

Diplomarbeit

**Wertigkeit der elektrischen Impedanzspektroskopie für die
Diagnose von pigmentierten und nicht pigmentierten
Gesichtsläsionen**

eingereicht von

Bernhard Fischer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

ao.Univ. Prof. Dr. med. univ. Rainer Hofmann-Wellenhof

Dr. med. univ. Teresa Deinlein

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 14.09.2020

Fischer Bernhard eh

Danksagung

Mein Dank gebührt all jenen, die durch ihre zahlreichen Anregungen und Ermunterungen einen entscheidenden Beitrag zur Entstehung und Vollendung dieser Arbeit geleistet haben.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Prof. Dr. Rainer Hofmann-Wellenhof und Dr. Teresa Deinlein für die persönliche Unterstützung, Beratung und Betreuung während meines Studiums und meiner Ausbildung bedanken. Sie standen mir bei der Erstellung dieser Diplomarbeit immer mit Rat und Tat zur Seite.

Ich danke Priv. Doz. Dr. Edith Arzberger für ihre außerordentliche Hilfsbereitschaft und die Unterstützung beim Stellen des Ethikantrages.

Eine große Hilfe waren mir auch die MitarbeiterInnen der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, die mich bei der Auswahl der StudienteilnehmerInnen, den Untersuchungen unterstützt haben und für alle meine Fragen ein offenes Ohr hatten.

Die Möglichkeit, das Nevisense© Gerät samt Elektroden einzusetzen, hat mir die Arbeit sehr erleichtert. Dafür danke ich der Firma Scribase.

Ich danke allen KorrekturleserInnen für ihre Bemühungen; sollten sich noch Tipp- oder sonstige Fehler in dieser Arbeit finden, gehen sie allein auf mein Konto.

Last but not least möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern, meiner Familie und meinem Freundeskreis bedanken, die mich stets in meinen Vorhaben unterstützt haben und mir auch in schwierigen Phasen zur Seite standen.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Zusammenfassung	VIII
Abstract	IX
1 Theoretische Grundlagen	1
1.1 Pigmentierte Läsionen der Haut.....	1
1.1.1 Pigmentzellnävi.....	1
1.1.2 Verruca seborrhoeica.....	3
1.1.3 Melanom.....	3
1.2 Nicht pigmentierte Läsionen der Haut.....	7
1.2.1 Plattenepithelkarzinom.....	7
1.2.2 Keratoakanthom.....	8
1.2.3 Basalzellkarzinom (BZK).....	9
1.3 Diagnostische Methoden.....	10
1.3.1 Klinische Dermatologie.....	11
1.3.2 Ganzkörperfotografie.....	13
1.3.3 Auflichtmikroskopie (Dermatoskopie).....	14
1.3.4 Reflectance Confocal Microscope (RCM).....	16
1.3.5 Optical Coherence Tomograph (OCT).....	17
1.3.6 Impedanzspektroskopie.....	18
1.3.7 Histologie.....	19
2 Methoden	20
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
2.2 Durchführung.....	21
2.3 Ziele.....	22

2.4	Statistik	22
2.5	Ethikkommission	22
3	Ergebnisse	23
3.1	Demographische Daten	23
3.2	EIS Scores vs. Histologie.....	24
3.3	Klinische Bilddiagnosen vs. Histologie	25
3.3.1	Diagnose durch 1. Assistenzärztin	25
3.3.2	Diagnose durch 2. Assistenzärztin	25
3.4	Auflichtmikroskopische Bilddiagnose vs. Histologie.....	25
3.4.1	Diagnose durch 1. Assistenzärztin	25
3.4.2	Diagnose durch 2. Assistenzärztin	26
3.5	RCM vs. Histologie	26
3.6	OCT vs. Histologie	26
4	Diskussion.....	27
4.1	Diskussion der Ergebnisse	28
4.1.1	EIS Werte	28
4.1.2	Klinische Bilddiagnosen vs. auflichtmikroskopische Bilddiagnose	29
4.1.3	RCM Auswertung	31
4.1.4	OCT Auswertung	32
4.1.5	Vergleich der Untersuchungsmethoden	33
4.1.6	Limitationen	33
4.2	State of the Art und Ausblick.....	34
5	Literaturverzeichnis	36

Abkürzungsverzeichnis

MN	Melanozytäre Nävi
LM	Lentigo Maligna
LMM	Lentigo maligna-Melanom
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
ZNS	Zentrales Nervensystem
PEK	Plattenepithelkarzinom
AK	Aktinische Keratose
KA	Keratoakantom
BZK	Basalzellkarzinom
RCM	Reflectance confocal microscope
OCT	Optical coherence tomography
EIS	Elektrische Impedanzspektroskopie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abbildung 1: StudienpatientIn Nr. 2: Melanom EIS 3	32
Abbildung 2: StudienpatientIn Nr.4: Melanom EIS 3	32
Abbildung 3: StudienpatientIn Nr.28: Melanom EIS 2	32
Abbildung 4: StudienpatientIn Nr.24: Melanom EIS 2	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wichtige dermatoskopische Muster in der Unterscheidung von Nävi und Melanomen. (1).....	23
Tabelle 2: Die verschiedenen EIS Werte. (2)	27
Tabelle 3: Spezifität und Sensitivität der klinischen Bilddiagnose	37
Tabelle 4: Spezifität und Sensitivität der auflichtmikroskopischen Bilddiagnose	37

Zusammenfassung

Pigmentierte und nicht pigmentierte Läsionen der Gesichtshaut können in ihrer Erscheinung sehr vielfältig sein. Um eine definitive Aussage über ihre Dignität zu machen, muss meistens die Biopsie eines Teiles der Läsion erfolgen. Dies hinterlässt in vielen Fällen Narben, welche für den/die PatientIn störend sein können.

Ziel dieser Arbeit war es, die bereits gut etablierten Methoden der Auflichtmikroskopie, des konfokalen Mikroskops, der Optischen Kohärenz Tomographen und der klinischen Untersuchung in der Tumordiagnostik mit der in-vivo elektrischen Impedanzspektroskopie (EIS) in Bezug auf deren diagnostische Wertigkeit zu vergleichen, um neue nicht invasive Diagnostiktechniken weiter zu untersuchen.

Hierzu wurden pigmentierte und nicht pigmentierte Gesichtsläsionen von 42 Patienten und Patientinnen anhand der oben genannten Methoden von ÄrztInnen untersucht und beurteilt. Anschließend wurden diese Ergebnisse mit denen der histologischen Auswertung verglichen. Bei der Diagnose wurde sich auf die Unterscheidung benigne – maligne beschränkt.

Die statistische Auswertung zeigte, dass die in-vivo Impedanzspektroskopie mit Nevisense der Firma Scibase vielversprechende Werte in Bezug auf die Sensitivität (89,7%) aufwies. Im Vergleich zu den anderen oben genannten Untersuchungsverfahren wies Nevisense die höchste Sensitivität auf.

Bei der Spezifität (9,1%) lagen die Zahlen deutlich unter jenen der anderen diagnostischen Verfahren, was auf die geringe Fallzahl an gutartigen Läsionen in dieser Arbeit zurückzuführen sein könnte.

Das EIS Verfahren stellt nach Meinung des Autors ein gutes additives diagnostisches Tool dar, welches die diagnostische Genauigkeit in Kombination mit anderen Methoden, wie zum Beispiel der Auflichtmikroskopie, erhöhen kann.

Abstract

Pigmented and non-pigmented lesions of the facial skin can vary immensely in their appearance. In most cases a biopsy has to be done in order to get valid information about their dignity. This procedure often leaves patients with scars, which they may find irritating.

The objective of this thesis was to compare Dermoscopy, Reflectance Confocal Microscopy, Optical Coherence Tomography, and clinical examination - the by now well-established diagnostic methods in the field of tumor diagnosis - with the in-vivo electrical impedance spectroscopy (EIS) in order to determine the latter's diagnostic value in further research of an in-vivo diagnostic tool.

Physicians used the abovementioned diagnostic methods to analyze pigmented and non-pigmented skin lesions in 42 patients. Their findings were compared to the data of the histological examination. The diagnosis was limited to the differentiation between benign and malignant.

The statistical analysis revealed that the in-vivo impedance spectroscopy with Scibase's Nevisense resulted in excellent sensitivity values (89.7%). In comparison to the other diagnostic methods mentioned above, Nevisense showed the highest sensitivity.

The specificity value (9.1%) was clearly below that of the other methods, which could be due to the low count of benign lesions.

The author come to the conclusion that the EIS technique represents a valuable additional diagnostic tool, which could improve diagnostic accuracy when combined with other methods, such as dermoscopy.

1 Theoretische Grundlagen

1.1 Pigmentierte Läsionen der Haut

1.1.1 Pigmentzellnävi

Ein Nävus (Mal) ist eine begrenzte benigne Fehlbildung der Haut, welche von unterschiedlicher Herkunft sein kann. Er entsteht durch Vermehrung von einzeln liegenden (Lentiginos) oder gehäuften Pigmentzellen, welche entweder Nävuszellnester (Nävuszellnävus) oder Aggregate dermalen dendritischer Melanozyten (Blauer Nävus) bilden. (1)

Allen Pigmentzellnävi ist gemein, dass sie gutartige Läsionen der Haut sind, welche in der Regel keiner Therapie bedürfen, allerdings regelmäßig kontrolliert werden sollten. Ihr vielfältiges Erscheinungsbild kann dem Dermatologen die Beurteilung erschweren. (1)

Zu den Lentiginos (Flecken) zählt die **Lentigo simplex**, welche meist schon im Kindesalter unabhängig von UV-Belastung entsteht und sich in der Regel auch nicht zurückbildet. Sie ist bräunlich und meist nicht größer als 5mm.

Die **Lentigo solaris** entsteht hingegen meist im fortgeschrittenen Alter durch eine erhöhte UV-Belastung. Die Läsionen sind braun und scharf begrenzt. Histologisch steht eine übermäßige Produktion an Melanin im Vordergrund. (1)

Melanozytäre Nävi (MN) zählen zu den häufigsten Läsionen der Haut und weisen eine große morphologische Vielfalt auf. Sie entwickeln sich im Laufe des Lebens (erworben) oder sind seltener bereits bei der Geburt vorhanden (kongenital). Ihnen allen ist gemein, dass sie aus Melanozyten, welche sich zuvor im Rahmen der Ontogenese in der Epidermis oder der Adnexe ansiedelten, entstehen. Es ist noch unklar, welche Ursachen die Proliferation und das Aneinanderheften der Melanozyten in der Epidermis auslösen. Zunächst befinden sie sich an der oberen Junktionszone der Haut (Junktionsnävi) und sinken später teils in die Dermis ab (Compoundnävi). In der Folge verschwinden die Melanozyten ganz aus der Epidermis, es finden sich nur noch Nester in der Dermis und es entsteht ein dermaler Nävus. Es besteht die Annahme, dass dieser Prozess bei den **kongenitalen Nävi** genauso abläuft, jedoch bereits in utero oder kurz nach der Geburt. Die Melanozyten sinken bei kongenitalen Nävi jedoch in tiefere Schichten der Dermis. Sie können großflächige Stellen des Körpers bedecken und erreichen nach der Geburt ihr volles Erscheinungsbild. Die mit dem Körper proportional oder sogar überproportional mitwachsenden Läsionen können eine verstärkte,

teils fellartige Behaarung aufweisen (Tierfellnävus) und sind meist dunkel pigmentiert. Oftmals bilden sie zudem Satellitenherde. (1) Der klinische Durchmesser dieser kongenitalen Nävi ist von großer klinischer Relevanz, da dieser mit dem Risiko einer malignen Entartung zusammenhängt. Große und riesige Läsionen (ab 10cm klinischem Durchmesser) haben ein auf die Lebenszeit berechnetes Entartungsrisiko von 10-15%, sodass hier engmaschige klinische Kontrollen indiziert sind (3, 4, 1) Bei kleinen und mittelgroßen kongenitalen Nävi (bis maximal 10cm klinischer Durchmesser) gibt es keine exakten Daten zum Entartungsrisiko. Es wird angenommen, dass dies ähnlich hoch ist wie bei erworbenen Nävi. In diesen Fällen sind regelmäßige klinische Kontrollen ausreichend. Bei klinischem Verdacht auf eine maligne Entartung (zum Beispiel spontane Knotenbildung) oder bei sehr großen Läsionen sollte diese eine Exzision durchgeführt werden (1).

Das Erscheinungsbild von erworbenen Nävi, welche sich nach dem ersten Lebensjahr bilden und im späten Alter meist zurückbilden, kann sehr vielfältig sein. Man vermutet, dass unter anderem UV-Exposition bei ihrer Entstehung eine Rolle spielt. Trotz ihrer Vielfalt zeigen die meisten MN einen regelmäßigen Entwicklungsgang mit homogener Pigmentierung, einer Größe von nicht über 5mm und einer scharfen und regelmäßigen Begrenzung. (1)

Der Clark-Nävus (syn. atypischer oder dysplastischer Nävus) galt früher als ein häufiger Ausgangspunkt für Melanome. (1) Heute vermutet man, dass Personen mit einer erhöhten Anzahl dieser Läsionen eine Tendenz zur Entwicklung von Melanomen zeigen, diese jedoch nicht zwangsläufig mit dem einzelnen Clark-Nävus assoziiert sein muss (5). Seine Dignität ist klinisch mitunter schwierig zu beurteilen, da er in vielen Fällen einen unregelmäßigen Aufbau und/oder verschiedene Farben aufweist und auch die ABCDE Regel (Siehe Abschnitt 1.3.1) nur eingeschränkt von Nutzen ist. Einzig der Buchstabe "E" (Evolution/Entwicklung) hilft bei der Dignitätsbeurteilung. Zeigt ein Nävus über die Zeit keine Dynamik, kann man von einer gutartigen Läsion ausgehen (1).

Der Spitznävus ist ein oftmals derber, erhabener, nahezu unpigmentierter, rosafarbener Knoten mit initial raschem Wachstum. Die pigmentierte Variante des Spitznävus kann als klinisch dunkelbraune bis schwarze Macula oder Plaque imponieren (Reed Nävus). (1) Beide Entitäten stellen sowohl klinisch-dermatoskopisch als auch histologisch eine Herausforderung dar, da sie ein Melanom imitieren können. (6)

1.1.2 Verruca seborrhoica

Die Verruca seborrhoica oder seborrhoische Keratose ist eine der häufigsten Läsionen der Haut. Sie stellt ebenfalls eine wichtige Differentialdiagnose zum Melanom dar. Diese Läsionen treten sehr oft im Gesicht auf und erscheinen wie "auf die Haut aufgesetzt". Klinisch zeigen sich scharf begrenzte, hell- bis dunkelbraune, manchmal ockerfarbene oder schwarze, scharf begrenzte Plaques. Die Oberfläche dieser Läsionen kann einen glänzenden Charakter haben; ältere Läsionen zeigen häufig eine höckerige oder verruköse Oberfläche. (1) Dermatoskopisch können diese Hautveränderung, bis auf Pseudopodien, beinahe sämtliche Muster und Farben aufweisen. Abhängig vom Melaningehalt erscheinen verrucae seborrhoicae bräunlich-schwarz (viel Melanin) oder gelblich (wenig Melanin). Oft finden sich Anteile von Keratin, welches klinisch-dermatoskopisch schollen- oder kreisförmig erkennbar ist. Aufgrund ihrer morphologischen Vielfalt können Verrucae seborrhoicae in manchen Fällen ein Melanom imitieren. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die Läsionen stark pigmentiert, irritiert oder entzündet sind. Auf der anderen Seite gibt es zudem verruköse Melanome, die einer Verruca seborrhoica sehr ähnlich sehen können. In diesen Fällen muss stets eine histologische Untersuchung erfolgen (7). Eine Reihe von typischen dermatoskopischen Kriterien von verrucae seborrhoicae ist mittlerweile bekannt, sodass die Diagnostik erheblich erleichtert wurde. (1, 8)

1.1.3 Melanom

Das Melanom ist ein maligner melanozytärer Hauttumor mit der höchsten Tendenz unter allen Hautkrebsarten, Metastasen zu bilden. Es ist verantwortlich für mehr als 90% der Todesfälle aller Hautkrebskrankungen (9). Die Inzidenz liegt in Mitteleuropa bei 10-15/100.000. Es wurde oft postuliert, dass Melanome aus Vorläuferläsionen, wie z.B. Clark-Nävi hervorgehen. Aus heutiger Sicht gilt die Annahme, dass etwa 90% der Melanome auf klinisch gesunder Haut entstehen (1). Etwa 2,6-4,9% der Melanome entstehen aus kleinen kongenitalen Nävi und 6-20% aus großen kongenitalen Nävi. (10) Schwab und Zalaudek zeigten anhand einer Studie an Hundeaugen, dass Melanoblasten über die Neuralleiste in die Haut gelangen und erst im Laufe der Zeit durch reverse Mutation zu Melanozyten heranreifen oder zu Tumorzellen mutieren. Die Autoren kamen zu der Annahme, dass Läsionen zwar schon in ihrer unreifen Form vorhanden sind, jedoch noch kein Pigment bilden. (11)

Die Inzidenz in Europa liegt bei 10-15/100 000 und verdoppelt sich alle 10-15 Jahre. 2016 gab es 23200 Neuerkrankungen. Frauen und Männer sind annähernd gleich betroffen. Im Schnitt erkranken Frauen um 8 Jahre früher als Männer. (12)(1)

Die steigende Inzidenz ist unter anderem auf die sich ändernden Freizeitgewohnheiten der Bevölkerung zurückzuführen sein. Immer mehr Menschen verbringen Zeit in der Sonne oder in Solarien, um eine durchgehende Bräune zu erlangen.(1) Die Studie von Madgum et al. zeigte einen erheblichen Einfluss von Sonnenbränden auf das Melanomrisiko, insbesondere wenn diese in der Jugend auftraten (13)

Des Weiteren erwies sich die Bräunung in Solarien (vor allem bei jungen Personen) als äußerst ungünstig. Solariennutzer haben durchschnittlich ein 20-fach erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Melanoms. (14, 1) Kumulative UV-Strahlung ohne Sonnenbrände hingegen scheint keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer Melanomentwicklung zu haben (hiervon ausgenommen ist das Lentigo-maligna-Melanom). (13)

Ein weiterer Risikofaktor sind genetische Faktoren, die bei ca. 10% der Melanome beteiligt. (1)

PatientInnen mit atypischen Nävi und einer erhöhten Anzahl an MN haben ein erhöhtes Risiko für Melanome. Bei solchen Hoch-Risikogruppen sind regelmäßige Untersuchungen durch den/die Hautarzt/Hautärztin, Selbstkontrollen bzw. die Inspektion der Haut durch Familienmitglieder und konsequenter Sonnenschutz äußerst wichtig, um Melanome so früh wie möglich zu erkennen oder deren Entwicklung vorzubeugen. (15)

Ein Melanom wächst anfänglich oberhalb der Basalmembran. Beim späteren vertikalen Wachstum (klinisch: Bildung von knotigen Anteilen) kommt es nach einer gewissen Zeit zum Durchbrechen der Basalmembran und somit zu einem invasiven Wachstum, welches mit einer erheblich schlechten Prognose verbunden ist (1)

In einer deutschen Studie wurde gezeigt, dass die Mortalitätsrate an Melanomen während der 10-jährigen Studie um 45% sank, nachdem 360,000 Bewohner von Dermatologen ganzkörperlich untersucht wurden. Diese Ergebnisse unterstreichen die Relevanz der Früherkennung, die durch neuere Methoden und apparative Diagnostikverfahren vereinfacht wurde (16–18)

Das klinische Bild des malignen Melanoms ist im Gegensatz zu den MN im Regelfall chaotischer. Die Läsionen sind meist größer als 5mm und stechen durch ihre unregelmäßige Begrenzung hervor. Farblich zeigen sie sich meist bunt mit mehreren Farbtönen wie braun,

schwarz, rot, grau, blau und weiß. Auffällig sind zudem oft homogen tief schwarze Areale und nicht pigmentierte Flächen durch fokale Rückbildung (Regression). Auf die genauere Diagnosestellung und Beurteilung des Melanoms wird im Kapitel 1.3.1 und 1.3.3 eingegangen.

Es gibt zahlreiche Varianten des Melanoms, die sich erheblich in ihrem Erscheinungsbild auch in ihrer Prognose unterscheiden können (1) Die drei häufigsten klinischen Typen werden nachfolgend dargestellt.

Die Lentigo-maligna (LM) ist eine Läsion, die ihren Inzidenz Gipfel im 9. Lebensjahrzehnt hat. Es handelt sich hierbei um ein Melanoma in situ der Gesichtshaut. Erst nach vielen Jahren oder Jahrzehnten stellt sich ein vertikales Wachstum ein. Anfangs handelt es sich um einen dunkelbraunen bis schwarzen, meist homogen pigmentierten, scharf begrenzten Fleck. Die histologische Beurteilung dieser Läsionen kann herausfordernd sein, da die Läsionen zum Teil histologische Eigenschaften eines Junctionsnävus besitzen können und deren Abgrenzung zur oftmals sonnegeschädigten Gesichtshaut schwierig sein kann. Im Laufe der Jahre kann sich eine lentigo maligna über große Flächen ausbreiten, eine scheckige Pigmentierung zeigen und schließlich in die Dermis einwachsen (invasives Wachstum), sodass das **Lentigo maligna-Melanom (LMM)** entsteht. Wie hoch das Lebenszeit-Risiko ist, dass sich ein LM zu einem LMM entwickelt ist wenig erforscht. Ältere Studien weisen auf 5% hin, während neuere Studien von bis zu 20% ausgehen. (1, 19–21)

Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) ist die häufigste Form des Melanoms mit der größten morphologischen Vielfalt. Dieser Subtyp kann während des gesamten Erwachsenenalters entstehen und kann an allen Körperstellen aber vor allem am Rumpf und den Unterschenkeln auftreten. Dieser Subtyp präsentiert sich als unregelmäßig, aber scharf begrenzte, fleckig pigmentierte Läsion, die im Verlauf sehr viele Farben zeigen kann. Nicht selten finden sich auch unregelmäßig begrenzte weiße Areale als Zeichen der partiellen Rückbildung (Regression). Spontane Kontenbildung oder Ulzerationen deuten auf ein invasives Wachstum hin. Wie das LM wächst das SSM zunächst horizontal, es kommt im späteren Verlauf jedoch schneller zu einem vertikalen Wachstum mit Knotenbildung. (1)

Das noduläre Melanom ist die aggressivste Form des Melanoms, da es früh invasiv wächst. Diese knotigen Tumoren wachsen sehr rasch, werden sehr groß und weisen oft Erosionen auf. Trotz ihres manchmal kleinen Durchmessers kann es bereits zu einem tiefen invasiven Wachstum gekommen sein. Diese Eigenschaft und ihr unvorhersehbares schnelles Wachstum machen diese Läsionen besonders gefährlich (1)

Das **akral lentiginöse Melanom** ist eine Sonderform des Melanoms welche an den Akren (Handflächen, Fußsohlen) und den Nägeln (Nagelbett + Matrix) auftritt. Durch die dicke Hornschicht erscheint diese Form des Melanoms eher flach. Im Vergleich zum Akralen Nävus bei welchem sich das Pigment hauptsächlich in den Furchen befindet, hat das akrale Melanom ein bizarres braun-schwarzes Muster. An den Nägeln geht die Läsion von der Nagelmatrix aus und erscheint als braun-schwarze streifige Läsion, die durch den gesamten Nagel zieht. Das Durchschimmern dieser Strukturen durch die Cuticula und Nagelfalz gilt als Erkennungskriterium. Die Prognose dieser Läsion ist besonders ungünstig. (8, 1)

Metastasen des Melanoms können den gesamten Körper befallen und breiten sich nicht selten sehr rasch aus. Ein bereits metastasiertes Melanom erweist sich als prognostisch ungünstig. Die hämatogene Metastasierung erfolgt primär in Leber, ZNS, Gastrointestinaltrakt, Respirationstrakt, Muskeln und Knochen und in die Haut. (1)

Die Prognose des Melanoms ist also stark von der Primärtumordicke und der Metastasierung abhängig. Wird der Tumor rechtzeitig erkannt (in situ), hat der/die PatientIn eine annähernd gleiche Lebenserwartung wie die Gesamtbevölkerung. (1) Bei Fernmetastasierung beträgt die 5-Jahre Überlebensrate mit modernen Immuntherapien ca. 52%. Frühere Chemotherapeutika erzielten eine 5-Jahre Überlebensrate von 18,2%. (9)

1.2 Nicht pigmentierte Läsionen der Haut

1.2.1 Plattenepithelkarzinom

Plattenepithelkarzinome (PEK) sind epitheliale Tumoren, deren Hauptrisikofaktor die kumulative UV-Strahlung ist. Weitere wichtige Faktoren für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen sind Immunsuppression, Rauchen, HIV-Infektionen und das HP-Virus. Bei letzterem kommt es vor allem zu PEK an den Schleimhäuten und dem Penis. Die Prädilektionsstellen sind vor allem das Gesicht, das Capillitium, die Unterarme und die Handrücken; bei HPV- oder durch Rauchen induzierten Tumoren treten die Tumoren häufig an den Schleimhäuten auf. Das klinische Erscheinungsbild ist sehr vielfältig und abhängig vom Differenzierungsgrad; die Läsionen sind meist sehr derbe Plaques oder Knoten, die fest mit der darunter liegenden Haut verwachsen sind. Je höher sie differenziert sind, desto mehr Zeichen von Keratin sind klinisch vorhanden. Eine Totalexzision ist die Behandlung der Wahl. 6% der PEK metastasieren eher spät über den lymphogenen Weg. (1, 22)

Es gibt eine Reihe von nicht-invasiven Frühformen, die sich – oftmals nach mehreren Jahren - zu invasiven Plattenepithelkarzinomen entwickeln können (Carcinoma in situ / Morbus Bowen). In der Histologie findet man bei all diesen Formen entartete Keratinozyten in unterschiedlicher Häufigkeit. (1)

Aktinische Keratosen (AK) sind eine Frühform des Plattenepithelkarzinoms mit einem Prävalenzgipfel ab dem 70. Lebensjahr. Ausgelöst wird auch dieses Krankheitsbild meist durch kumulative UV-Strahlung. (23, 1) Klinisch imponieren AK als hautfarbene bis rötliche, manchmal rötlich-braune, raue, schuppige Maculae, Papeln oder Plaques. Ihre Größe kann zwischen einigen Millimetern und mehreren Zentimetern variieren. Typischerweise treten sie multipel auf und können im Verlauf größere Regionen betreffen (Feldkanzerisierung). Zudem können klinisch (aber auch dermatoskopisch und histologisch) drei Grade unterschieden werden. Bei **Grad I** sind die AK leicht palpabel und oft klinisch kaum sichtbar. Auflichtmikroskopisch erkennt man ein erythematöses Pseudonetzwerk und vereinzelt weißliche Schuppen.

Bei **Grad II** sind die Läsionen gut palpabel und klinisch gut als meist flache rötliche, leicht schuppene Plaques zu erkennen. Auflichtmikroskopisch findet sich ein Erythem um deutlich erweiterte, teilweise mit keratotischem Material gefüllte, Haarfollikel (sogenanntes Erbeermuster).

Bei **Grad III** handelt es sich um dicke, hyperkeratotische, weißlich-gelbliche Läsionen. In der Auflichtmikroskopie erkennt man oftmals nur weißlich-gelbliche hyperkeratotische Massen und erweiterte Haarfollikel. (23)

AK persistieren oft jahrelang, allerdings entwickeln sich in etwa 20% in invasive Karzinome (24).

Der **Morbus Bowen** ist ein Carcinoma in situ und hat seinen Häufigkeitsgipfel ab dem 60. Lebensjahr. Er präsentiert sich klinisch oft als rötliche, schuppene flache Plaque, die, ähnlich wie die aktinischen Keratosen, jahrelang persistieren kann. Ob und wann ein Morbus Bowen invasiv wächst, kann derzeit nicht vollständig geklärt werden. Das invasive Wachstum dieser Läsionen kann zu jeder Zeit auftreten. Die Spannungsbreite für dieses Ereignis erstreckt sich über einen großen Zeitbereich (Jahre bis Jahrzehnte) (25, 1).

Die Therapie bei noch nicht invasiv wachsenden PEK (aktinische Keratosen und Morbus Bowen) ist vielversprechend und kann sehr oft nicht invasiv mit topischen Medikamenten oder photodynamischer Therapie erfolgen. (1)

1.2.2 Keratoakanthom

Das Keratoakanthom (KA) ist ein epithelialer Tumor, der aus den Haarfollikeln oder dem Oberflächenepithel entsteht. Der Hauptrisikofaktor für das KA ist chronische UV-Exposition, wobei auch chemische Noxen und Immunsuppression diskutiert werden. Das KA tritt typischerweise an lichtexponierten Arealen auf (Gesicht/Capillitium, Unterarme und Handrücken). Dieser Tumor wächst initial sehr schnell (typischerweise innerhalb weniger Wochen) und imponiert als gut begrenzter, hautfarben-rötlicher derber Knoten. Im weiteren Verlauf entwickelt sich ein wallartig aufgeworfener Rand in dessen Zentrum sich ein gelblich-gräulicher Hornpropf bildet (7, 1).

Aufgrund einer möglichen malignen Entartung des Keratoakanthoms ist die Totalexzision die Therapie der Wahl. (26)

1.2.3 Basalzellkarzinom (BZK)

Das Basalzellkarzinom ist ein maligner Tumor, mit einer geschätzten Inzidenz von 200 pro 100.000 Einwohnern in Deutschland. In Ländern mit sehr hoher UV-Belastung (Australien) ist das Risiko, ein Basalzellkarzinom zu entwickeln, mehr als 5-mal so hoch als in mittleren Breiten. Der Tumor leitet sich aus den epidermalen Zellen, welche im Wulst des Haarfollikels liegen oder den undifferenzierten Zellen der äußeren Wurzelscheide ab, wodurch er ausschließlich an behaarten Regionen auftritt. (27) Das Durchschnittsalter liegt bei 60 Jahren.

In 90% der Fälle tritt das Basalzellkarzinom im Kopf-/Halsbereich auf, der sehr häufig der UV-Strahlung ausgesetzt ist. Basalzellkarzinome können auch an Körperstellen auftreten, welche weitgehend vor der Sonne geschützt sind.

Noduläre Basalzellkarzinome erscheinen anfangs als kleine, halbkugelige glatt-glänzende und rosa- oder perlmuttfarbene Knoten mit großen und/oder kleinen Teleangiektasien. Im weiteren Verlauf kann das Bild sehr mannigfaltig werden. Mehrere BZK-Knötchen formen dann ein kranzartiges Gebilde oder der Tumor präsentiert sich als oberflächlich in der Hautebene wachsend. Später kann es zu Ulzerationen, Fibrosierungen, Pigmentierungen und Atrophien des Tumors kommen. (1, 27)

Superfizielle Basalzellkarzinome befinden sich meist im Hautniveau; manchmal sind sie auch leicht erhaben oder leicht eingesunken. Im Randbereich sind manchmal vereinzelt kleine Knötchen zu finden. Zum Teil sind Rötungen und auflichtmikroskopisch Teleangiektasien zu erkennen. (1, 8)

Der Tumor wächst lokal infiltrierend und destruierend, metastasiert allerdings kaum (0,003-0,1% lymphogen). (28, 1). Durch das Eindringen in lebenswichtige Organe kann es sogar zum Tod kommen.

Die Therapie des Basalzellkarzinoms ist in erster Linie die Totalexzision mit einem an den Tumor klinisch angepassten Sicherheitsabstand oder mikroskopischer Kontrolle des Schnittrandes. Oberflächliche Basalzellkarzinome können mittels Kryotherapie, photodynamischer oder topischer Therapie behandelt werden. (1, 27)

Falls das Basalzellkarzinom aufgrund seiner Größe oder der Infiltration von lebenswichtigen Organen inoperabel wird, ist eine orale Therapie mit Vismodegib, einem Inhibitor des Hedgehog pathways, möglich (28, 27).

1.3 Diagnostische Methoden

Die Diagnosestellung in der Dermatologie basiert hauptsächlich auf der visuellen Beurteilung von Hautläsionen. Bei unklaren Dermatosen wird häufig eine Probeexzision zur histologischen Beurteilung entnommen. Mittlerweile gibt es zahlreiche ergänzende, nicht invasive Methoden, welche die Diagnosestellung erleichtern. (29)

Der frühen Diagnose des Melanoms kommt eine immense Bedeutung zu, sodass die ersten Früherkennungs-Methoden am Beispiel dieses Tumors entwickelt wurden. Mehrere Methoden haben sich etabliert, die bei einer Reihe von Dermatosen zum Einsatz kommen. Ein klarer Vorteil dieser Techniken liegt darin, dass man PatientInnen damit unnötige Exzisionen ersparen kann. (30)

In diesem Abschnitt werden die einzelnen für diese Diplomarbeit relevanten Hilfsmittel zur Diagnostik am Beispiel des Melanoms genauer erklärt.

1.3.1 Klinische Dermatologie

Der Begriff klinische Dermatologie umschreibt die visuelle Beurteilung von Hautläsionen mit dem bloßen Auge.(1)

Die **ABCDE Regel** soll die frühe Diagnose eines Melanoms erleichtern.

A = Asymmetrie

B = Begrenzung

C = Colorit (Farbe)

D = Durchmesser

E = Evolution/Entwicklung

Melanome zeigen sich klinisch meist als asymmetrische, unscharf begrenzte mehrfarbige Tumoren mit einem Durchmesser von über 5mm. Läsionen mit einem Durchmesser unter 5mm gelten als mögliche Melanome, sodass hiermit eine Limitation der ABCDE Regel vorliegt. Die zeitliche Entwicklung bzw. Veränderung (E) einer pigmentierten Läsion ist der wichtigste Faktor in der frühen Diagnostik des Melanoms. Ein Tumor, welcher schnell wächst oder neue Farbkomponenten entwickelt, ist höchst verdächtig. Symptome wie Juckreiz, Blutungen und Krustenbildung deuten ebenfalls auf Malignität hin, wobei es sich hier meist schon um fortgeschrittene Stadien handelt. Je mehr der obigen Kriterien vorliegen, desto wahrscheinlicher handelt es sich um ein malignes Melanom. (1)

Allerdings können auf gutartige, pigmentierte Tumoren einige der oben genannten Punkte ebenfalls zutreffen, was eine Beurteilung ausschließlich nach der ABCDE-Regel nicht praktikabel macht. Als Beispiele sind die verruca seborrhoeica, der atypische Nävus oder die lentigo solaris zu nennen. Diese gutartigen Tumoren können, ebenso wie das maligne Melanom, mehrere Farben aufweisen oder einen unregelmäßigen Aufbau zeigen (31). Die größte diagnostische Herausforderung ist die frühe Diagnose nodulärer Melanome. Rasch wachsende noduläre Melanome werden nicht selten übersehen, da diese anfangs als kleine, scharf begrenzte Knoten erscheinen und so mit der ABCDE-Regel übersehen werden können. (32, 1). Alridge's Studie weist darauf hin, dass die ABCDE-Regel inzwischen immer weniger von ÄrztInnen angewandt wird. Sie dient eher der breiten Öffentlichkeit zur Selbstkontrolle. Da viele gutartige Läsionen eine bösartige Hautveränderung nachahmen können und auch umgekehrt, ist die ABCDE Regel anfällig für sowohl Über- als auch Unterinterpretation. (31)

Das Zeichen des „hässlichen Entleins“ (ugly duckling) ist ein weiteres klinisches Kriterium für die Beurteilung von Nävi/Melanomen. Hier macht man sich zu Nutzen, dass die Nävi einer Person meist recht ähnlich aussehen. Somit ist das „hässliche Entlein“ eine Läsion, welche unter all den anderen heraussticht (sei es durch die Größe, die Begrenzung oder auch die Farbe) und somit recht einfach zur erkennen ist. Solche Läsionen sollten engmaschig kontrolliert und bei Bedarf exzidiert werden. (33) Diese Regel trifft meist bei gesunden PatientInnen mit negativer Familienanamnese für Melanome zu. (34)

Das „little red riding hood sign“ (Rotkäppchen Zeichen) charakterisiert bösartige Läsionen, die sich unter mehreren anderen, ebenfalls verdächtig aussehenden Läsionen, "verstecken". Dies ist vor allem bei HochrisikopatientInnen mit vielen atypischen Nävi der Fall. (34) Die Auflichtmikroskopie sowie die Ganzkörperfotografie sind in diesem Fall unerlässlich. (32)

Das „only son of a widowed mother“ Zeichen („Der einzige Sohn einer Witwe“) ist bei PatientInnen ab der 4. Lebensdekade anzuwenden. In höherem Alter bilden sich viele Nävi physiologisch zurück (Involution), sodass man das Zeichen des „hässlichen Entleins“ zur Beurteilung nicht mehr anwenden kann. Wenn Nävi im Laufe der Zeit verschwinden, fehlt auch die Referenz in Bezug auf die Erkennung des „ugly ducklings", sodass eine sonst verdächtige Läsion unter Umständen nicht mehr auffällt. Es macht den Eindruck, als ob das "hässliche Entlein all seine Geschwister verloren hätte" und nun gar nicht mehr so "hässlich" aussieht. Diese meist braunen Läsionen finden sich häufig bei älteren PatientInnen solitär stehend an Extremitäten und weisen auch oft ein regelmäßiges Muster auf. Bei älteren PatientInnen mit solchen Läsionen ist daher Vorsicht geboten.(35)

1.3.2 Ganzkörperfotografie

Es gibt inzwischen einige Geräte in der Fotodokumentation, welche den Dermatologen unterstützen, melanozytäre Läsionen zu beurteilen und deren zeitlichen Verlauf zu kontrollieren. Dies ist sowohl mit klinischen als auch auflichtmikroskopischen Fotos möglich. Zunächst werden von einem/er PatientIn standardisierte klinische Fotos vom gesamten Körper gemacht. Anschließend werden verdächtige Läsionen auf dem Gerät markiert und mittels Videodermatoskop festgehalten. Durch die klinischen Übersichtsaufnahmen kann man neu entstandene oder veränderte Läsionen leichter erkennen. Mit Hilfe der Videodermatoskopie lässt sich die Entwicklung einer Läsion dokumentieren und eventuelle Veränderungen in Struktur, Farbe und Dimension feststellen. Die Kombination dieser Methoden führt einerseits zu einer besseren Frühdiagnostik verschiedener Hauttumoren und andererseits werden unnötige Exzisionen reduziert (30).

Als Beispiel sei das ATBM II (Automatisches total Body Mapping) Gerät der Firma Fotofinder Systems GmbH genannt, welches Total Body Mapping mit der Videodermatoskopie vereint. (36)

1.3.3 Auflichtmikroskopie (Dermatoskopie)

Bis in die siebziger Jahre wurden Melanome klinisch häufig erst durch Ulzerationen oder Blutungen erkannt. Heutzutage weiß man, dass diese Symptome bereits fortgeschrittene Stadien anzeigen, sodass die rein klinische Diagnostik zur Früherkennung unzureichend war. (32)

Mittlerweile gehört das Auflichtmikroskop zur Standardausrüstung eines jeden Dermatologen. Das Dermatoskop ist im einfachsten Fall eine Art Lupe mit einer einstellbaren Vergrößerungslinse und einer planen Kontaktscheibe. Zwischen diesen beiden Komponenten befindet sich eine Beleuchtung. Um Reflexionen und Streuungen zu verhindern, wird die Haut mit einem Kontaktspray oder auch Gel (dies vor allem an Schleimhäuten und Nägeln) benetzt und das Dermatoskop anschließend direkt auf die Haut gesetzt. Hautveränderungen können so mit einer etwa 20fachen Vergrößerung betrachtet werden. Bei Geräten mit einem Polarisationsfilter ist weder direkter Hautkontakt noch ein Kontaktmedium notwendig, da die anfangs erwähnten physikalischen Phänomene durch den Filter eliminiert werden. (1, 8) Das wichtigste Einsatzgebiet der Dermatoskopie ist die Früherkennung von Melanomen. Das Melanom wurde in den Anfängen der Dermatoskopie als "Paradetumor" herangezogen. Es wurde eine Reihe von Melanom-spezifischen Kriterien beschrieben, die eine Unterscheidung zu Nävi erleichtern sollen (s. Tabelle xxxx). Bei nicht pigmentierten Läsionen sind diese Muster nur eingeschränkt oder nicht anwendbar, sodass hier vor allem die Muster und Verteilung von Gefäßen eine sehr wichtige Rolle spielen. (1)

Durch das Verwenden von Auflichtmikroskopen konnte die Unterscheidung von gutartigen und bösartigen Läsionen um 30% verbessert werden. Dies führte zur Verringerung von falsch positiven und negativen klinischen Diagnosen. (32)

Die frühe Diagnostik sowie die Unterscheidung verschiedener bös- und gutartiger Tumoren wurde die Dermatoskopie sicherlich deutlich verbessert. Laut einer Studie beträgt die dermatoskopische Sensitivität 93,3% und die Spezifität 91,8%. (37)

Tabelle 1: Wichtige dermatoskopische Muster in der Unterscheidung von Nävi und Melanomen. (1)

	Nävus	Melanom
Muster	ein Muster; wenn mehr als ein Muster, dann in der Regel symmetrisch angeordnet	mehrere Muster in chaotischer Anordnung
Farbe	eine Farbe; wenn mehr als eine Farbe, dann in der Regel symmetrische Farbverteilung	asymmetrische Farbverteilung
Pseudopodien* oder radiale Linien am Rand	fehlen in der Regel; wenn vorhanden, dann symmetrisch über den gesamten Umfang verteilt	vorhanden
Schwarze Punkte	fehlen in der Regel; wenn vorhanden dann im Zentrum	vorhanden (am Rand der Läsion)
Gefäße	wenn sichtbar, dann monomorph (ein Gefäßtyp überwiegt)	wenn sichtbar dann polymorph (viele unterschiedliche Gefäßtypen)
Weißer Linien	fehlen in der Regel	vorhanden (besser mit Polarisation sichtbar)
Exzentrische strukturlose Areale	fehlen in der Regel	vorhanden
Graue oder blaue Strukturen	fehlen in der Regel	vorhanden

Quelle: Fritsch, P./Schwarz, T. (2018): Dermatologie Venerologie, 3. Aufl., WiesbadenSpringer, S. 779.

*Pseudopodien: Hierbei handelt es sich um linienförmige Pigmentveränderungen, welche als dünne Linien beginnen, sich im Verlauf verbreitern und am Ende kreisförmige Strukturen aufweisen. (8)

1.3.4 Reflectance Confocal Microscope (RCM)

Die grundlegende Technologie liegt darin, dass eine Lichtquelle die Haut durchleuchtet und auf verschiedene Strukturen der Haut, welche unterschiedliche reflexive Eigenschaften besitzen, trifft. Diese Strukturen reflektieren das Licht durch ein winziges Loch wieder zurück in das Gerät. Diese Öffnung ist so klein, dass nur Strahlen, welche der fokussierten (focal) Region des untersuchten Gewebes entspringen, eintreten können. Im Anschluss werden alle Strahlen mit Hilfe einer Software der Firma MAVIG zu einem zwei-dimensionalen und horizontalen Schnittbild mit einer Auflösung von 0,5-1 μ m (Größe von Zellen) verarbeitet. Strukturen, welche gut reflektieren, werden hell dargestellt und weniger gut reflektierende Strukturen sind dunkler. Zum Beispiel sind Melanozyten und Melanin hoch reflexiv und erscheinen deshalb weiß. Je tiefer die untersuchten Strukturen liegen, desto schwächer wird die Intensität des Bildes, weil der Laser von der Haut absorbiert wird. Die maximale Eindringtiefe beträgt 200-3003 μ m. Um tiefer gehen zu können, müsste man die Leistung des Lasers so stark erhöhen, dass Schäden an der Haut resultieren. (29)

In dieser Arbeit wurde das Vivascope 3000 verwendet; der Vorteil liegt in seiner zeitsparenden Anwendungsweise, welche durch den handgehaltenen und kleinen Sonden-Kopf ermöglicht wird. Es ist aufgrund seiner kompakten Bauweise besonders geeignet für Hautareale, welche schwer zugänglich sind (Gesicht). (29) Da müssen wir unbedingt ein Bild hinzufügen!

Die Untersuchung mit dem RCM erfolgt für die PatientInnen schmerzfrei und ist recht einfach. Bei dem Vivascope 3000 wird zuerst ein Träger mit einem Polymerfenster an der Objektivlinse des Gerätes befestigt. Zuvor wird das Fenster mit einem Tropfen aus wasserbasiertem Gel versehen, um das Phänomen der sphärischen Aberration auszuschalten. Somit kann der Laserstahl effizienter in die Haut eindringen, ohne von der Luft behindert zu werden. Bevor man das RCM nun mit dem Polymerfenster auf die Haut aufsetzt, muss dieses mit einem kleinen Tropfen Immersions-Öl benetzt werden, um das Fenster optisch mit der Haut zu verbinden.

Vor einer Aufnahme sollte man folgende Schritte befolgen:

- 1.) Den Nullpunkt auf das Stratum corneum setzen. Der Nullpunkt muss immer manuell eingestellt werden. Von hier aus kann das Gerät die Haut in unterschiedlichen Tiefen darstellen.
- 2.) Anschließend kann vom Nullpunkt ausgehend die Scantiefe eingestellt werden.
- 3.) Ein Stack, welcher ein Stapel aus mehreren 2D Bildern in verschiedenen Tiefenebenen ist, kann nun aufgenommen werden. Dies bedeutet, dass das Gerät automatisch in einem Hautbereich von 8x8mm mehrere horizontale Bilder von der Haut aufnimmt. Zu beachten ist, dass die maximale Tiefe der Bilder nicht über 150-200µm gehen sollte, da hier die Bildqualität für die Beurteilung nicht ausreichend ist. (29)

Die Einsatzgebiete des RCM umfassen vor allem die Beurteilung von unklaren Läsionen des Gesichts und anderen sensiblen Körperstellen (zum Beispiel das Genitale) sowie die Evaluierung von möglichen atypischen Arealen in sehr großen Läsionen (30). Außerdem kann mit dieser Technik, wie auch mit dem Dermatoskop, der Therapieerfolg nach Anwendung von topischen Therapeutika beurteilt werden. Finden sich im RCM oder auch dermatoskopisch keine Hinweise mehr für das Vorliegen des Tumors, entspricht dies auch einer histologischen Abheilung (30, 38, 39).

1.3.5 Optical Coherence Tomograph (OCT)

Die optische Kohärenz Tomographie ist eine nicht invasive Untersuchungsmethode, mit der man 2D Schnittbilder der Haut in situ in Echtzeit erhält. Diese Technologie macht sich das optische Phänomen der Streuung und Reflexion zu Nutze, wobei mit einem kohärenten Lichtstrahl oder Laser in das Gewebe geleuchtet wird. Da es durch die hohe Geschwindigkeit des Lichts nicht möglich ist, ein Bild zu errechnen, kommt eine andere Technik zur Anwendung, nämlich ein zweiter kohärenter Lichtstrahl (Referenzstrahl), dessen Weg bekannt ist. Das Licht wird anschließend an den verschiedenen Bestandteilen des Gewebes zerstreut und zurückreflektiert. Es tritt schließlich zusammen mit dem Referenzstrahl zurück in das Gerät. Ein Detektor erfasst dieses Licht und die gewonnene Information wird anschließend zu mehreren horizontalen und vertikalen 2D Schnittbildern berechnet.

OCT Geräte können eine Auflösung von 15µm bis zu 1 µm erreichen und die Eindringtiefe, welche durch die Absorption der Haut limitiert wird, beträgt bis zu 3mm. Dies entspricht etwa histologischen Schnitten.

In einer rezenten Studie wurde beschrieben, dass der OCT zurzeit die histologische Diagnose aufgrund der zu geringen Auflösung noch nicht ersetzen kann. Parameter wie Kontrast, Bildqualität und die Möglichkeit, verschiedene Morphologien voneinander zu unterscheiden, spielen dabei eine wesentliche Rolle. Die Heterogenität der verschiedenen Hauttumoren wirkt sich auf diese Faktoren aus. Der Einsatzbereich des OCT ist weitgehend abhängig von der jeweiligen Läsion. Stark reflektierende, verhornte oder verkrustete Läsionen, welche für Licht eher undurchdringlich sind oder eine unebene Oberfläche haben stellen ein Problem dar. Hier kann das Licht nicht tief genug eindringen oder wird zu stark zerstreut. (40)

1.3.6 Impedanzspektroskopie

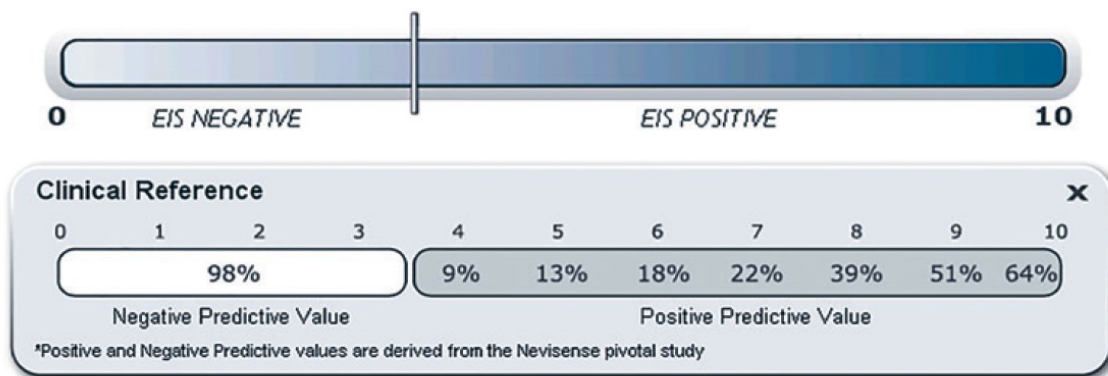
Die Funktionsweise des Impedanzspektroskop Nevisense der Firma Scibase, beruht auf dem Prinzip der Elektrischen Impedanzspektroskopie (EIS). Impedanz beschreibt den Widerstand des Wechselstroms in der Elektrik. Im Unterschied zum Widerstand beim Gleichstrom wird hier die Impedanz zwischen zwei Polen gemessen. Meist herrscht eine Phasenverschiebung.

Mit Nevisense wird die Impedanz der Haut mittels eines Tastkopfes mit 5 Elektroden, von welchen jede 25 Spikes (Spitzen) besitzt, gemessen. Diese feinen Spitzen durchdringen das Stratum Corneum der Haut und ermöglichen somit Messungen in der Epidermis als auch Dermis. Insgesamt erfolgt die Messung über 10 Permutationen zwischen diesen Elektroden. Die einzelnen zellulären Bestandteile der Haut können bei der Impedanz-Messung erfasst und voneinander unterschieden werden. Um sowohl extra-zelluläre als auch intra-zelluläre Komponenten zu erfassen, erfolgen die Messungen mit 35 verschiedenen Frequenzen (1KHz – 2,5MHz) und vier Tiefeneinstellungen. Oberflächliche Strukturen werden zwischen benachbarten Elektroden gemessen, während tiefer liegende zelluläre Bestandteile zwischen den weiter entfernten Elektroden gemessen werden. Somit wird die Hautveränderung sowohl in der Tiefe als auch in der horizontalen Ausbreitung gemessen. Hierzu wird zwischen den Elektroden eine nicht wahrnehmbare Wechselspannung angelegt. Anschließend werden die Phasenverschiebung und der Energieverlust, der entsteht, wenn das Signal durch die Läsion geschickt wird, gemessen. Melanome zum Beispiel weisen andere Impedanzwerte auf als gesunde Haut.

Diese Messergebnisse werden anschließend von einem Algorithmus zu einem Wert, welcher von 0-10 reicht, berechnet. Werte von 0-3 deuten auf eine gutartige Läsion hin, während Werte von 4-10 auf ein steigendes Malignitäts-Risiko hinweisen. (2, 41)

Als erstes wird eine Referenzmessung an der gesunden Haut vorgenommen und danach die verdächtige Läsion gemessen. Vor einer Messung muss die Haut 30 Sekunden lang mit Kochsalzlösung angefeuchtet werden und anschließend wird überschüssige Flüssigkeit abgewischt. Nun wird der Messkopf mit leichtem Druck aufgesetzt bis das Gerät die Messung beginnt, welche 8 Sekunden dauert. Die Läsion kann mehrmals gemessen werden, um sie in ihrer gesamten Ausdehnung zu erfassen. (41, 2)

Tabelle 2: Die verschiedenen EIS Werte. (2)



Das Gerät weist bei Melanomen eine Sensitivität von 97%, eine Spezifität von 38% und einen negativen Vorhersagewert von 99% auf (41, 2)

1.3.7 Histologie

Die histologische Untersuchung von exzidiertem Gewebe ist nach wie vor der Goldstandart in der Diagnostik. (32)

Eine Hauptbiopsie wird chirurgisch entnommen, anschließend mit einem speziellen Verfahren fixiert und in feine Schichten geschnitten, die unter dem Mikroskop betrachtet werden. Um eine aussagekräftige histologische Diagnose zu erhalten, sollte das betroffene Hautareal genau untersucht und die Exzisionsstelle präzise gewählt werden, um nicht versehentlich ein gesundes Hautareal zu biopsieren. Ansonsten kann es zu falschen histologischen Diagnosen kommen.(1)

2 Methoden

Es handelt sich hier um eine prospektive, nicht randomisierte, monozentrische Studie, die an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie unter der Leitung von ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Rainer Hofmann-Wellenhof durchgeführt wurde.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für diese Studie wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien gewählt:

Einschlusskriterien:

- Mindestalter: 18 Jahre
- Mindestens eine pigmentierte oder nicht pigmentierte Läsion am Kopf, Gesicht und Hals.

Ausschlusskriterien:

- Unter 18 Jahren
- Schwanger
- Läsion nicht messbar

Die Läsionen mussten entweder anschließend histologisch verifiziert werden oder von einem/einer Facharzt/Fachärztin als eindeutig benigne diagnostiziert werden.

Es wurden alle PatientInnen, bei welchen die Durchführung der Impedanzspektroskopie mit Nevisense möglich war und welche der Untersuchung zustimmten, in die Studie eingeschlossen.

Eine Altersbegrenzung nach oben wurde nicht vorgenommen.

2.2 Durchführung

Die Patienten und Patientinnen wurden über eine mögliche Studienteilnahme, den Ablauf (inklusive Fotodokumentation) und die Voraussetzungen aufgeklärt. Die eingeschlossenen PatientInnen wurden überwiegend von den Bettenstationen der Dermatologie Graz rekrutiert.

Nach Einwilligung (schriftlich und mündlich) erfolgte die Fotodokumentation der Läsionen (sowohl klinisch als auch auflichtmikroskopisch) mit einer Spiegelreflexkamera (Nikon D800e)

Anschließend wurden die gesunde Haut und die Läsionen der PatientInnen mit dem Impedanzspektroskop Nevisense von der Firma Scibase aus Schweden mit Einwegelektroden untersucht. Zuerst erfolgte eine Referenzmessung der gesunden Haut. Im Anschluss wurde die Elektrode schnellstmöglich auf die Hautläsion aufgesetzt und das Gerät führte die Messung durch. Erst bei Vollendung der Messung wurde die Elektrode wieder abgenommen. An größeren Läsionen führte der Untersucher (BF) mehrere Messungen durch, um das gesamte Hautareal abzudecken. Die von Nevisense generierten EIS Werte wurden notiert und in einer Excel Tabelle gespeichert.

Im Anschluss führte der Untersucher (BF) die Tomographie mit dem OCT der Firma AGFA durch. Hier applizierte man vor der Untersuchung der Läsion eine per Pipette vorbestimmte Menge an Gel auf den OCT Sonden-Kopf. Anschließend erfolgte das Aufsetzen des Kopfes auf die Läsion. Bei möglichst optimalen Bildbedingungen wurde ein 3D Schnittbild der Haut generiert und gespeichert.

Die darauffolgende Bildgebung mit dem RCM Vivascope 3000 erfolgte wie in Kapitel 1.3.4 bereits beschrieben. Es wurden mehre Schnittbilder in verschiedenen Hauttiefen und an unterschiedlichen Hautstellen der Läsion aufgenommen und gespeichert.

Die gesamte Untersuchungsdauer betrug, abhängig von der Mobilität der PatientInnen, zwischen 1 und 2 Stunden.

Die gespeicherten Daten (Fotos, RCM und OCT Bilddateien) wurden unabhängig von vier ÄrztInnen diagnostisch ausgewertet und die Diagnosen erfolgten verblindet. Die ÄrztInnen erhielten keine Informationen zu den einzelnen PatientInnen und wussten auch nicht von welchem/welcher PatientIn die einzelnen Bilddateien stammen.

2.3 Ziele

Ziel dieser Arbeit war es, die bereits gut etablierten Methoden der Auflichtmikroskopie, des RCMs, OCTs und der klinischen Untersuchung in der Tumordiagnostik mit der in-vivo Impedanzspektroskopie in Bezug auf deren diagnostische Wertigkeit zu vergleichen.

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 26. Es erfolgte eine deskriptive statistische Auswertung.

2.5 Ethikkommission

Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz hat die Studie geprüft und positiv beurteilt. (EK 29-137 ex 16/17)

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 42 PatientInnen mit 51 verifizierten pigmentierten und nicht pigmentierten Läsionen, welche sich im Gesicht oder Kopf befanden, in Studie aufgenommen.

Die Läsionen waren histologisch folgende Diagnosen:

23 Basalzellkarzinome (45,1%), 11 Melanome (21,6%), 5 Plattenepithelkarzinome (9,8%), 6 Nävi (11,8%), 3 Aktinischen Keratosen (5,9%), 2 Follikulitiden (3,9%) und eine Verruca seborrhoeica (2%). Daraus ergeben sich 39 maligne Läsionen und 12 benigne Läsionen.

Um einen direkten Vergleich mit den Diagnosen der Histologie und anderen Untersuchungsmethoden mit den Diagnosen der ÄrztInnen zu ermöglichen wurden EIS Werten von 1-3 als benigne (diese Werte beinhalteten alle in dieser Arbeit als gutartig beschriebenen Läsionen) und EIS Scores von 4-10 (diese Werte beinhalteten alle in dieser Arbeit als maligne beschriebenen Läsionen) als maligne gewertet.

3.1 Demographische Daten

Die 42 in die Studie eingeschlossenen PatientInnen waren alle kaukasische Ethnizität.

Unter den Patienten befanden sich 14 Frauen (33,3%) und 28 Männer (66,7%).

Das Alter der PatientInnen lag zwischen 21 und 93 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 69 Jahren und der Median bei 74 Jahren.

3.2 EIS Scores vs. Histologie

Es wurden 50 EIS Scores mit dem Gerät Nevisense von Scibase gemessen. Bei einer Läsion konnte keine Auswertbare Messung durchgeführt werden.

Die Messwerte von 45 Läsionen (88,2%) ergaben eine maligne Diagnose. 5 Läsionen (9,8%) wurden als benigne gewertet.

Davon erwiesen sich 35 Läsionen im Vergleich mit Histologie als "echt maligne" (89,7%) und eine Läsion als "echt benigne (9,1%).

Unter den falsch negativen Diagnosen befanden sich 3 Melanome mit einem EIS Score von 2 und ein Melanom mit einem EIS Score von 3.

Die Sensitivität dieser diagnostischen Methode beträgt 89,7% und die Spezifität 9,1%.

	
<p>Abbildung 1: StudienpatientIn Nr. 2: Melanom EIS 3</p>	<p>Abbildung 2: StudienpatientIn Nr.4: Me- lanom EIS 3</p>
	
<p>Abbildung 3: StudienpatientIn Nr.28: Melanom EIS 2</p>	<p>Abbildung 4: StudienpatientIn Nr.24: Melanom EIS 2</p>

3.3 Klinische Bilddiagnosen vs. Histologie

3.3.1 Diagnose durch 1. Assistenzärztin

Im direkten Vergleich mit der Histologie wurden 33 maligne Läsionen als maligne erkannt (84,6%) und 6 der benignen Läsionen als benigne erkannt (54,5%). Dies ergibt eine Sensitivität von 84,6% und eine Spezifität von 54,5%.

Ein Foto (2,0%) ging aufgrund von Datenverlust verloren.

5 klinische Bilder (9,8%) waren wegen unzureichender Qualität für die auswertende Ärztin nicht beurteilbar. Fließen diese Daten nicht in die Statistik ein, so beträgt die Sensitivität 94,3% und die Spezifität 60,0%.

3.3.2 Diagnose durch 2. Assistenzärztin

33 maligne Läsionen wurden als maligne diagnostiziert (84,6%) und 6 der benignen Läsionen als benigne diagnostiziert (54,5%). Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 84,6% und eine Spezifität von 54,5%.

Ein Foto (2,0%) ging aufgrund von Datenverlust verloren.

6 klinische Bilder (14,0%) wurde wegen mangelnder Qualität durch die diagnosestellende Ärztin als nicht auswertbar klassifiziert. Unter diesen Läsionen waren 2 davon gutartig und 3 bösartig. Werden diese Daten nicht in Betracht gezogen so ergibt sich eine Spezifität von 91,7% und eine Sensitivität von 66,7%.

3.4 Auflichtmikroskopische Bilddiagnose vs. Histologie

3.4.1 Diagnose durch 1. Assistenzärztin

22 maligne Läsionen wurden als maligne diagnostiziert (68,8%) und 6 benigne Läsionen als benigne (54,5%). Die Sensitivität beträgt somit 68,8% und die Spezifität 54,5%.

Bei 8 (15,7%) Läsionen war eine Fotodokumentation aufgrund der Lokalisation der Läsion nicht möglich.

8 (15,7%) der Bilder konnten aufgrund von unzureichender Qualität oder einer zu geringen Abdeckung der Läsionsgröße nicht beurteilt werden. Darunter war eine gutartige Läsion und 7 bösartige Läsionen.

Ohne diese Daten käme die Sensitivität auf 88,0% und die Spezifität auf 60,0%.

3.4.2 Diagnose durch 2. Assistenzärztin

21 der malignen Läsionen (65,6%) wurden als maligne klassifiziert und 6 der benignen Hautveränderungen als benigne (54,5%). Somit ergibt sich eine Sensitivität von 65,6% und eine Spezifität von 54,5%.

Bei 8 (15,7%) Läsionen war eine Fotodokumentation aufgrund der Lokalisation der Läsion nicht möglich.

6 der Bilddateien (11,8%) wurden wegen unzureichender Qualität oder einer zu geringen Abdeckung der Läsionsgröße nicht beurteilt. Darunter befand sich eine gutartige Läsion und 5 bösartige Läsion.

Vernachlässigt man diese Daten, entsteht eine Sensitivität von 77,8% und eine Spezifität von 60,0%.

3.5 RCM vs. Histologie

32 der malignen Läsionen wurden als maligne diagnostiziert (88,9%) und 2 benigne Läsionen als benigne (25,0%). Eine Läsion (2,3%) war aufgrund einer unscharfen Aufnahme nicht beurteilbar. Die Sensitivität beträgt somit 88,9% und die Spezifität 25,0%.

Bei Ausschluss dieses RCM Bildes aus der Statistik beobachtet man eine Spezifität von 91,4% und eine Sensitivität von 25,0%.

Bei einer bösartigen Läsion (2,3%) war die Auswertung der Bilddaten aufgrund von schlechter Bildqualität nicht möglich

Bei 7 Läsionen (13,7%) war die RCM-Bildgebung nicht möglich. Unter diesen Läsionen befanden sich 3 gutartige und 4 bösartige Läsionen.

3.6 OCT vs. Histologie

24 der als maligne diagnostizierten Läsionen wurden als maligne verifiziert (68,6%) und 5 der benignen Läsionen als benigne (45,5%). Das OCT erreicht somit eine Sensitivität von 68,6% und eine Spezifität von 45,5%.

Aufgrund der Größe des Sonden-Kopfes war bei 5 Läsionen (9,8%) keine Bildgebung möglich. Unter den 5 Läsionen befand sich eine gutartige Läsion und 4 bösartige Läsionen.

4 Diskussion

Die Histologie ist nach wie vor der diagnostische Goldstandard in der Dermatologie und in manchen Fällen unumgänglich. (32) Diese invasive Methode zur Diagnosestellung erfordert jedoch einen operativen Eingriff mit den damit verbundenen Risiken.

Durch neue nicht invasive Diagnosetechniken in der Dermatologie können einem/einer PatientIn häufig unnötige operative Eingriffe erspart werden. Dies ist z.B. vor allem für Patientengruppen mit vielen atypischen Nävi von großem Vorteil, da es nicht möglich ist, jede verdächtige Läsion zu exzidieren. In solchen Fällen stellt die regelmäßige Kontrolle durch Ganzkörperfotografie (klinisch und dermatoskopisch) für viele PatientInnen eine gute Alternative zur histologischen Gewebeuntersuchung dar. Besonders im Gesicht sind operative Eingriffe meist kritisch. Hier kann jeder verhinderte unnötige Eingriff dem/der PatientIn Komplikationen ersparen.

Die Dermatoskopie stellt ein gut etabliertes einfaches und schnelles, nicht invasives Diagnoseverfahren dar, welches die Dermatologie revolutioniert hat. Die klinische Untersuchung gemeinsam mit der Beurteilung hat die diagnostische Treffsicherheit bei melanozytären und nicht-melanozytären Tumoren deutlich erhöht. Die Sensitivität der klinischen Untersuchung liegt in einer Metaanalyse bei 69%. Durch das hinzufügen der der Auflichtmikroskopie erhöhte sich dieser Wert auf 87%. Die Spezifität erhöhte sich dadurch von 88% auf 91%. (42) Techniken wie das RCM oder der OCT werden vermehrt ebenfalls vermehrt zur Diagnostik verwendet und stetig weiterentwickelt, jedoch in Vergleich zur Dermatoskopie aufgrund des Zeitaufwandes und der Verfügbarkeit seltener eingesetzt. Während sich das für diese Studie verwendete OCT Gerät Skintell der Firma AGFA durch technische Limitationen wie zu geringe Bildauflösung und Eindringtiefe, sowie einem sehr großen Sondenkopf im Bereich der Dermatologie nicht durchsetzen konnte, stellt das für die Studie verwendete RCM der Firma MAVIG eine Möglichkeit zur Diagnose dar, welche stetig verbessert wird. (43)

Die EIS Methode soll dem/der UntersucherIn bei der Diagnosefindung helfen. Der Vorteil dieses Verfahren liegt darin, dass es weniger an die Erfahrung des/der UntersucherIn gekoppelt ist als die oben genannten bildgebenden Verfahren. Hier stellt ein von der Firma Scibase entwickelter Algorithmus welcher konstant weiterentwickelt wird die einen Numerischen Wert zu Einschätzung der Dignität. (44) So kann dieses Verfahren auch in Kombination mit anderen Methoden verwendet werden, um eine Diagnose zu sichern. Die Limitation der EIS

Technik liegt darin, dass vom Gerät keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann, sondern nur anhand einer numerischen Skala zwischen gut- und bösartigen Läsionen unterschieden wird.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es, die Wertigkeit der Impedanzspektroskopie verglichen mit anderen diagnostischen Verfahren in Bezug auf Gesichtsläsionen (benigne und maligne) zu ermitteln.

Hierzu wurde die Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Untersuchungstechniken errechnet, wobei der histologische Befund als Referenz diente. In drei Fällen wurde aufgrund eindeutiger Befunde mittels oben genannter Untersuchungsverfahren und keiner Dynamik in den Verlaufskontrollen auf eine histologische Befundung verzichtet.

4.1.1 EIS Werte

Verglichen mit der histologischen Diagnostik erreichte das EIS Verfahren eine Sensitivität von 89,7% und eine Spezifität von 9,1%.

Mit allen anderen Untersuchungsmethoden verglichen, erreichte die EIS Technik die höchste Sensitivität jedoch auch die geringste Spezifität. Die höchste Spezifität (66,7%) wurde von der 2. Assistenzärztin bei der Auswertung der klinischen Fotos erreicht. Es ist allerdings zu beachten, dass alle EIS Werte über 3 als maligne gewertet wurden. Laut Herstellerinformation können Läsionen mit Werten zwischen 4 und 6 unter engmaschiger Kontrolle beobachtet werden und gelten somit zumindest als suspekt, aber nicht zwingend als maligne (2). Die Zahlen der Spezifität können daher nur eingeschränkt bewertet werden.

In der Nevisense der Studie, mit 2416 Läsionen welche am gesamten Körper auftraten, von Melvehy et al. wurde eine Sensitivität von 96,6% und eine Spezifität von 34,4% für die Erkennung von Melanomen beobachtet. Bei nicht pigmentierten Tumoren betrug die Sensitivität 100%. Hier ist zu beachten, dass es sich nicht, wie in dieser Arbeit, ausschließlich um Gesichtsläsionen handelt (45)

4.1.2 Klinische Bilddiagnosen vs. auflichtmikroskopische Bilddiagnose

Die klinischen Bilder von verschiedenen Läsionen wurden den diagnosestellenden ÄrztInnen unabhängig voneinander und ohne das jeweilige auflichtmikroskopische Bild gezeigt. Im klinischen Alltag wird stets der klinische Blick mit dem Dermatoskop kombiniert, um einen Gesamteindruck der Läsion zu erhalten. Zur Abgrenzung der einzelnen Methoden wurden in dieser Arbeit die beiden Methoden separat ausgewertet.

Einschränkend ist festzuhalten, dass die ÄrztInnen nicht die Möglichkeit hatten, die Läsionen an PatientInnen zu betrachten, sondern die Bilder Läsionen an einem Computer beurteilt wurden. Somit war es ihnen nicht möglich, sich bei ungünstigen Bildwinkeln oder unzureichend abgedeckten Läsionsarealen einen besseren Blick über die gesamte Läsion zu verschaffen. Auch weitere Patientendaten wie die histologischen Ergebnisse und Anamnesen der PatientInnen waren für die UntersucherInnen nicht zugänglich.

Tabelle3: *Spezifität und Sensitivität der klinischen Bilddiagnose:*

	Sensitivität	Spezifität
Erste Assistenzärztin:	84,6%	54,5%
Zweite Assistenzärztin:	84,6%	54,5%

Tabelle4: *Spezifität und Sensitivität der auflichtmikroskopischen Bilddiagnose:*

	Sensitivität	Spezifität
Erste Assistenzärztin:	68,8%	54,5%
Zweite Assistenzärztin:	65,6%	54,5%

Ärztin (1) mit der kürzeren Berufserfahrung konnte bessere Werte erzielen konnte. Beide Assistenzärztinnen kritisierten jedoch, dass viele Läsionen aufgrund von zu geringen Bildmaterialien oder schlechten Lichtverhältnissen schwierig zu beurteilen waren. Bei vielen auflichtmikroskopischen Bildern waren zudem nur Teile der Läsion zu sehen. Bemerkenswert ist, dass sich die Werte mit den Auflichtbildern verschlechterten.

In einer Metaanalyse betrug die Sensitivität der klinischen Diagnostik in Bezug auf Basalzellkarzinomen bei 66,9% und die Spezifität 97,2%. Durch das Hinzufügen einer auflichtmikroskopischen Untersuchung erhöhte sich die Sensitivität auf 85% und die Spezifität auf 98,2%. (46)

Es ist anzunehmen, dass sich auch bei dieser Diplomarbeit die Sensitivität und Spezifität der dermatoskopischen Untersuchungsmethode durch das Hinzufügen der klinischen Bilder verbessert hätte.

Vermutlich unterliegen die Ergebnisse der Auflichtmikroskopie zu vielen Limitationen (zu geringe Anzahl der Bilder, teils schlechte Bildqualität, falsch ausgewähltes Areal der Läsion durch den Fotografen) und sind somit nicht vollständig repräsentativ. Dieser Punkt könnte erklären, warum die hier vorliegenden Werte von denen weiterer Arbeiten abweichen (42).

4.1.3 RCM Auswertung

Bei der Auswertung der RCM Bilder hatte die beurteilende Fachärztin keinen Zugriff auf die klinischen und auflichtmikroskopischen Bilder oder weitere Patientendaten.

Mit einer Sensitivität von 88,9 und einer Spezifität von 25,0% liegt diese Methode im oberen Bereich in Bezug auf die Sensitivität und reiht sich in Bezug auf die Spezifität zwischen der EIS Technik und dem OCT Verfahren ein. Auch hier werden die Werte der Spezifität wohl durch die geringe Anzahl an benignen Läsionen limitiert.

In der Studie von Wurm et al. wurde bei melanozytären Gesichtsläsionen eine Sensitivität von 95,0% und eine Spezifität von 82,0% beobachtet. Im Vergleich dazu lag die Sensitivität der Auflichtmikroskopie bei 95,0% und die Spezifität bei 84,0%.

Die Autoren dieser Arbeit geben an, dass die RCM-Methode eine wertvolle additive Untersuchungsmethode zur klinischen und auflichtmikroskopischen Untersuchung darstellt. Sie sollte jedoch immer mit beiden letzteren kombiniert werden um „overdiagnosing“ zu verhindern. (47)

In einer weiteren Metaanalyse mit 1141 Läsionen ergab sich eine Spezifität von 93,5% und eine Sensitivität von 78,8%. Im Vergleich lag die Sensitivität der Auflichtmikroskopie bei 88,4% und die Spezifität bei 49,1%. (48)

Die Sensitivität des RCMs in dieser Diplomarbeit nähert sich den Werten der Metaanalyse und Studie von Wurm et al. an. Allerdings weicht die Spezifität stark ab. Hierfür könnte die geringe Fallzahl an gutartigen Läsionen verantwortlich sein. Außerdem könnte es - wie im oberen Absatz beschrieben – durch das Fehlen des klinischen und auflichtmikroskopischen Bildes, zu „overdiagnosing“ gekommen sein.

Verglichen mit der Klinik und der Dermatoskopie stellt die konfokale Laser-Mikroskopie eine sehr junge Methode dar, sodass auch die Erfahrungswerte in diesem Bereich geringer sind.

Da das Lasermikroskop Schnittbilder erstellt, welche den histologischen Bildern sehr ähnlich sind, ist das RCM Verfahren laut dem Autor dieser Arbeit eine sehr vielversprechende Untersuchungsmethode. Vor allem in Zukunft wird es eine sehr wichtige nicht invasive Diagnosemethode sein. Diese Methode erfordert jedoch einen großen Erfahrungsschatz des/der UntersucherIn. Des Weiteren ist sie sehr zeitintensiv.

4.1.4 OCT Auswertung

Bei der OCT Auswertung hatte der beurteilende Facharzt gleichfalls keinen Einblick auf jegliche Bilder oder Daten in Bezug auf den/die PatientIn.

Durch eine Spezifität von 68,6% ist bei dieser Methode der geringste Spezifitätswert in dieser Arbeit zu beobachten. Mit einer Sensitivität von 45,5% befindet sich das OCT Verfahren zwischen der RCM Technik und der auflichtmikroskopischen Auswertung. Auch hier können durch die zu geringe Anzahl an benignen Läsionen keine validen Werte für die Spezifität erzielt werden.

In der Studie von Mogensen et al. mit 105 Läsionen erreichte diese Methode eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 85%. Außerdem wird hingewiesen, dass das OCT nicht geeignet ist, um aktinische Keratose von Basalzellkarzinomen zu unterscheiden. (49)

Des Weiteren ist die Auflösung des OCTs nicht hoch genug, um Läsionen auf zellulärer Ebenen zu untersuchen. Es ist auch schwierig die Basalmembran genau darzustellen. (50)

Da in dieser Diplomarbeit unterschiedliche Hauttumoren untersucht wurden, ist anzunehmen, dass die Diagnosemethode aufgrund von Limitationen (Auflösung und Eindringtiefe) in Bezug auf die Unterscheidung dieser Läsionen beeinträchtigt ist. Bei der Auswertung gab der Facharzt an, dass er Schwierigkeit bei der Unterscheidung zwischen den verschiedenen Läsionen habe (Basalzellkarzinom vs. aktinische Keratose). Diese Schwierigkeiten bei der Unterscheidung zwischen Läsionen wiederum stimmt mit den Angaben aus der oben genannten Studie überein.

Die Bildauflösung dieses Gerätes ist im Vergleich zum RCM geringer. Die dadurch geringere Bildqualität erschwert die Diagnose des Weiteren. (40, 29)

Wahrscheinlich ist aus diesen Gründen die Entwicklung des Skintell OCT Gerätes der Firma AGFA eingestellt wurde.

4.1.5 Vergleich der Untersuchungsmethoden

Verglichen mit den anderen Methoden erzielte die EIS Messung mit Nevisense von Scibase die höchste Sensitivität (89,7%). Die Spezifität von 9,1% fiel allerdings gering aus.

4 von 11 Melanome wurden als benigne gemessen.

Mit 84,6% lag die Sensitivität der klinischen Bildauswertung durch beide Assistenzärztinnen auf zweitem Rang. Die Spezifität war mit 54,5% deutlich höher als jene von Nevisense.

Bei den auflichtmikroskopischen Bildern fiel die Sensitivität verglichen mit der klinischen Auswertung sowohl bei der ersten Assistenzärztin (68,8%) als auch bei der zweiten Assistenzärztin (65,6%) geringer aus. Die Spezifität lag wieder in beiden Fällen bei 54,5%.

Hier ist zu beachten, dass Bilder, welche für die ÄrztInnen nicht beurteilbar waren, in die Statistik eingeflossen sind. Berechnet man die Statistik ohne diese Bilder so ergäbe sich für die 1. Assistenzärztin eine Spezifität von 88,0%. Bei der 2. Assistenzärztin beträgt die Sensitivität 77,8%. Die Spezifität bleibt in beiden Fällen bei 60,0%. Sowohl die Auswertungen der klinischen Bilder als auch der auflichtmikroskopischen Bilder ergeben in dieser Studie die höchsten Spezifitätswerte.

Bei der RCM Auswertung ist eine Sensitivität von 88,9% zu beobachten. Die Spezifität ist mit 25,0% zwar höher als die der EIS Auswertung jedoch vergleichsweise zur Bildauswertung geringer.

Die Auswertung der OCT Bilder ergibt eine Sensitivität von 68,6%, womit dieses Verfahren die geringsten Werte in Bezug auf die Sensitivität erzielt. Die Spezifität beträgt 45,5%.

4.1.6 Limitationen

Die Limitation dieser Studie ist die geringe Fallzahl an Läsionen (51). Des Weiteren befinden sich unter den Läsionen verhältnismäßig wenige gutartige Läsionen (12).

Die Abweichungen unserer Werte werden vermutlich an der zu geringen Fallzahl liegen und daran, dass nur 22% der Läsionen benigne waren.

4.2 State of the Art und Ausblick

Im Einzelnen betrachtet, haben sämtliche genannten Untersuchungsmethoden sowohl Vorteile als auch gewisse Limitationen.

Das EIS Verfahren ermöglicht eine schnelle und effiziente Beurteilung von Hautläsionen in Bezug auf ihre Benignität. Das Gerät ist, verglichen mit anderen Technologien, auch kostengünstig. Nachteil dieser Methode ist aber, dass das Gerät die jeweilige Läsion anhand einer numerischen Skala beurteilt und keine spezifische Diagnose stellt.

Die klinische Diagnose benötigt keine Hilfsmittel und ist schnell durchführbar. Die Wertigkeit ist hier allerdings stark von der Erfahrung des Klinikers abhängig. Viele Läsionen weisen außerdem Eigenschaften auf, welche mit dem bloßen Auge nicht zu erfassen sind.

Die auflichtmikroskopische Diagnostik ist eine seit langer etablierter Methode in der Dermatologie. Diese Methode ist einfach und kostengünstig durchzuführen, allerdings auch stark abhängig vom Erfahrungsgrad des/der Untersuchers/Untersucherin. Außerdem sollte die Dermatoskopie stets in Kombination mit dem klinischen Blick angewandt werden, um einen Gesamteindruck der Läsion zu erhalten.

Das RCM Gerät bietet ein beinahe histologisches Schnittbild der Haut, ist nicht invasiv und schmerzfrei. Ein erfahrener Experte kann hiermit verlässliche Diagnosen stellen. Die Methode ist jedoch sehr zeitaufwendig, schwer zu erlernen und aus Kostengründen für niedergelassenen Dermatologen kaum verfügbar.

In Zukunft könnte die RCM Technik durch Verfahren wie wavefront shaping erheblich verbessert werden. Unter wavefront shaping versteht man die räumliche Modulation einer Welle (z.B. eines elektromagnetischen Signals), also das präzise Einstellen von Intensität und Phase an verschiedenen Punkten auf der Wellenfront. Beispielsweise kann dadurch ein Signal derart moduliert werden, dass beim Durchgang durch ein ungeordnetes Medium (z.B. menschliches Gewebe) ein gewünschtes Streuverhalten auftritt, wie etwa das Fokussieren elektromagnetischer Strahlung auf einen bestimmten Punkt in diesem Medium. Somit wäre sowohl eine höhere Bildauflösung als auch eine vergrößerte Eindringtiefe möglich.
(51, 52)

Der OCT Skintell der Firma AGFA erstellt durch das tomographische Verfahren annähernd in Echtzeit stufenlose horizontale und vertikale Schnittbilder eines Hautareals. Noduläre Basalzellkarzinome lassen sich damit gut darstellen. Das Gerät ist durch seine geringe Auflösung und Eindringtiefe stark in seiner Leistung eingeschränkt. Zelluläre Bestandteile sind schwer zu erkennen. Der Sensorkopf ist sehr groß und macht das Erfassen von Gesichtsläsionen daher schwer. Des Weiteren stellt das Unterscheiden verschiedener Läsionen aufgrund der niedrigen Auflösung des Gerätes ein Problem dar.

Es ist anzunehmen, dass zurzeit keine der genannten Methoden alle anderen Verfahren ablösen kann. Jedoch sind sie durch ihre vielseitige Variation an Eigenschaften wertvolle Tools und können den/die UntersucherIn auf dem Weg zur Diagnosefindung unterstützen. Da sie alle nicht invasiv sind und in ihrer Anwendung annähernd risikofrei ist, können sie additiv verwendet werden.

Selbstlernende Algorithmen welche durch Mustererkennung dermatologische Bilddateien beurteilen wurden bereits erprobt. In Zukunft könnte eine Kombination der in dieser Arbeit beschriebenen Verfahren und das Hinzufügen von künstlicher Intelligenz die Diagnostik in der Dermatologie verbessern. (53, 54)

Mehrere Studien belegen, dass die kombinierte Verwendung verschiedener Diagnosemethoden sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität erhöhen können. (46, 47)

Der Autor dieser Studie nimmt an, dass das EIS Verfahren eine gute additive Diagnosemöglichkeit darstellt. Während der Studie wurde beobachtet, dass PatientInnen durch eine zusätzliche Untersuchung mit Nevisense Vertrauen in die Behandlung erhielten oder durch die schnelle Diagnosestellung und die einfache Veranschaulichung der EIS Werte, die Notwendigkeit eines operativen Eingriffes verstanden und diesem auch zustimmten.

Als alleiniges Verfahren ist es aufgrund des Fehlens von fachspezifischen Diagnosen unserer Meinung nach nicht ausreichend.

Um eine definitive Aussage im Hinblick auf die Relevanz der einzelnen Methoden oder ihrer Kombination in Bezug auf die Erkennung von pigmentierten und nicht pigmentierten Gesichtsläsionen machen zu können, bedarf es weiterer Studien mit großen Fallzahlen.

5 Literaturverzeichnis

1. Fritsch P, Schwarz T. Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas. 3. vollständig überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
2. Nevisense-Product-Brochure-975-0071-01-DE [cited 2020 Mar 31].
3. Charbel C, Fontaine RH, Malouf GG, Picard A, Kadlub N, El-Murr N et al. NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 2014; 134(4):1067–74.
4. Kinsler VA, O'Hare P, Bulstrode N, Calonje JE, Chong WK, Hargrave D et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2017; 176(5):1131–43.
5. Kim CC, Berry EG, Marchetti MA, Swetter SM, Lim G, Grossman D et al. Risk of Subsequent Cutaneous Melanoma in Moderately Dysplastic Nevi Excisionally Biopsied but With Positive Histologic Margins. *JAMA Dermatol* 2018; 154(12):1401–8.
6. Pedrosa AF, Lopes JM, Azevedo F, Mota A. Spitz/Reed nevi: a review of clinical-dermatoscopic and histological correlation. *Dermatol Pract Concept* 2016; 6(2):37–41.
7. Tran, Patrick T Truong, Allison K Munday, William et al. Verrucous melanoma masquerading as a seborrheic keratosis. *Dermatology Online Journal* 2019; 25(2).
8. Kittler H, Tschandl P, editors. *Dermatoskopie: Musteranalyse pigmentierter und unpigmentierter Hautläsionen*. 2., überarb. Aufl. Wien: facultas; 2015.
9. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms 2019; 3.02.
10. Khashashneh I, Shatnawi M, Tawalbeh A, Alhaji MRM. Giant congenital hairy nevus on the scalp. *Sudan J Med Sci* 2008; 3:343–7.
11. Schwab C, Wackernagel W, Grinninger P, Mayer C, Schwab K, Langmann G et al. A Unifying Concept of Uveal Pigment Cell Distribution and Dissemination Based on an Animal Model: Insights into Ocular Melanogenesis. *Cells Tissues Organs (Print)* 2016; 201(3):232–8.
12. Krebs - Malignes Melanom der Haut; 2020 [cited 2020 Mar 20]. Available from: URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_node.html.
13. Magdum A, Leonforte F, McNaughton E, Kim J, Patel T, Haywood R. Sun protection--do we know enough? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012; 65(10):1384–9.

14. Barton MK. Indoor tanning increases melanoma risk, even in the absence of a sunburn. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(6):367–8.
15. Estee L, Psaty BA, Alon Scope MD, Allan C, Halpern MD, Ashfaq A, Marghoob MD. Defining the patient at high risk for melanoma. *International Journal of Dermatology* 2010; 49:362–76.
16. Waldmann A, Nolte S, Weinstock MA, Breitbart EW, Eisemann N, Geller AC. Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany—an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening. *Br J Cancer* 2012; 106(5):970–4.
17. Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R et al. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. *J Invest Dermatol* 2014; 134:43–50.
18. Petrie T, Samatham R, Witkowski AM, Esteva A, Leachman SA. Melanoma Early Detection: Big Data, Bigger Picture. *J Invest Dermatol* 2019; 139(1):25–30.
19. Fensterseifer GS, Lodi AP, Dantas ML, Boff AL, Lovatto L. Lentigo Maligna of the Face: The Importance of Clinical, Dermoscopic, and Histological Correlation. *Dermatol Pract Concept* 2019; 9(4):292–4.
20. Sharma AN, Foulad DP, Doan L, Lee PK, A Mesinkovska N. Mohs Surgery for the treatment of Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma - A Systematic Review. *J Dermatolog Treat* 2019:1–23.
21. Hazan C, Dusza SW, Delgado R, Busam KJ, Halpern AC, Nehal KS. Staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: A retrospective analysis of 117 cases. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(1):142–8.
22. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)/Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) von DKG und DGG. S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) 2018.
23. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, Longo C, Zendri E, Castagnetti F et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clinics in Dermatology* 2014; 32(1):80–7.
24. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic keratosis: rationale and management. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2014; 4(1):11–31.

25. Bakardzhiev I, Chokoeva AA, Tchernev G. Giant extragenital Bowen's disease. *Wien Med Wochenschr* 2015; 165(23-24):504–7.
26. Takai T. Advances in histopathological diagnosis of keratoacanthoma. *J Dermatol* 2017; 44(3):304–14.
27. Berenice M. Lang, Panagiotis Balermipas, Andrea Bauer, Andreas Blum, G. Felix Brölsch, Thomas Dirschka, Markus Follmann, Jorge Frank, Bernhard Frerich, Klaus Fritz, Axel Hauschild, Ludwig M. Heindl, Hans-Peter Howaldt, Stephan Ihrler, Vinodh Kakkassery, Bernhard Klumpp, Albrecht Krause-Bergmann, Christoph Löser, Markus Meissner, Michael M. Sachse, Max Schlaak, Michael P. Schön, Lutz Tischendorf, Michael Tronnier, Dirk Vordermark, Julia Welzel, Michael Weichenthal, Susanne Wiegand, Roland Kaufmann, Stephan Grabbe. S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut. AWMF Online 2017/2018.
28. Marzuka, AG, MD, Book, SE, MD. Basal Cell Carcinoma: Pathogenesis, Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Histopathology, and Management. *Yale J Biol Med.* 2015; 88(2):167–79.
29. Hofmann-Wellenhof R, Pellacani G, Malvehy J, Soyer HP, editors. *Reflectance Confocal Microscopy for Skin Diseases.* 2012nd ed. s.l.: Springer-Verlag; 2012.
30. Psaty EL, Halpern AC. Current and emerging technologies in melanoma diagnosis: the state of the art. *Clinics in Dermatology* 2009; 27(1):35–45.
31. Aldridge RB, Zanotto M, Ballerini L, Fisher RB, Rees JL. Novice identification of melanoma: not quite as straightforward as the ABCDs. *Acta Derm Venereol* 2011; 91(2):125–30.
32. Conforti C, Giuffrida R, Vezzoni R, Resende FSS, Di Meo N, Zalaudek I. Dermoscopy and the experienced clinicians. *Int J Dermatol* 2019.
33. Scope A, Dusza SW, Halpern AC, Rabinovitz H, Braun RP, Zalaudek I et al. The “Ugly Duckling” Sign. *Arch Dermatol* 2008; 144(1):58–64.
34. Mascaro JM, JR, Mascaro JM. The dermatologist’s position concerning nevi: a vision ranging from “the ugly duckling” to “little red riding hood.”. *Arch Dermatol* 1998; 134:1484–5.
35. Borsari S, Longo C, Piana S, Moscarella E, Lallas A, Alfano R et al. When the 'Ugly Duckling' Loses Brothers, It Becomes the 'Only Son of a Widowed Mother'. *Dermatology (Basel)* 2015; 231(3):222–3.

36. Fotofinder. ATBM II [cited 2019 Nov 19]. Available from: URL: <https://www.fotofinder.de/technologie/hautkrebsdiagnostik/bodystudio-atbm/atbm-ii/>.
37. Wolner ZJ, Yelamos O, Liopyris K, Rogers T, Marchetti MA, Marghoob AA. Enhancing Skin Cancer Diagnosis with Dermoscopy. *Dermatol Clin* 2017; 35(4):417–37.
38. Brand FL, Seyed Jafari SM, Hunger RE. Confocal Microscopy and Lentigo Maligna: An in vivo Pilot Study for the Assessment of Response to Imiquimod Therapy. *Dermatology (Basel)* 2019; 235(2):150–5.
39. Fosko SW, Navarrete-Dechent CP, Nehal KS. Lentigo Maligna-Challenges, Observations, Imiquimod, Confocal Microscopy, and Personalized Treatment. *JAMA Dermatol* 2018; 154(8):879–81.
40. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical Coherence Tomography: An Emerging Technology for Biomedical Imaging and Optical Biopsy¹. *Neoplasia* 2000; 2(1-2):9–25.
41. Increased diagnostic accuracy in the detection of malignant melanoma [cited 2019 Nov 19]. Available from: URL: <https://scibase.com/>.
42. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008; 159(3):669–76. Available from: URL: <https://scibase.com/wp-content/uploads/2017/11/Nevisense-Product-Brochure-975-0071-01-DE.pdf>.
43. Optical Biopsy – Vivascope; 2020 [cited 2020 Apr 21]. Available from: URL: <https://www.vivascope.de/optical-biopsy/>.
44. Nevisense - a breakthrough in non-invasive detection of melanoma; 2020 [cited 2020 Apr 21]. Available from: URL: <https://scibase.com/the-nevisense-product/>.
45. Malvey J, Hauschild A, Curiel-Lewandrowski C, Mohr P, Hofmann-Wellenhof R, Motley R et al. Clinical performance of the Nevisense system in cutaneous melanoma detection: an international, multicentre, prospective and blinded clinical trial on efficacy and safety. *Br J Dermatol* 2014; 171(5):1099–107.
46. Reiter O, Mimouni I, Gdalevich M, Marghoob AA, Levi A, Hodak E et al. The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(5):1380–8.

47. Wurm E, Pellacani G, Longo C, Soyer HP, Gonzalez S, Hofmann-Wellenhof R et al. The value of reflectance confocal microscopy in diagnosis of flat pigmented facial lesions: a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(8):1349–54.
48. Xiong Y-Q, Ma S-J, Mo Y, Huo S-T, Wen Y-Q, Chen Q. Comparison of dermoscopy and reflectance confocal microscopy for the diagnosis of malignant skin tumours: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143(9):1627–35.
49. Mogensen M, Joergensen TM, Nürnberg BM, Morsy HA, Thomsen JB, Thrane L et al. Assessment of optical coherence tomography imaging in the diagnosis of non-melanoma skin cancer and benign lesions versus normal skin: observer-blinded evaluation by dermatologists and pathologists. *Dermatol Surg* 2009; 35(6):965–72.
50. Rajabi-Estarabadi A, Bittar JM, Zheng C, Nascimento V, Camacho I, Feun LG et al. Optical coherence tomography imaging of melanoma skin cancer. *Lasers Med Sci* 2019; 34(2):411–20.
51. Mosk AP, Lagendijk A, Lerosey G, Fink M. Controlling waves in space and time for imaging and focusing in complex media. *Nature Photon* 2012; 6(5):283–92.
52. Pichler K, Kühmayer M, Böhm J, Brandstötter A, Ambichl P, Kuhl U et al. Random anti-lasing through coherent perfect absorption in a disordered medium. *Nature* 2019; 567(7748):351–5.
53. Lim BCW, Flaherty G. Artificial intelligence in dermatology: are we there yet? *Br J Dermatol* 2019; 181(1):190–1.
54. Hogarty DT, Su JC, Phan K, Attia M, Hossny M, Nahavandi S et al. Artificial Intelligence in Dermatology-Where We Are and the Way to the Future: A Review. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21(1):41–7.