

**Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Universität Würzburg**

Direktorin: Professor Dr. med. Eva-Bettina Bröcker

**KLINISCHE UND IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNG
DER
MELANOM-ASSOZIERTEN-HYPOPIGMENTIERUNG
IM VERGLEICH
ZUR
VITILIGO**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Christina Bedenk

aus Würzburg

Würzburg, Mai 2007

Referentin: Professor Dr. med. Eva-Bettina Bröcker

Koreferent: Professor Dr. med. Henning Hamm

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:
12.09.2007

Die Promovendin ist Ärztin

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	ZIELSETZUNG	1
1.2	MELANOZYTEN	1
1.3	VITILIGO	2
1.3.1	Definition	2
1.3.2	Formen	3
1.3.3	Histologie	3
1.3.4	Ätiologie.....	4
1.3.4.1	Autoimmunhypothese	4
	Häufige Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen.....	4
	Potenzielle Beteiligung des gesamten Pigmentsystems und VKH-Syndrom.....	4
	Ansprechen der Vitiligo auf immunsuppressive Therapie.....	5
	Immungenetische Faktoren	5
	Tiermodelle	6
	Zell-vermittelte Immunantwort	6
	Humorale Immunantwort	7
1.3.4.2	Weitere Hypothesen der Vitiligoentstehung	8
1.3.5	Differenzialdiagnosen.....	9
1.3.5.1	Kongenitale Hypopigmentierungen	9
1.3.5.2	Sonstige Hypopigmentierungen.....	9
1.4	MELANOM UND MAH.....	9
1.4.1	Melanom.....	9
	Definition und Epidemiologie	9
	Klinische Formen und Häufigkeit der Subtypen	9
	Unbekannter Primärtumor	10
	Stadieneinteilung des malignen Melanoms	10
1.4.2	Aderhautmelanom.....	10
1.4.3	Immunologie des Melanoms und Spontanregressionen.....	11
1.4.4	Melanom-assoziierte-Hypopigmentierung (MAH).....	13
	Klinische Formen der Melanom-assoziierten-Hypopigmentierung	14
	Vitiligo und MAH	14
	MAH und Prognose des Melanoms: bisherige Ergebnisse	15
1.4.5	Melanomhäufigkeit bei Vitiligopatienten.....	16
2	MATERIAL UND METHODEN	17
2.1	PATIENTENAUSWAHL	17
2.2	KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN	17
2.3.	BIOPSIEN UND LABORUNTERSUCHUNGEN	18

2.4	FÄRBUNGEN	18
2.4.1	HE-Färbung	18
2.4.2	Melaninfärbung	18
2.4.3	Immunhistochemische Färbungen CD1, CD3, CD4, CD8	18
3	ERGEBNISSE	21
3.1	MAH-PATIENTEN	21
3.1.1	Einzelfalldarstellungen MAH-Patienten	21
3.1.2	Übersichtstabelle MAH-Patienten, klinische Daten	38
3.1.3	Übersichtstabelle MAH-Patienten, Melanomdaten	39
3.1.4	Melanomsubtypen	39
3.1.5	Clark-Level	40
3.1.6	Tumordicke	40
3.1.7	Altersverteilung	40
3.1.8	Zeitpunkt des Auftretens der Depigmentierung	41
3.1.9	Einordnung der MAH-Patienten in Vitiligosubtypen	41
3.1.10	Depigmentierungen in der Umgebung des Primärmelanoms	42
3.1.11	VIDA-Score MAH-Patienten	42
3.2	VITILIGOPATIENTEN	42
3.2.1	Vitiligosubtypen	42
3.2.2	Gesamtübersicht Vitiligopatienten	43
3.3	VERGLEICH MAH-/ VITILIGOKOLLEKTIV	43
3.3.1	Eigen-/Familienanamnese	43
3.3.2	Altersdurchschnitt	44
3.3.3	Assoziation mit Autoimmunerkrankungen	44
3.3.4	Atopie	46
3.3.5	HLA-Typisierung	46
3.3.6	Augenuntersuchung	47
3.3.7	Histologie	48
4	DISKUSSION	57
4.1	KLINISCHE RELEVANZ DER MAH	57
4.1.1	Prognostische Bedeutung	57
4.1.2	Assoziierte Augenerkrankungen	62
4.2	MELANOMHÄUFIGKEIT BEI VITILIGOPATIENTEN	62
4.3	VERGLEICH MAH UND VITILIGO	62

4.3.1	Altersstruktur	62
4.3.2	Einteilung in Vitiligosubtypen.....	62
4.3.3	Familienanamnese Vitiligo/Melanom	63
4.3.4	Assoziierte Autoimmunerkrankungen	63
4.3.5	HLA-Typisierung	65
4.3.6	Histologie.....	65
4.4	GRENZEN UND PROBLEME DER ARBEIT	66
5	ZUSAMMENFASSUNG	66
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	68

Danksagung

Lebenslauf

1 EINLEITUNG

1.1 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem immunologischen Hintergrund und der klinischen Relevanz Vitiligo-ähnlicher Depigmentierungen bei Melanompatienten. Zwei Gruppen von Patienten wurden aufgenommen, Patienten mit Melanom-assoziiertes Hypopigmentierung und isoliert an Vitiligo Erkrankte. Die Vitiligo entsteht durch einen umschriebenen Verlust oder zumindest durch eine Degeneration von Melanozyten. Erwähnt wird die „Weißfleckenkrankheit“ schon in der Bibel, im Koran und auch im indischen Heiligenbuch „Athara Verda“. In Indien wird sie teilweise noch heute wegen der optischen Ähnlichkeit und des Farbkontrastes zwischen dunkler und befallener Haut als „weiße Lepra“ bezeichnet. Aufgrund der sichtbaren Hauterscheinungen betrachtet man die Erkrankten als potenzielle Ansteckungsquelle. Die Betroffenen sind daher häufig einem starken psychischen Druck ausgesetzt. Im Gegensatz zum Melanom, dem zweiten Krankheitsbild, ist die Lebenserwartung jedoch nicht eingeschränkt. Das Melanom ist einer der bösartigsten Tumore. Nach erfolgter Metastasierung besteht eine ausgeprägte Resistenz gegen die meisten derzeit zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten. Mit Ausnahme des Bronchialcarcinoms steigt die Inzidenz und Mortalität stärker an als bei allen anderen Tumoren. (Hall et al. 1999, Rager et al. 2005) Bereits seit Jahrzehnten werden Depigmentierungen bei Melanompatienten beschrieben. So wurde kürzlich unter anderem auf die prognostische Bedeutung von Autoimmunphänomenen nach Interferontherapie bei fortgeschrittenen Melanomen hingewiesen. (Gogas et al. 2006) Zur Klärung möglicher Gemeinsamkeiten oder Unterschiede werden in der folgenden Arbeit Patienten mit Melanom-assoziiertes-Hypopigmentierung den isoliert an Vitiligo Erkrankten gegenübergestellt.

1.2 Melanozyten

Das gemeinsame Bindeglied der hier untersuchten Erkrankungen sind Veränderungen der Melanin-bildenden Melanozyten. Melanoblasten, die Melanozytenvorläufer, wandern während der Embryonalentwicklung von der Neuralrinne über die Dermis in die Basalzone der Haut ein. Als Abkömmlinge des Neuroektoderms kommen Melanozyten auch in der Aderhaut und der Netzhaut des Auges, der Mundschleimhaut, im Innenohr und an anderen Stellen vor. Melanozyten besitzen abgerundete Zellkörper, von denen Fortsätze ausgehen, die in der Basal- und Stachelzellschicht verlaufen und in Vertiefungen von Keratinozyten enden. Damit steht jeder Melanozyt mit zahlreichen Keratinozyten in Kontakt. (Vancoillie et al. 1999) Elektronenmikroskopisch sind die charakteristischen Melanin-enthaltenden Vesikel, die sogenannten Melanosome, zu erkennen. In den Melanosomen erfolgt die Melaninsynthese.

Aus Tyrosin entsteht über Zwischenstufen Melanin. Von den Melanozytenfortsätzen gelangen die Melanosomen mit dem Melanin in die Keratinozyten. Dort werden sie oberhalb des Zellkerns gespeichert.

1.3 Vitiligo

Bei den Patienten des ersten Kollektivs besteht eine Vitiligo.

1.3.1 Definition

Unter Vitiligo versteht man eine erworbene, scharf begrenzte Depigmentierung der Haut mit charakteristischen weißen Flecken. Eine Erklärung für deren Entstehung ist, dass Melanozyten lediglich inaktiviert sind und kein Melanin produzieren. Zahlreiche wissenschaftliche Daten lassen jedoch den Schluss zu, dass die Vitiligo durch das völlige Fehlen pigmentbildender Zellen verursacht wird. (Le Poole et al. 1993)

Zur Herkunft des Namens gibt es zwei Theorien. Der Begriff könnte sich von „vitellus“ ableiten, worunter man die weißen Flecken eines Kalbes versteht. Die Bezeichnung der Erkrankung ist möglicherweise aber auch von dem lateinischen Wort „Vitium“, also Defekt ableitbar. Zur Häufigkeit existieren unterschiedliche Angaben. Zusammenfassend dürften jedoch 0,5 bis zwei Prozent der Bevölkerung von dem Leiden betroffen sein. Die Erkrankung tritt in beiden Geschlechtern etwa gleich häufig auf. Ungefähr die Hälfte der Patienten ist bei Erstmanifestation jünger als 20 Jahre alt, ein Drittel zeigt eine familiäre Belastung. Die optischen Auffälligkeiten sind

bei dunkelhäutigen Menschen größer. Zahlenmäßig ist aber keine stärkere Beteiligung dunkler Ethnien zu verzeichnen. Hautareale, die einer stärkeren Sonnenexposition ausgesetzt sind, fallen im Sommer besonders auf. Die Gefahr einer Dermatitis solaris ist an diesen Körperstellen durch die fehlende Schutzwirkung des Melanins vergrößert. Häufig kommt es zu einem vorzeitigen Ergrauen der Haare und zu einer Poliosis. (siehe Abbildung 17, S. 30) Als Poliosis bezeichnet man die umschriebene Depigmentierung von Haupthaaren oder Wimpern.

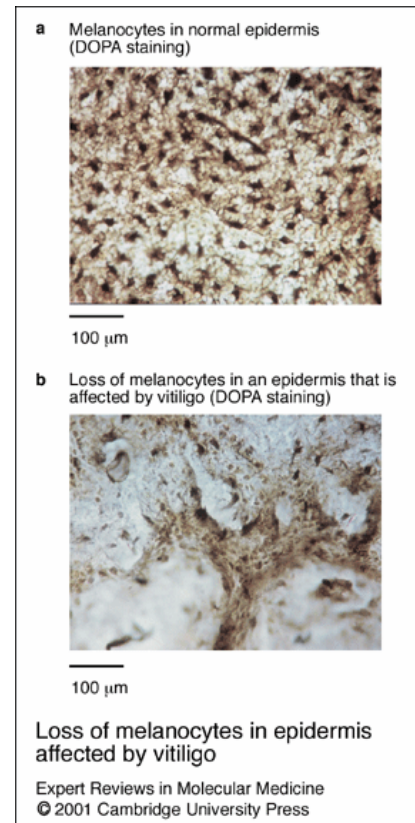


Abb. 1 a: Melanozyten in normaler Epidermis.

Abb. 1b: Fehlende Melanozyten im Vitiligo-Präparat.

Quelle: E.Helen Kemp, Elizabeth Waterman and Anthony P. Weetman (2001): Immunological pathomechanisms in vitiligo. Exp. Rev. Mol. Med. 23 July

1.3.2 Formen

Neben den Klassifikationen nach Koga und Ortonne führte Nordlund eine auf die Verteilung und Ausdehnung der Läsionen aufbauende Klassifikation ein. (Nordlund 1982)

- **Generalisierte Form**

Diese Variante tritt am häufigsten auf. Bevorzugt betroffen sind die mechanisch beanspruchten, druckbelasteten Regionen Knöchel, Finger, Ellbogen, Knie und die zugbelasteten Stellen Achseln, Augenlider und Mundwinkel sowie eigentlich hyperpigmentierte Stellen wie Leiste, Genitalien und Nabel. Weiße Flecken entstehen symmetrisch an mehreren Körperstellen. Weiter eingeteilt wird die generalisierte Vitiligo in die akrofaziale Variante (Befall des Gesichtes und der distalen Extremitäten), die Vitiligo vulgaris (symmetrische Verteilung an den oben beschriebenen, typischen Stellen) und die gemischte Form (akrofazial plus vulgaris).

- **Lokalisierte Form**

Die lokalisierte Form wird unterteilt in die fokale und die segmentale Variante. Bei der fokalen Verteilung finden sich eine oder mehrere Depigmentierungen in einem umschriebenen Gebiet, jedoch nicht in segmentaler Form. Der segmentale Befall beschreibt Veränderungen, die in etwa einem Dermatom zuzuordnen sind. Die lokalisierte Vitiligo betrifft nur ein oder wenige Körperareal(e), ist nicht symmetrisch und entwickelt sich innerhalb weniger Monate, ohne sich dann üblicherweise weiter zu verändern. In Ausnahmefällen kann jedoch eine lokalisierte Form in eine generalisierte Form übergehen.

- **Universelle Form**

Mehr als 80 Prozent der Körperfläche sind hierbei depigmentiert.

Häufig findet man bei Vitiligopatienten auch Halo-Naevi, das sind melanozytäre Naevi mit einem weißen Hof. Sie werden histologisch auch als Sutton Naevi bezeichnet. Der natürliche Verlauf der Vitiligoerkrankung ist im Einzelfall nicht vorhersagbar. Insbesondere die generalisierte Form verläuft schubweise über einen Zeitraum von zehn bis 20 Jahren. Dann tritt Stillstand ein. Bei etwa 10-20 Prozent kommt es zu einer spontanen Repigmentierung, die jedoch häufig nicht alle befallenen Hautareale betrifft.

1.3.3 Histologie

Die Diagnose Vitiligo wird anhand der typischen Morphologie und Verteilung der Läsionen rein klinisch gestellt. Eine histologische Untersuchung ist nicht zur Diagnostik erforderlich, aber zur Klärung der Pathogenese interessant. Typische Veränderungen sind das Fehlen von Melanozyten, eine zunehmende Zahl von Langerhans Zellen, epidermale Vakuolisierung, Verdickung der Basalmembran, T-Zellinfiltrate und Veränderungen an den

Nervenendigungen. (Montes et al. 2003) Selbst bei stabiler Vitiligo sind histologisch in den befallenen Hautarealen zytotoxische Reaktionen nachweisbar. (Panuncio et al. 2003)

1.3.4 Ätiologie

1.3.4.1 Autoimmunhypothese

Die am häufigsten diskutierte These für die Entstehung der Vitiligo ist eine autoimmunogene Genese. Im Normalfall erkennt das Immunsystem Fremdantigene und startet eine Immunreaktion. Körpereigene Strukturen werden dagegen toleriert. Autoimmunität kann entstehen, wenn Toleranzmechanismen versagen und körpereigenes Gewebe als fremd erkannt wird. Bei der Vitiligo werden Melanozyten durch Autoimmunprozesse attackiert. Die folgenden Beobachtungen unterstützen die Autoimmunhypothese der Vitiligo.

- **Häufige Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen**

Vitiligopatienten erkranken signifikant häufiger an anderen Autoimmunleiden als die übrige Bevölkerung. Hier zu nennen sind die Autoimmungastritis, die Perniziöse Anämie, die Alopecia areata, der juvenile, insulinabhängige Diabetes mellitus Typ 1 und der Morbus Addison. Weiterhin findet man das multiple Autoimmune- oder Polyglanduläre-Syndrom, das durch das Vorhandensein von drei oder mehr Autoimmunerkrankungen gekennzeichnet ist. Die Vitiligo kommt bei 20 Prozent dieser Patienten vor. (Dittmar et al. 2003) Bei der Mehrzahl der Patienten mit multiplen Autoimmunerkrankungen tritt die Vitiligo als Erstsymptom auf. (Klisnick et al. 1998)

- **Potenzielle Beteiligung des gesamten Pigmentsystems und VKH-Syndrom**

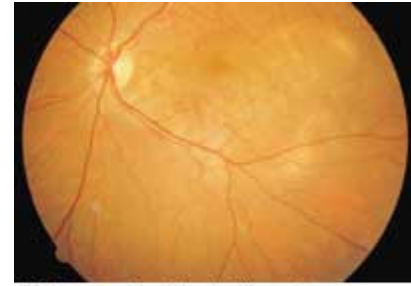
Wie oben ausgeführt, befinden sich Melanozyten unter anderem auch im Innenohr und im Auge. Wenn Autoimmunprozesse für die Zerstörung der Melanozyten der Haut verantwortlich sind, stellt sich die Frage, ob ähnliche Mechanismen auch Veränderungen dieser Organe hervorrufen. Neben Vitiligo-assoziierten Störungen des Gehöres (Aydoğan et al. 2006) findet man tatsächlich auch Erkrankungen des Pigmentsystems der Augen in Form einer begleitenden idiopathischen Uveitis. (Albert et al. 1979; Albert et al. 1983; Wagoner et al. 1983; Biswas et al. 2003). In diesem Zusammenhang von Bedeutung ist das Vogt-Koyanaga-Harada-Syndrom.

Vogt-Koyanaga-Harada-Syndrom (VKH-Syndrom)

Das VKH-Syndrom, an dem vermutlich auch der spanische Maler Francisco de Goya litt (Ravin et al. 1999), tritt vorwiegend zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr auf, wobei auch Kinder erkranken können. Es ist gekennzeichnet durch eine beidseitige Uveitis, Exsudationen der Retina, neurologische Symptome wie Meningismus und Veränderungen im Liquor mit

Pleozytose, Tinnitus mit Innenohrstörung und Veränderungen der Haut. Zu den dermatologischen Erscheinungen gehören Vitiligoläsionen und eine Alopezie.

VKH tritt vorwiegend bei Angehörigen der asiatischen und mittel-östlichen Bevölkerung auf. (Read 2002) In Japan sind sieben Prozent aller Uveitispatienten der VKH-Erkrankung zuzuordnen, während dieses Syndrom in Nordeuropa und Indien (Mondkar et al. 2000) äußerst selten ist. Die Assoziation mit bestimmten HLA- Typen (Islam et al. 1994) spricht dafür, dass, wie bei der Vitiligo, eine immunogenetische Prädisposition bei bestimmten



Right eye of patient with acute Vogt-Koyanagi-Harada disease shows exudative detachment of retina in posterior pole, with subretinal whitish material, presumably fibrin.

Abb. 2: Augenhintergrund VKH.
Quelle: Vogt-Koyanagi-Harada Disease in
www.health.uab.edu.Feb.19,2002

ethnischen Gruppen für die Auslösung der Erkrankung entscheidend ist. Es wurde gezeigt, dass Zell-vermittelte Immunität eine wesentliche Rolle spielt. (Okada et al. 1996) Bei Patienten mit VKH können autoreaktive T-Zellen gegen Tyrosinase und/oder TRP-1 nachgewiesen werden. (Gocho et al. 2001) Auch elektronenmikroskopische Studien legen den Zusammenhang mit T-Zell-vermittelter Zytotoxizität nahe. (Tsuruta et al. 2001) Die VKH-Erkrankung konnte tierexperimentell nach Immunisation mit TRP-1 und TRP-2 in der Ratte ausgelöst werden. Gleichzeitig wurden extraokuläre Manifestationen an der Haut und den Meningen gesehen. (Yamaki et al. 2000)

- **Ansprechen der Vitiligo auf immunsuppressive Therapie**

Verschiedene Ansätze in der Vitiligotherapie basieren auf immunsuppressiven Maßnahmen. Zu erwähnen sind hier topische Kortikosteroide, Tacrolimus, Fluorouracil und Psoralen in Kombination mit Bestrahlung (PUVA). Tacrolimus und Pimecrolimus sind als topische Immunmodulatoren (TIMs) bekannt. (Hartmann et al. 2004) Sie inhibieren die T-Zellaktivierung und die Produktion verschiedener Zytokine. (Kostovic 2005) Der erzielte therapeutische Erfolg mit Repigmentierung spricht für die der Erkrankung zugrunde liegende autoimmunologische Genese.

- **Immungenetische Faktoren**

Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen besteht bei der Vitiligo eine Assoziation mit bestimmten MHC Klasse II Allelen. Hierbei wurden Unterschiede in verschiedenen ethnischen Gruppen nachgewiesen. (Slowakei: Buc et al. 1996; Italien: Finco et al. 1991; Lorini et al. 1992, Orecchia et al. 1992; Kuwait: al-Fouzan et al. 1995; Afroamerikanische Vitiligopatienten: Dunston et al. 1990; Türkei: Tastan et al. 2004) In einer deutschen Studie an 102 Patienten fand sich eine Assoziation mit HLA-A2. (Schallreuter et al. 1993) Ferner

unterscheiden sich die HLA-Typen bei kindlicher und erwachsener Manifestation. (Finco et al. 1991)

- **Tiermodelle**

Auch bei Pferden, Hunden, Katzen und Vögeln sind Vitiligoerkrankungen beschrieben. Im Tiermodell können bei Hühnern der verzögerten Amelanotischen Rasse (DAM = Delayed Amelanotic, auch Smyth Hühner genannt) Pigmentstörungen im Gefieder, der Choroidea und im Pigmentepithel der Netzhaut nachgewiesen werden. (Boissy et al. 1983) Im Gegensatz zu normal pigmentierten Vögeln finden sich im Serum aller betroffenen Tiere zudem Autoantikörper. Eine zelluläre und humorale Immunantwort, in deren Folge die veränderten Pigmentzellen zerstört werden, scheint daher bei den Smyth Hühnern die Erkrankung auszulösen.

- **Zell-vermittelte Immunantwort bei Vitiligopatienten**

- 1. Im Blut**

Ein weiterer Punkt, der die Autoimmunhypothese unterstützt, ist der Nachweis aktivierter immunkompetenter Zellen im Blut. Als Hinweis auf eine Aktivierung dieser Zellen findet man bei Vitiligopatienten im Vergleich zu Gesunden erhöhte Serumspiegel des löslichen Interleukin-2-Rezeptors (sIL-2R). Insbesondere bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als einem Jahr zeigen sich erhöhte sIL-2R-Titer. (Yeo et al. 1999) Die Titer sind bei Erkrankten mit aktiver Vitiligo im Vergleich zu Patienten mit inaktiver Vitiligo erhöht. (Honda et al. 1997)

- 2. In der Haut**

Immunhistochemische Untersuchungen der periläsionalen Haut bei generalisierter Vitiligo zeigen CD4+ und CD8+ T-Zellen. (Badri et al. 1993) Über die Ursachen der Einwanderung der autoreaktiven Lymphozyten gibt es verschiedene Thesen. Von anderen Erkrankungen ist die Affinität von Lymphozytenklonen zu bestimmten Hautarealen mit symmetrischer Verteilung der Lymphozyteninfiltrate bekannt. (Goudie et al. 1990) In Zusammenhang mit der unten beschriebenen traumatischen Genese der Vitiligo könnten in Folge eines epidermalen Traumas Stressproteine in der Haut ausgeschüttet werden, die dendritische Zellen aktivieren und in den regionären Lymphknoten T-Zellen rekrutieren. (Le Poole et al. 2004) Eine weitere Ursache für die vermehrte Ansammlung der T-Lymphozyten in der Haut ist, dass eine bedeutende Anzahl infiltrierender T-Zellen CLA (cutaneous lymphocyte antigen) exprimieren. Dabei handelt es sich um ein Oberflächenmolekül, das die Einwanderung in die Haut erleichtert. Van den Wijngaard et al. wiesen CLA+ zytotoxische T-Zellen bei generalisierter Vitiligo parallel zum Verschwinden der Melanozyten im

periläsionalen Randbereich nach. (van den Wijngaard et al. 2000) Wenn diese infiltrierenden T-Zellen aufgrund verschiedener Mechanismen nicht mehr zwischen „Selbst“ und „Fremd“ unterscheiden können, kommt es zu einer Schädigung der Melanozyten. Die T-Zellen zeigen ein erhöhtes CD8/CD4 Verhältnis. (Le Poole et al. 1996). Steitz et al. nehmen an, dass die Melanozytenzerstörung in zwei Schritten erfolgt. In der Induktionsphase ist die Stimulation und Expansion der CD8+T-Zellen streng abhängig von CD4+T-Helferzellen. In der Effektorphase erfolgt die autoimmune Zerstörung der Melanozyten durch CD8+T-Zellen in Abhängigkeit von einer lokalen Entzündungsreaktion. (Steitz et al. 2004) 66 Prozent der infiltrierenden T-Zellen exprimieren Perforin und Granzym-B. Perforin+/Granzyme+ Zellen werden nur an den Stellen gefunden, an denen Melanozyten zerstört werden. (van den Wijngaard et al. 2000) Im aktiven Stadium der Vitiligoerkrankung schreitet die Lymphozyteninfiltration in Richtung der Hautregionen fort, in denen sich noch Melanozyten befinden. Immuninfiltrate am Rande der progredienten Vitiligolesionen bilden vorwiegend proinflammatorische Typ-1-Zytokine. (Le Poole et al. 2003)

- **Humorale Immunantwort bei Vitiligopatienten**

In mehreren Veröffentlichungen zur Vitiligo wurde auf den Nachweis von Antikörpern gegen normale Melanozytenantigene wie Tyrosinase (Baharav et al. 1996), gp 100 (Mandelcorn-Monson et al. 2003), TRP-1 (Kemp et al. 1998) und TRP-2 (Kemp et al. 1997; Okamoto et al. 1998) hingewiesen. Das Serum dieser Patienten ist in der Lage, sowohl in vivo als auch in vitro Melanozyten zu zerstören. Tyrosinase und Tyrosinase-related-proteins-1 und -2 (TRP-1 und TRP-2) sind Schlüsselenzyme der Melaninsynthese. Sie sind primär in Melanosomen lokalisiert. Durch Expression auf der Zelloberfläche können sie als Autoantigene erkannt und durch Antikörper zerstört werden. TRP-1 und TRP-2 sowie Tyrosinase besitzen gemeinsame Epitope. Eine Kreuzreaktion von TRP-1-Autoantikörpern mit Tyrosinase und TRP-2 ist daher möglich. (Kemp et al. 1997; Kemp et al. 1998) Letztlich jedoch ist die Rolle der Tyrosinase-, TRP-1 und TRP-2 Antikörper ungeklärt. Autoantikörper gegen gp100 (Pmel17), einem Matrix Glykoprotein der Melanosomen, scheinen unabhängig von der Antikörperreaktion gegen Tyrosinase, TRP-1 und TRP-2 zu sein. Rocha et al. fanden bei 89 Prozent der Patienten mit Vitiligo Antikörper gegen einen oder mehr Pigmentzellantigene. Bei allen Patienten mit familiärer Vitiligo sind diese Antikörper nachweisbar. (Rocha et al. 2000) Weiterhin wurden bei Vitiligopatienten Autoantikörper gegen den Melanin-Concentrating-Hormon-Receptor gefunden. (Gottumukkala et al. 2006)

1.3.4.2 Weitere Hypothesen der Vitiligoentstehung

- **Strukturelle Veränderungen der Melanozyten**

Eine weitere mögliche Erklärung für die Vitiligoentstehung sind primäre strukturelle Veränderungen des endoplasmatischen Retikulums. (Boissy et al. Jun. 1991; Boissy et al. Sept. 1991)

- **Neurogene Hypothese**

Diese Hypothese der Vitiligoentstehung besagt, dass ein zytotoxischer neurochemischer Mediator an Nervenendigungen freigesetzt wird und umgebende Pigmentzellen zerstört. Unterstützt wird diese These durch das gelegentliche Auftreten der Vitiligo bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen, peripheren Nervenverletzungen und der lokalisierten, segmentalen Vitiligoform. Letztere ist jedoch nahezu niemals streng auf ein Dermatom beschränkt, sondern befällt mehrere verschiedene Hautsegmente.

- **Melanozytenzerstörung durch oxidativen Stress**

Die Vermutung, dass oxidativer Stress die Auslösung der Vitiligo begünstigt, wurde durch eine Untersuchung in Gujarat, einem von Industrieabgasen stark belasteten, hoch industrialisierten indischen Staat mit einem hohen Anteil an Vitiligopatienten unterstützt. (Agrawal et al. 2004) Auch eine aktuelle Veröffentlichung bestätigt diese These. (Ines et al. 2006)

- **Traumatisch verursachte Vitiligo**

Vitiligoareale treten häufig an Stellen auf, die Zug oder Dehnung ausgesetzt sind. Auch das bei Vitiligopatienten auftretende Köbner-Phänomen ist hier zu erwähnen. Chronisch traumatische Einwirkungen oder Mikrotraumen könnten in manchen Fällen zur Auslösung der Erkrankung führen. (Gauthier et al. 2003) In die traumatische Genese lassen sich auch die beschriebenen Depigmentierungen nach Kryochirurgie einordnen. (Zabriskie et al. 1996)

- **Konvergenztheorie und weitere Erklärungsmodelle für die verschiedenen Vitiligoformen**

In wechselnder Weise können die aufgezeigten pathogenetischen Faktoren zur Auslösung der Vitiligo führen. Dies wird als Konvergenztheorie bezeichnet. (Le Poole et al. 1993) Möglicherweise führen unterschiedliche Ursachen zu verschiedenen klinischen Formen. Die neurale Hypothese wird mit der segmentalen Form in Zusammenhang gebracht. Die nicht-segmentalen Vitiligoformen werden mehr auf die autoimmunologische Genese zurückgeführt. (Koga 1977)

1.3.5 Differenzialdiagnosen der Vitiligo

1.3.5.1 Kongenitale Hypopigmentierungen

Hierzu zählen der Albinismus, der Piebaldismus, das Waardenburg-Syndrom und der Naevus depigmentosus.

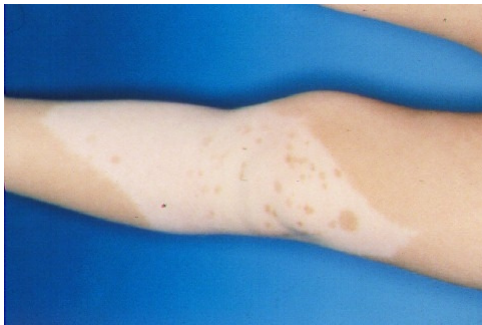


Abb. 3: Piebaldismus

Quelle: derma.de Das Informationsangebot der Deutschsprachigen Dermatologie. vorgestellt von C. Abels, M. Szeimies

Rautenförmige weiße Flecken mit hyperpigmentierten Maculae innerhalb der depigmentierten Stellen.

1.3.5.2 Sonstige Hypopigmentierungen

Hier zu nennen sind die Pityriasis versicolor, postentzündliche Depigmentierungen, die lineare Hypopigmentierung, Leukoderma punctata, die Pityriasis alba und der Lichen sclerosus et atrophicus.

1.4 Melanom und MAH

Die Patienten des zweiten Kollektivs leiden unter einem Melanom. Im Rahmen der Grundkrankheit entwickelten sich Hypopigmentierungen, die denen der Vitiligo ähneln. Diese Melanom-assoziierten-Hypopigmentierungen werden weiter unten näher erläutert.

1.4.1 Melanom

- **Definition und Epidemiologie**

Das Melanom entsteht durch die maligne Entartung pigmentbildender Zellen. Die kutanen Melanome bilden sich entweder auf vorher unauffälliger Haut, aus Naevuszellnaevi und deren Sonderformen oder auf dem Boden einer Lentigo maligna. Weniger als fünf Prozent entfallen auf seltene Lokalisationen wie Retina oder Schleimhäute. Daneben werden metastasierende Melanome mit unbekanntem Primärtumor diagnostiziert. Die weltweit höchste Erkrankungsrate findet sich in Queensland, dem nordöstlichen Bundesstaat Australiens. (Coory et al. 2006) Bei einer Zunahme der Gesamtmelanomhäufigkeit in Deutschland in den letzten zehn Jahren werden dicke Melanome seltener und dünne Melanome häufiger diagnostiziert. (Volkenandt et al. 1999)

- **Klinische Formen und Häufigkeit der Subtypen**

Beim Melanom unterscheidet man verschiedene Subtypen. Die Häufigkeit und das mediane Alter werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle1: Klinische Formen und Häufigkeit der Subtypen

Typ	Abkürzung	Prozentualer Anteil	Medianes Alter
Superfiziell Spreitendes Melanom	SSM	57,4 %	51 Jahre
Noduläres Melanom	NM	21,4 %	56 Jahre
Lentigo-maligna Melanom	LMM	8,8 %	68 Jahre
Akral-lentiginöses Melanom	ALM	4,0 %	63 Jahre
Nicht klassifizierbares Melanom	UCM	3,5 %	54 Jahre
Sonstige		4,9 %	54 Jahre

Klinisch-histologische Subtypen kutaner maligner Melanome im deutschsprachigen Raum. Ergebnisse des Zentralregisters Malignes Melanom 1983-1995 (n=30.015) Tabelle entommen aus: „Leitlinie Malignes Melanom, Vers. 15, 2/2005“

- **Unbekannter Primärtumor**

Bei etwa fünf Prozent aller Patienten, bei denen erstmals eine maligne Erkrankung diagnostiziert wird, ist kein Primärtumor feststellbar. (van de Wouw et al. 2004) Auch Melanompatienten sind hierunter zu finden. Fallbeschreibungen dieser Erkrankten werden unter occult primary melanoma (OPM) oder melanoma of unknown primary site (MUP) zusammengefasst. Es gibt verschiedene Hypothesen für dieses Phänomen. Möglicherweise besitzen die Metastasen im Vergleich zum Primärtumor einen Proliferationsvorteil. Es könnte auch eine Spontanregression des Primärtumors eingetreten sein oder der Primärtumor wurde entfernt und nicht als Melanom befundet.

- **Stadieneinteilung des malignen Melanoms**

Die wichtigsten prognostischen Kriterien beim malignen Melanom sind die Tumordicke des primären Melanoms (pT) nach Breslow, der Befall der Lymphknoten (N) oder das Vorliegen von Fernmetastasen (M). Entsprechend dieser TNM Kriterien erfolgt eine Einteilung in vier Stadien. Derzeit aktuell ist die Klassifikation und die TNM des AICC 2002. (Balch C.M.et al. 2001)

1.4.2 Aderhautmelanom

85 Prozent der intraokulären malignen Melanome betreffen die Aderhaut, fünf bis zehn Prozent den Ziliarkörper und fünf Prozent die Iris. Die Inzidenz in der weißen Bevölkerung liegt bei etwa 0,6 bis 0,7 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner. Beide Geschlechter sind gleichmäßig betroffen. Der Tumor tritt in der Regel einseitig auf. Das Aderhautmelanom ist

eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Der Altersgipfel liegt bei 60 – 69 Jahren, das mittlere Alter beträgt 58 Jahre. Bevorzugt betroffen sind blauäugige, blonde Menschen.

1.4.3 Immunologie des Melanoms und Spontanregressionen

Von benignen Hauterkrankungen sind regressive Veränderungen bekannt. Typische Beispiele sind das Keratoakanthom, die benigne lichenoid Keratose und vor allem der Halo-Naevus. Bei Halo-Effekten handelt es sich um Depigmentierungen, die sich kreisförmig um kongenitale Naevi, Spitz-Naevi und atypische Naevi bilden. Die Rückbildung wird durch zytotoxische T-Zellen, NK-Zellen und Makrophagen induziert. Histologisch findet man im Randzonenbereich und der angrenzenden gesunden Haut der Naevi eine progressive Degeneration von Melanozyten. Umgeben ist dieser Bezirk von entzündlichen Infiltraten. (Bayer-Garner et al. 2004)

Ähnliche Phänomene finden sich auch bei malignen Erkrankungen. Von der Spontanregression einer bösartigen Erkrankung wird gesprochen, wenn sich diese ohne adäquate Therapie zurückbildet. Spontanregressionen treten am häufigsten bei malignen Melanomen auf (Daland et al. 1939; Malleson 1955; Pelner 1960; Baker 1964; Doyle et al. 1973; Bulkley et al. 1975; Bodurtha et al. 1976; Hula 1976; Nathanson 1976). Auch bei anderen malignen Erkrankungen, wie Nierenzellkarzinomen, malignen Lymphomen und kindlichen Neuroblastomen sind spontane Rückbildungen bekannt. (Papac 1998) Man schätzt die Häufigkeit auf etwa einen Fall pro 60 000 bis 100 000 Patienten mit bösartigen Erkrankungen. Partielle oder vollständige Spontanregressionen werden bei circa 20 Prozent der Primärmelanome der Haut beobachtet. (Bröcker 1995) Melanommetastasen bilden sich dagegen nur sehr selten zurück. Beim superfiziell spreitenden Melanom finden sich häufig auch makroskopisch sichtbare Regressionszonen. Deren Anwesenheit hat jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose. (Mc Lean et al. 1979). Eine Arbeitsgruppe fand eine niedrigere Metastaseninzidenz bei Patienten mit Rückbildungszonen innerhalb eines superfiziell spreitenden Melanoms. Allerdings war die Zeit bis zum Relaps bei diesen Patienten leicht verkürzt. (Czernetzki et al. 1984)

Wie bei benignen Erkrankungen führt man Tumorregressionen auf begleitende immunologische Vorgänge mit lokalen Entzündungsreaktionen (Bröcker 1995) zurück. Auch die Entwicklung von Metastasen erst Jahre bis Jahrzehnte nach der Exzision des Primärtumors deuten auf immunologische Prozesse hin.

Die teilweise sehr komplexe Immunologie des Melanoms wird nachfolgend zusammengefasst. Durch Transformation gesunder Zellen zu Tumorzellen entstehen körperfremde Proteinstrukturen und damit Antigene. Zu unterscheiden sind Tumor-

spezifische und Tumor-assoziierte Antigene. Während Tumor-spezifische Antigene nur von Tumorzellen exprimiert werden, können Tumor-assoziierte Antigene auch von nicht transformierten Zellen gebildet werden. Beim Melanom wurden mehrere Tumor-Antigene identifiziert. Als körperfremde Strukturen werden sie im Sentinel Lymphknoten durch dendritische Zellen präsentiert und induzieren das Priming Melanom-spezifischer T-Zellen. Die Entstehung von Lymphknotenmetastasen könnte ein Schlüsselereignis in der Entwicklung einer CD8+T-Zell-vermittelten Immunreaktion gegen Melanozytenantigene darstellen. So sind in Tumor-infiltrierten Lymphknoten vermehrt Gedächtnis-T-Zellen gegen Melan-A/MART-1 nachweisbar. (Mortarini et al. 2003) Allerdings dürfte das Priming spezifischer T-Zellen im Sentinel Lymphknoten bereits zu einem Zeitpunkt beginnen, zu dem die korrespondierenden Lymphknoten noch tumorfrei sind. So fanden Straten et al. identische TCR in primären Melanomläsionen und tumorfreien Sentinel Lymphknoten. (Straten et al. 2005) Das sich um das Melanom ausbildende Infiltrat besteht aus einer annähernd gleichen Zahl CD4+Helfer- und CD8+ Suppressor/zytotoxischer T-Zellen. (Poppema et al. 1983) Hanson et al. wiesen nach, dass die Zahl Tumor-spezifischer CD8+ Vorläufer T-Zellen für den Erfolg einer Antitumorantwort von großer Bedeutung ist. (Hanson et al. 2004) Die Tumor-infiltrierenden T-Zellen befinden sich jedoch häufig in einem funktionell anergen Stadium. Deshalb sind zusätzliche Mechanismen erforderlich, die die zytotoxische Wirkung der T-Zellen begünstigen und eine effektive Antitumorantwort auslösen. So können CD4+ Zellen durch costimulatorische Signale (Peguet-Navarro et al. 1995) zu einer Aktivierung einer CD8+T-Zellantwort beitragen. Andererseits sind regulatorische T-Zellen in der Lage, eine Immunantwort zu unterdrücken. Dysfunktionen von T-Lymphozyten betreffen sowohl den T-Zellrezeptor als auch Störungen der Signaltransduktion. (Becker et al. 1997)

Auch im Verlauf einer Melanomkrankung kann es zu immunologischen Veränderungen kommen. Die meisten Tumorzellen sind zwar antigen, entkommen aber durch sogenannte „Tumor-escape“ Phänomene einer effektiven Immunantwort. Der Tumor bedient sich dabei Mechanismen, die es den Tumorzellen ermöglichen, von T-Zellen weder erkannt noch zerstört zu werden. So kommt es infolge einer antigenen Heterogenität zu einer immunologischen Selektion mit Auswachsen antigennegativer Klone. Weitere Mechanismen des Melanoms, das Immunsystem zu umgehen, sind unter anderem ein Verlust von Klasse-I-MHC-Molekülen und die Produktion immunsuppressiver Zytokine. (Bröcker 1995) Der Verlust bzw. die Reduktion der MHC-I-Expression auf der Tumorzelloberfläche führt dazu, dass den CTL kein Tumorantigen präsentiert wird. Da Tumorzellen normalerweise keine MHC-II-Moleküle exprimieren, scheidet in der Regel dieser Weg der CD4+ T-Zell- und

somit der CTL-Aktivierung aus. Tumornekrosefaktor- α und Interferon- γ können jedoch MHC-II-Antigene auf Melanomzellen induzieren. Die In-vivo-Expression des MHC-II-Klasse-Antigens HLA-DR ist bei Primärmelanomen allerdings kein prognostisch günstiges Zeichen, obwohl es mit einer besonders ausgeprägten intratumoralen T-Zellinfiltration assoziiert ist. Diese T-Lymphozyten sind jedoch weniger aktiviert als in HLA-DR negativen Melanomen. Die Erklärung liegt vermutlich darin, dass HLA-DR zwar mit CD4+T-Lymphozyten reagiert, aber durch das Fehlen eines zweiten, costimulatorischen Signals immunologische Toleranz entsteht. (Bröcker et al. 1995)

1.4.4 Melanom-assoziierte-Hypopigmentierung (MAH)

Pigmentveränderungen, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer Melanomerkrankung auftreten, sind seit längerem bekannt.

Als seltenes Begleitphänomen eines Melanoms kann es zu einer gesteigerten Pigmentierung im Sinne einer Melanose kommen. Im Vergleich zu Hyperpigmentierungen sind Hypo- oder Depigmentierungen im Verlaufe einer Melanomerkrankung deutlich häufiger. Dieses Phänomen bezeichnet man als Melanom-assoziierte-Hypopigmentierung (MAH). Depigmentierte Hautareale treten bei Melanompatienten entweder spontan oder als Folge einer durchgeführten Behandlung auf. Wie oben erwähnt, kommt es beim Melanom zu einer Immunreaktion gegen Melanomzellen, die im günstigsten Fall mit einer Tumorrückbildung einhergeht. Da einige der Antigene jedoch auch auf normalen Melanozyten exprimiert werden, kann eine Tumorimmunreaktion durch Kreuzantigenität mit gesunden Pigmentzellen gleichzeitig zu einer „Vitiligo-artigen Depigmentierung“ der normalen Haut führen. Entzündliche Veränderungen in normaler, nicht vom Tumor befallener Haut könnten ähnlich wie bei der Vitiligo zur Einwanderung von zytotoxischen Zellen führen und Pigmentzellen zerstören. So fand man in neoplastischer und depigmentierter Haut T-Zellinfiltrate mit identischem T-Zellrezeptor. (Becker et al. 1999) Yee et al. zeigten, dass nach Infusion MART-1-spezifischer CD8+ T-Zellen nicht nur Antigen-positive Tumorzellen, sondern auch gesunde Pigmentzellen zerstört wurden. (Yee et al. 2000)

Während Tumorzellen Schutzmechanismen gegen die Zellzerstörung entwickeln, sind gesunde Melanozyten gegen zytotoxische Zellen vermutlich anfälliger und können leichter zerstört werden. Die durch den Pigmentzellzerfall in gesunder Haut entstehende Depigmentierung muss nicht mit dem Ausmaß einer möglichen Tumorrückbildung korrelieren. Die Prävalenz der Depigmentierungen bei Melanompatienten variiert in verschiedenen Studien bis zu sechs Prozent. (Berd et al. 1996) Schallreuter et al. fanden eine Zunahme der MAH bei Melanompatienten in Abhängigkeit von den Risikofaktoren

Tumordicke und Tumorlokalisation. Bei niedrigem Risiko ermittelten sie eine Prävalenz von 1,75 Prozent, bei mittlerem Risiko von 5,2 Prozent und bei hohem Risiko von 5,8 Prozent. (Schallreuter et al. 1991)

Häufig findet man auch Hypopigmentierungen, die im Zusammenhang mit einer Melanombehandlung entstehen. Manche Autoren sehen einen direkten Zusammenhang zwischen effektiver Antitumorreaktion und Therapie-induzierter Vitiligo. (Overwijk 1999; Weber 1998) Andere Forscher erachten Autoimmunphänomene nicht als unbedingte Voraussetzung für eine wirksame Tumorrückbildung. (Lane et al. 2004) In einigen Untersuchungen wurde beschrieben, dass eine Immuntherapie-bedingte Vitiligo nur in der Umgebung des Tumors entsteht. (Hara et al. 1995; Bronte et al. 2000; Overwijk. et al. 2003)

- **Klinische Formen der Melanom-assoziierten-Hypopigmentierung**

Die Melanom-assoziierten-Hypopigmentierungen können im oder um den Primärtumor, dessen Metastasen, aber auch weit entfernt vom Hauttumor auftreten. Ferner ist eine Assoziation mit einer Uveitis möglich. (Ortonne et al. 1978)

- **Vitiligo und MAH**

Trotz vieler Gemeinsamkeiten ist unklar, ob gleiche oder verschiedene Mechanismen zur Auslösung dieser Depigmentierungen führen.

In der Vergangenheit wurden zu dieser Thematik bereits einige Untersuchungen veröffentlicht. So verglichen Palermo et al. die Gesamtzahl der Melanozyten-spezifischen T-Lymphozyten bei beiden Patientengruppen. Weder die MelaninA/MART-1 spezifischen T-Lymphozyten noch ihr Aktivitätsgrad waren unterschiedlich. Allerdings fand man eine höhere Rezeptoraffinität bei Vitiligopatienten. Die Autoren schlossen hieraus, dass die Qualität und nicht die Quantität der Melanozyten-spezifischen, zytotoxischen Reaktionen bei beiden Krankheitsbildern differieren. (Palermo et al. 2005) Pedersen et al. 2002 wiesen die Anwesenheit von MART-1 spezifischen T-Zellen bei einem MAH-Patienten sowohl im Primärtumor als auch im Bereich der assoziierten Hypopigmentierung nach. Diese MART-1 spezifischen T-Zellen exprimierten spezifische Rezeptoren (CD94/NKG2). Grundsätzlich gibt es CD94/NKG2-Rezeptoren als aktivierende und inhibierende Isoformen. Sie werden von NK-Zellen und von manchen T-Zellen exprimiert. Bei detaillierter Untersuchung der Rezeptoren fanden Pedersen et al. im Areal der Melanom-assoziierten Hypopigmentierung ausschließlich die inhibierenden Varianten, innerhalb des Tumors sowohl inhibierende als auch aktivierende Isoformen. Die Autoren vermuten eine unterschiedliche Expression von Rezeptoren, die die Zellzerstörung fördern oder hemmen und damit eine T-Zellantwort auf Selbstantigene bewirken. (Pedersen et al. 2002) Bei gesunden Probanden ist die Anzahl

inhibitorischer NK-Rezeptoren größer als die der aktivierenden NK-Rezeptoren. Tumorf infiltrierende Lymphozyten zeigen ein umgekehrtes Verhältnis von inhibitorischen und aktivierenden NK-Rezeptoren. Ursache könnten Veränderungen im Tumormicroenvironment oder unterschiedliche Aktivierungsstadien der T-Zellen sein. (Vetter et al. 2000)

- **MAH und Prognose des Melanoms: bisherige Ergebnisse**

Seit langem wird diskutiert, ob die MAH mit einer günstigeren Prognose des Melanoms verbunden ist. Hier gibt es ebenfalls einige Untersuchungen mit unterschiedlichen Ergebnissen. Nordlund et al. berichten von 27 Melanompatienten mit Depigmentierungen. Vier Patienten entwickelten eine Vitiligo vor und 23 Patienten nach der Diagnosestellung des Melanoms. Zusätzlich schlossen sie 24 Patienten ein, deren Fälle zuvor publiziert wurden. Die Patienten hatten prognostisch ungünstige Tumorstadien. 49 Patienten entwickelten entweder lokale oder entfernt liegende Lymphknotenmetastasen. Dennoch überlebten 33 Patienten fünf Jahre, 25 Patienten zehn Jahre. Die Autoren schlossen hieraus, dass Patienten mit Melanom-assoziiertes-Hypopigmentierung eine bessere Prognose haben als Melanompatienten ohne Depigmentierungen. (Nordlund et al. 1983)

In einer mexikanischen Veröffentlichung wurden neun Fälle vorgestellt. Sechs Patienten hatten Melanome an den Füßen, jeweils ein Patient ein Melanom am Bein, im Analsbereich und am Nacken. Alle waren dem Clark-Level III, IV oder V zuzuordnen. Die durchschnittliche Tumordicke betrug 5,7 mm. Vier von neun Patienten hatten regionäre Lymphknotenmetastasen. Sechs Melanome waren assoziiert mit Vitiligo, drei mit Leukoderma acquisitum centrifugum. (Diese Terminologie wurde in der Arbeit verwendet.) Drei Patienten entwickelten die Depigmentierung nach Chemo- oder Chemoimmuntherapie. Alle neun Patienten waren zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch am Leben. Bei einem mittleren follow-up von 55 Monaten (9-141 Monaten) zeigten acht von neun Patienten keinen aktuellen Tumor. (Rodriguez-Cuevas et al. 1998)

Bystryn et al. analysierten 1130 Patienten mit malignem Melanom. 46 Patienten (4,1 Prozent) entwickelten Hypopigmentierungen. Bei 15 Patienten entstanden die Depigmentierungen entfernt vom Primärtumor, 34 Patienten zeigten Halo-Effekte um den Primärtumor und drei Patienten hatten vom Primärtumor entfernte Depigmentierungen und Halo-Phänomene. Die Fünfjahresüberlebensrate der MAH-Patienten war signifikant besser. Hierbei hatte die MAH-Gruppe mit einem Halo-Effekt um den Primärtumor noch eine günstigere Langzeitprognose als die Patienten mit den vom Primarius entfernt entstandenen Depigmentierungen. (Bystryn et al. 1987)

Auch im Tierversuch wurde ein günstigerer Krankheitsverlauf bei Melanom-assoziierten Depigmentierungen nachgewiesen. So war zum Beispiel das Tumorwachstum bei Mäusen mit MAH im Vergleich zu Tieren ohne Depigmentierungen deutlich verlangsamt. Die Tiere mit MAH widerstanden auch signifikant besser einer Inkubation mit Melanomzellen als Tiere ohne Vitiligo-ähnliche Erscheinungen. (Lengagne et al. 2004)

Barriere et al. berichten von 29 Patienten mit Depigmentierungen bei einer Gesamtzahl von 500 Melanopatienten. Vor Exzision waren Vitiligo-ähnliche Veränderungen nur bei zwei Patienten nachweisbar. Neun Patienten entwickelten die Hypopigmentierungen im Durchschnitt 2,5 Jahre nach der Operation. In zwei Fällen entstand ein Halo um das primäre Melanom. In sieben weiteren Fällen kam es zu Depigmentierungen um die Exzisionsnarbe. Sieben Patienten hatten weiße Flecken in der Nähe der BCG-Applikation und zwei entwickelten Halo-Naevi. Trotz der verschiedenartigen Depigmentierungserscheinungen konnten die Autoren dieser Studie keine günstigere Prognose der MAH-Patienten feststellen. (Barriere et al. 1984)

Auch Kraus et al. fanden keine längere Überlebenszeit von MAH-Patienten. Ihre Patienten entwickelten Depigmentierungen im Anschluss an die Operation oder nach Immuntherapie. Die weißen Flecken entstanden entweder entfernt vom Primärtumor oder in der Nähe der exzidierten Lymphknotenareale. (Kraus et al. 1980)

1.4.5 Melanomhäufigkeit bei Vitiligopatienten

In einer Studie an 623 Vitiligopatienten wurde ein 180-fach höheres Risiko ermittelt, an einem Melanom zu erkranken. (Schallreuter et al. 1991) Lerner beschreibt zwölf Familien mit gehäuftem Auftreten von Melanomen. Nahe Familienmitglieder hatten außerdem Halo-Naevi, vorzeitiges Ergrauen der Haare, Halo-Effekte um ein primäres Melanom oder eine gewöhnliche Vitiligo. Da Melanome bei präexistenter Vitiligo auch von Fischen, Pferden oder Schweinen bekannt sind, vermuten die Autoren, dass Melanozyten von Individuen mit Vitiligo oder genetischer Vitiligoanfälligkeit zur malignen Transformation von Melanozyten prädisponieren. (Lerner et al. 1984) In einer Studie an 287 Frauen mit malignem Melanom und einer alterskontrollierten Vergleichsgruppe wurden Risikofaktoren für das Melanom analysiert. Eine Vitiligoanamnese war in der Melanomgruppe häufiger. Zum Vergleich hierzu lag allerdings die Psoriasisprävalenz im Melanomkollektiv höher als die Vitiligoprävalenz. (Beral et al. 1983) Auch im MAH-Kollektiv dieser Arbeit bestand bei zwei Patienten gleichzeitig eine Psoriasis.

Vor dem Hintergrund dieser diskrepanten Ergebnisse und Schlussfolgerungen zur Prognose der MAH-Patienten, der Häufigkeit von Melanomen bei Vitiligopatienten und der ungeklärten

Frage, ob es sich bei den beiden Erkrankungen um gleiche oder verschiedene Entitäten handelt, werden die in der vorliegenden Arbeit aufgenommenen Fälle diskutiert und miteinander verglichen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenauswahl

Aufgenommen wurden 15 Patienten mit Melanom-assoziiierter-Hypopigmentierung (MAH) und 31 Patienten mit der Diagnose Vitiligo, die in der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg in der Melanom- bzw. Vitiligosprechstunde gesehen wurden.

Von den ursprünglich vorgesehenen 20 MAH-Patienten konnten fünf nicht weiter untersucht werden. Um ein größeres MAH-Patientenkollektiv zu erhalten, wurden die unterfränkischen Hautärzte angeschrieben. Zusätzliche Daten konnten hierdurch jedoch nicht gewonnen werden, sodass alle im Melanomarm erfassten Probanden aus der Melanomsprechstunde der Dermatologischen Universitätsklinik Würzburg stammen. 77 Prozent (24 von 31) der Vitiligopatienten waren weiblich, 23 Prozent (7 von 31) männlich. Unter den Melanomerkranken gehörten 53 Prozent (8 von 15) dem weiblichen Geschlecht an, 47 Prozent (7 von 15) dem männlichen. Die Untersuchungsdaten stammen aus dem Zeitraum September 2004 bis Dezember 2005.

2.2 Klinische Untersuchungen

2.2.1 Anamnese und Körperstatus

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurde die Lokalisation und Morphologie der pigmentveränderten Areale dokumentiert (besonders betroffene Körperregionen; symmetrisches, asymmetrisches, fokales, akrofaciales oder disseminierte Verteilungsmuster; hypopigmentierte Narben; Leukoderm nach Melanomexzision). Die Anamneseerhebung erfolgte nach standardisiertem Fragebogen. Bei den MAH-Patienten umfasste dieser die Melanomdaten mit Diagnosezeitpunkt, Typ, Stadium und Level, Lokalisation und die bisherige Therapie. Besonders wichtig war der Zeitpunkt und der weitere Verlauf der Hypopigmentierungen. In der weiteren Anamneseerhebung wurden Begleiterkrankungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen, Atopie, maligne Erkrankungen, hier wiederum vorwiegend Melanome in der Eigen- und Familiengeschichte, erfasst. Die Zuordnung der klassischen Vitiligopatienten erfolgte nach der üblichen Nomenklatur. Mit der Einteilung in den VIDA-Score in 1 (spontane Repigmentierung), 0 (Stabilität seit mindestens einem Jahr), +1 (Aktivität bis vor einem Jahr), +2 (Aktivität bis vor 6 Monaten), +3 (Aktivität

bis vor 3 Monaten) und +4 (Aktivität in den letzten 6 Wochen) sollte Aufschluss über den derzeitigen Aktivitätsgrad gewonnen werden.

2.2.2 Photodokumentation in der Hautklinik und Vorstellung in der Augenklinik

Bei den Patienten erfolgte die Photodokumentation der hypopigmentierten Areale. Den MAH-Patienten wurde eine Untersuchung in der Augenklinik der Universität Würzburg vorgeschlagen. Aufgrund weiter Anreise der Patienten oder anderer organisatorischer Probleme war dies nur bei vier Patienten möglich.

2.3 Biopsien und Laboruntersuchungen

Nach mündlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung erfolgten in Lokalanästhesie Spindelbiopsien aus läsionaler, periläsionaler und pigmentierter Haut. Je zur Hälfte wurden Paraffin- und Kryoschnitte angefertigt. Zwei Patienten sprachen sich gegen eine Biopsie aus, bei einer dritten Patientin konnte aufgrund einer oralen Antikoagulation keine Histologie gewonnen werden. Zusätzlich wurden Laboruntersuchungen durchgeführt. (Routinelabor, S 100, ANA, HLA-Typisierung, Lymphozytenisolation)

2.4 Färbungen

2.4.1 HE-Färbung

Als Übersichtsfärbung wurde eine HE-Färbung gewählt. Hämatoxylin(H) ist ein bei niedrigem pH positiv geladener Farbstoff. Negativ geladene („basophile“) Strukturen, wie z.B. die DNA des Kernchromatins und die RNA des rauhen endoplasmatischen Retikulums, färbt er blau an. Eosin (E) ist ein negativ geladener Farbstoff, der zur Gegenfärbung dient. Er färbt alle übrigen Strukturen in verschiedenen Rottönen („Azidophilie“).

2.4.2 Melaninfärbung = Masson-Fontanafärbung

Zur Abgrenzung der Vitiligoareale und der normal pigmentierten Haut wurde eine Melaninfärbung durchgeführt. Melanin ist ein braun-schwarzes Pigment, das an Proteine gebunden ist. Diese Melanin-Protein-Komplexe sind in Melaningranula im Cytoplasma gespeichert. Bei der Melaninfärbung macht man sich zu Nutze, dass Melanin-lösliche Silbernitratlösung zu metallischem Silber reduziert. Diese Methode weist jedoch eine niedrige Spezifität für Melanin auf, da bei der Melaninfärbung auch andere Komponenten, die ähnliche reduzierende Eigenschaften besitzen, wie z.B Lipofuszin, angefärbt werden.

2.4.3 Immunhistochemische Färbungen CD1, CD3, CD4, CD8

Immunhistochemische Techniken werden angewandt, um antigene Komponenten in Zellen und Gewebsschnitten im mikroskopischen Bild nachzuweisen. Dies geschieht mit spezifischen Antikörpern. Ursprünglich bediente man sich der direkten Technik, bei der Antikörper mit definierten Antigenspezifitäten eingesetzt wurden, an die Enzyme direkt

gekoppelt waren. Als Enzyme finden hauptsächlich Meerrettich-Peroxidase und alkalische Phosphatase Verwendung. Sie wandeln ein farbloses Chromogen in ein farbiges Enzymprodukt um. Mit Einführung der indirekten Methode, bei der mehrere Antikörper nacheinander eingesetzt werden, verbesserte sich die Sensitivität signifikant.

Die in dieser Arbeit angewandte Immunhistologie basiert auf einer Biotin-Streptavidinmethode (LSAB-Methode) und wird in einem dreistufigen Verfahren eingesetzt.

- **Die Streptavidin-Biotin-Methode (LSAB-Methode)**

Der erste Schritt besteht in der Inkubation des Gewebes mit einem gegen das gesuchte Epitop gerichteten, optimal verdünnten Primärantikörper. Im zweiten Schritt wird das Gewebe mit einem gegen den Primärantikörper wirkenden sekundären biotinylierten Antikörper inkubiert. Die Streptavidin-Biotin-Methode nutzt im dritten Schritt die starke Affinität von Streptavidin

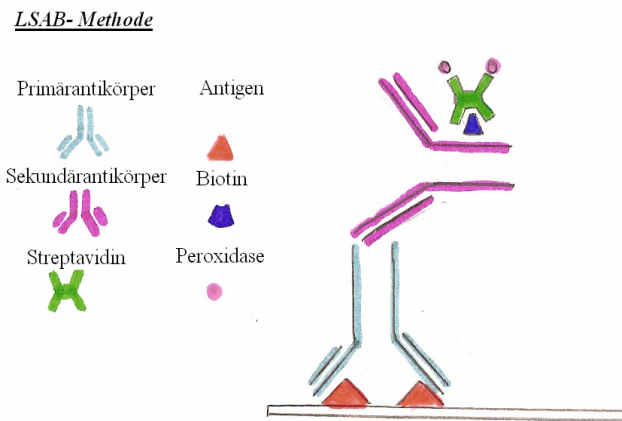


Abbildung 4: LSAB-Methode

zum Vitamin Biotin aus. Das Streptavidin wiederum hat Enzyme gekoppelt. Die Reaktion wird schließlich mit Hilfe eines Chromogens, das von dem Enzym umgesetzt wird, visualisiert.

- **Vorbereitung**

Vor dem Färbevorgang ist die vollständige Entfernung des Einbettungsmediums zur Vermeidung von Hintergrundfärbung und Überdeckung positiv gefärbter Zellen außerordentlich wichtig. Deshalb erfolgt eine Entparaffinierung in einer absteigenden Alkoholreihe. Nach der Entparaffinierung und Hydratation im Puffer müssen die Gewebeschnitte einer Epitopendemaskierung im Mikrowellenofen unterzogen werden. Hierdurch erfolgt eine Antigenaufdeckung und somit eine Verbesserung und Optimierung der Färbeergebnisse. Dazu werden die Schnitte im vorgewärmten Kochpuffer (CD3: pH9, CD4: pH 8, CD8: pH6, CD 45: keine Vorbehandlung nötig, MART: pH9) für 30 min schonend im Dampfgerar (zuvor 20 min vorgeheizt) erhitzt. Nach dem Abkühlen erfolgt ein zweimaliges Waschen in PBS-Puffer für 10 min.

- **1.Schritt: Inkubation mit primärem Antikörper**

Im ersten Schritt erfolgt die Inkubation mit einem gegen das gewünschte Epitop gerichteten Maus- oder Kaninchenantikörper. Um eine optimale Reaktion zu gewährleisten, werden die

Antikörper mit Antikörper-Diluent optimal verdünnt. In dieser Arbeit werden Primärantikörper gegen CD1 (Verdünnung 1: 75), CD3 (1: 20), CD4 (1: 40), CD8 (ready), CD 45 (ready) und MART (1: 40) verwendet. Die Inkubationszeit beträgt ca. 25 min.

- **2.Schritt: Inkubation mit sekundärem Antikörper**

Nach Waschen in PBS-Puffer (2x10 min) erfolgt die Inkubation mit dem biotinylierten Sekundärantikörper für 25 min.

- **Blockierung endogener Peroxidase**

Um zu verhindern, dass auch die Gewebseroxidasen die gleichen Reaktionen eingehen, wie die an die Antikörper konjugierte Peroxidase, werden die Schnitte zuerst für 5-10 min mit Peroxidase-Blocking-Solution inkubiert und die endogenen Peroxidasen somit irreversibel blockiert. Durch diese Methode werden unerwünschte Hintergrundfärbungen verringert.

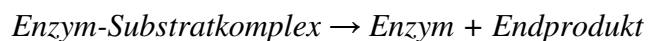
- **Inkubation mit Streptavidin-Peroxidase**

Nach erneutem Waschen in PBS-Puffer (2x10min) erfolgt die Inkubation mit dem Streptavidin-Enzym-Komplex = Streptavidin-Peroxidase-Komplex (für 25 min). Der (Strept)avidin-Peroxidase-Komplex wurde aus *Streptomyces avidinii* isoliertem Streptavidin und aus besonders sorgfältig gereinigter Meerrettich-Peroxidase gewonnen. Eine Ursache für unerwünschte Hintergrundfärbungen, nämlich die unspezifische Bindung von Antikörpern an freie Ladungen von Kollagen- und anderen Bindegewebskomponenten, wird durch den nahezu neutralen isoelektrischen Punkt des Streptavidins vermindert.

- **Sichtbarmachung durch enzymatische Umwandlung eines Chromogens**

Die überschüssigen Streptavidin-Peroxidase-Komplexe werden durch Waschen in PBS-Puffer entfernt.

Nach Zugabe des Substrats (für 15 min) erfolgt die Enzym-Substratreaktion in 2 Schritten:



Hierbei wird ein farbloses Chromogen in ein farbiges Enzymprodukt umgewandelt. Das in dieser Arbeit verwendete Substrat ist 3-amino-9 ethylcarbazol in Kombination mit Wasserstoffperoxid (AEC/H₂O₂)

- **Gegenfärbung und Eindecken**

Zur Gegenfärbung wurde eine Hämatoxylinfärbung durchgeführt, die die Kerne blau färbt.

Die angefärbten Gewebeschnitte müssen mit einem wässrigen Eindeckmedium (Auatex) versehen werden, da das AEC-Reaktionsprodukt in organischen Lösungsmitteln löslich ist.

3 ERGEBNISSE

Untersucht wurden insgesamt 15 Patienten mit Melanom-assoziiertes-Hypopigmentierung sowie 31 Patienten mit Vitiligo. Die MAH-Patienten wurden unter den Nummern 1 – 15, die Vitiligopatienten mit den Buchstaben A – Z und weiter mit AA bis EE registriert.

3.1 MAH-Patienten

3.1.1 Einzelfalldarstellungen MAH-Patienten

Unter den MAH-Patienten befinden sich acht Frauen und sieben Männer im Alter zwischen 38 und 83 Jahren.

3.1.1.1 Patient 1

Alter bei Aufnahme: 38 Jahre,

Aufnahmetag: 14.10.2004

Geschlecht: weiblich

Tumortyp und Stadium: SSM rechtes Schulterblatt, ED 10/98, CL III, TD 0,5 mm

Therapie: Melanomexzision

Entstehung und Verlauf der Depigmentierungen:

Depigmentierungen sind seit der Kindheit bekannt. Es bestehen fokale Makulae am Hals. Die Flecken sind asymmetrisch, großflächig, unscharf begrenzt und depigmentiert.

Aktivität der depigmentierten Veränderungen: keine Aktivität in den letzten Jahren (VIDA-Score 0)

Vitiligoklassifikation: Vitiligo focalis

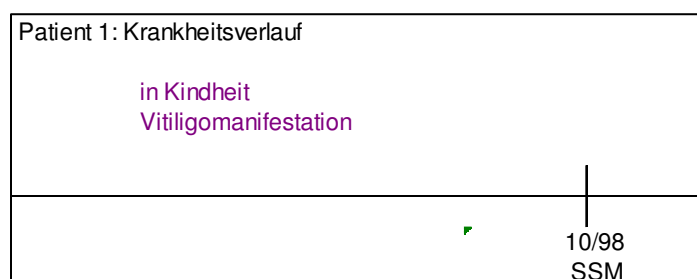
Sonstige Depigmentierungen: An der Stelle des exzidierten Melanoms besteht ein Leukoderm.

Familienanamnese Vitiligo: Die Tochter hat ebenfalls depigmentierte Maculae an Hüfte und Schulter. (Bei keinem weiteren MAH-Patienten besteht eine positive Vitiligo- oder Melanomfamilienanamnese.)

Verlauf: Die Patientin ist tumorfrei. Die Vitiligoherde haben sich nicht verändert. (Nachfrage 20.01.07)



Abb. 5: Pat. 1: Fokale Makulae am Hals



3.1.1.2 Patient 2

Alter bei Aufnahme: 50 Jahre

Aufnahmetag: 25.02.2005

Geschlecht: weiblich

Tumortyp und Stadium: ALM rechte Ferse, ED 5/04, CL IV, TD 6,0 mm

Therapie: Melanomexzision

Entstehung und Verlauf der

Depigmentierungen: Depigmentierte

Flecken sind seit der Kindheit bekannt. Die Depigmentierungen bestehen am Rücken und an der linken Hüfte. Die



Abb. 6: Patientin 2: Vitiligomanifestation als fokale Makulae am unteren Rücken. Leukoderma guttata im Trapeziusbereich.

Vitiligoflecken sind asymmetrisch, sowohl klein- als auch großflächig und scharf begrenzt. Sie sind hypo- bis depigmentiert.

Aktivität der depigmentierten Veränderungen: keine Aktivität in den letzten Jahren (VIDA-Score 0)

Vitiligoklassifikation: Vitiligo focalis

Sonstige Depigmentierungen: Am gesamten Körper finden sich keine hypopigmentierten Narben. Auch im Bereich der Melanomexzision ist kein Leukoderm entstanden. Die Depigmentierungen am oberen Rücken wurden als Vitiligo-unabhängig eingestuft.

Verlauf: 11/06 symptomatische Hirnmetastasen, Lebermetastasen, Nebennierenmetastasen links, Weichteilmetastasen rechts

Therapie: zerebrale Radiatio, 5 Tage DTIC

Die Depigmentierungen haben sich nicht verändert. (Nachfrage 18.01.07)

Patientin 2: Krankheitsverlauf			
in Kindheit Vitiligomanifestation			
		Radiatio	1/07 DTIC
Mai 04 ALM	11/06 Hirnfilia	Leber-, Nebennieren- Weichteilmetastasen	

3.1.1.3 Patient 3

Alter bei Aufnahme: 78 Jahre

Aufnahmetag: 17.01.2005

Geschlecht: weiblich

Tumortyp und Stadium: Aderhautmelanom
linkes Auge, ED 4/03

Therapie: Enukleation des linken Auges

Entstehung und Verlauf der

Depigmentierungen: Depigmentierte Maculae sind seit 10-15 Jahren bekannt. Die Depigmentierungen begannen am Arm, dehnten sich dann auf den Rücken, Abdomen und beide Kniebereiche aus. Die Vitiligoflecken sind symmetrisch, großflächig, unscharf begrenzt und depigmentiert.

Aktivität der depigmentierten

Veränderungen: keine Aktivität in den letzten Jahren (VIDA –Score 0)

Vitiligoklassifikation: Vitiligo vulgaris

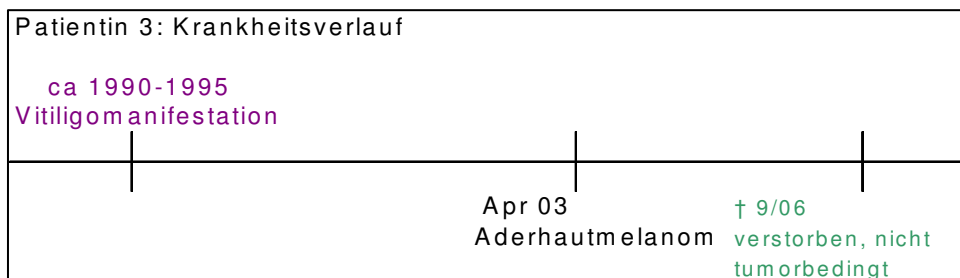
Sonstige Depigmentierungen: mehrere hypopigmentierte Narben, verteilt über den ganzen Körper

Autoimmunerkrankungen oder Atopie in der Eigenanamnese: Asthma bronchiale

Verlauf: Die Patientin verstarb nicht tumorbedingt (plötzlicher Herztod) im September 2006. Davor gab es keine melanombedingte Krankheitsaktivität. (Nachfrage 20.01.2007)



Abb. 7: Patientin 3: Depigmentierungen Abdomen
Abb. 8: Patientin 3: Depigmentierungen am Unterarm



3.1.1.4 Patient 4

Alter bei Aufnahme: 55 Jahre

Aufnahmetag: 16.08.05

Geschlecht: männlich

Tumortyp und Stadium: SSM am Rücken, Mitte, rechts, ED 8/05, CL III, TD 0,7 mm

Therapie: Melanomexzision

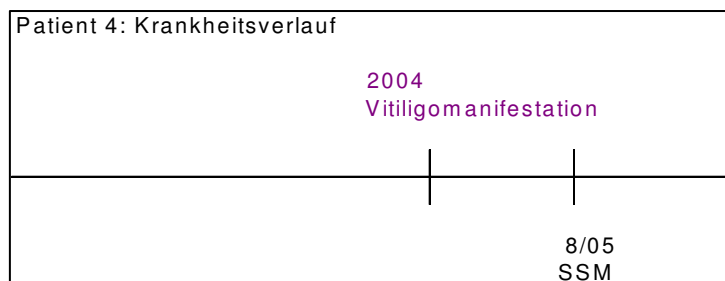
Entstehung und Verlauf der Depigmentierungen: Depigmentierte Flecken sind seit circa 2004 bekannt. Sie sind somit etwa zum Zeitpunkt der Melanomdiagnose entstanden. Die depigmentierten Veränderungen seien zunächst axillär aufgetreten und dehnten sich dann auf Hals und Kapilitium aus. Die Vitiligoherde sind symmetrisch, klein- bis großflächig, scharf begrenzt und depigmentiert.

Aktivität der depigmentierten Veränderungen: Aktivität bis sechs Monate vor Aufnahme in die Studie (VIDA-Score +2)

Vitiligoklassifikation: Eine klare Einteilung ist nicht möglich.

Sonstige Depigmentierungen: An der Stelle des exzidierten Melanoms besteht eine hypopigmentierte Narbe. Auch am übrigen Körper finden sich hypopigmentierte Narben.

Verlauf: Patient lebt metastasenfrei.



3.1.1.5 Patient 5

Alter bei Aufnahme: 57 Jahre

Aufnahmetag: 03.11.04

Geschlecht: weiblich

Tumortyp und Stadium: SSM Dekolleté – oberer, innerer Quadrant linke Mamma, ED 6/96, CL II, TD 0,28 mm

Therapie: Melanomexzision

Entstehung und Verlauf der Depigmentierungen: Depigmentierungen entwickelten sich 2000 nach der Operation einer benignen Nierenveränderung. Damit Auftreten der Depigmentierungen nach Melanomexzision. Die Vitiligoflecken befinden sich an den

Händen, Unterarmen, Dekolleté, sowie perioral und periorbital. Sie sind symmetrisch, großflächig, unscharf begrenzt und hypo- bis depigmentiert.

Aktivität: Aktivität besteht auch in den letzten sechs Monaten (VIDA-Score +4)

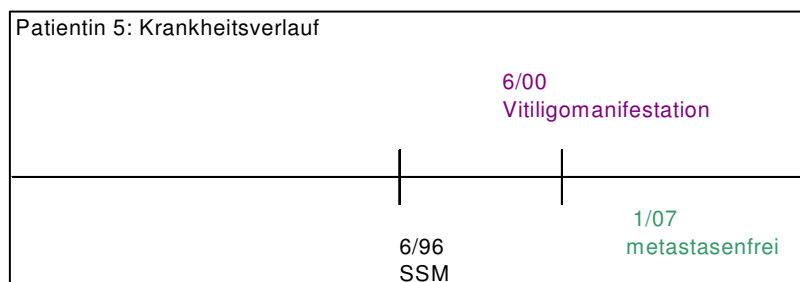
Vitiligoklassifikation: gemischt akrofaziale/ Vitiligo vulgaris

Sonstige Depigmentierungen: An der Stelle des exzidierten Melanoms besteht kein Leukoderm. Am übrigen Körper sind mehrere hypopigmentierte Narben zu finden.

Verlauf: Patientin lebt metastasenfrei. (Nachfrage 15.01.07)



**Abb. 9: Patient 5:
Depigmentierungen perioral, periorbital
Abb. 10: Patient 5:
Depigmentierungen an den Händen**



3.1.1.6 Patient 6

Alter bei Aufnahme: 83 Jahre, **Aufnahmetag:** 31.05.05

Geschlecht: weiblich

Tumortyp und Stadium: ALM der rechten Großzehe, ED 12/01, CL IV, TD 2,0 mm

Therapie: Melanomexzision

Besonderheiten: 01/05: Lungenfiliae, Lymphknotenmetastasen inguinal und parailiakal, sowie Verdacht auf paraaortale Lymphknotenmetastasen, daher drei Zyklen DTIC

Entstehung und Verlauf der Depigmentierungen: Depigmentierte Flecken traten circa 2002 auf. Dies entspricht in etwa dem Zeitpunkt der Melanomdiagnose. Die Depigmentierungen begannen an den Armstreckseiten, dehnten sich auf Dekolleté, Nacken, perioral und auf die Stirn aus. Bei sehr heller Haut sind eventuelle Depigmentierungen an den Beinen schwer beurteilbar. Die Vitiligoflecken sind symmetrisch, klein- und großflächig und scharf begrenzt.

Aktivität der depigmentierten Veränderungen: Aktivität auch in den letzten sechs Wochen (VIDA-Score +4)

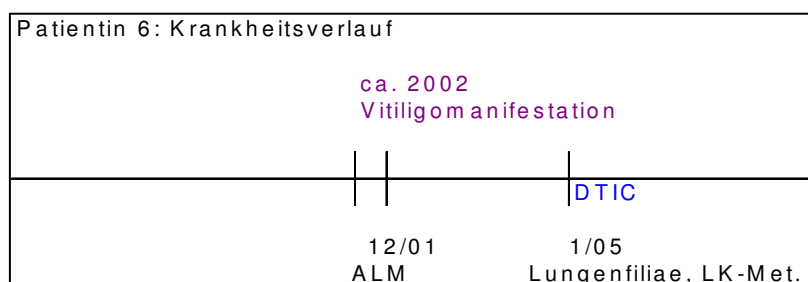
Vitiligoklassifikation: gemischte Vitiligo akrofazialis-vulgaris

Sonstige Depigmentierungen: An der Stelle der Melanomexzision besteht kein Leukoderm. Am übrigen Körper befinden sich mehrere hypopigmentierte Narben.

Verlauf: Nach Angaben der Tochter (18.01.07) hatte die Patientin 2006 zwei tumorbedingte Darmverschlüsse. Derzeit relatives Wohlbefinden. Die Therapie wurde nach drei Zyklen DTIC auf Wunsch der Patientin beendet.



Abb. 11: Patientin 6:
Depigmentierungen perioral, periorbital
Abb. 12: Patientin 6:
Depigmentierungen am Unterarm



3.1.1.7 Patient 7

Alter bei Aufnahme: 57 Jahre

Aufnahmetag: 10.05.05

Geschlecht: weiblich

Tumortyp und Stadium: Noduläres Melanom am linken Oberschenkel, ED 11/94, CL IV, TD 1,2 mm

Therapie: Melanomexzision

Besonderheiten: Lymphknoten-dissektion bei Lymphknotenmetastase links inguinal 10/98

Entstehung und Verlauf der Depigmentierung: Depigmentierte Flecken traten nach Entdeckung der Lymphknotenmetastase 1998 innerhalb von wenigen Wochen auf. Damit Entwicklung der Depigmentierungen etwa um den Zeitpunkt der Lymphknotenmetastasierung. Sie begannen am Hals und setzten sich auf Schulter, das Dekolleté und die rechte Axilla fort. Die Vitiligoflecken sind asymmetrisch, großflächig, scharf begrenzt und hypo- bis depigmentiert.

Aktivität der depigmentierten Veränderungen: Es besteht eine Stabilität seit mindestens einem Jahr. (VIDA-Score 0)

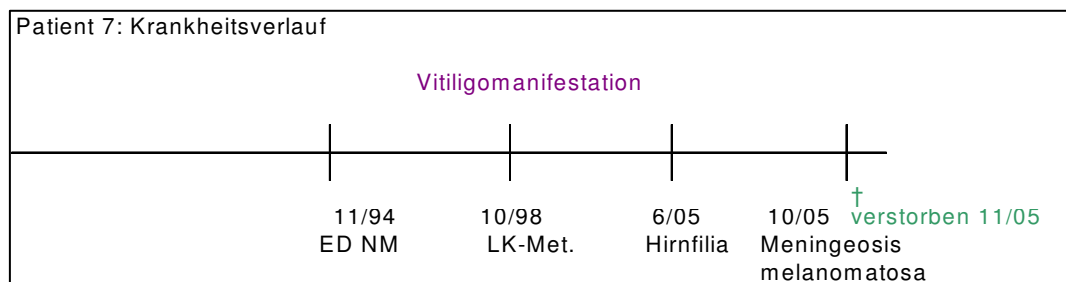
Vitiligoklassifikation: Es handelt sich am ehesten um eine Vitiligo vulgaris.

Sonstige Depigmentierungen: An der Stelle des exzidierten Melanoms besteht kein Leukoderm. Am übrigen Körper sind hypopigmentierte Narben zu finden.

Krankheitsverlauf: 6/05 Hirnfilia links frontal, 10/05 Meningeosis melanomatosa

Therapie: zerebrale Bestrahlung, sechs Zyklen intrathekal Cytarabin

Die Patientin verstarb am 18.11.2005.



3.1.1.8 Patient 8

Alter bei Aufnahme: 68 Jahre, **Aufnahmetag:** 30.09.04

Geschlecht: weiblich

Tumortyp und Stadium: ALM des rechten Daumenendgliedes, ED 11/97, CL IV, TD 1,2 mm

Therapie: Amputation des rechten Daumenendgliedes 11/97

Besonderheiten: Lymphknotendissektion rechts axillär 06/2000 (1 von 16 LK positiv)

Entstehung und Verlauf der Depigmentierungen: Depigmentierte Flecken sind seit circa 2000 bekannt. Damit Auftreten der Depigmentierungen etwa zeitgleich mit den Lymphknotenfiliae. Die depigmentierten Flecken seien zuerst am Handrücken und Nacken aufgetreten und dehnten sich dann auf das Gesicht (perioral, periaurikulär, periorbital), den Rücken und das Dekolleté aus. Sie sind symmetrisch, großflächig, unscharf begrenzt und hypo- bis depigmentiert.

Aktivität der depigmentierten Veränderungen: Seit circa einem Jahr besteht Stabilität. (VIDA-Score 0)

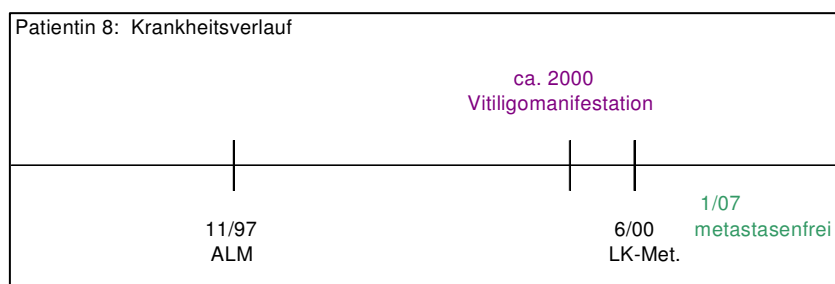
Vitiligo klassifikation: Eine sichere Einteilung ist nicht möglich.

Sonstige Depigmentierungen: An der Stelle des exzidierten Melanoms besteht ein diskretes Leukoderm.

Verlauf: Die Patientin lebt metastasenfrei. (Nachfrage 15.01.07)



Abb. 13: Patientin 8:
Depigmentierungen perioral, periorbital
Abb. 14: Patientin 8:
Depigmentierungen am Dekolleté



3.1.1.9 Patient 9

Alter bei Aufnahme: 54 Jahre

Aufnahmetag: 16.09.04

Geschlecht: weiblich

Tumortyp - Stadium: Amelanotisches Melanom des Unterschenkels. ED 5/04, CL V, TD 10 mm

Therapie: Melanomexzision, wegen inguinaler und intraabdomineller Lymphknotenfiliae vier Zyklen DTIC

Entstehung und Verlauf der Depigmentierungen: Depigmentierte Flecken seien im Sommer 2003 aufgetreten.

Zunächst bestanden Rötungen und anschließend Depigmentierungen. Sie sind damit vermutlich zeitgleich oder vor Fernmetastasierung, aber vor Therapie entstanden. Beginn an beiden Unterarmen, Ausdehnung auf den Rücken, das Dekolleté und das Gesicht. Die Vitiligoflecken sind symmetrisch, großflächig, unscharf begrenzt und depigmentiert.

Aktivität der depigmentierten Veränderungen: Es bestand Aktivität bis vor sechs Monaten. (VIDA-Score +2)

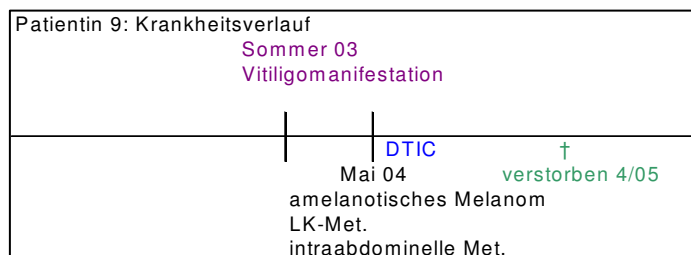
Vitiligoklassifikation: Vitiligo vulgaris

Sonstige Depigmentierungen: An der Stelle des exzidierten Melanoms besteht ein Leukoderm. Am übrigen Körper finden sich hypopigmentierte Narben.

Verlauf: Patientin verstarb 04/05 tumorbedingt.



Abb.15: Patientin 9:
Depigmentierung periorbital
Abb. 16: Patientin 9:
Depigmentierung am Unterarm



3.1.1.10 Patient 10

Alter bei Aufnahme: 42 Jahre

Aufnahmetag: 03.12.04

Geschlecht: männlich

Tumortyp und Stadium: SSM rechter Oberarm, ED 12/93, CL IV, TD 0,9 mm

Therapie: Melanomexzision

Besonderheiten:

- 06/01-04/03: 11 Impfungen mit autologen dendritischen Zellen (beladen mit HLA-A1 restringierten Epitopen Melanom-assoziiierter Antigene)
 - 06/01-07/03: siebenmalige Exzision von Weichteilfiliae und Lymphknotenfiliae rechter Oberarm, rechte Axilla und rechte Thoraxwand, zuletzt nicht in sano
 - 11/03-01/04: vier Zyklen Monochemotherapie mit Dacarbacin
 - Januar 04: Exzision thorakaler Weichteilmetastasen, Progress der Filiarisierung, Lymphknotenfilia rechts axillär
 - 02/04-03/04: zwei Zyklen Immuntherapie mit Zoledronat und Interleukin-2
 - März 04: Progredienz der Weichteilfiliae rechts pectoral und der Lymphknotenfiliae rechts axillär
 - 03/04-08/04: drei Zyklen Monochemotherapie Fotemustin
 - Sept. 04: Progredienz der Weichteil- und Lymphknotenmetastasen
 - Zuletzt: Impfung mit Survivin-Peptid, progrediente Lymphknotenmetastasen axillär rechts
- Entstehung und Verlauf der Depigmentierungen:** Depigmentierte Flecken sind seit 2000 bekannt. Damit Auftreten der depigmentierten Areale lange nach Primärexzision und etwa mit der Entwicklung von Lymphknotenmetastasen. Die depigmentierten Flecken seien zuerst an der Schulter sowie als Poliose im Temporalbereich links aufgetreten. Sie dehnten sich dann

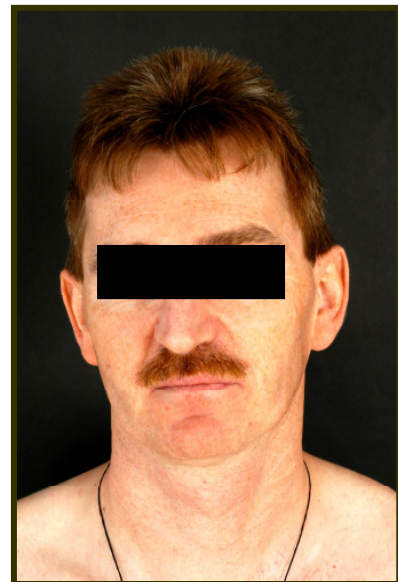


Abb. 17: Patient 10: Poliosis
Abb. 18: Patient 10: Depigmentierung periorbital, perioral

Entstehung und Verlauf der Depigmentierungen: Depigmentierte Flecken sind seit Ende 1999 bekannt. Damit Auftreten der Depigmentierungen nach Lymphknotenfiliae, aber vor Chemotherapie. Die Flecken seien zuerst an den Händen aufgetreten, dehnten sich anschließend vom linken Unterschenkel nach links inguinal und auf das Kapilitium aus. Die Vitiligoflecken sind symmetrisch, großflächig, scharf begrenzt und depigmentiert.

Aktivität der depigmentierten Veränderungen: Der Patient gibt eine – vermutlich – leichte spontane Repigmentierung an. (VIDA-Score –1)

Vitiligoklassifikation: Aufgrund der symmetrischen Veränderungen an den Unterschenkeln ist am ehesten von einer Vitiligo vulgaris auszugehen.

Sonstige Depigmentierungen: An der Stelle des exzidierten Melanoms besteht ein Leukoderm. Auch am übrigen Körper finden sich mehrere hypopigmentierte Narben.

Gewöhnliche Naevi: Es bestehen multiple Naevi.

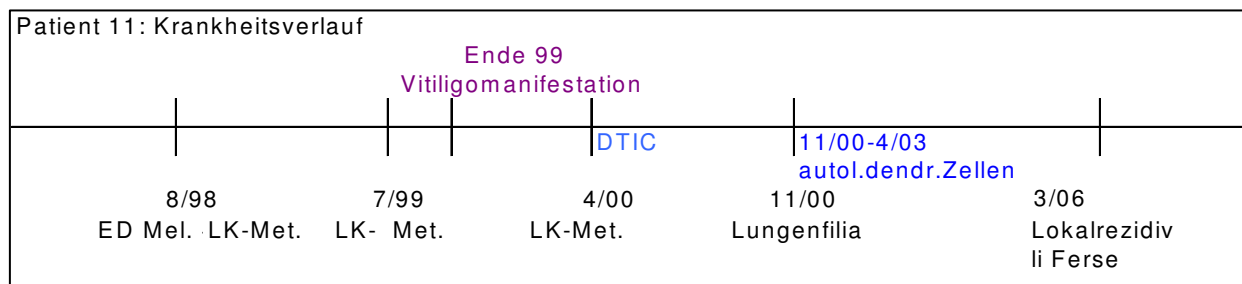
Halo-Naevi: An der Hand besteht ein Halo-Naevus.

Autoimmunerkrankungen oder Atopie in der Eigenanamnese: Allergische Reaktion auf Bettfedern, Hausstaub, Schimmelpilze

Verlauf: 03/06 Lokalrezidiv linke Ferse

Therapie: Nachexzision

Verlauf: Aktuell ist der Patient tumorfrei.



3.1.1.12 Patient 12

Alter bei Aufnahme: 41 Jahre

Aufnahmetag: 03.03.05

Tumortyp und Stadium:

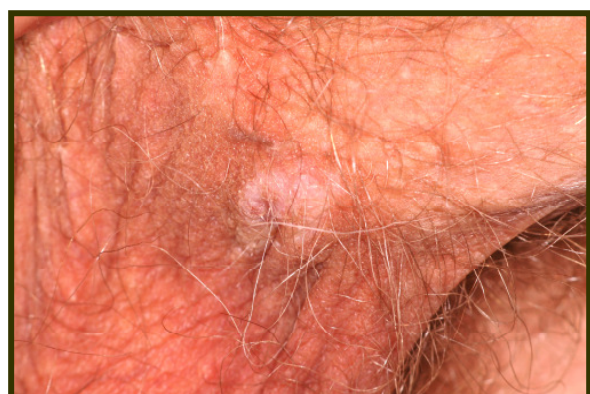
Lymphknotenmetastase bei Unbekanntem

Primärtumor,

ED 11/1986

Therapie: Neck-dissektion 3/1987

Entstehung und Verlauf der



**Abb. 21: Patient 12:
Depigmentierungen am Skrotum**

Depigmentierungen: Ein depigmentierter Fleck am Hoden ist seit 2002 bekannt. Er ist kleinflächig, unscharf begrenzt und depigmentiert.

Aktivität der depigmentierten Veränderung: Der Patient berichtet von einer Aktivität in den letzten sechs Wochen. (VIDA-Score +4)

Vitiligoklassifikation: Vitiligo focalis

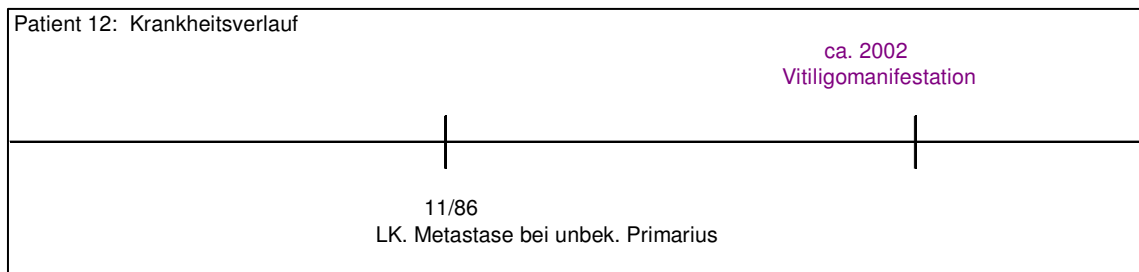
Sonstige Depigmentierungen: Am ganzen Körper finden sich hypopigmentierte Narben.

Gewöhnliche Naevi: Es bestehen multiple Naevi.

Autoimmunerkrankungen oder Atopie in der Familie: Allergie auf Glaswolle

Wesentliche sonstige Erkrankung in der Familie: Sprue bei der Tochter

Verlauf: aktuell tumorfrei, keine Veränderungen der Hypopigmentierungen



3.1.1.13 Patient 13

Alter bei Aufnahme: 65 Jahre **Aufnahmetag:** 30.09.04

Geschlecht: männlich

Tumortyp und Stadium: SSM des unteren Rückens rechts, ED 11/83, CL III, TD 1,3 mm

Therapie: Melanomexzision

Besonderheiten:

- 03/01: Resektion einer Lungenfilia, danach IFN-Therapie
- 12/01: Rezidiv einer Lungenfilia: 14 Zyklen DTIC. Hierunter komplette Remission.

Entstehung und Verlauf der Depigmentierungen: Depigmentierte Flecken sind seit 04/03 bekannt. Damit Auftreten der Depigmentierungen nach Fernmetastasierung sowie nach Chemo- und Immuntherapie. Die depigmentierten Flecken seien zuerst am Arm entstanden. Sie dehnten sich dann vor allem prätibial links, perianal, entlang der Wirbelsäule, am Nacken, Kapilitium und präaurikulär aus. Die Vitiligoflecken sind symmetrisch, großflächig, scharf begrenzt und depigmentiert. Im Nacken sind sie inflammatorisch.

Aktivität der depigmentierten Veränderungen: Der Patient gibt einen -vermutlich- leicht progredienten Verlauf in den letzten Monaten an. Aufgrund der inflammatorischen Reaktion am Nacken ist ein VIDA-Score +4 anzunehmen.

Vitiligoklassifikation: Es handelt sich am ehesten um eine Vitiligo vulgaris.

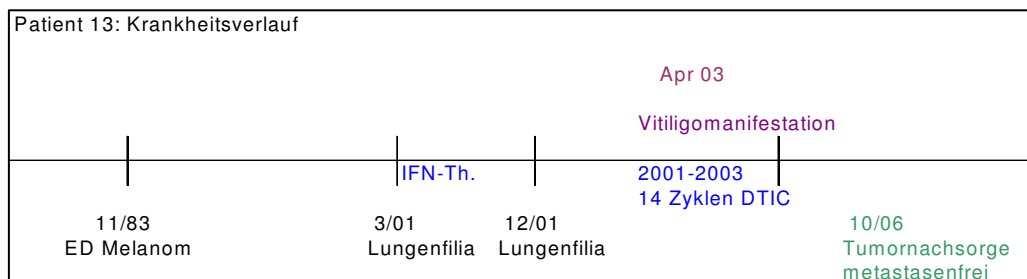
Sonstige Depigmentierungen: An der Stelle des exzidierten Melanoms besteht ein diskretes Leukoderm. Auch am übrigen Körper finden sich hypopigmentierte Narben.

Gewöhnliche Naevi: Die Anzahl der Naevi beträgt weniger als fünf.

Verlauf: aktuell tumorfrei (letzte Nachsorge 10/06)



Abb. 22: Patient 13:
Ganzkörperaufnahme mit Depigmentierungen an Unterschenkeln und Unterarmen
Abb. 23: Patient 13:
Entzündliche Depigmentierungen am Nacken



3.1.1.14 Patient 14

Alter bei Aufnahme: 71 Jahre,

Aufnahmetag: 10.11.04

Geschlecht: männlich

Tumortyp und Stadium: SSM Rücken links, ED Herbst 96, CL IV, TD 0,8 mm

Besonderheiten:

- 06/98: Lymphknotendissektion links axillär (einer von sieben LK positiv)
- 08/98 – 07/99: Beginn einer Therapie mit IFN α

Entstehung und Verlauf der Depigmentierungen:

Depigmentierte Flecken sind seit 1998 bis 1999 bekannt.

Damit Auftreten etwa mit Lymphknotenmetastasierung und um den Zeitpunkt der IFN-Therapie. Die depigmentierten Flecken seien zuerst am Rücken entstanden und dehnten sich dann auf das Dekolleté und das Kapilitium aus. Die Vitiligoflecken sind symmetrisch, kleinflächig und scharf begrenzt.

Aktivität der depigmentierten

Veränderungen: Der Patient gibt eine Stabilität seit mindestens einem Jahr an. (VIDA-Score 0)

Vitiligoklassifikation: Vitiligo vulgaris

Sonstige Depigmentierungen: An der Stelle des exzidierten Melanoms besteht ein Leukoderm. Auch am übrigen Körper befinden sich hypopigmentierte Narben.

Gewöhnliche Naevi: Es liegen multiple Naevi vor.

Halo-Naevi: Es besteht ein Halo-Naevus an der Hand.

Autoimmunerkrankungen oder Atopie in der Familienanamnese: Urgroßmutter litt unter Pollinose und Asthma bronchiale.

Besondere Erkrankungen in der Familie: Zwei Cousinsen des Patienten sind an MS erkrankt.

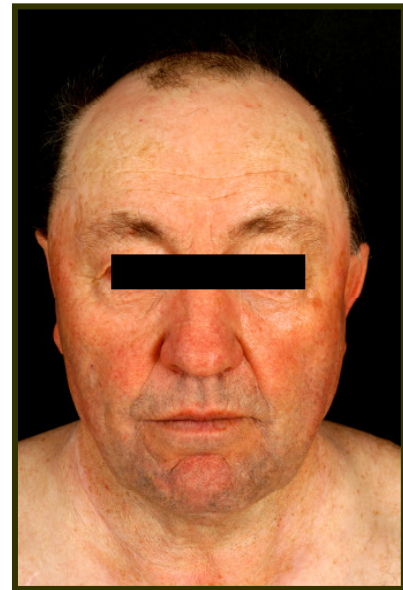
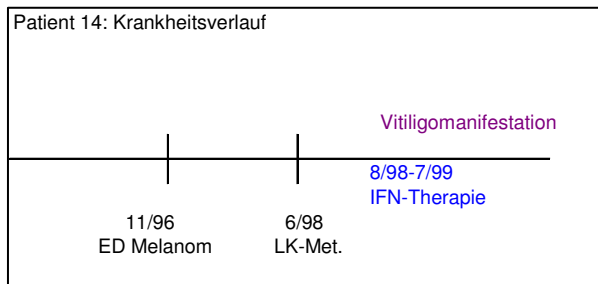


Abb. 24: Patient 14: Depigmentierungen perioral und periorbital
Abb. 25: Patient 14: Rücken mit HALO-Naevi (siehe Pfeil)

Verlauf: Patient lebt ohne Metastasen (2006)



3.1.1.15 Patient 15

Alter bei Aufnahme: 54 Jahre

Aufnahmetag: 20.10.04

Tumortyp und Stadium: Unbekannter Primärtumor, ED 05/02

Therapie: Exzision der Melanommetastase am rechten Unterschenkel

Besonderheiten:

- 12/02 und 01/03: Lymphknotenmetastasierung rechts inguinal und iliakal.
Lymphknotendisektion und adjuvante PEG-Introntherapie

Entstehung und Verlauf der Depigmentierungen: Depigmentierte Flecken sind seit Ende 2002 bekannt. Unter der PEG-Intron-Therapie kam es zu einer großflächigeren Verteilung. Damit Auftreten nach Lymphknotenmetastasierung und nach IFN-Therapie. Die depigmentierten Flecken seien zuerst am Unterschenkel, dann am Rücken entstanden und dehnten sich dann auf den Stamm, die Schulter und um Psoriasisherde herum aus. Auch im Bartbereich finden sich Depigmentierungen. Die Vitiligoflecken sind hypo- bis depigmentiert, asymmetrisch, sowohl groß- als auch kleinflächig und unscharf begrenzt. Es besteht ein Nebeneinander unterschiedlicher Hypopigmentierungen mit vermutlich auch unterschiedlicher Ursache. Bei dem Patienten besteht zusätzlich eine Psoriasis. Die im Bereich des Rückens zu findenden Depigmentierungen sind möglicherweise infolge abgeheilter Psoriasisherde entstanden.

Aktivität der depigmentierten Veränderungen:

Der Patient gibt eine Aktivität bis vor sechs Monaten an. (VIDA-Score 2)

Vitiligoklassifikation: Eine klare Einteilung ist nicht möglich.

Sonstige Depigmentierungen: Am ganzen Körper finden sich hypopigmentierte Narben.

Gewöhnliche Naevi: Es bestehen multiple Naevi.

Halo-Naevi: Halo-Naevus an der Hand

Autoimmunerkrankungen oder Atopie in der Eigenanamnese: Der Patient litt an einer Hashimoto-Thyreoiditis. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie bestand Euthyreose, die TPO- und Thyreoglobulin-Antikörper lagen im Normbereich.

Weiterer Krankheitsverlauf: 04-08/05: LK-filia rechts iliakal und inguinal, sowie rechts axillär, intraabdominelle, retroperitoneale Filiae, Lungenfiliae, Leberfiliae, Weichteilfiliae, Knochenfilia linker Humeruskopf, Hirnfilia, intraspinale Metastasierung

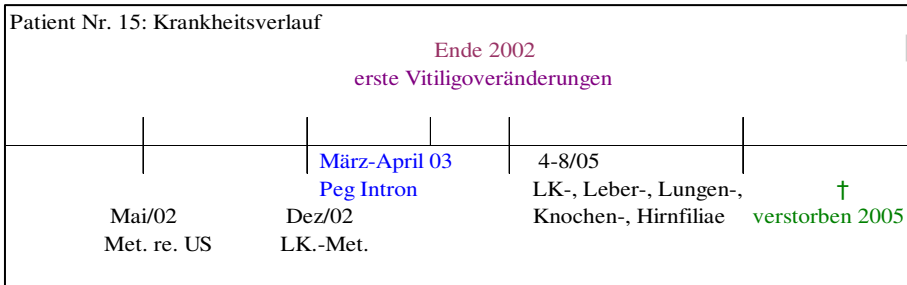
Therapie:08/05 zwei Zyklen Themodal, zwei Zyklen Pamidronat; 11/05 Einleitung einer Chemotherapie mit Fotemustin. Der Patient verstarb am 31.12.2005.



Abb. 26: Patient 15: Depigmentierungen im Gesicht.



Abb. 27: Patient 15: Vitiligo- und Psoriasisherde am Unterschenkel



3.1.2 Tabelle 2: MAH -Patienten: Anamnese/klinische Daten

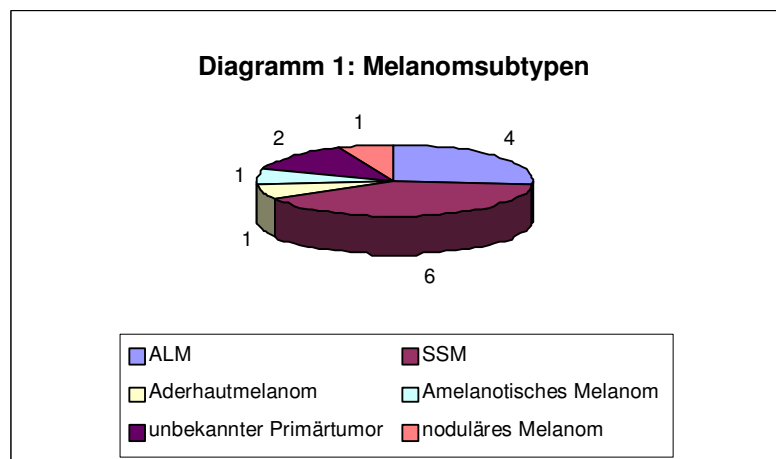
Pat. Nr.	Lokalisation der Depigmentierungen	Alter/ M/W	Depigmentierungen seit	VIDA Score	FA-Vitiligo/ Autoimmun-erkr.	ANA/ ENA/ Schilddrüsen-anti-körper	Vitiligo-typ	Verlauf
1	Nacken	38/w	Kindheit	0	Tochter Vitiligo	Nein	focalis	Tumorfrei
2	Rücken, linke Hüfte	50/w	Kindheit	0	nein	Nein	focalis	Multiple Metastasierung, Depigmentierung unverändert
3	Rücken, Unterarme, Knie, Abdomen	78/w	10-15 Jahren	0	nein	Nein	vulgaris	Verstorben, nicht tumorbedingt
4	Axilla, Kapillitium	55/m	1 Jahr	2	nein	Nein	nicht klassifizierbar	Tumorfrei
5	Perioral, periorbital, Unterarme, Hände, Dekolleté	57/w	4 Jahren	4	nein	TPO	akro-fazial/ vulgaris	Tumorfrei
6	Arme, Stamm, Nacken, perioral, Dekolleté	83/w	3 Jahren	4	nein	Nein	akro-fazial/ vulgaris	Intraabdominelle Metastasierung, Depigmentierung unverändert
7	Dekolleté, Arme, Gesicht	57/w	7 Jahren	0	nein	ANA	fragl. vulgaris	Verstorben nach diffuser Metastasierung
8	Dekolleté, Hände, Nacken, Gesicht, Rücken	69/w	4 Jahren	0	Schilddrüse	Nein	nicht klassifizierbar	Tumorfrei
9	Unterarm, Rücken, Gesicht, Dekolleté	54/w	1 Jahr	2	nein	ANA	vulgaris	Verstorben nach diffuser Metastasierung
10	Schulter, Hände Stamm, Gesicht	52/m	5 Jahren	1	nein	Nein	fragl. universalis	Verstorben nach diffuser Metastasierung
11	Hände, li. Unterschenkel, li. inguinal	65/m	5 Jahren	-1	nein	Nein	fragl. vulgaris	Tumorfrei
12	Skrotum	41/m	3 Jahren	4	nein	ANA	focalis	Tumorfrei
13	li. Unterarm, Nacken, Kapillitium, prätibial li, präauriculär li.	67/m	2 Jahren	4	nein	Nein	fragl. vulgaris	Tumorfrei
14	Dekolleté, Ohr Rücken	71/m	5 Jahren	0	nein	Nein	vulgaris	Tumorfrei
15	Schulter, Stamm	54/m	1 Jahr	2	nein	ANA	fragl. vulgaris	Verstorben nach diffuser Metastasierung

3.1.3 Tabelle 3: MAH-Patienten: Melanomdaten

	<i>LOK Mel</i>	<i>Met</i>	<i>ED</i>	<i>CL</i>	<i>TD in mm</i>	<i>Ther.(nach Primärexzision) vor Aufnahme in die Studie</i>	<i>Krankheitsdauer von ED bis Dez 2006</i>	
Pat 1	re Schulter	-	Okt 98	III	0,5	-	8J 2Mo	
Pat 2	re Ferse	-	Mai 04	IV	6	-	2J 7 Mo	
Pat 3	li Auge	-	April 03			-	3J 8Mo	
Pat 4	re Rümitte	-	Aug 05	III	0,7	-	1J 4Mo	
Pat 5	Dekolleté	-	Jun 96	II	0,28	-	10J 6Mo	
Pat 6	re Großzehe	+	Dez 01	IV	2	+	DTIC	5J
Pat 7	li OS	+	Nov94	IV	1,2	-		†(18.11.05) 11J
Pat 8	re Daumen	+	Nov 97	IV	1,2	-		9J 1Mo
Pat 9	US	+	Mai 04	V	10	+	DTIC	†(4/05) 11Monate
Pat 10	re OA	+	Dez 93	IV	0,9	+	aut dendritischen Zellen DTIC, Zeledronat Fotémustin	†(5.11.05) 11J 11Mo
Pat 11	li Ferse	+	Aug 98	V	4,75	+	DTIC;DC;Vac	8J 4Mo
Pat 12	unbekannt	+	Nov 86			-		20J 1Mo
Pat 13	re Rücken	+	Nov 83	IV	1,3	+	IFN,DTIC	23J 1Mo
Pat 14	li Rücken	+	Nov 96	IV	0,8	+	IFN	10J 1Mo
Pat 15	unbekannt	+	Mai 02			+	IFN	† (31.12.06) 3J 7Mo

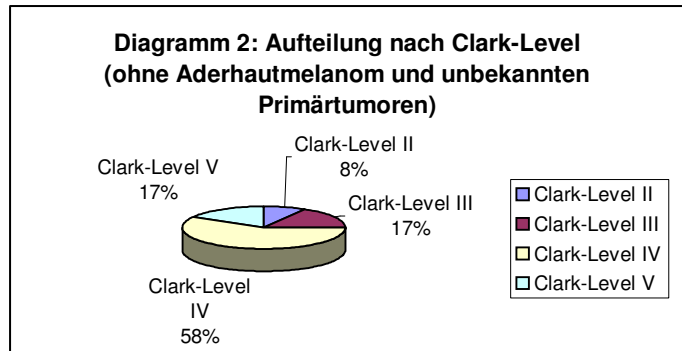
3.1.4 Melanomssubtypen

Die bei den MAH-Patienten diagnostizierten Melanome unterteilen sich in sechs superfiziell spreitende Melanome (SSM), vier akrolentiginöse Melanome (ALM), ein noduläres Melanom (NM), ein amelanotisches Melanom, ein Aderhautmelanom und zwei unbekannte Primärtumore.



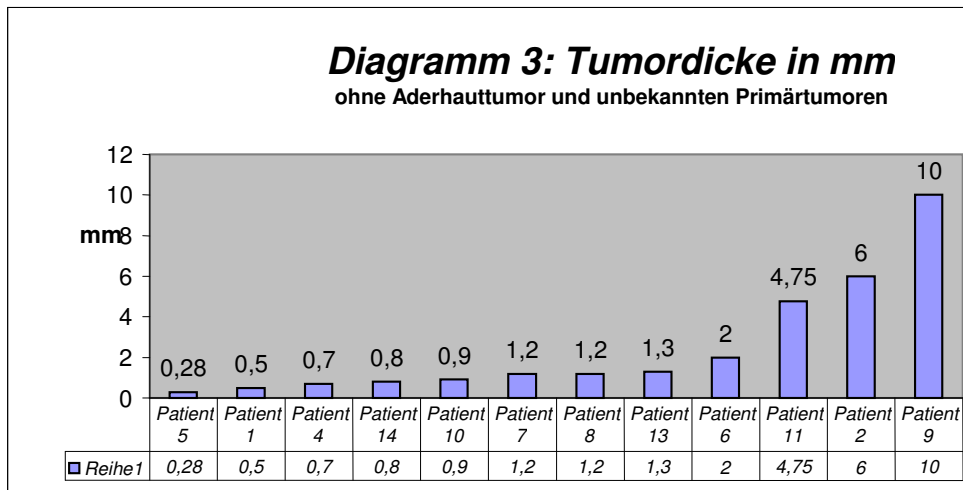
3.1.5 Clark-Level

Die Einteilung nach dem Clark-Level zeigt einen Patienten mit CL II, zwei Patienten mit CL III, sieben mit CL IV und zwei mit CL V. Hier nicht klassifizierbar sind die Patientin mit dem Aderhautmelanom und zwei Patienten mit unbekanntem Primärtumor.



3.1.6 Tumordicke

Die Tumordicke liegt zwischen 0,28 mm und 10 mm.



3.1.7 Tabelle 4: Mittleres Alter bei Erstdiagnose des Melanoms

	<i>Literatur</i>	<i>Kollektiv Würzburg</i>
SSM	51J	45J
NM	56J	46(nur ein Patient)
LM	68J	
ALM	63J	62J
nicht klassifiziert	54J	37J

3.1.8 Zeitpunkt des Auftretens der Depigmentierung

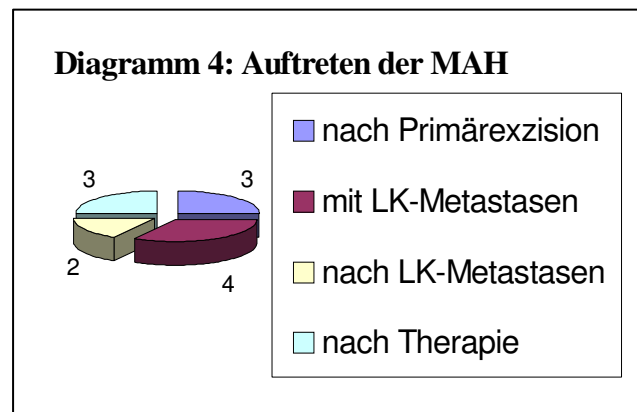
Drei Patienten hatten die Vitiligo bereits vor dem Melanom. (Patienten 1-3) Bei zwölf Patienten manifestierte sich die MAH mit oder nach dem Melanom. (Patienten 4-15)

3.1.8.1 Vitiligo vor Melanom

Die Patienten mit Vitiligomanifestation vor der Melanomerkkrankung hatten histologisch verschiedene Subtypen. Es handelt sich um ein superfiziell spreitendes Melanom, ein akrolentiginöses Melanom sowie ein Aderhautmelanom. Bei zwei Patientinnen bestand die Vitiligo seit der Kindheit. Die dritte Patientin gibt die Erstmanifestation der Vitiligo 10-15 Jahre vor der Diagnosestellung des Aderhautmelanoms an. Es besteht damit eine lange Latenzzeit zwischen Auftreten der Vitiligo und der Melanomdiagnose. Bei den beiden Patientinnen mit Manifestation in der Kindheit liegt eine fokale Vitiligo vor. Eine dieser Patientinnen hat zudem als einzige im Melanomkollektiv eine positive Familienanamnese bezüglich Vitiligo.

3.1.8.2 Depigmentierung im zeitlichen Zusammenhang mit Melanomentstehung bzw. Metastasierung

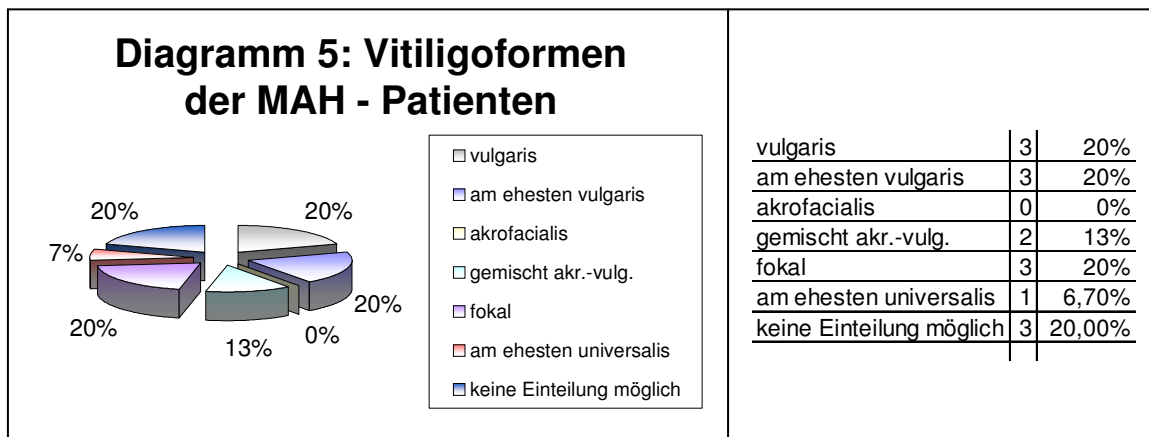
Bei den übrigen zwölf Patienten entstand die MAH entweder etwa zeitgleich mit dem Melanom oder danach. Bei drei Patienten trat sie nach Primärexzision des Melanoms (Patienten 4, 5, 6) auf. Vier weitere Patienten bemerkten die ersten Vitiligoherde gleichzeitig mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen (Patienten 7, 8, 9, 10) und zwei nach Lymphknotenmetastasen (11, 12). Nach Therapie geben drei Patienten die ersten Depigmentierungen an. (13, 14, 15)



(Patienten 7, 8, 9, 10) und zwei nach Lymphknotenmetastasen (11, 12). Nach Therapie geben drei Patienten die ersten Depigmentierungen an. (13, 14, 15)

3.1.9 Einordnung der MAH-Patienten in Vitiligosubtypen

Es wurde versucht, die MAH den üblichen Vitiligosubtypen zuzuordnen. Im Gegensatz zur klassischen Vitiligo war eine genaue Klassifizierung erschwert. Bei drei Patienten fand sich eine Vitiligo vulgaris, bei drei weiteren am ehesten eine Vitiligo vulgaris (Patienten 3, 7, 9, 11, 13, 14), bei zwei eine gemischte akrofazial-vulgaris Form (5, 6) und bei drei eine fokale Vitiligo. (Patienten 1, 2, 12) Ein Patient zeigte am ehesten eine Vitiligo universalis. (Patient 10) Bei drei Patienten war eine klare Einteilung nicht möglich (Patienten 4, 8, 15).



3.1.10 Depigmentierungen in der Umgebung des Primärmelanoms

Acht von zwölf Patienten mit bekanntem Primärtumor zeigten Depigmentierungen an der Stelle des entfernten Primärmelanoms. (Patienten 1, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14) Vierzehn von fünfzehn Patienten hatten hypopigmentierte Narben am gesamten Körper.

3.1.11 Tabelle 5: VIDA-Score MAH-Patienten

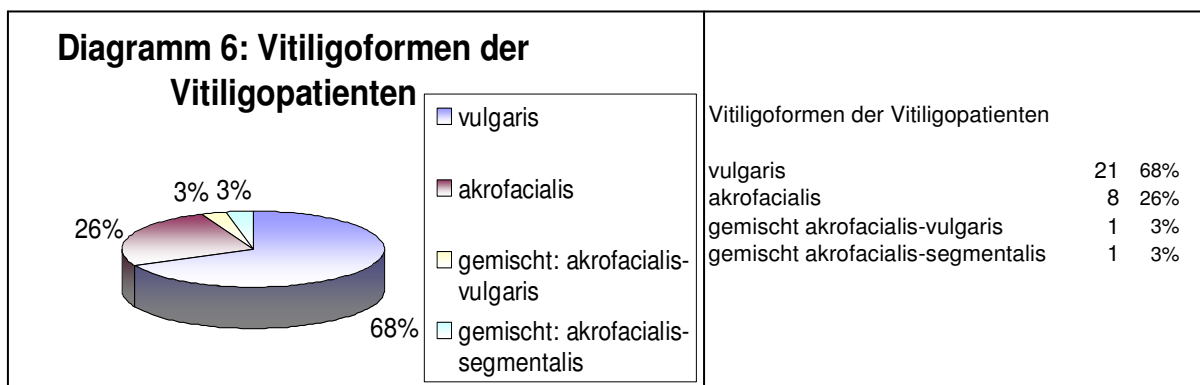
VIDA Score	Patientenanzahl
- 1	1
0	6
+ 1	1
+ 2	3
+ 4	4

3.2 Vitiligopatienten

Unter den Vitiligopatienten sind 24 Frauen und 7 Männer zwischen 19 und 65 Jahren. Die Vitiligo besteht zwischen acht Monaten und 40 Jahren.

Bei 13 Patienten besteht ein VIDA-Score von +4, bei sieben Patienten ein VIDA-Score von +3, bei fünf Patienten ein VIDA-Score von +2, bei vier Patienten ein VIDA-Score von +1 und bei zwei Patienten ein VIDA-Score von 0.

3.2.1 Vitiligosubtypen



3.2.2 Tabelle 6: Gesamtübersicht Vitiligopatienten

Patient	Alter m/w	Dauer	VIDA Score	FA-Vitiligo	Assoziierte Erkr	ANA	FA-AI	SD-AK	Atopie EA/FA	Vitiligo-Typ	Rand	Hauttyp
A	w/ 52	40	4+	-	(Pso)	1:80	-	-	-/+	vulgaris	scharf-re	III
B	m/ 32	13	1-	-	-	-	-	-	-/-	vulgaris	unscharf-u	III
C	w/ 54	33	3+	-	-	1:320	-	TG 207	-/-	vulgaris	scharf-u	II
D	w/ 39	20	0?	-	-	-	?	TPO 128	-/-	vulgaris	unscharf-u	II
E	w/ 57	2	4-	-	+ (SD)	1:160	+ SD	TPO > 3000 TG 365	+/+	acrofacialis	unscharf-u	III
F	w/ 40	18	2-	-	-	-	-	-	-	vulgaris	scharf-re	II
G	w/ 34	19	2-	-	-	-	+ DM	-	-/+	acrofacialis	scharf-re	I
H	w/ 43	16	3-	-	-	1:320	-	-	-/-	acrof/ vulg	scharf-re	III
I	w/ 65	3,5	4+	-	-	-	-	-	-/-	vulgaris	unscharf-u	III
J	w/ 49	9	4-	-	-	1: 1280	-	-	+/+	vulgaris	scharf-re	III
K	m/ 65	0,6	4-	-	-	1:160	-	-	-/+	vulgaris	unscharf-u	I
L	m/ 52	25	1-	-	-	1:80	-	-	+/+	acrofacialis	scharf-r	IV
M	m/ 40	5	4-	-	-	-	-	TG 122	-/?	vulg/ segm	scharf-u	V
N	w/ 23	11	4-	-	-	-	+ SD	TPO 238 TG 381	-/-	vulgaris	scharf-re	III
O	w/ 61	14	3-	-	-	1:80	-	TG 127	-/-	vulgaris	unscharf-u	III
P	w/ 25	7	3+	-	-	-	-	-	-/+	vulgaris	scharf-re	II
Q	w/ 49	33	4+	-	+ (SD)	-	-	TPO 151 TG 165	-/+	vulgaris	scharf-re	II
R	w/ 51	22	2-	-	-	-	-	TPO 115	-/-	vulgaris	o-u, u-sch	III
S	w/ 43	33	4+	-	-	-	-	TG 265	+/+	vulgaris	scharf-re	III
T	w/ 43	23	4+	-	+ (SD)	1:160	-	TPO 959	-/+	vulgaris	scharf-re	III
U	w/ 51	5	4+	-	-	-	+ MS	-	-/-	acrofacialis	scharf-u	II
V	w/ 19	2	3+	-	-	-	-	-	+/+	vulgaris	scharf-re	II
W	m/ 49	4	2+	-	-	-	-	-	-/+	acrofacialis	scharf-re	III
X	w/ 38	34	4+	-	-	-	+ DM	-	-/+	vulgaris	unscharf-u	II
Y	w/ 35	32	3-	-	+ (PA)	-	-	-	-/-	vulgaris	scharf-re	III
Z	w/ 51	2	1-	-	+ (SD)	-	+ MS	TPO 612 TG 112	-/+	vulgaris	unscharf-u	III
AA	w/ 43	22	2+	-	+ (SD)	1:1280	+ DM	TG 247	-/+	vulgaris	unscharf-u	III
BB	m/ 26	14	3-	-	-	-	-	TG 115	-/-	acrofacialis	scharf-u	IV
CC	w/ 41	0,6	4-	-	+ (SD)	-	-	TPO 733 TG 101	-/-	vulgaris	scharf-u	III
DD	w/ 49	20	1-	-	-	-	-	TPO 171	-/-	acrofacialis	scharf-re	III
EE	m/ 36	15	0+	-	-	-	-	TPO 401	-/-	acrofacialis	scharf-u	II

Abkürzungen: u = unregelmäßig, re = regelmäßig

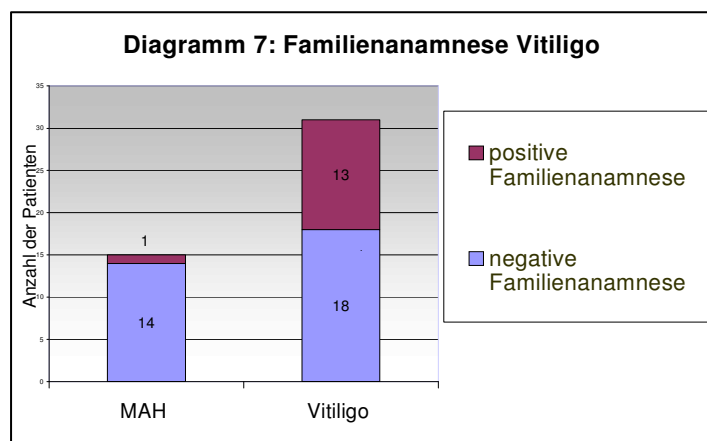
SD= Schilddrüse Pso= Psoriasis PA= Perniziöse Anämie DM=Diabetes mellitus MS= multiple sklerose

3.3 Vergleich MAH-/ Vitiligokollektiv

3.3.1 Eigen-/Familienanamnese Vitiligo/Melanom

Während die Familienanamnese im Bezug auf das Melanom bei den 15 MAH-Patienten negativ war, berichtet eine Patientin über eine positive Vitiligo-Familienanamnese.

Patientin Nummer 1, bei der die fokale Vitiligo vor Melanom auftrat, gibt an, dass ihre Tochter ebenfalls eine fokale Vitiligo an der Hüfte aufweist. Im Vitiligokollektiv



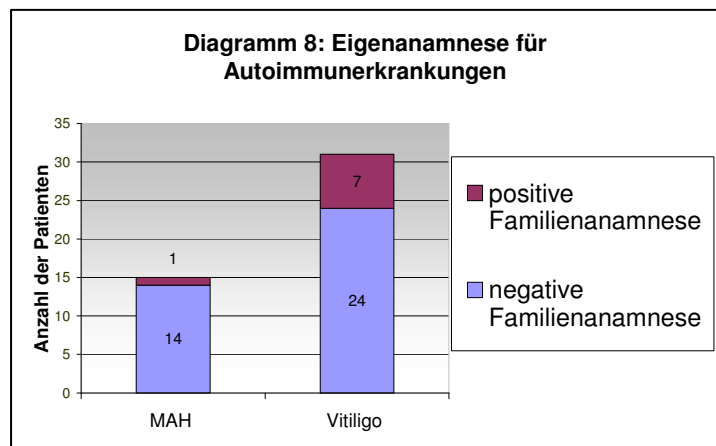
bestand keine positive Melanom-Familienanamnese. Dagegen war bei 13 von 31 Vitiligopatienten eine familiäre Belastung mit Vitiligo zu verzeichnen. (42 Prozent)

3.3.2 Altersdurchschnitt

Auch im Alter der Vitiligomanifestation bestehen Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsgruppen. Während sich die Hypopigmentierung der Melanompatienten im Durchschnitt mit 55,83 Jahren und einer Standardabweichung von 11,33 manifestierte, zeigte das Vitiligokollektiv einen deutlich früheren Beginn. Das Durchschnittsalter beträgt hier 27,2 Jahre, mit einer Standardabweichung von 15,8.

3.3.3 Assoziation mit Autoimmunerkrankungen

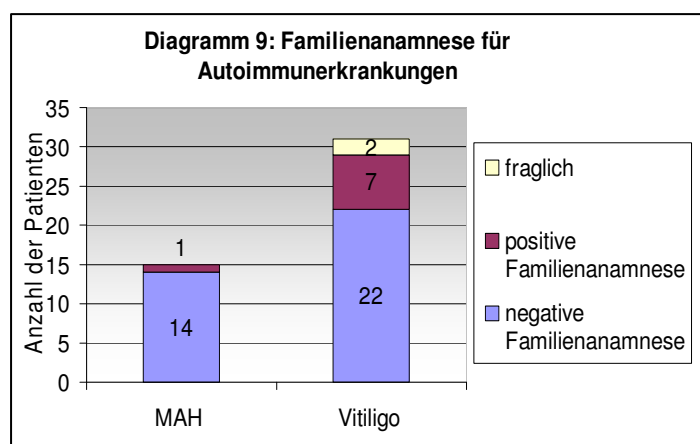
Die Patienten wurden nach Autoimmunerkrankungen in der Eigen- und Familienanamnese, speziell nach autoimmuner Hashimoto-Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1, Alopecia areata oder Encephalomyelitis disseminata befragt. Ein MAH-Patient berichtet über eine in der Vorgeschichte



diagnostizierte Hashimoto-Thyreoiditis. (Patient 15) Bei diesem Patienten waren jedoch im Rahmen der aktuellen Diagnostik keine erhöhten Antikörpertiter nachweisbar. Dagegen bestanden bei sieben von 31 Vitiligopatienten (22,6 Prozent) assoziierte Erkrankungen. Davon leiden sechs unter Hashimoto-Thyreoiditiden, einer unter perniziöser Anämie.

Patient 14 aus der MAH-Gruppe berichtet über zwei Cousins mit Multipler Sklerose. Das

übrige MAH-Kollektiv verneint positive Familienanamnesen bezüglich Autoimmunerkrankungen. (1 von 15 = 6,7 Prozent) Unter den Vitiligopatienten findet sich mit 22,6 Prozent eine höhere Anzahl positiver Familienanamnesen. Zwei Patienten berichten über Hashimoto-Thyreoiditiden in der Familie, eine



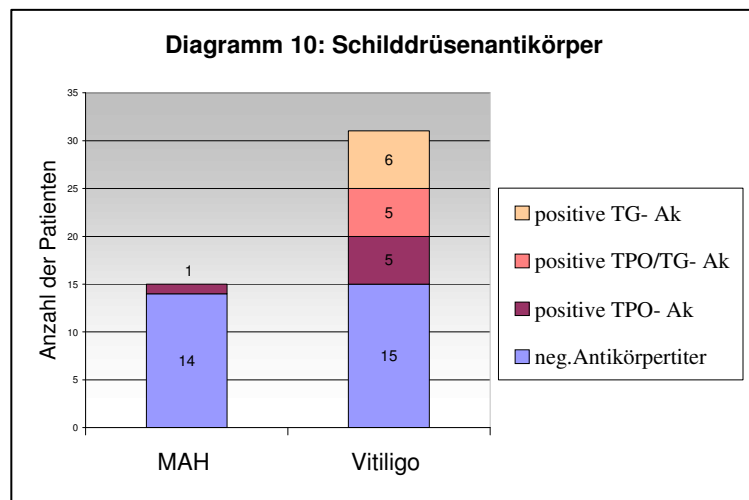
Patientin über eine fragliche Hashimoto-Thyreoiditis sowie einen Diabetes mellitus Typ 1 des Bruders. Bei zwei weiteren Patienten ist ein Bruder bzw. Neffe an einem Diabetes mellitus

erkrankt. Ebenfalls zwei Patienten haben einen MS-Erkrankten in ihrer Familie. Zwei weitere Patienten konnten sich nicht sicher äußern, ob derartige Erkrankungen in ihren Familien aufgetreten sind.

- **Laboruntersuchungen**

Zusätzlich zu den erhobenen eigenanamnestischen Daten wurden im Blut Schilddrüsenantikörper (TPO und TG) und ANA bestimmt. Bei TPO handelt es sich um Antikörper gegen Peroxidase, einem Bestandteil der Schilddrüsenzellen. Diese Antikörper finden sich überwiegend bei chronischen autoimmunen Schilddrüsenentzündungen (Hashimoto-Thyreoiditis) und bei autoimmun bedingter Überfunktion (Basedow-Hyperthyreose). Thyreoglobulin (TG) wird von Schilddrüsenzellen gebildet. Antikörper gegen Thyreoglobulin sind vor allem bei einer chronischen autoimmunen Schilddrüsenentzündung nachweisbar.

Bei Patientin 5 der MAH-Patienten fielen erhöhte TPO-Antikörper auf. Die TG-Werte waren dagegen nicht erhöht. Die Patientin mit den erhöhten TPO-Werten hatte dabei eine euthyreote Stoffwechsellage. Eine Schilddrüsendiagnostik wurde bisher nicht durchgeführt. Beschwerden seitens der



Schilddrüse bestanden ebenfalls nicht. Demgegenüber finden sich bei insgesamt 51,6 Prozent (16 von 31) der Vitiligopatienten positive Schilddrüsenantikörper. Dabei hatten fünf Patienten positive TPO-Antikörper, fünf Patienten positive TPO- und TG-Antikörper und sechs Patienten positive TG-Antikörper.

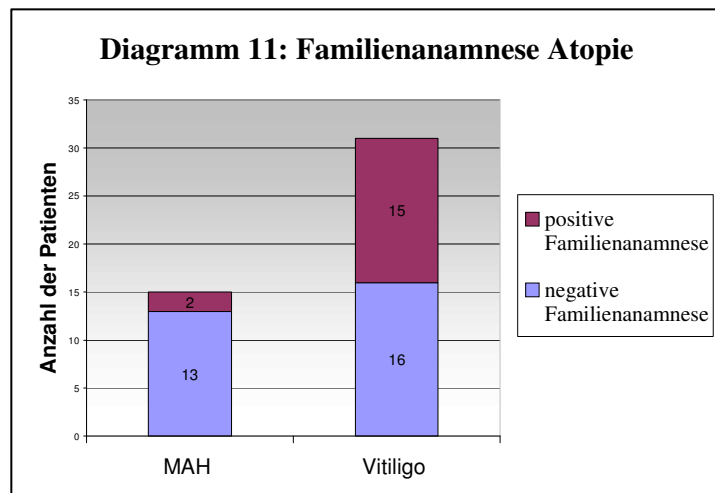
Unter antinukleären Antikörpern (ANA) versteht man Eiweißstoffe, die der Körper im Zusammenhang mit einer gestörten Funktion des Immunsystems gegen die Kerne seiner eigenen Zellen produziert. Bei diesen Antikörpern ist in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen festzustellen. Unter den MAH-Patienten finden sich bei 27 Prozent (4 von 15) positive Antikörpertiter. Jedoch nur bei einer Patientin ist der Titer mit 1:1280 stark erhöht. Bei dieser Patientin sind auch ENA nachweisbar. Bei ENA

handelt es sich um eine Untergruppe der antinukleären Antikörper, die insbesondere bei Kollagenosen auftreten.

Ein Anhalt für eine Kollagenose findet sich in der Anamnese nicht. Bei den Vitiligopatienten weisen 32,3 Prozent (10 von 31) positive ANA-Titer auf. Bei zwei Patienten aus dem letztgenanntem Kollektiv wurden positive ENA-Titer nachgewiesen.

3.3.4 Atopie

Während sich in der Eigenanamnese der Atopie zwischen MAH-Patienten und Vitiligopatienten kaum Unterschiede zeigen, besteht in der Vitiligogruppe häufiger eine positive Familienanamnese bezüglich Atopie. Zwei MAH-Patienten berichten über Asthma bronchiale (13,3 Prozent) in der



Eigenanamnese, bei den Vitiligopatienten waren dies 16,1 Prozent, (5 von 31) zwei Patienten mit MAH haben ein positives Familienmitglied bezüglich Atopie. Dabei wurde einmal eine Neurodermitis des Enkelkinds und einmal eine Wespenallergie angegeben (13,3 Prozent). Mit 48,4 Prozent (15 von 31 der Vitiligopatienten) war die Atopie in der klassischen Vitiligogruppe deutlich höher.

3.3.5 HLA-Typisierung

Eine HLA-Typisierung erfolgte bei zehn Patienten des MAH-Kollektivs und bei 30 Vitiligopatienten.

Bei 60 Prozent der Vitiligopatienten, jedoch nur bei 30 Prozent der MAH-Patienten wurde HLA-A 2 nachgewiesen. Die folgende Tabelle zeigt die weiteren Ergebnisse.

Tabelle 7: HLA-Typisierung:

MAH	(10 Patienten)		Vitiligo(30 Patienten)	
A1	++	20%	+++++	
A2	+++	30%	+++++	18 (60%)
A3	++++	40,00%	+++++	12 (40%)
A11	+		++++	
A23	+		+	
A24	++	20%	++++	
A26	+		+	
A29			+	
A30	++		+	
A31			+++	
A32			+	
A33			+	
A68			+	
B7	++++	40,00%	+++++	8(26,6%)
B8	++	20%	+++	
B13	++	20%	+	
B14			++	
B18			+++	
B27			+++	
B35	+++	30%	++	
B38			++++	
B39			++	
B40			+	
B41			+	
B44	++	20%	+++++	8(26,6%)
B45	+			
B47			+++	
B50			+	
B51	+		+++++	
B55	++	20%		
B58			+	
B60	+		+++	
B61	+		+	
B62	+		+++	
B65			+	
Bw4	++++	40%		
Bw6	+++++	90%		
MAH	(4Pat)			
Cw2	++	50%		
Cw3	++	50%		
Cw4	+			
Cw6	+			
Cw7	+			

3.3.6 Augenuntersuchung

Aus organisatorischen Gründen konnten nur vier MAH-Patienten in der Augenklinik vorgestellt werden. (Patient 6, 7, 13, 15) Bei keinem der Patienten unseres Kollektivs fanden sich auffällige Hypopigmentierungen oder ein anderer Hinweis auf Augenbeteiligung bei Melanom-assoziiertes Hypopigmentierung. Bei Patientin 6 besteht ein Fundus tabulatus mit gering pigmentiertem Augenhintergrund. Der Fundus oculi tabulatus ist eine genetisch bedingte Krankheit, die die photorezeptorischen Netzhautzellen (Konus und Stäbchenzellen) langsam absterben lässt. Auf diese Art und Weise wird die Sehfähigkeit des befallenen

Patienten stetig verringert, in vielen Fällen bis zur vollständigen Erblindung. Oft kommt es auch zu einer Steigerung des Augeninnendruckes. Es besteht keine Assoziation mit der MAH.

3.3.7 Histologie

Bei zwölf der MAH-Patienten und bei 15 der Vitiligopatienten wurden Gewebeproben entnommen. Die Entnahmestellen werden in den folgenden Tabellen näher beschrieben.

Bei den Vitiligopatienten besteht eine weitere Differenzierung in Patienten, denen eine Probe vor, eine Probe vor und nach Tacrolimus sowie nur eine Probe nach Tacrolimus entnommen wurde.

3.3.7.1 Biopsieentnahmestellen

Tabelle 8: Biopsiestellen MAH-Pat.	
Pat 1	-
Pat 2	re Schulterblatt
Pat 3	re Unterarm
Pat 4	hi Axillarlinie re
Pat 5	re Schulter
Pat 6	-
Pat 7	re Schulter
Pat 8	li Oberarm
Pat 9	Rücken
Pat 10	li Flanke
Pat 11	li Unterschenkel
Pat 12	-
Pat 13	re Schulter
Pat 14	re Schulterblatt
Pat 15	Rückenmitte

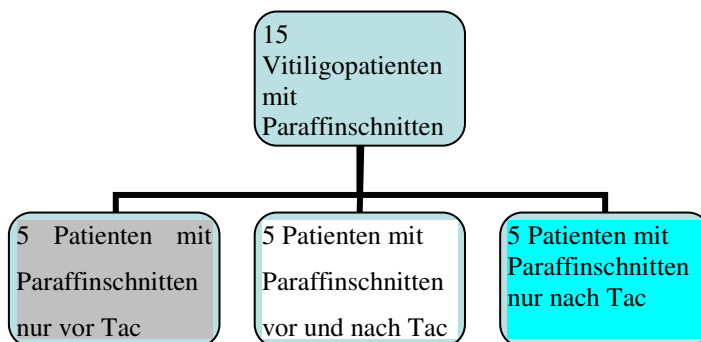


Tabelle 9: Biopsiestellen Vitiligopatienten		
	v.T	n.T
Pat B	Schulter	Arm
Pat F	Arm	Arm
Pat J	Bein	Arm(progredient)
Pat S	Arm	Arm
Pat AA	Bein	Arm
Pat G	Arm	
Pat H	Bein	
Pat O	Unterarm	
Pat K	Arm	
Pat T	Bein	
Pat C		Arm
Pat I		Arm
Pat R		Arm
Pat CC		Arm
Pat DD		Arm

Diagramm12: Entnommene Biopsien bei Vitiligopatienten

Es wurden eine Übersichtsfärbung mit HE, eine Melaninfärbung sowie einige immunhistologische Färbungen durchgeführt.

3.3.7.2 HE-Färbung

- **HE-Färbung: MAH vor Melanom**

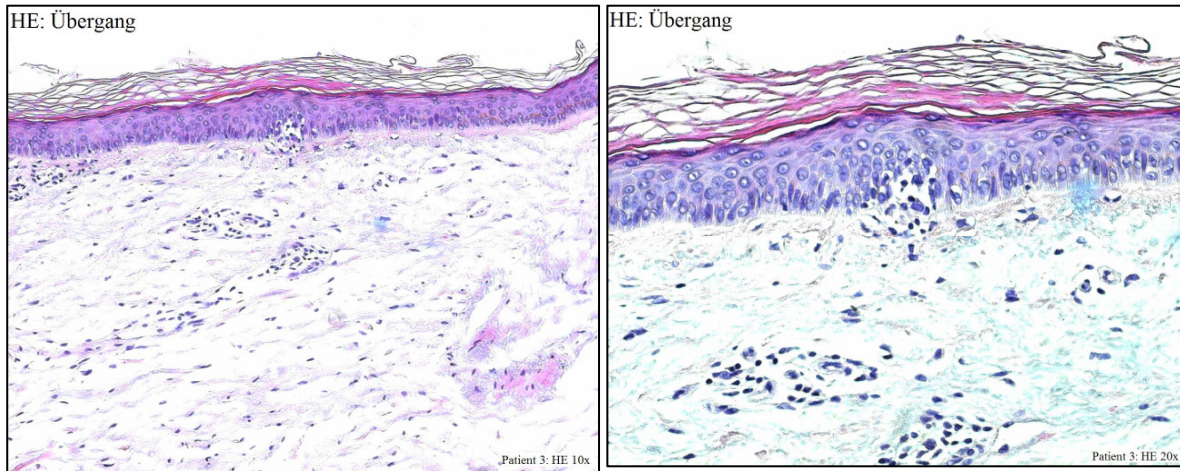


Abb.28/29: Patient 3: HE-Färbung 10x und 20x. Patient mit Vitiligo vor Melanom, Infiltrate am Übergang von normal pigmentierter zu depigmentierter Haut.

- **HE-Färbung: Vitiligopatient**

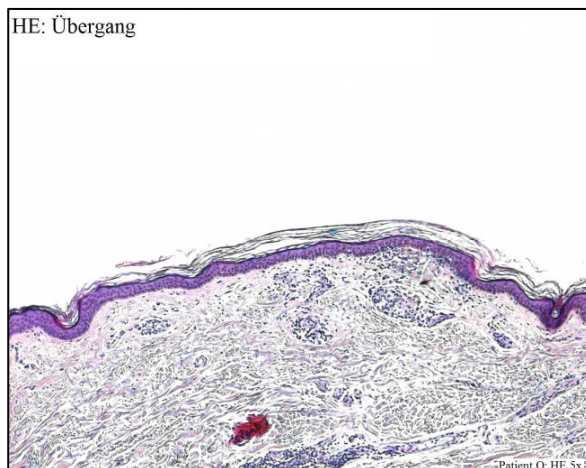


Abb.30: Patient O: HE-Färbung 5x. Vitiligopatientin mit Infiltraten am Übergang von pigmentierter zu depigmentierter Haut.

3.3.7.3 Melaninfärbung

Bei der Melaninfärbung wurden die Präparate auf eine Trennung zwischen Melanin-positiven und Melanin-negativen Epidermisabschnitten untersucht. Auf Seite 2 wurde erwähnt, dass manche Autoren als Ursache der Vitiligo einen vollständigen Verlust der Melanin-bildenden Zellen, andere nur eine Verminderung dieser Zellen annehmen.

Bei den Vitiligopatienten fand man bei allen Personen mit Entnahme vor Tacrolimusbehandlung eine scharfe Trennung. Nach Tacrolimusbehandlung zeigte sich bei drei Patienten eine scharfe Abgrenzung, bei vier Patienten eine durchgehende Anfärbung mit

Melanin, bei zwei Patienten eine überwiegende Pigmentierung mit einzelnen Inseln ohne Pigmentierung. Bei einem Patienten fehlte die Melaninfärbung auf einer Seite. Auf der anderen Seite des Präparates wechseln sich Melanin-positive und -negative Inseln ab.

Unter den MAH-Patienten fand sich bei acht Patienten eine scharfe Trennung, bei vier Patienten ist auch eine Trennung in stärker und weniger pigmentierte Areale möglich. Jedoch treten immer wieder Inseln mit vermehrt Melanin-positiven Zellen auf.

Pat	+	-
Pat 2	+/immer wieder Areale mit wenigen melaninpos. Zellen	
Pat 3	++	-
Pat 4	+	-
Pat 5	+++	-
Pat 7	(+)/	+
Pat 8	+++	-
Pat 9	+	-
Pat 10	+++	-
Pat 11	++	-
Pat 13	+	Inseln++ / -
Pat 14	-	/ +++

	vor Tacrolimus	nach Tacrolimus
B	+++ / -	++ / -
F	+ / -	über ges. Präparat+/ kleine Abschnitte-
J	(+) / -	++ / -
S	++ / -	über ges. Präparat Wechsel ++/ +++
AA	++ / -	++/ +++/ -
G	+ / -	
H	+++ / -	
K	-/ Inseln+ -++/-	
O	++ / -	
T	++ / -	
C		über ges. Präparat Wechsel +++
I		über ges. Präparat +++/ Inseln-
R		auf einer Seite Wechsel+/-;auf andern -
CC		über ges. Präparat ++/+
DD		über ges. Präparat +

- **Melaninfärbung: MAH-Patient**

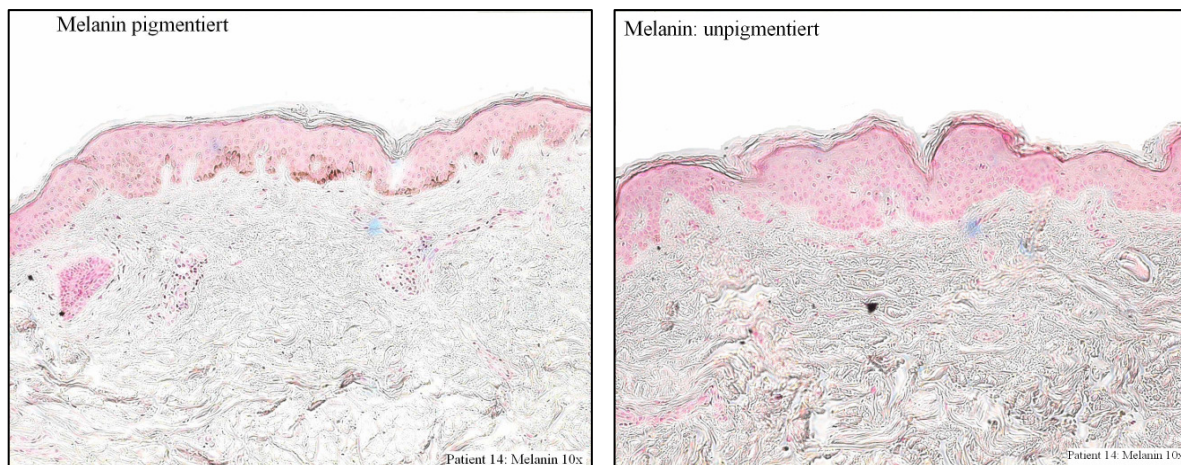


Abb.31/32: Patient 14: Melanin-Färbung 10x.
Im Vergleich zum pigmentierten Bereich fehlen Melanin-positive Zellen im unpigmentierten Bereich.

Melaninfärbung: Vitiligopatient

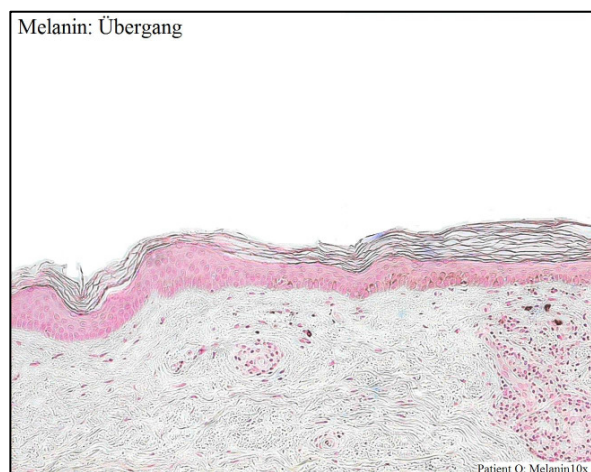
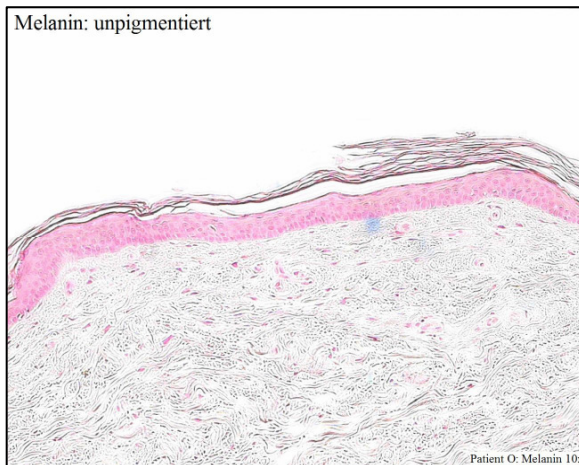


Abb.33/34: Patient O: Melanin-Färbung 10x.
Vitiligopatient mit Fehlen von Melanin-positiven Zellen in unpigmentierter Haut im Vergleich zur pigmentierten Haut.

3.3.7.4 MART-Färbung

In der MART-1 Färbung wurde ebenfalls auf eine Trennung zwischen MART-positiven und MART-negativen Arealen geachtet. Zudem wurde die Stärke und die dendritische Morphologie der MART positiven Zellen beurteilt. Bei den MAH-Patienten fällt eine verstärkte dendritische Form der Zellen auf, wie sie normalerweise nicht zu finden ist.

Tabelle 12: MART-Färbung der Melanompatienten

	Stärke MART Färbung	dendritische Morphologie
2	+	-
3	+++	+++
4	++	++
5	+++	+++
7	++	+
8	++	+
9	++	+++
10	++	++
11	++	++
13	+++	+++
14	++	++
15	+++	+++

Tabelle 13: MART-Färbung der Vitiligopatienten

	Stärke Mart Färbung	dendritische Morphologie
B	v.T.	+
	n.T.	+
F	v.T.	+
	n.T.	++
J	v.T.	+
	n.T.	+
S	v.T.	++
	n.T.	++
AA	v.T.	++
	n.T.	+
G	+	-
H	+	-
K	+	+
O	+	+
T	+	+
C	++	++
I	++	++
R	++	++
CC	++	++
DD	++	++
normale Haut	+	+

- **MART-Färbung: MAH-Patienten**

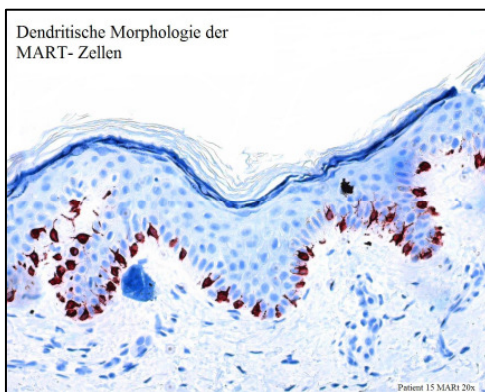


Abb.35/36: Patient 15/13: MART-Färbung 20x: Dendritische Morphologie der MART-positiven Zellen bei zwei Patienten mit MAH.

- **MART-Färbung: Vitiligopatient**

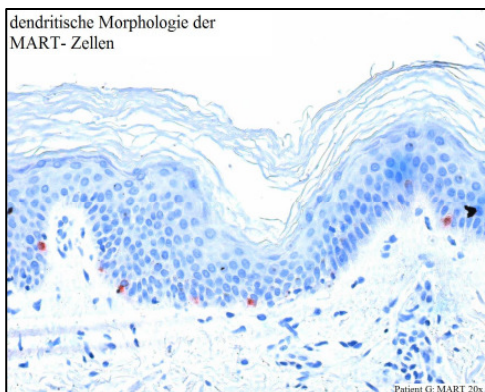


Abb.37: Patient G: MART-Färbung 20x. Fehlende dendritische Morphologie der MART-positiven Zellen bei einem Vitiligopatienten.

3.3.7.5 Immunhistochemische Färbungen

CD45 Färbung

Bei den immunhistochemischen Färbungen wurden die Infiltrate beurteilt und die Verteilung (perivaskulär, im Corium, Epidermis) genauer untersucht.

Insgesamt sind die Lymphozyteninfiltrationen sehr schwach ausgeprägt. Zunächst wurde eine Übersichtsfärbung mit CD45 R0 angefertigt. CD 45 wird von fast allen hämatopoetischen Zellen, außer Erythrozyten, exprimiert.

Es fiel auf, dass die Infiltrate vermehrt um die Haarfollikel auftreten. Außerdem ist eine Häufung der Infiltrate am Übergang von pigmentierter Haut zu unpigmentierten Arealen zu finden. Diese Übergänge zeigen sich gehäuft im Bereich von Haarfollikeln. Auch der Epidermotropismus von Lymphozyten findet sich vorwiegend in diesem Bereich.

- **MAH-Patienten:**

Tabelle 14: Lymphozyteninfiltrate der MAH-Patienten

		perivaskulär	oberes Corium	Epidermis	Haarfollikel	Übergang
2	pigmentiert	-	-	-	++	an Haarfollikel, hier Infiltration Dermis, kein Epidermotropismus
	unpigmentiert	-	-	-		
3	pigmentiert	+	+	+	+	Infiltration Dermis+ Epidermotropismus
	unpigmentiert	+	-	-	+	
4	pigmentiert	+	-	-	+	minimales Infiltrat
	unpigmentiert	-	-	+	kein Haarfollikel	
5	pigmentiert	+	-	-	++	an Haarfollikel, hier Infiltration Dermis, kein Epidermotrop
	unpigmentiert	+	-	-	++	
7	pigmentiert	+	-	-	-	geringes Infiltrat in Dermis, kein Epidermotropismus
	unpigmentiert	+	-	-	-	
8	pigmentiert	+	-	-	+	geringes Infiltrat Dermis+ Epidermotrop
	unpigmentiert	+	-	-	+	
9	pigmentiert	-	-	-	-	geringes Infiltrat in der Dermis+ Epidermotrop
	unpigmentiert	-	-	+	-	
10	pigmentiert	+	-	-	+	geringes Infiltrat in Dermis
	unpigmentiert	+	+	-	+	
11	pigmentiert	+	-	-	+	kein Infiltrat am Übergang
	unpigmentiert	+	-	-	+	
13	pigmentiert	++	+	+	++	an Haarfollikel, hier ausgeprägtes dermales Infiltrat ohne Epidermotropismus
	unpigmentiert	+	+	+	+	
14	pigmentiert	+	+	-	+	Infiltration der Dermis, Epidermotropismus
	unpigmentiert	+	-	-	+	
15	pigmentiert	+	+	+	++	diskretes Infiltrat in Dermis, Epidermotropismus

Histologie: MAH-Patienten

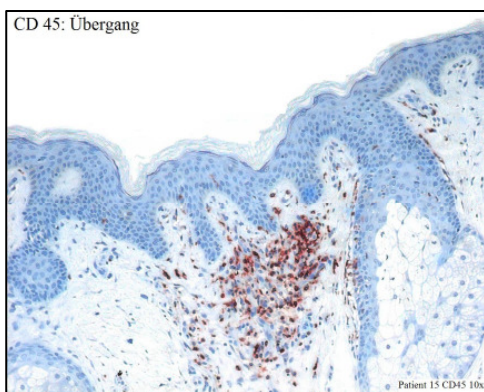


Abb.38: Patient 15: CD45 10x.
Infiltrate mit CD45 positiven Zellen überwiegend am Übergang von pigmentierter zu unpigmentierter Haut im Bereich eines Haarfollikels.

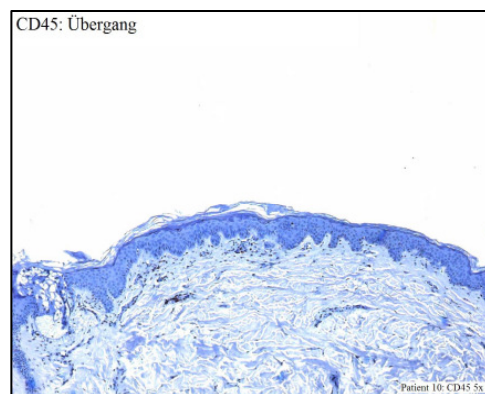


Abb.39: Patient 10: CD45 5x.
Geringe Infiltrate mit CD45 positiven Zellen am Übergang von pigmentierter zu unpigmentierter Haut.

• Vitiligopatienten

Tabelle 15: Lymphozyteninfiltrate Vitiligopatienten

			perivaskulär	oberes Corium	Epidermis	Haarfollikel	Übergang
B	v.T	pig.	+	-	-	+	keine Infiltrate
		unpig.	+	-	+		
	n.T	pig.	-	-	-	+	kein Infiltrat
		leicht pig.	++	-	-		
F	v.T	pig.	+	-	+	+	diskretes Infiltrat Dermis, Epidermotropismus
		unpig.	+	-	-		
J	v.T	ges Präp. schwach pig.	+(an einer Stelle)	-	+(an einer Stelle)	-	kein Übergang
		pig.	+	-	+	+	diskretes Infiltrat Dermis, ausgeprägter Epidermotropismus
	n.T	unpig.	-	-	-		
		pig.	+	-	-	-	geringes dermales Infiltrat, Epidermotropismus
S	v.T	unpig.	+	-	-	++	Infiltration Dermis, Epidermotropismus
		pig.	+	-	-		
AA	v.T	ges Präp pig.	+	-	-	-	diskretes Infiltrat in der Dermis, kein Epidermotropismus
		pig.	+	-	-	+	diskrete Infiltrate Dermis, einzelne Zellen in Epidermis
	n.T	unpig.	-	-	-	-	kein Infiltrat
		pig.	-	-	-		
G	v.T	unpig.	-	-	-		
		pig.	+	+	+	+	Infiltration Dermis, Epidermotropismus
H	v.T	unpig.	-	-	-		
		pig.	+	-	-	+	Infiltration Dermis, Epidermotropismus
K	v.T	unpig.	-	-	+	+	Infiltrate Dermis, Epidermotropismus
		pig.	+	-	+	+	
T	v.T	unpig.	++	-	+		Infiltration Dermis, Epidermotropismus
		pig.	+	-	+	-	
O	v.T	unpig.	-	++	++	-	starkes derm. Infiltrat, Epidermotropismus
		pig.	+	-	+		
C	n.T	über ges. Präp. pig.	+	-	-	-	kein Übergang
I	n.T	fast ges. Präp. pig.	-	+	-	-	kein Übergang
R	n.T	unpig.	-	-	-	-	Infiltration Dermis, Epidermis
		pig.	+	-	-		
CC	n.T	ges. Präp., pig.	+	+	+	+	kein Übergang
DD	n.T	über ges. Präp pig.	+	-	+	+	kein Übergang

v.T= vor immunsuppressiver Therapie mit Tacrolimus pig.=pigmentiert
n.T= nach immunsuppressiver Therapie mit Tacrolimus unpig.=unpigmentiert

Histologie: Vitiligopatienten

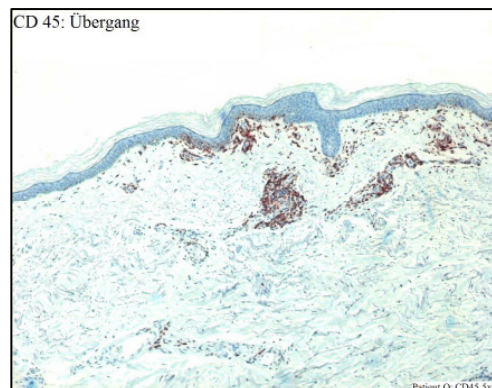
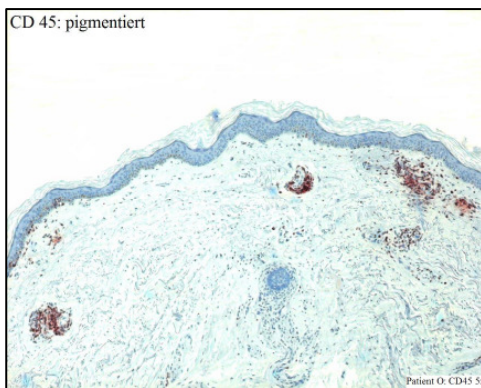
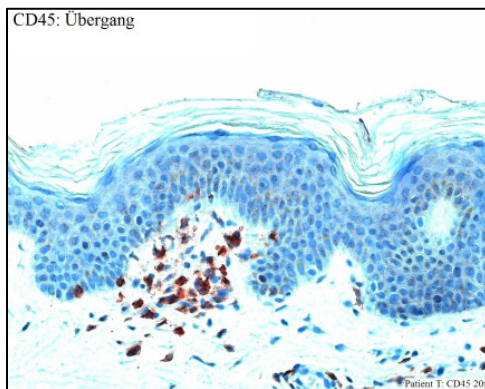


Abb.40/41: Patient O: CD 45 5x.
Infiltrate mit CD45 positiven Zellen im pigmentierten Bereich sowie am Übergang von pigmentierter zu nicht pigmentierter Haut.



**Abb.42: Patient T:
CD45 20x.
Infiltrate am Übergang**

CD4, CD8 Färbung

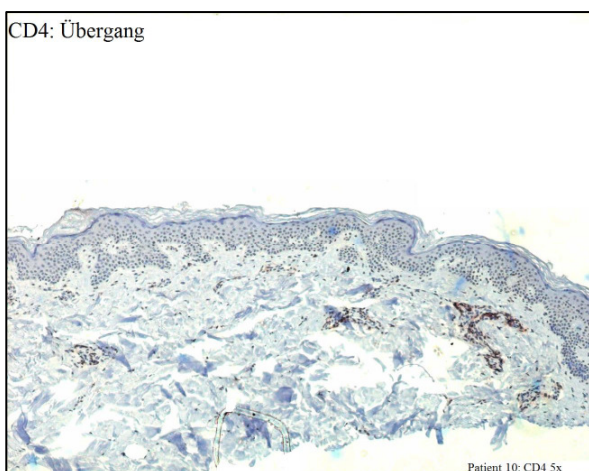
• MAH-Patienten

Bei der Differenzierung in CD4 und CD8 Zellen findet sich bei den MAH-Patienten ein leichtes Überwiegen der CD4 Zellen. Diese zeigen sich vermehrt in den Abschnitten der Präparate, die bereits depigmentiert sind. Allerdings muss hierbei kritisch angemerkt werden, dass die Anzahl der untersuchten Patienten relativ gering ist.

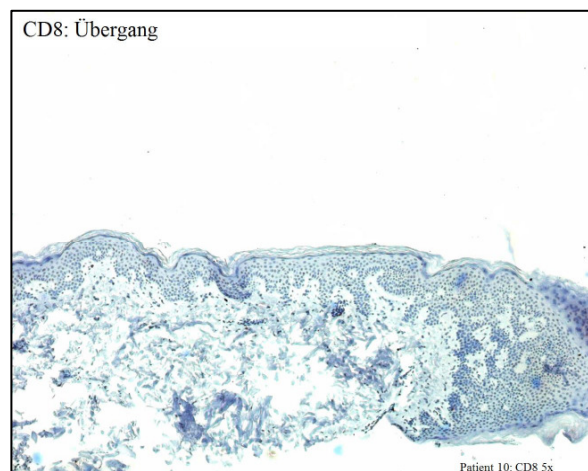
Tabelle 16: CD4/CD8 der MAH-Patienten

Verhältnis CD4:CD8	CD4pig.:unpig.	CD8
5 CD4>CD8	unpig. >pig.	geringes Infiltrat ohne Epidermotropismus
8 CD4> CD8	unpig. >pig.	geringes Infiltrat mit Epidermotropismus
10 CD4>CD8	unpig. >pig.	geringes Infiltrat
11 CD4=CD8	pig. = unpig.	geringes Infiltrat ohne Epidermotropismus
13 CD4>CD8	pig. >unpig.	Epidermotropismus im pigm. Bereich

Histologie: MAH-Patienten



**Abb. 43: Patient 10: CD4 5x.
Rechter Bildrand: Vermehrte Infiltrate CD 4
positiver Zellen am Übergang.**



**Abb.44: Patient 10: CD 8 5x.
Kaum sichtbare Infiltrate mit CD 8 positiven
Zellen am Übergang.**

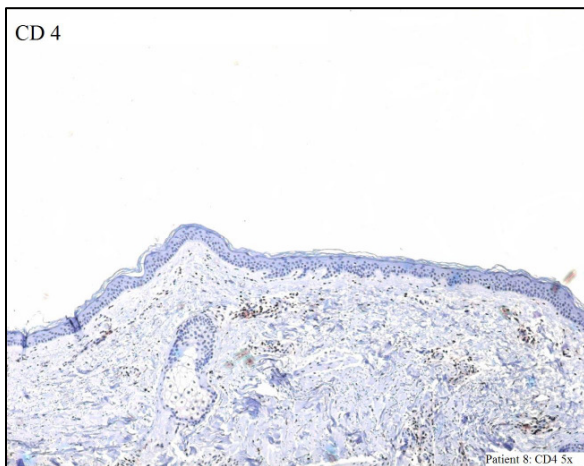


Abb.45: Patient 8 CD4 5x.
Vermehrte Infiltrate mit CD 4 positiven Zellen am Übergang.

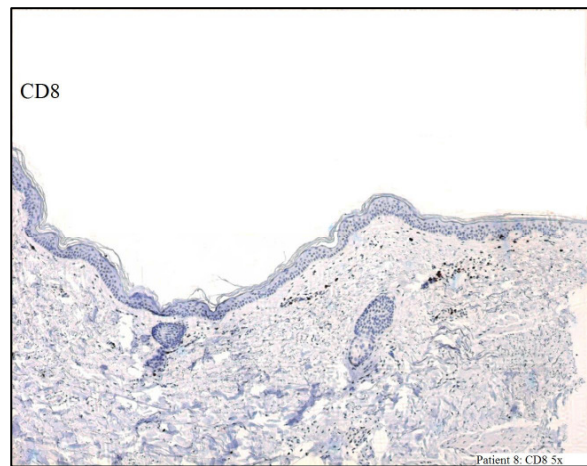


Abb.46: Patient 8 CD8 5x.
Gering vermehrte Infiltrate CD8 positiver Zellen am Übergang mit Epidermotropismus.

• **Vitiligopatienten**

Dagegen sind bei den Vitiligopatienten auch CD8 Infiltrate deutlicher sichtbar. Diese sind vor allem am Übergang ausgeprägt und gehen hier auch mit Epidermotropismus einher.

Tabelle 17: CD4/CD8 Vitiligopatienten

		Verhältnis CD4:CD8	CD4	CD4 pig. / unpig.	CD8
F	v.T	CD4<CD8	kein Infiltrat	pig. = unpig.	geringes Infiltrat, Epidermotropis am Übergang
	n.T	CD4<CD8	geringes Infiltrat		geringes Infiltrat, Epidermotropis am Übergang
J	v.T	CD4>CD8		pig. = unpig.	Epidermotropismus am Übergang
	n.T	CD4<CD8		kein Infiltrat mit CD4	an Übergang
AA	v.T	CD4>CD8	geringes Infiltrat	pig. = unpig.	Epidermotropismus an Übergang
	n.T		geringes Infiltrat	pig. = unpig.	liegt nicht vor

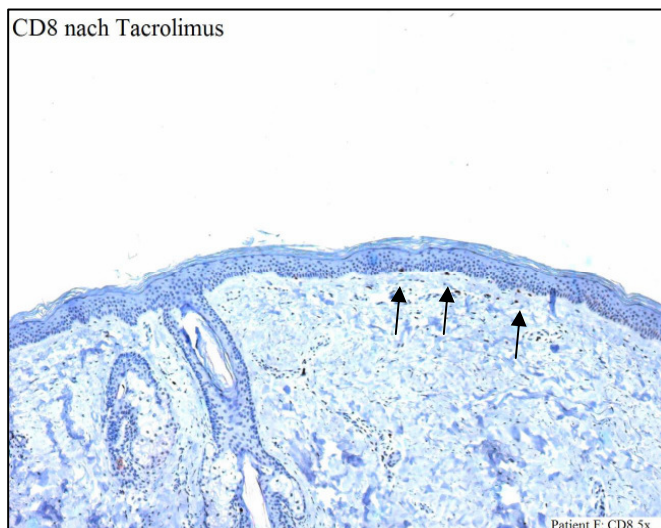


Abb. 47: Patient F:CD8 5x. Geringes Infiltrat mit Epidermotropismus am Übergang. (siehe Pfeile)

CD 1

CD1 ist ein MHC-I-ähnliches Molekül. Im humanen Genom sind fünf Isoformen bekannt. Während MHC I und II auf die Präsentation von Peptiden beschränkt sind, präsentieren CD1-Moleküle hauptsächlich Lipide.

Bei den CD1 positiven Zellen findet sich bei unseren Patienten keine Vermehrung im Vergleich zu Personen ohne Pigmentstörungen.

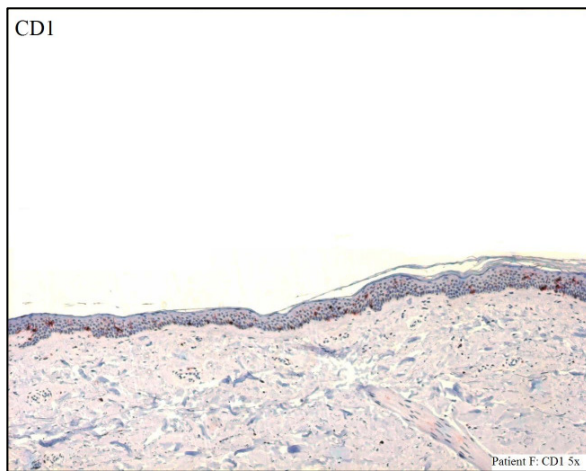


Abb. 48: Patient F: CD1 5x. Keine signifikanten Veränderungen der CD1 positiven Zellen im Vergleich zu Personen ohne Pigmentstörungen.

4. DISKUSSION

4.1. Klinische Relevanz der MAH

4.1.1 Prognostische Bedeutung der MAH im Vergleich zur allgemeinen Lebenserwartung von Melanompatienten

In der vorliegenden Arbeit sollte unter anderem untersucht werden, ob die MAH eine prognostische Bedeutung im Krankheitsverlauf des Melanoms besitzt. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden die Einzelfälle diskutiert.

Die **Patienten 1, 4 und 5** hatten mit 0,5 mm, 0,7 mm und 0,28 mm relativ dünne Tumore ohne Anhalt für Metastasen bei Primärdiagnose. Die Zehn-Jahres-Überlebensrate beträgt im Stadium I A 88 Prozent. (Balch et al. 2001) Die Metastasierungswahrscheinlichkeit liegt bei einer Tumordicke unter 0,75 mm bei 4,7 Prozent. (Schmid-Wendtner et al. 2003) **Patientin 1** hatte eine klassische Vitiligo bereits seit der Kindheit, wobei die Depigmentierungen seit Jahren nicht mehr aktiv sind. Demgegenüber bestehen bei den **Patienten 4 und 5** klare Zusammenhänge von Depigmentierungen und Melanomerkrankung. Inwieweit die statistisch relativ günstige Prognose der Patienten durch die MAH bzw. präexistente Vitiligo noch verbessert wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beurteilt werden.

Bei **Patientin 2** handelt es sich um ein ALM der rechten Ferse mit einer Tumordicke von 6,0 mm. **Patient 11** hatte ein ALM an der linken Ferse im Tumorstadium IIIC. (AJCC 2002) Die Erstdiagnose des Melanoms bei **Patientin 2** erfolgte im Mai 2004, die Vitiligo besteht bereits seit der Kindheit. Im November 2006 wurden multiple Hirn-, Leber-, Nebennieren- und Weichteilmetastasen nachgewiesen. Eine Veränderung der Depigmentierungen trat weder in den letzten Jahren noch in dem Zeitraum von der Erstdiagnose bis zur Metastasierung auf. Der Tumor bei **Patient 11** wurde 08/1998 diagnostiziert. 2000 kam es auch zur Lungenmetastasierung. Im März 2006 entwickelte der Patient ein Lokalrezidiv an der Ferse. Nach Exzision ist der Patient aktuell tumorfrei. Patienten mit einer Tumordicke über 4 mm entwickeln in den ersten postoperativen Jahren die häufigsten Progressionen. (Sylaidis et al. 1997; Slingluff et al. 1992) Die metastasenfremde Zeit nach Primärdiagnose des Melanoms der **Patienten 2** und **11** unterscheidet sich nicht von Melanompatienten ohne Depigmentierungen. Ob sich die präexistente Vitiligo bei **Patientin 2** günstig auf die Überlebenszeit auswirkt, kann derzeit noch nicht beurteilt werden. In Anbetracht des fortgeschrittenen Tumorstadiums ist dagegen bei **Patient 11** mit MAH eine längere Überlebenszeit anzunehmen, obwohl Lymphknoten- und Fernmetastasierungen auftraten.

Bei **Patientin 3** besteht ein Aderhautmelanom und eine Melanom-unabhängige Vitiligo. Die weißen Flecken traten bereits 10-15 Jahre vor der Melanomerkrankung auf. In den letzten Jahren war keine Aktivität der Vitiligo festzustellen. Die Patientin verstarb im September 2006 tumorunabhängig an plötzlichem Herztod. Zwischenzeitlich war keine Progredienz des Melanoms eingetreten. Zur Frage, ob Aderhautmelanome bei primär an Vitiligo Erkrankten gehäuft auftreten, sind keine Daten verfügbar. Die Koinzidenz Aderhautmelanom und MAH wurde bereits beschrieben. (Albert et al. 1982)

Patientin 6 leidet an einem ALM der rechten Großzehe mit einer Tumordicke von 2,0 mm. Vier Jahre nach Erstdiagnose traten Lungen- und Lymphknotenmetastasen an mehreren Stationen auf. Etwa um den Zeitpunkt der Melanomentstehung kam es zu Depigmentierungen, die sich entfernt vom Primärtumor entwickelten. Auch derzeit sind die depigmentierten Flecken aktiv. Ein Zusammenhang zwischen Melanom und Depigmentierungen ist daher sehr wahrscheinlich. Aufgrund der Nebenwirkungen brach die Patientin 2005 die begonnene Chemotherapie ab. 2006 waren zwei tumorbedingte Ileusoperationen notwendig. Bei der Patientin ist eine längere Überlebenszeit anzunehmen, da die mediane Überlebenszeit bei Lungenmetastasen 8,3 Monate beträgt. (Barth et al. 1995) Zu berücksichtigen ist außerdem, dass die Patientin 83 Jahre alt ist und geriatrische

Melanompatienten unabhängig von sonstigen Faktoren einen ungünstigeren Krankheitsverlauf aufweisen. (Austin et al. 1994)

Patientin 7 erkrankte an einem nodulären Melanom mit einer Tumordicke von 1,2 mm am linken Oberschenkel, **Patientin 8** an einem ALM des rechten Daumenendgliedes, ebenfalls mit einer Tumordicke von 1,2 mm, bei **Patient 10** bestand ein SSM mit 0,9 mm am rechten Oberarm und bei **Patient 14** wurde im Herbst 1996 ein SSM mit einer Tumordicke von 0,8 mm am Rücken links entfernt. Bei einer Dicke des Primärmelanoms zwischen 0,76 und 1,69 mm kommt der Lokalisation und dem Invasionsgrad eine besondere prognostische Bedeutung zu. Befindet sich der Primärtumor am Rücken, Arm oder Nacken, ist die Letalität und die frühe regionäre Lymphknotenmetastasierung signifikant erhöht (Day et al. 1982) Die Erstdiagnose bei **Patientin 7** erfolgte im November 1994. Etwa vier Jahre nach Primärdiagnose traten Lymphknotenmetastasen links inguinal auf. Zeitgleich entwickelten sich Depigmentierungen, die bis ein Jahr vor Aufnahme in die Studie aktiv waren. Im Juni 2005 wurde eine Hirnfilia diagnostiziert. Letztlich verstarb die Patientin nach einer Krankheitsdauer von elf Jahren im November 2005. Zusammenfassend ist bei dieser Patientin mit MAH von einer längeren Überlebenszeit auszugehen. Bei **Patientin 8** traten im Jahr 2000 zeitgleich mit Lymphknotenmetastasen rechts axillär Depigmentierungen in der Nähe des Primärtumors auf, die sich dann weiter ausdehnten. Betrachtet man verschiedene Lokalisationen von ALM, haben Primärtumore an den Akren eine kürzere rezidivfreie Zeit als ALM am Stamm oder anderen Stellen der Extremitäten. (Wells et al. 1992) An den Akren wächst der Tumor frühzeitig in mehrere Richtungen. (Kuchelmeister et al. 2000) Patienten mit ALM und SSM, gleichem Geschlecht sowie gleicher Tumordicke und Tumorbehandlung unterscheiden sich jedoch in der Fünfjahresüberlebenszeit nicht. (Breuninger et al. 1994) In Anbetracht der initial bestehenden Tumordicke und der Primärlokalisation ist bei der **Patientin 8** mit MAH ein günstiger Krankheitsverlauf anzunehmen. **Patient 10** bietet eine sehr lange Krankengeschichte. Knapp acht Jahre nach Primärdiagnose eines SSM am rechten Oberarm traten Lymphknoten- und Weichteilfiliae im Primärtumorbereich, der rechten Axilla und rechten Thoraxwand auf. Lange nach Primärmanifestation des Melanoms und etwa zeitgleich mit der Lymphknotenmetastasierung entwickelten sich bei dem Patienten Depigmentierungen in der Nähe des ursprünglichen Primärtumors, die sich dann weiter ausdehnten. Nach einer Krankheitsdauer von insgesamt 11 Jahren und 11 Monaten verstarb der Patient im November 2005. Vom Zeitpunkt der ersten Metastasierung an gerechnet, betrug die Überlebenszeit noch 57 Monate. Für eine einzelne Metastasenlokalisierung ermittelten Balch et al. eine Einjahresüberlebenszeit von 36 Prozent. Bei Sitz an zwei Stellen

lag sie demgegenüber nur bei 13 Prozent. (Balch et al. 1983) Da sich die Metastasierung bei dem Patienten auf Lymphknoten und Weichteile erstreckte, ist unter Berücksichtigung der zitierten Literaturangaben eine längere Überlebenszeit dieses MAH-Patienten anzunehmen. Bei **Patient 14** wurde 20 Monate nach Primärdiagnose eine Lymphknotendissektion links axillär, somit im regionären Lymphflussgebiet, durchgeführt. Ein Lymphknoten von insgesamt sieben war positiv. Depigmentierte Flecken entwickelten sich etwa mit der Lymphknotenmetastase, jedoch vor der dann begonnenen Therapie mit IFN α . Seit dieser Zeit ist der Patient erscheinungsfrei. Daher ist ein günstiger Verlauf anzunehmen.

Bei **Patientin 9** wurde im Mai 2004 ein amelanotisches Melanom des Unterschenkels mit einer Tumordicke von 10 mm diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt war bereits eine diffuse intraabdominelle Metastasierung nachweisbar. Depigmentierte Flecken traten im Sommer 2003 auf. Sie entstanden damit vermutlich zeitgleich oder nach Fernmetastasierung. Im April 2005 verstarb die Patientin. Es existieren keine Studien, die die Prognose von pigmentierten und unpigmentierten Melanomen vergleichen. (Adler et al. 1997) Die durchschnittliche Überlebenszeit von Melanompatienten mit Lebermetastasen beträgt 4,4 Monate. (Barth et al. 1995) Aufgrund der verfügbaren anamnestischen Daten und der ausgeprägten Tumormassen ist bei **Patientin 9** eine etwas längere Überlebenszeit anzunehmen. Berücksichtigt werden muss jedoch der Einfluss der DTIC-Therapie.

Bei den **Patienten 12** und **15** wurde ein unbekannter Primärtumor diagnostiziert. Die Verläufe waren sehr unterschiedlich. **Patient 12** musste sich bereits 1987 einer Neck-dissektion unterziehen. 2002 trat ein depigmentierter Fleck am Hoden auf. Die Depigmentierungen waren zum Zeitpunkt der Aufnahme noch aktiv. Dieser Patient zeigt sowohl eine lange metastasenfreie- als auch Überlebenszeit. Bei **Patient 15** wurde im Mai 2002 die Metastase eines unbekanntes Primärtumors am Unterschenkel entfernt. Bereits sieben Monate später kam es zu Lymphknotenmetastasierungen an mehreren Stationen. Depigmentierungen traten etwa zeitgleich mit den Lymphknotenfiliae auf und verstärkten sich nach PEG-Introntherapie. Die Depigmentierungen waren bis circa April 2004 aktiv. Barth et al. geben eine mittlere Überlebenszeit von 12,5 Monaten bei nodalen Melanommetastasen an. (Barth et al. 1995) 04-12/05 entwickelte der Patient diffuse Lymphknotenfiliae sowie intraabdominelle-, retroperitoneale-, Lungen-, Leber-, Weichteil-, Knochen-, Hirnfiliae und eine intraspinale Metastasierung. **Patient 15** verstarb am 31.12.2005. Die MAH dürfte in diesem Falle mit einer längeren Überlebenszeit einhergegangen sein, obwohl der Patient eine progrediente Metastasierung entwickelte und letztlich verstarb.

Patient 13 bietet eine sehr interessante Krankengeschichte mit Spätmetastasierung nach 18 Jahren. Bereits 11/1983 wurde ein SSM am unteren Rücken entfernt. Die Tumordicke betrug 1,3 mm. Eine lange Latenz bis zum Auftreten von Metastasen ist beim malignen Melanom bekannt. Bei Patienten mit invasiven Melanomen der Stadien I und II (UICC 1978) entwickeln sich in 3,5 Prozent Spätmetastasen nach einem mittleren Intervall von 12,5 Jahren. Die bekannte Assoziation von steigender Tumordicke und Metastasierungstendenz ist spätestens nach einem erscheinungsfreien Zeitraum von zehn Jahren aufgehoben. Nicht die lange erscheinungsfreie Zeit, Geschlecht und Primärtumorsitz, sondern die Art der Metastasierung bestimmt den weiteren Verlauf. So haben 83 Prozent der Patienten mit Fernmetastasen eine Restüberlebenszeit von nur 14 Monaten. (Peters et al. 1997) **Patient 13** entwickelte als erste Spätmanifestation eine Lungenmetastase und 29 Monate später wurden aortopulmonale Lymphknoten festgestellt. Sichtbare Depigmentierungen sind bei dem Patienten vor der Fernmetastasierung nicht aufgetreten. Auch wenn die Depigmentierungen nach Immuntherapie auftraten, ist bei diesem Patienten insgesamt eine deutlich längere Überlebenszeit anzunehmen.

Wegen der geringen Fallzahl war eine statistische Auswertung nach der Kaplan-Meier-Methode nicht möglich. Die Einzelfalldarstellung zeigt jedoch, dass bei neun MAH-Patienten von einer längeren Überlebenszeit auszugehen ist. Bei einer Patientin ist dies zu vermuten. Eine Patientin verstarb tumorunabhängig und bei vier Patienten aus der MAH-Gruppe kann wegen der zu kurzen Beobachtungszeit keine sichere Aussage getroffen werden. Hierunter befinden sich auch zwei Patienten mit Vitiligo, die lange vor der Melanomerkrankung auftrat. Exaktere Schlüsse könnten durch die prospektive Erfassung von MAH-Patienten gezogen werden. Im Rahmen von Langzeitstudien wären auch Erkenntnisse über den zeitlichen Zusammenhang von Depigmentierungen mit Tumorprogressionen möglich. Die Depigmentierungen der **Patienten 7, 8 und 10** gingen mit Lymphknoten- oder sonstigen Metastasierungen einher. Bei **Patientin 9** traten die Depigmentierungen etwa neun Monate vor der Primärdiagnose des Melanoms auf. Vitiligo-ähnliche Depigmentierungen können auf ein bisher unbekanntes (Arpaia et al. 2006) oder simultan wachsendes malignes Melanom (Buljan et al. 2006) hinweisen. Durch die routinemäßige Registrierung von MAH-Patienten wäre auch eine Aussage über die Häufigkeit von Depigmentierungen bei Melanompatienten möglich. Zur Frage, ob es einen Unterschied in der Prognose von Melanompatienten mit präexistenter Vitiligo und der im Zusammenhang mit der Melanomerkrankung erst entstandenen Depigmentierung, der eigentlichen MAH, gibt, konnte die vorliegende Arbeit keine Antwort liefern.

4.1.2 Assoziierte Augenerkrankungen bei MAH- und Vitiligopatienten

Das bei Vitiligo auftretende Vogt–Koyanagi-Harada Syndrom wurde auf Seite 4 beschrieben. Die mit dem Melanom assoziierte Retinopathie (MAR) manifestiert sich häufig nur subklinisch. (Pfohler et al. 2003) Melanom-assozierte-Retinopathien gelten wie die MAH als prognostisch günstiges Zeichen bei Patienten mit metastasierendem Melanom. Die Folgen einer immunsuppressiven Therapie der MAR sind daher zu berücksichtigen. (Chan et al. 2001) Aus organisatorischen Gründen war die Augenuntersuchung nur bei vier Patienten der MAH-Gruppe möglich. Melanom-assozierte Erkrankungen wurden dabei nicht festgestellt.

4.2. Melanomhäufigkeit bei Vitiligopatienten

In der vorliegenden Arbeit sollte auch auf die Frage eingegangen werden, ob Vitiligopatienten ein größeres oder kleineres Melanomrisiko aufweisen. Drei Patienten aus der MAH-Gruppe hatten die Vitiligo lange vor dem Melanom. In diesen drei Fällen kann nicht von einer Melanom-assozierten-Depigmentierung gesprochen werden, da kein zeitlicher Zusammenhang der Hypopigmentierung zum Melanom zu erkennen ist. Bei allen drei Patienten waren die Depigmentierungen auch seit Jahren inaktiv. Es handelt sich also um Patienten mit Vitiligoerkrankung, die im Laufe des Lebens zusätzlich ein Melanom entwickelten. In Übereinstimmung mit den zitierten Literaturstellen (siehe S. 16) kann ein häufigeres Auftreten von Melanomen bei Vitiligopatienten vermutet werden.

4.3 Vergleich MAH und Vitiligo

4.3.1 Altersstruktur

Erwartungsgemäß liegt der Altersdurchschnitt bei den klassischen Vitiligopatienten deutlich niedriger als im MAH-Kollektiv. Auch wenn die eigentliche Vitiligo in seltenen Fällen im höheren Lebensalter erstmals auftreten kann (Dogra et al. 2005), ist sie doch eine Erkrankung junger Menschen. Bei einem Median von m/w 53,9/53,7 Jahren liegt der Altersgipfel des Melanoms zwischen 50 und 60 Jahren und damit signifikant höher als bei der klassischen Vitiligo. Die MAH ist dementsprechend in einem späteren Lebensalter zu erwarten, auch wenn sie der Primärdiagnose des Melanoms vorausgehen kann. In der vorliegenden Arbeit lag der Altersdurchschnitt bei den MAH-Patienten bei 55,83 Jahren (Standardabweichung 11,33), bei den Vitiligopatienten bei 27,2 Jahren. (15,8)

4.3.2 Einteilung in Vitiligosubtypen

In der Vitiligogruppe bestand keine Schwierigkeit, die einzelnen Patienten dem jeweiligen Subtyp zuzuordnen. Im MAH-Kollektiv war dies bei drei Patienten nicht möglich. Weitere drei Patienten konnten nicht sicher eingeteilt werden. Es ist zu vermuten, dass sich die MAH von den klassischen Vitiligoformen durch abweichende Verteilungsmuster unterscheidet.

Zumindest ist die Einteilung der MAH in Vitiligosubtypen erschwert, wenn als wesentliches Kriterium die Lokalisation der Depigmentierungen herangezogen wird. Möglich ist jedoch die rein klinische Einteilung in die aktive und stabile Form. Nach Nordlund et al. unterscheiden sich Auftreten und Verlauf der Depigmentierungen bei der klassischen Vitiligo von der MAH. Die klassische Vitiligo beginnt häufig an den Händen, im Gesicht, den Füßen und breitet sich dann zentripetal auf den Stamm aus. Hingegen entwickelt sich die MAH häufiger am Stamm und dehnt sich zentrifugal auf den Nacken, Gesicht und die Extremitäten aus. (Nordlund et al. 1983) Dies führt zur Frage, ob es sich bei der MAH und der Vitiligo um unterschiedliche Entitäten handelt. Beide Erscheinungsformen entstehen durch die Zerstörung von Melanozyten. Die Lokalisation, an der die Pigmentzellschädigung ihren Ausgang nimmt, kann jedoch unterschiedlich sein. Davon abhängig ist auch die weitere Ausbreitung. Bei den MAH-Patienten der vorliegenden Arbeit entwickelten sich die Depigmentierungen nicht an bevorzugten Primärlokalisationen. Allerdings muß darauf hingewiesen werden, dass die Patienten befragt wurden, wo zuerst Pigmentveränderungen auftraten. Möglicherweise sind die initial am Stamm entstandenen Depigmentierungen der Selbstbeobachtung entgangen. Hautveränderungen an den Händen oder im Gesicht nimmt der Patient eher wahr. Durch routinemäßige Kontrollen im Rahmen der Tumornachsorge könnten die Verteilungsmuster der Depigmentierungen exakt dokumentiert werden. Eine Aussage über Unterschiede zur klassischen Vitiligo wäre dann sicherer zu treffen.

4.3.3 Familienanamnese Vitiligo/Melanom

Bei der klassischen Vitiligo ist die familiäre Veranlagung in verschiedenen Studien belegt. Dies gilt auch für die Vitiligopatienten der vorliegenden Arbeit, in der 42 Prozent der Vitiligopatienten eine positive Familienanamnese aufweisen. Im MAH-Kollektiv bestand eine familiäre Veranlagung zur Depigmentierung bei Patientin 1, die die klassische Vitiligo bereits seit der Kindheit hatte. Eine signifikante familiäre Häufung von MAH-Patienten ohne zuvor bestehende Vitiligo ist nicht anzunehmen.

4.3.4 Assoziierte Autoimmunerkrankungen

Die TPO-Antikörper sind relativ sensible und spezifische Marker für die autoimmune Hashimoto-Thyreoiditis oder den Morbus Basedow. Jedoch auch in der Normalbevölkerung werden erhöhte Schilddrüsenantikörper in 10-20 Prozent gefunden (Volzke et al. 2003, Pedersen et al. 2003) Dies wird mit einer allgemeinen Aktivierung des Immunsystems ohne Beteiligung spezieller antigener Mechanismen begründet. (Pedersen et al. 2003) Die Prävalenz der TPO-Antikörper steigt in der Normalbevölkerung mit zunehmendem Alter an (Mariotti et al. 1992) In einer aktuell veröffentlichten Studie an 94 Vitiligopatienten und 96

gesunden Gleichaltrigen wurde aber erneut gezeigt, dass TPO-Antikörper signifikant häufiger bei Vitiligopatienten (18,1 Prozent) nachweisbar sind als bei Gesunden. (7,3 Prozent) Bei der Subgruppenanalyse behielt dieser Häufigkeitsunterschied statistische Signifikanz nur bei Frauen und bei Patienten im Alter von 18 bis 35 Jahren. Zwischen Patienten und der Kontrollgruppe bestanden auch keine auffallenden Unterschiede in den FT3-, FT4- und TSH-Spiegeln. Dauer und Ausdehnung der Vitiligo beeinflussten das Ergebnis nicht wesentlich, jedoch geht die Vitiligo diesen Störungen häufig voraus. (Daneshpazhooh et al. 2006) In der vorliegenden Untersuchung der Vitiligogruppe hatten 32,3 Prozent (10 von 31) positive TPO- und 35,5 Prozent (11 von 31) positive TG-Antikörper. Damit bestehen auch hier im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhte Werte. Wenn es bei der MAH wie bei der Vitiligo zu einer allgemeinen Stimulation des Immunsystems kommt und MAH-Patienten zudem einer höheren Altersgruppe angehören, müssten die TPO-Antikörper in diesem Kollektiv eigentlich häufiger zu finden sein. In der vorliegenden Untersuchung waren die TPO-Antikörper jedoch nur bei einer Patientin aus der MAH-Gruppe nachweisbar und liegen mit 6,7% etwa im Bereich der Normalbevölkerung. Trotz der kleinen Zahl an Patienten scheint sich hier ein Unterschied in der Ätiologie der Vitiligo und der MAH anzudeuten. Dies wird auch in der Eigen- und Familienanamnese für Autoimmunerkrankungen deutlich. Sie sind bei Vitiligopatienten deutlich häufiger als im MAH-Kollektiv. Bei den Vitiligopatienten der vorliegenden Arbeit besteht bei sechs von 31 Patienten eine Assoziation mit einer Hashimoto-Thyreoiditis, während dies nur bei einem von 15 MAH-Patienten der Fall ist. In der Familienanamnese finden sich bei den Vitiligopatienten häufiger Angehörige mit Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, Diabetes mellitus oder Encephalomyelitis disseminata.

Antinukleäre Antikörper (ANA) wurden bei vier von 15 MAH-Patienten (27 Prozent) und bei zehn von 31 Vitiligopatienten (32,3 Prozent) festgestellt. Betterle et al. wiesen ANA bei 41 Prozent der Melanompatienten und damit statistisch signifikant häufiger als in der gesunden Vergleichsgruppe nach. (Betterle et al. 1979) Bei gesunden Individuen liegt die Häufigkeit von ANA bei 25 Prozent. (Teubner et al. 2002) Aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen bei Mäusen mit Lymphomen oder B 16 Melanomen postulierten Iakoubov et al. einen protektiven Effekt antinukleärer Autoantikörper im Antitumorgeschehen, da sie einen zusätzlichen Mechanismus in der Immunüberwachung von Tumoren darstellen können. (Iakoubov et al. 1997) Eine Korrelation nachweisbarer ANA mit einer verbesserten Prognose der in der vorliegenden Arbeit aufgenommenen MAH-Patienten konnte nicht gefunden werden. Nachdem bei Vitiligopatienten ebenfalls im Vergleich zur Normalbevölkerung ein

gehäuftes Vorkommen von ANA beschrieben wird, ist der hohe Anteil dieser Autoantikörper sowohl im Vitiligo- als auch im MAH-Kollektiv verständlich.

4.3.5 HLA –Typisierung

Eine HLA–Typisierung erfolgte bei zehn Patienten des MAH-Kollektivs und 30 Vitiligopatienten. Bei 60 Prozent der Vitiliopatienten, jedoch nur bei 30 Prozent der MAH-Patienten wurde HLA–A 2 nachgewiesen. Im Vitiligokollektiv entspricht dies der Normalbevölkerung, während HLA-A2 bei MAH-Patienten deutlich seltener zu finden war. Dies sollte weiter untersucht werden, da hier aufgrund des kleinen Kollektivs keine eindeutigen Aussagen getroffen werden können. HLA–A3 (40 Prozent) und HLA–A 1 (20 Prozent) waren in beiden Gruppen gleich häufig vertreten. B7 war in der MAH-Gruppe mit 40 Prozent, im Vitiligokollektiv mit 26,6 Prozent und B 44 mit 20 Prozent versus 26,6 Prozent nachweisbar.

4.3.6 Histologie

Bei der Melaninfärbung wurde auf eine Trennung zwischen Melanin-positiven und Melanin-negativen Epidermisabschnitten geachtet. Acht Patienten des MAH-Kollektivs zeigten eine scharfe Trennung. In den Präparaten von vier Patienten fanden sich immer wieder Inseln mit vermehrt positiven Zellen. In der Vitiligogruppe war bei allen Patienten vor Tacrolimusbehandlung eine scharfe Trennung nachweisbar. Nach Tacrolimusbehandlung ist die scharfe Trennung nur noch bei drei Patienten vorhanden. Die Ursache hierfür dürfte der Einfluss der lokalen Immunmodulation durch Tacrolimus mit beginnender Repigmentierung sein. Eine sichere Aussage, ob die Melaninfärbungen eindeutige Unterschiede zwischen MAH- und Vitiligopatienten anzeigen, ist nicht möglich. Beide Formen der Depigmentierung werden durch den Verlust an Melanozyten ausgelöst. Dies konnte in den vorliegenden Präparaten auch bestätigt werden.

Die immunhistochemische Färbung zeigt bei den MAH-Patienten vermehrte Infiltrate um die Haarfollikel und am Übergang von pigmentierter zur unpigmentierten Haut. Auch der Epidermotropismus findet sich vorwiegend in diesem Bereich. Bei der MART-Färbung der MAH-Präparate ist eine verstärkte dendritische Morphologie der MART–positiven Zellen festzustellen. Ob dies generell ein Zeichen für die MAH ist, kann hieraus allerdings nicht geschlossen werden. Dies gilt auch für die Tatsache, dass bei den MAH-Patienten ein leichtes Überwiegen der CD4 Zellen gefunden wurde. Bei den Vitiligopatienten waren auch CD8 Infiltrate sichtbar.

4.4 Grenzen und Probleme der Arbeit

Der Anteil der Patienten mit metastasierendem Melanom war im ohnehin kleinen MAH-Kollektiv zu niedrig. Leider konnten nicht mehr MAH-Patienten erfasst werden. Kritisch muss ferner angemerkt werden, dass bei einigen Patienten der Beobachtungszeitraum zu kurz war, um aussagekräftige Schlussfolgerungen zur Prognose zu treffen. Eine statistische Auswertung der Überlebenszeit der MAH-Patienten konnte wegen der geringen Fallzahl nicht durchgeführt werden. Es wurde daher eine auf den Einzelfall bezogene Einschätzung der Prognose vorgenommen. Bei ausreichender Fallzahl wäre sicher eine statistische Überprüfung der Überlebenszeiten von größerer Aussagekraft. Auch für eine Subgruppenanalyse war die Anzahl der MAH-Patienten zu gering. Eine zusätzliche Aufteilung in spontan induzierte und durch Therapie ausgelöste MAH mit vergleichenden Untersuchungen zur Prognose und zum Krankheitsverlauf wären von Interesse.

Eine weitere Schwäche der Arbeit lag darin, dass Entstehung und Verlauf der Depigmentierungen von den Patienten erfragt wurden. Hier besteht eine potenzielle Fehlerquelle, da der Patient eventuelle Hautveränderungen an manchen Stellen übersieht. Für die Erklärungsmodelle der MAH und die Abgrenzung zur klassischen Vitiligo ist jedoch eine genaue Beschreibung der Depigmentierungen mit Primärlokalisierung und Ausbreitung bedeutsam.

Bedingt durch die langen Anfahrtswege der MAH-Patienten waren im Rahmen der ambulanten Melanomsprechstunde nicht alle geplanten Untersuchungen durchführbar. Verständlicherweise hatten die üblichen diagnostischen Maßnahmen Vorrang. Patienten, deren Aufnahme in die vorliegende Arbeit sehr interessant gewesen wäre, konnten durch diese Einschränkungen überhaupt nicht erfasst werden. Aus organisatorischen Gründen wurden nur vier Patienten in der Augenklinik vorgestellt. Auch die vorgesehenen Biopsien konnten nicht in gewünschtem Umfang durchgeführt werden. Wegen der zu geringen Zahl sind die Ergebnisse der histologischen Auswertung nur eingeschränkt aussagefähig.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden vergleichende klinische, histologische und laborchemische Untersuchungen durchgeführt, um Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Vitiligo zur Melanom-assoziierten-Hypopigmentierung (MAH) herauszufinden. Daneben war zu klären, ob Aussagen über die prognostische Bedeutung der Depigmentierungen beim Melanom und über die Häufigkeit von Melanomen bei Vitiligopatienten möglich sind. Aufgenommen wurden 15 Patienten mit MAH und 31 Patienten mit der Diagnose Vitiligo. Der klinische

Vergleich bezieht sich einerseits auf die Aktivität, die Lokalisation und Morphologie der hypopigmentierten Areale. In der MAH-Gruppe wird außerdem untersucht, ob die Depigmentierungen mit Veränderungen im Krankheitsverlauf des Melanoms einhergehen. Es wurden Spindelbiopsien aus läsionaler, periläsionaler und pigmentierter Haut entnommen und HE-Färbungen, Melaninfärbungen und immunhistochemische Färbungen durchgeführt. Ergänzende Laboranalysen schlossen Schilddrüsenantikörper, Antinukleäre Antikörper und HLA-Typisierungen ein.

Morphologisch unterscheiden sich die Depigmentierungen bei den Vitiligo- und MAH-Patienten nicht. Allerdings gibt es Unterschiede in der Lokalisation und im zeitlichen Ablauf der Pigmentveränderungen. Die Vitiligo beginnt meist an den Händen, im Gesicht sowie an den Füßen und breitet sich zentripetal auf den Stamm aus. Dagegen kann die MAH primär auch am Stamm oder in der Nähe des Primärtumors auftreten und sich dann zentrifugal auf den Nacken, das Gesicht und die Extremitäten ausdehnen. Die Vitiligo kommt in jüngeren Altersklassen vor als die MAH. Dies ist mit der späteren Manifestation des Melanoms zu erklären. Während sich eine familiäre Belastung in der Vitiligogruppe zeigt, findet sie sich im MAH-Kollektiv lediglich bei einer Patientin, die bereits seit der Kindheit an einer Vitiligo erkrankt war. Signifikant häufiger als die MAH ist die Vitiligo mit anderen Autoimmunerkrankungen, vor allem der Hashimoto-Thyreoiditis, assoziiert. Dies konnte sowohl in der Eigen- und Fremdanamnese, aber auch laborchemisch nachgewiesen werden. Im MAH-Kollektiv entsprechen die TPO-Titer dem Vorkommen in der Normalbevölkerung, während sie bei den Vitiligo-Patienten deutlich erhöht sind. Signifikant seltener als in der Vitiligogruppe wurde HLA-A 2 bei MAH-Patienten nachgewiesen. Bei der histologischen Untersuchung der depigmentierten Areale waren Melanozyten weder in den Vitiligo- noch in den MAH-Präparaten nachweisbar. Lymphozyteninfiltrate fanden sich, wenn auch in geringen Mengen, bei allen Patienten, vorwiegend an der Übergangszone von pigmentierter zu unpigmentierter Epidermis sowie um Haarfollikel. Verglichen mit stadienäquivalenten statistischen Daten, hatte die Mehrzahl der MAH-Patienten eine bessere Prognose. Vorwiegend bezieht sich der Benefit auf die Überlebenszeit nach Metastasierung und weniger auf die metastasenfreie Zeit. In der MAH-Gruppe befanden sich drei Patienten, bei denen die Vitiligo lange vor der Melanomerkrankung auftrat. Ob eine erhöhte Melanomanfälligkeit von Vitiligo-Patienten besteht, müsste in größeren Studien geklärt werden. Die übrigen MAH-Patienten entwickelten die Depigmentierungen im engen zeitlichen Zusammenhang mit der Metastasierung und zeigten damit eine Veränderung im Krankheitsverlauf des Melanoms. Auch therapieinduzierte Hypopigmentierungen traten auf.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die MAH trotz vieler Gemeinsamkeiten mit der Vitiligo doch einige auffällige Unterschiede aufweist. Langzeitstudien an MAH-Patienten können weiteren Aufschluss über die prognostische Bedeutung und den klinischen Zusammenhang von Depigmentierung und Krankheitsverlauf liefern.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Adler MJ**, White CR jr.: Amelanotic malignant melanoma. *Semin Cutan Med Surg.* 1997 Jun;16(2):122-30
- Agrawal D**, Shajil EM, Marfatia YS, Begum R.: Study on Antioxidant Status of the Vitiligo Patients of Different Age Groups in Baroda. *Pigment Cell Res* 2004; 17: 289-94
- Albert DM**, Nordlund JJ, Lerner AB. Ocular abnormalities occurring with vitiligo. *Ophthalmology* Jun 1979;86(6): 1145-60
- Albert DM**, Todes-Taylor N, Wagoner M, MD; Nordlund JJ, Lerner AB.: Vitiligo or Halo Nevi Occurring in Two Patients With Choroidal Melanoma. *Arch Dermatol.* 1982 Jan;118(1):34-6
- Albert DM**, Wagoner MD, Pruett RC, Nordlund JJ, Lerner AB.: Vitiligo and disorders of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol.* 1983 Mar;67(3):153-6
- Al-Fouzan A**, al-Arbash M, Fouad F, Kaaba SA, Mousa MA, al-Harbi SA.: Study of HLA class I/IL and T lymphocyte subsets in Kuwaiti vitiligo patients. *Eur J Immunogenet.* 1995 Apr;22(2):209-13
- Arpaia N.**, Cassano N, Vena G.A.: Regressing cutaneous malignant melanoma and vitiligo-like depigmentation. *International Journal of Dermatology* Vol.45 August 2006: 952
- Austin PF**, Cruse CW, Lyman G, Schroer K, Glass F, Reintgen DS.: Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Ann Surg Oncol.* 1994 Nov;1(6):487-94
- Aydogan K**, Turan OF, Onart S, Karadogan SK, Tunali S.: Audiological abnormalities in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2006 Jan;31(1):110-3
- Badri AM**, Todd PM, Garioch JJ, Gudgeon JE, Stewart DG, Goudie RB.: An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol.* 1993 Jun;170(2):149-55
- Baharav E**, Merimski O, Shoenfeld Y, Zigelman R, Gilbrud B, Yecheskel G, Youinou P, Fishman P.: Tyrosinase as an autoantigen in patients with vitiligo. *Clin Exp Immunol.* 1996 Jul;105(1):84-8
- Baker HW.**: Spontaneous Regression of Malignant Melanoma. *American Surgeon* 30 (12): Dec 1964; 825-829
- Balch CM**, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR.: A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol.* 1983 Feb;1(2):126-34
- Balch C.M. et al.** Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2001, 16: 3635-48
- Barriere H**, Litoux P, Le Lay M, Bureau B, Stalder JF, Dreno B.: Cutaneous achromia and malignant melanoma. *Ann Dermatol Venereol.* 1984;111(11):991-6
- Barth A**, Wanek LA, Morton DL.: Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg.* 1995 Sep;181(3): 193-201
- Bayer-Garner IB**, Ivan D, Schwartz MR, Tschen JA.: The immunopathology of regression in benign lichenoid keratosis, keratoakanthoma and halo nevus. *Clin Med Res.* 2004 May;2(2):89-97

- Becker JC**, Terheyden P, Bröcker EB.:Molecular basis of T-cell dysfunction in melanoma. *Melanoma Res.* 1997 Aug; 7 Suppl 2:S51-7
- Becker J.C**, Guldberg P, Zeuthen J, Bröcker E.B.,Straten P.Th.: Accumulation of identical T Cells in melanoma and vitiligo-like leukoderma. *J Invest Dermatol.* 1999 Dec;113(6):1033-8
- Beral V**, Evans S, Shaw H, Milton G.: Cutaneous factors related to the risk of malignant melanoma. *Br J Dermatol* Aug 1983;109(2):165-72
- Berd D**, Mastrangelo MJ, Lattime E, Sato T, Maguire HC Jr.: Melanoma and vitiligo: immunology's Grecian urn. *Cancer Immunol Immunother.* 1996 Jun;42(5):263-7
- Betterle C**, Peserico A, Bersani G, Ninfo V, Del Prete GF, Stefani R, Nitti D.: Circulating antibodies in malignant melanoma patients. *Dermatologica*, 1979;159(1):24-9
- Biswas G**, Barbhuiya JN, Biswas MC, Islam MN, Dutta S.: Clinical pattern of ocular manifestations in vitiligo. *J Indian Med Assoc* Aug 2003;101(8) 478-80
- Bodurtha AJ**, Berkelhammer J, Kim YH, Laucius JF, Mastrangelo MJ.: A Clinical, Histologic and Immunologic Study of a Case of Metastatic Malignant Melanoma Undergoing Spontaneous Remission. *Cancer* 37(2):Feb 1976:735-742
- Boissy RE**, Smyth JR Jr, Fite KV.: Progressive cytologic changes during the development of delayed feather amelanosis and associated choroidal defects in the DAM chicken line. A vitiligo model. *Am J Pathol.* 1983 May;111(2):197-212
- Boissy Re**, Beato KE, Nordlund JJ.: Dilated rough endoplasmic reticulum and premature death in melanocytes cultured from the vitiligo mouse. *Am J Pathol.* 1991 Jun;138(6):1511-25
- Boissy Re**, Liu YY, Medrano EE, Nordlund JJ.: Structural aberration of the rough endoplasmic reticulum and melanosome compartmentalization in long-term cultures of melanocytes from vitiligo patients. *J Invest Dermatol.* 1991 Sep;97(3):395-404
- Breuninger H**, Kohler C, Drepper H, Bastian B, Bröcker EB, Gohl J, Groth W, Hermanek P, Hohenberger W, Lippold A. et al.: Is acrolentiginous melanoma (ALM) more malignant than superficially spreading melanoma (SSM) at a high-risk site? A matched-pair comparison between 113 ALM and SSM within the scope of a multicenter study. *Hautarzt.* 1994 Aug;45(8):529-31
- Bröcker EB**, Zwadlo G, Holzmann B, Macher E, Sorg C.: Inflammatory cell infiltrates in human melanoma at different stages of tumor progression. *Int J Cancer*, 1988 Apr 15;41(4):562-7
- Bröcker EB.:** Die Immunologie des Melanoms. *Hautarzt* (1995) 46:818-828
- Bronte V**, Apollini E, Ronca R, Zamboni P, Overwijk WW, Surmann DR, Restifo NP, Zanovello P.: Genetic vaccination with "self"tyrosinase-related protein 2 causes melanoma eradication but not vitiligo. *Cancer Res.* 2000 Jan 15;60(2):253-8
- Buc M**, Busova B, Hegyi E, Kolibasova K.: Vitiligo is associated with HLA-A2 and HLA-Dw7 in the Slovak populations. *Folia Biol (Praha).* 1996;42(1-2):23-5
- Buljan M**, Situm M, Lugovic L, Vucic M.: Metastatic melanoma and vitiligo: a case report. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2006;14(2):100-3
- Bulkley GB**, Cohen MH, Banks PM, Char DH, Ketcham AS.: Long-Term Spontaneous Regression of Malignant Melanoma with Visceral Metastases. *Cancer* 36(2):Aug 1975; 485-494
- Bystryn JC**, Rigel D, Friedman RJ, Kopf A.: Prognostic significance of hypopigmentation in malignant melanoma. *Arch Dermatol.* 1987 Aug;123(8):1053-5
- Chan C**, O'Day J.: Melanoma-associated retinopathy: does autoimmunity prolong survival? *Clin Experiment Ophthalmol* Aug 2001;29(4):235-8

- Coory M**, Baade P, Aitken J, Smithers M, McLeod GR, Ring I.: Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982-2002. *Cancer Causes Control*. 2006 Feb.;17(1):21-7
- Czarnetzki BM**, Denter M, Bröcker EB, Rumke P, Krieg V, Vakilzadeh F, Macher E.: Clinical features of superficial spreading melanomas with zones of regression. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1984; 107(3):225-8
- Daland EM**, Holmes JA.: Malignant Melanomas, A Clinical Study. *New England Journal of Medicine* 220 (16): April 20 1939; 651-660
- Daneshpazhooh M**, Mostofizadeh GM, Behjati J, Akhyani M, Robati RM.: Anti-thyroid peroxidase antibody and vitiligo: a controlled study. *BMC Dermatol*.2006 Mar 10; 6:3
- Day CL Jr**, Mihm MC Jr, Sober AJ, Harris MN, Kopf AW, Fitzpatrick TB, Lew RA, Harrist TJ, Golomb FM, Postel A, Hennessey P, Gumport SL, Raker JW, Malt RA, Cosimi AB, Wood WC, Roses DF, Gorstein F, Rigel D, Friedman RJ, Mintzis MM.: Prognostic factors for melanoma patients with lesions 0.76-1.69 mm in thickness. An appraisal of „thin“ level IV lesions. *Ann Surg*. 1982 Jan;195(1):30-4
- Dittmar M**, Kahaly GJ.: Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long.-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jul;88(7):2983-92
- Dogra S**, Parsad D, Handa S, Kanwar AJ.: Late onset vitiligo: a study of 182 patients. *Int J Dermatol* 2005 Mar;44(3):193-6
- Doyle JC**, Bennett RC, Newing RK.: Spontaneous Regression of Malignant Melanoma. *Medical Journal of Australia* 2(11):Sept 15 1973; 551-552
- Dunston GM**, Halder RM.: Vitiligo is associated with HLA-DR4 in black patients. A preliminary report. *Arch Dermatol*. 1990 Jan;126(1):56-60
- Finco O**, Cuccia M, Martinetti M, Ruberto G, Orecchia G, Rabbiosi G. Age of onset in vitiligo: relationship with HLA supratypes. *Clin Genet*. 1991 Jan;39(1):48-54
- Gauthier Y**, Cario-Andre M., Lepreux S, Pain C., Taieb A.: Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol*. 2003 Jan;148(1):95-101
- Gocho K**, Kondo I, Yamaki K.: Identification of autoreactive T cells in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 Aug;42(9):2004-9
- Gogas H**, Ioannovich J, Dafni U, Stavropoulou-Giokas C, Frangia K, Tsoutsos D, Panagiotou P, Polyzos A, Papadopoulos O, Stratigos A, Markopoulos C, Bafaloukos D, Pectasides D, Fountzilias G, Kirkwood JM.: Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med*. 2006 Feb 16;354(7):709-18
- Gottumukkala RV**, Gavalas NG, Akhtar S, Metcalfe RA, Gawkrödger DJ, Haycock JW, Watson PF, Weetman AP, Kemp EH.: Function-blocking autoantibodies to the melanin-concentrating hormone receptor in vitiligo patients. *Lab Invest*. 2006 Aug;86(8):781-9
- Goudie RB**, Soukop M, Dagg JH, Lee FD.: Hypothesis: symmetrical cutaneous lymphoma. *Lancet*. 1990 Feb 10;335(8685):316-8
- Hall HI**, Miller DR, Rogers JD, Bewerse B.: Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Jan;40(1):35-42
- Halliday GM**, Patel A, Hunt MJ, Tefany FJ, Barnetson RS.: Spontaneous regression of human melanoma/nonmelanoma skin cancer: association with infiltrating CD4+ T cells. *World J Surg*. 1995 May-Jun;19(3):352-8
- Hanson HL**, Kang SS, Norian LA, Matsui K, O'Mara LA, Allen PM.: CD4-directed peptide vaccination augments an antitumor response, but efficacy is limited by the number of CD8+ T cell precursors. *J Immunol*. 2004 Apr 1;172(7):4215-24
- Hara I**, Takechi Y, Houghton AN.: Implicating a role for immune recognition of self in tumor rejection: passive immunization against the brown locus protein. *J Exp Med*. 1995 Nov 1;182(5):1609-14

- Hartmann A**, Bröcker EB, Becker JC.: Hypopigmentary skin disorders: current treatment options and future directions. *Drugs*. 2004;64(1):89-107
- Honda Y**, Okubo Y, Koga M.: Relationship between levels of soluble interleukin-2 receptors and the types and activity of vitiligo. *J Dermatol*. 1997 Sep;24(9):561-3
- Hula M.**: Spontaneous Regression of the Primary Melanoblastoma. *Plzensky Lekarsky Sbornik* 31-34:1976;7-21
- Iakoubov LZ**, Torchilin VP.: A novel class of antitumor antibodies: nucleosome-restricted antinuclear autoantibodies (ANA) from healthy aged nonautoimmune mice. *Oncol Res*. 1997;9(8):439-46
- Ines D**, Sonia B, Riadh BM, Amel el G, Slaheddine M. et al.: A comparative study of oxidant-antioxidant status in stable and active vitiligo patients. *Arch Dermatol Res*. 2006 Sep;298(4):147-52. Epub 2006 Aug. 8.
- Islam SM**, Numaga J, Fujino Y, Hirata R, Matsuki K, Maeda H, Masuda K.: HLA class II genes in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1994 Vol 35, 3890-3896
- Kemp EH**, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP.: Immunoprecipitation of melanogenetic enzyme autoantigens with vitiligo sera: evidence for cross-reactive autoantibodies to tyrosinase and tyrosinase-related protein-2 (TRP-2). *Clin Exp Immunol*. 1997 Sep;109(3):495-500
- Kemp EH**, Waterman EA, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP.: Autoantibodies to tyrosinase-related protein-1 detected in the sera of vitiligo patients using a quantitative radiobinding assay. *Br J Dermatol*. 1998 Nov;139(5):798-805
- Klisnick A**, Schmidt J, Dupond JL, Bouchou K, Rousset H, Thieblot P. et al.: Vitiligo in multiple autoimmune syndrome: a retrospective study of 11 cases and an review of the literature. *Rev Med Interne*. 1998 May;19(5):348-52
- Koga M.**: Vitiligo: a new classification and therapy. *Br J Dermatol* Sep 1977; 97(3):255-61
- Kostovic K**, Pasic A.: New treatment modalities for vitiligo: focus on topical immunomodulators. *Drugs*.2005;65(4):447-59
- Kraus L**, Landthaler M.: Malignant melanoma, leukoderma and vitiligo. *Z Hautkr*. 1980 Feb 15;55(4):218-31
- Kuchelmeister C**, Schaumburg-Lever G, Garbe C.: Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *Br J Dermatol*. 2000 Aug;143(2):275-80
- Lane C**, Leitch J, Tan X, Hadjati J, Bramson JL, Wan Y.: Vaccination-Induced Autoimmune Vitiligo Is a Consequence of Secondary Trauma to the Skin. *Cancer Research* 64, 1509-1514, February 15, 2004
- Lengagne R**, Le Gal F-A, Garcette M, Fiette L, Ave P, Kato M, Briand J-P, Massot C, Nakashima I, Rénia L, Guillet J-G, Prévost-Blondel A.: Spontaneous Vitiligo in an Animal Model for Human Melanoma: Role of Tumor-specific CD8+ T Cells. *Cancer Research* 64, 1496 1501, February 15, 2004
- Le Poole IC**, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Dutrieux RP, Das PK.: Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: an immunohistochemical investigation. *J Invest Dermatol* Jun 1993; 100(6):816-22
- Le Poole IC**, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK.: Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol*. 1996 Apr;148(4):1219-28
- Le Poole IC**, Stennett LS, Bonish BK, Dee L, Robinson JK, Hernandez C, Hann SK, Nickoloff BJ.: Expansion of vitiligo lesions is associated with reduced epidermal CDw60 expression and increased expression of HLA-DR in perilesional skin. *Br J Dermatol*. 2003 Oct;149(4):739-48
- Le Poole IC**, Wankowicz-Kalinska A, van den Wijngaard RM, Nickoloff BJ, Das PK.: Autoimmune aspects of depigmentation in vitiligo. *J Investig Dermatol Symp Proc* Jan 2004;9(1):68-72
- Lerner AB**, Kirkwood JM.: Vitiligo and melanoma: can genetically abnormal melanocytes result in both vitiligo and melanoma within a single family? *J Am Acad Dermatol*.1984 Oct;11(4Pt 1):696-701

Lorini R, Orecchia G, Martinetti M, Dugoujon JM, Cuccia M.: Autoimmunity in vitiligo: relationship with HLA, Gm and Km polymorphisms. *Autoimmunity*, 1992;11(4):255-60

Malleson N.: Spontaneous Regression of Malignant Melanoma. *British Medical Journal* 1(1) (1955) 668

Mandelcorn-Monson RL, Shear NH, Yau E, Sambhara S, Barber BH, Spaner D, DeBenedette MA.: Cytotoxic T lymphocyte reactivity to gp100, MelanA/Mart-1, and tyrosinase, in HLA-A2-positive vitiligo patients. *J Invest Dermatol*. 2003 Sep;121(3):550-6

Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G, Caturegli P, Monti D, Cossarizza A, Giacomelli T, Passeri G, Fagiolo U, Pinchera A, et al.: Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *Lancet*.1992 Jun 20; 339(8808):1506-8

McLean DI, Lew RA, Sober AJ, Mihm MC Jr, Fitzpatrick TB.: On the prognostic importance of white depressed areas in the primary lesion of superficial spreading melanoma. *Cancer*.1979 Jan;43(1):157-61

Mondkar SV, Biswas J, Ganesh Sk.: Analysis of 87 cases with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol* 2000 May-Jun;44(3) 296-301

Montes LF, Abulafia J, Wilborn WH, Hyde BM, Montes CM.: Value of histopathology in vitiligo. *Int J Dermatol*. 2003 Jan;42(1):57-61

Mortarini R, Piris A, Maurichi A, Molla A, Bersani I, Bono A, Bartoli C, Santinami M, Lombardo C, Ravagnani F, Cascinelli N, Parmiani G, Anichini A.: Lack of terminally differentiated tumor-specific CD8+ T cells at tumor site in spite of antitumor immunity to self-antigens in human metastatic melanoma. *Cancer Res*. 2003 May 15;63(10):2535-45

Nathanson L.: Spontaneous Regression of Malignant Melanoma. *National Cancer Institute Monographs* 44: Nov 1976;67-76

Nordlund JJ, Lerner AB.: Vitiligo. It is important. *Arch Dermatol*. 1982 Jan;118(1):5-8

Nordlund JJ, Kirkwood JM, Forget BM, Milton G, Albert DM, Lerner AB.: Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol*. 1983 Nov;9(5):689-96

Okada T, Sakamoto T, Ishibashi T, Inomata H.: Vitiligo in Vogt-Koyanagi-Harada disease: immunohistological analysis of inflammatory site. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996 Jun;234(6) 359-63

Okamoto T, Irie RF, Fujii S, Huang SK, Nizze AJ, Morton DL, Hoon DS.: Anti-tyrosinase-related protein-2 immune response in vitiligo patients and melanoma patients receiving active-specific immunotherapy. *J Invest Dermatol*.1998 Dec; 111(6):1034-9

Orecchia G, Perfetti L, Malagoli P, Borghini F, Kipervarg Y.: Vitiligo is associated with a significant increase in HLA-A30, Cw6 and DQw3 and a decrease in C4AQ0 in northern Italian patients. *Dermatology*, 1992;185(2):123-7

Ortonne JP, Gauthier Y, Guillet G, Gauthier O.: Hypomelanosis of the skin and malignant melanoma. *Ann Dermatol Venereol*. 1978 Dec;105 (12):1043-52

Overwijk WW, Lee DS, Surman DR, Irvine KR, Touloukian CE, Chan CC, Carroll MW, Moss B, Rosenberg SA, Restifo NP.: Vaccination with a recombinant vaccinia virus encoding a „self“ antigen induces autoimmune vitiligo and tumor cell destruction in mice: requirement for CD4(+) T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999 Mar 16;96(6):2982-7

Overwijk WW, Theoret MR, Finkelstein SE, Surman DR, de Jong LA, Vyth-Dreese FA, DelleMijn TA, Antony PA, Spiess PJ, Palmer DC, Heimann DM, Klebanoff CA, Yu Z, Hwang LN, Feigenbaum L, Kruisbeek AM, Rosenberg SA, Restifo NP.: Tumor regression and autoimmunity after reversal of a functionally tolerant state of self-reactive CD8+ T cells. *J Exp Med*. 2003 Aug 18;198(4):569-80

- Palermo B**, Garbelli S, Mantovani S, Scoccia E, Da Prada GA, Bernabei P, Avanzini MA, Brazzelli V, Borroni G, Giachino C.: Qualitative difference between the cytotoxic T lymphocyte responses to melanocyte antigens in melanoma and vitiligo. *Eur J Immunol.* 2005 Nov;35(11):3153-62
- Panuncio AL**, Vignale R.: Ultrastructural studies in stable vitiligo. *Am J Dermatopathol.*2003 Feb;25(1):16-20
- Papac RJ.**: Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms. *In Vivo.* 1998 Nov-Dec;12(6):571-8
- Pedersen IB**, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P.: Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in an large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Jan;58(1):36-42
- Pedersen LO**, Vetter CS, Mingari MC, Andersen MH, thor Straten P, Bröcker EB, Becker JC.: Differential expression of inhibitory or activating CD94/NKG2 subtypes on MART-1-reactive T cells in vitiligo versus melanoma: a case report. *J Invest Dermatol.* 2002 Apr;118(4):595-9
- Peguet-Navarro J**, Dalbiez-Gauthier C, Rattis FM, Van Kooten C, Banchereau J, Schmitt D.: Functional expression of CD40 antigen on human epidermal Langerhans cells. *J Immunol.* 1995 Nov 1;155(9):4241-7
- Pelner L.**: Host-Tumor Antagonism XV. The Apparently Beneficial Effects of Acute Concurrent Infections or of Toxin Therapy on the Course of Malignant Melanoma. *American Geriatrics Society. Journal* 8: May 1960; 378-397
- Peters A**, Lippold A, Hundeiker M.: Melanomerstmetastasen nach 10 und mehr Jahren Erscheinungsfreiheit. *Der Hautarzt* May 1997 48(5):311-317
- Pfohler C**, Haus A, Palmowski A, Ugurel S, Ruprecht KW, Thirkill CE, Tilgen W, Reinhold U.: Melanoma-associated retinopathy: high frequency of subclinical findings in patients with melanoma. *Br J Dermatol.* 2003 Jul;149(1):74-8
- Poppema S**, Bröcker EB, de Leij L, Terbrack D, Visscher T, Ter Haar A, Macher E, The TH, Sorg C.: In situ analysis of the mononuclear cell infiltrate in primary malignant melanoma of the skin. *Clin Exp Immunol.* 1983 Jan;51(1):77-82
- Rager EL**, Bridgeford EP, Ollila DW.: Cutaneous melanoma: update on prevention, screening, diagnosis and treatment. *Am Fam Physician,* 2005 Jul15;72(2):269-76
- Ravin JG**, Ravin TB.: What ailed Goya. *Surv Ophthalmol* 1999 Sept-Oct;44(2):163-70
- Read RW.** Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmol Clin North Am* 2002 Sep;15(3):333-41
- Rocha IM**, Oliveira LJ, De Castro LC, de Araujo Pereira LI, Chaul A, Guerra JG, Silvestre MC, Batista KM, Pereira FA, Gomide MA, Guillo LA.: Recognition of melanoma cell antigens with antibodies present in sera from patients with vitiligo. *Int J Dermatol.* 2000 Nov;39(11):840-3
- Rodriguez-Cuevas S**, López-Chavira A, Zepeda del Rio G, Cuadra-Garcia I, Fernández-Diez J.: Prognostic significance of cutaneous depigmentation in Mexican patients with malignant melanoma. *Arch Med Res* 1998; 29(2):155-8
- Schallreuter KU**, Levenig C, Berger J.: Vitiligo and Cutaneous Melanoma. A Case Study. *Dermatologica* 1991;183(4):239-45
- Schallreuter KU**, Levenig C, Kuhl P, Loliger C, Hohl-Tehari M, Berger J.: Histocompatibility antigens in vitiligo: Hamburg study on 102 patients from northern Germany. *Dermatology.* 1993;187(3):186-92
- Schmid-Wendtner MH**, Baumert J, Eberle J, Plewig G, Volkenandt M, Sander CA.: Disease progression in patients with thin cutaneous melanomas (tumour thickness < or = 0,75 mm): clinical and epidemiological data from the Tumour Center Munich 1977-98. *Br J Dermatol* Oct 2003; 149(4):788-93
- Slingluff CL**, Dodge RK, Stanley WE, Seigler HF.: The annual risk of melanoma progression. Implications for the concept of cure. *Cancer* Oct 1992;70(7): 1917-27

- Steitz J**, Wenzel J, Gaffal E, Tuting T.: Initiation and regulation of CD8+T cells recognizing melanocytic antigens in the epidermis: implications for the pathophysiology of vitiligo. *Eur J Cell Biol.* 2004 Dec;83(11-12):797-803
- Straten PT**, Dahl C, Schrama D, Pedersen LO, Andersen MH, Seremet T, Bröcker EB, Guldberg P, Becker JC.: Identification of identical TCRs in primary melanoma lesions and tumor free corresponding sentinel lymph nodes. *Cancer Immunol Immunother.* 2005 Jul 7;: 1-8
- Sylaidis P**, Gordon D, Rigby H, Kenealy J.: Follow-up requirements for thick cutaneous melanoma. *Br J Plast Surg* Jul 1997;50(5): 349-53
- Tastan HB**, Akar A, Orkunoglu FE, Arca E, Inal A.: Association of HLA class I antigens and HLA class II alleles with vitiligo in a Turkish population. *Pigment Cell Res.* 2004 Apr;17(2):181-4
- Teubner A**, Tillmann HL, Schuppan D, Gericke G, Manns MP, Stolzel U.: Prevalence of circulating autoantibodies in healthy individuals. *Med Klin (Munich).* 2002 Nov 15;97(11):645-9
- Tsuruta D**, Hamada T, Teramae H, Mito H, Ishii M. Inflammatory vitiligo in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Am Acad Dermatol* 2001 Jan;44(1):129-31
- Vancoillie G**, Lambert J, Nayaert JM.: Melanocyte biology and its implications for the clinician. *Eur J Dermatol* 1999 Apr-May;9(3):241-51
- Van den Wijngaard RM**, Aten J, Scheepmaker A, Le Poole IC, Tigges AJ, Westerhof W; Das PK.: Expression and modulation of apoptosis regulatory molecules in human melanocytes: significance in vitiligo. *Br J Dermatol* 2000 Sept;143(3):573-81
- Van de Wouw AJ**, Jansen RL, Griffioen AW, Hillen HF.: Clinical and immunohistochemical analysis of patients with unknown primary tumour. A search for prognostic factors in UPT. *Anticancer Res* 2004 Jan-Feb;24(1):297-301
- Vetter CS**, Straten PT, Terheyden P, Zeuthen J, Bröcker EB, Becker JC.: Expression of CD94/NKG2 subtypes on tumor-infiltrating lymphocytes in primary and metastatic melanoma. *J Invest Dermatol.* 2000 May;114(5):941-7
- Volkenandt M**, Schmidt M, Konz B, Gummer M, Hein R, Plewig G, Hölzel D.: Klinisch-epidemiologische Daten von Patienten mit malignen Melanomen aus dem Bereich des Tumorzentrums München von 1977 bis 1997. *Hautarzt* 1999; 50:470-478
- Volzke H**, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W.: The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in an previously iodine-deficient area. *Thyroid.* 2003 Aug;13(8):803-10
- Wagoner MD**, Albert DM, Lerner AB, Kirkwood, Forget BM, Nordlund JJ.: New observations on vitiligo and ocular disease. *Am J Ophthalmol* Jul 1983;96(1):16-26
- Weber LW**, Bowne WB, Wolchok JD, Srinivasan R, Qin J, Moroi Y, Clynes R, Song P, Lewis JJ, Houghton AN.: Tumor immunity and autoimmunity induced by immunization with homologous DNA. *J Clin Invest.* 1998 Sep15;102(6):1258-64
- Wells KE**, Reintgen DS, Cruse CW.: The current management and prognosis of acral lentiginous melanoma. *Ann Plast Surg* 1992 Jan;28(1):100-3
- Yamaki K**, Kondo I, Nakamura H, Miyano M, Konno S, Sakuragi S.: Ocular and extraocular inflammation induced by immunization of tyrosinase related protein 1 and 2 in Lewis rats. *Exp Eye Res* 2000 Oct;71(4):361-9
- Yee C**, Thompson JA, Roche P, Byrd DR, Lee PP, Piepkorn M, Kenyon K, Davis MM, Riddell SR, Greenberg PD.: Melanocyte destruction after antigen-specific immunotherapy of melanoma: direct evidence of t cell-mediated vitiligo. *J Exp Med.* 2000 Dec 4;192(11) 1637-44
- Yeo UC**, Yang YS, Park KB, Sung HT, Jung SY, Lee ES, Shin MH.: Serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor in vitiligo patients. *J Dermatol Sci.* 1999 Apr;19(3):182-8

Zabriskie NA, Nordlund JJ, Nerad JA.: Unusual skin depigmentation following eyelid crysurgery. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1996 Dec;12(4):296-8

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich in den Jahren der Erstellung der Dissertation moralisch unterstützten, motivierten und somit zum Gelingen der Arbeit beitrugen.

Ein großes Dankeswort gilt dabei meiner Doktormutter, **Frau Professor Dr. Eva-Bettina Bröcker**, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg, die die Betreuung der Arbeit zu einem späteren Zeitpunkt übernahm. Sie sorgte dafür, dass die Fertigstellung der Dissertation möglich wurde. Das stets sofortige Korrekturlesen, die konstruktive Kritik in mündlicher und schriftlicher Form und das regelmäßige Vereinbaren von Terminen waren für mich, nicht nur im Hinblick auf die Doktorarbeit, wertvolle Hilfen. Zudem gab sie mir die Gelegenheit zur Famulatur auf einer onkologischen Station, wodurch ich klinische Erfahrungen sammeln und erste Kontakte zu manchen Patienten der Studie aufbauen konnte.

Bedanken möchte ich mich auch bei **Herrn Professor Dr. Henning Hamm**. Er ermöglichte die erste Kontaktaufnahme mit der Klinik, führte mich in die Literaturrecherche ein und war Ansprechpartner während der sehr lehrreichen Famulatur.

Weiter bedanke ich mich bei **Frau Dr. Anke Hartmann** für die anfängliche Betreuung der Dissertation sowie für die Entnahme von Hautproben. Insbesondere bin ich ihr für die Überlassung der Vitiligodatens zu großem Dank verpflichtet.

Auch wenn ich nicht alle namentlich erwähnen kann, möchte ich mich ganz herzlich bei den weiteren **Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie** bedanken, die durch ihre Hilfe und Freundlichkeit zur Fertigstellung der Arbeit beitrugen. Hier zu nennen sind die **Mitarbeiter des Labors Professor Dr. Jürgen C. Becker** und des **histologischen Labors**. Nicht zuletzt möchte ich **Frau Gudrun Braun**, der Chefsekretärin, danken. Sie hat mich überall aufgefunden und es so geschafft, immer wieder Kontakte zu ermöglichen.

Bei **Frau Helene Greb** bedanke ich mich für die Hilfe bei der Beschaffung der aktuellen Patientendaten.

Mein besonderer Dank gilt natürlich den **Patienten**, die sich trotz der schweren Erkrankung bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen. Zusammen mit ihren **Angehörigen** nahmen sie oft weite Anfahrten auf sich und gaben bereitwillig Auskunft über den Verlauf ihrer Erkrankung.

Danken möchte ich schließlich meiner **Familie** und meinen **Freunden**, insbesondere Susanne, Alexandra und Markus, für die Ermutigung und Geduld während meiner Arbeit.

Allen ein herzliches Danke!

LEBENS LAUF

Name: Christina Sylvia Bedenk
Adresse: Petrinistraße 22
97080 Würzburg

Staatsangehörigkeit: deutsch
Geburtstag und -ort: 03.02.1981 in Würzburg

AUSBILDUNG

08 / 1987 – 07 / 1991 Anton-Kliegl-Grundschule Bad Kissingen
08 / 1991 – 06 / 2000 Jack-Steinberger-Gymnasium Bad Kissingen
Leistungskurse: Mathematik und Biologie
Allgemeine Hochschulreife
10 / 2000 – 03 / 2007 Studium der Human-Medizin an der Julius-Maximilians-Universität
Würzburg
27.11.2006 Ärztliche Prüfung
27.11.2006 Approbation als Ärztin

KLINISCHE TÄTIGKEIT

2003- 2004 Famulatur: Dermatologie, Innere Medizin, Allgemeinmedizin
10 / 2005 – 09 / 2006 Praktisches Jahr
• Innere Medizin: Juliusspital Würzburg
Einsatzfelder: Gastroenterologie, Kardiologie
• Neurologie: Universität Würzburg
Einsatzfelder: Neurologische Allgemeinstation, Intensiv-
station
• Chirurgie: ZOM Universität Würzburg
Einsatzfelder: Poliklinik, Viszeralchirurgie, Kinderchirurgie
Ab 01.04.2007 Tätigkeit als Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik der
Stiftung Juliusspital Würzburg

HOBBIES

Floristik, Reisen, Wandern, Lesen

Würzburg, 12.09.2007