Schweiz med Wschr. 1980;110:710-715
 17. Jung EG. Wie Kann man Melanome verhindern? Prävention der Melanome und Früherkennung der Melanomvorläufer. Dtsch Med Wochenschr 1989;114:393-397
 18. Kreysel HW, Schandelmaier F, Unna PJ, Wotzka E. Malignes Melanom auf Tierfellnävus. Z Haut Geschlechtskr 1965; 39:66-75
 19. Maceira JP, Magalhaes ROC. Comparison between the traditional classification of acquired melanocytic nevus and the one proposed by AB Ackerman and colleagues in 1990. Anais Brasileiros de Dermatologia 1998;73:Abstract
 20. Margo CE, Mulla Z; Billiris K: Incidence of surgically treated uveal melanoma by race and ethnicity. Ophthalmology 1998;105:1087-90
 21. O'Hagan RC, Brennan CW, Strahs A et al. Array Comparative Genome Hybridization For Tumor Classification and Gene Discovery in Mouse Models of Malignant Melanoma. Cancer Research 2003;63:5352-5356
 22. Pasyk KA; Wlodarczyk SR; Jakobczak MM et al. Familial medial telangiectatic nevus - variant of nevus flammeus-port-wine stain. Plast Reconstr Surg 1993;91:1032-1041
 23. Pehamberger H. Melanompräkursoren - Risikonaevi. Wiener Klinische Wochenschrift 1999;13:441-445
 24. Pizzaro A; Arranz DM. Melanocytic nevi and melanoma in the elderly. Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia 2003;38(Suppl.2):Abstract
 25. Port-Wine Stain. In: Rook's Textbook of Dermatology, S 483, Aufl 5
 26. Rudolph R. Melanozytäre Tumoren. Pathologie 2002;23:89-96
 27. Rudolph P. Der dysplastische Nävus. Ein Ariadnefaden durch ein konzeptuelles Labyrinth. Pathologie 2002; 23:128-134

-
28. Runger TM, Bröcker EB. Genetische Faktoren bei der Entstehung und Progression maligner Melanome. *Hautarzt* 1995;46:394-399
 29. Sander CA, Flaig MJ, Starz H et al. Histopathologie des malignen Melanoms. *Manual Maligne Melanome 2000* by Tumorzentrum München: 28-31
 30. Schubert A. Zur Epidemiologie des malignen Melanoms der Haut. *Z Ärztl Fortbild (Jena)* 1993;87:651-658
 31. Schwipper V. Malignes Melanom der Kopf-Hals-Region. *Mund Kiefer Gesichts Chir* 2000;4(Suppl 1):177-186
 32. Sterry W, Paus R. *Checkliste Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Phlebologie, Andrologie 2000*
 33. Stewart F, Cramer SF. The origin of epidermal melanocytes. Implications for the histogenesis of nevi and melanomas. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:115-119
 34. Stolz W, Landthaler M. Klassifikation, Diagnostik und Differentialdiagnostik des Malignen Melanoms. *Chirurg* 1994;64:145-152
 35. Thompson JF, Morton DL, Kroon BBR. *Textbook of Melanoma 2004*
 36. Urbach F, Forbes PD, Davies RE, Berger D. Cutaneous photobiology: past present and future. *J Invest Dermatol* 1976;67:209-224
 37. Waldmann V, Bock M, Jäckel A et al. Pathogenese des malignen Melanoms, Molekularbiologische Aspekte. *Hautarzt* 1999;50:398-405
 38. Warycha et al. *Cancer* 2008;Dez.
 39. Weiss J, Herbst RA, Kapp A. Das maligne Melanom der Haut. Pathogenese, Klinik und Prognose. *Versicherungsmedizin* 2000;1:7-12
 40. Wikipedia, die freie Enzyklopädie. *Storchenbiss*. 2007;Sept.
 41. Worret WI, Burgdorf WHC. Which Direction Do Nevus Cells Move? Abtropfung Reexamined. *Am J Dermatol* 1998;20:135-139

ANHANG

Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ED	Erstdiagnose
ELND	Elective lymph node dissection
FCDS	the Florida Cancer Data System
MM	Malignes Melanom
N.U.	Nävus Unna
PT	Primärtumor
RGP	radial growth phase (horizontal)
SLND	Selective lymph node dissection
SN	Sentinel node
ST	Stadium
TD	Tumordicke
TNM	Tumor, Nodes, Metastases, Classification of Malignant Tumours
UICC	Unio Internationalis Contra Cancrum
UV	ultraviolett
VGP	vertical growth phase

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1	Gesamtzahl der untersuchten Patienten (Melanom- und Poliklinikpatienten)
Tabelle 2	Auftreten eines Nävus Unna bei beiden Gruppen (Melanom- und Poliklinikpatienten)
Tabelle 3	Untersuchung beider Gruppen nach dem Alter
Tabelle 4	Der Altersdurchschnitt beider Patientengruppen (Melanom- und Poliklinikpatienten)
Tabelle 5	Häufigkeit des Vorkommens von Nävus Unna bei verschiedenen dermatologischen Erkrankungen
Tabelle 6	Geschlechtsspezifische Verteilung des Nävus Unna innerhalb der Gruppe der Poliklinikpatienten
Tabelle 7	Häufigkeit des Nävus Unna nach Altersgruppen innerhalb der Poliklinikpatienten
Tabelle 8	Die Beziehung zwischen den Melanom-Typen und Nävus Unna
Tabelle 9	Häufigkeit des Auftretens von Nävus Unna nach Lokalisationen
Tabelle 10	Häufigkeit des Nävus Unna nach Geschlecht bei Melanompatienten
Tabelle 11	Häufigkeit des Nävus Unna nach Altersgruppen bei Melanompatienten
Tabelle 12	Häufigkeit des Nävus Unna nach Lymphknotenmetastasierung bei Melanompatienten
Tabelle 13	Häufigkeit des Nävus Unna nach Tumoreindringtiefe nach Clark
Tabelle 14	Häufigkeit des Nävus Unna nach Tumorstadien nach AJCC
Tabelle 15	Häufigkeit des Nävus Unna bei Patienten mit ulzeriertem Primärtumor
Tabelle 16	Häufigkeit des Nävus Unna bei Patienten mit Primärtumor mit Regressionszeichen
Tabelle 17	Die Beziehung zwischen dem Nävus Unna und der Tumordicke

-
- Abbildung 1** Histologie der Haut
- Abbildung 2** Paul Gerson Unna
- Abbildung 3** Nävus Unna („Storchenbiss“)
- a) bei einem Kleinkind
 - b) bei einem Erwachsenen

Danksagung

Hiermit danke ich Herrn Prof. Dr. med. Sterry, dem Chefarzt der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Charité, für die Überlassung des Themas und Frau PD Dr. med. Voit, meiner Doktor-Mutter, für die gute wissenschaftliche Betreuung der Arbeit. Herrn Prof. Dr. med. Haas, dem langjährigen Leiter der Hochschulambulanz der Klinik danke ich für die Hilfestellung bei der Vermittlung der Poliklinikpatienten, den Ambulanzschwestern für die hilfreiche Zusammenarbeit während der Patientenuntersuchungen. Ferner danke ich Herrn Dr. Tomasz Silniuc für die stetige Hilfe bei statistischen Fragestellungen und Herrn Dr. Schäfer-Hesterberg für seine Korrekturhinweise. Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. med. Hasert für seine Ratschläge in Bezug auf die Erstellung von Schemata. Herrn Dr. Sperl und Frau Dr. Fischer sei gedankt für die mir moralisch und psychisch gewährte Unterstützung bei der Übernahme dieser Arbeit und dafür, dass sie mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen. Ein besonderer Dank gilt Frau Gürnth für ihre geduldige Hilfeleistung bei zahlreichen Übersetzungen, Korrekturlesungen und schreibtechnischen Überarbeitungen dieser Arbeit.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

„Ich, Silva Ruhnke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Nävus Unna bei Melanompatienten. Gibt es eine Assoziation? selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe“

Berlin, den 15.11.2010

Silva Ruhnke