

Diplomarbeit

**Untersuchung der Korrelation zwischen elektrischer
Impedanzspektroskopie und dem klinischen Bild
aktinischer Keratosen**

eingereicht von

Marina Berger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin 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

Univ.-Ass.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Iris Zalaudek

Graz, am 25.12.2018

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 25.12.2018

Marina Berger eh

Danksagungen

Als erstes möchte ich mich bei meinen Eltern und bei meinen Schwestern bedanken, welche mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen und mich auf meinem Weg begleiten.

Weiters möchte ich mich bei meinem Lebenspartner Patrick Rosenbichler bedanken, der mir nicht nur ein guter Zuhörer und Berater, sondern auch eine große Stütze in allen Lebenslagen ist. Besonders in technischen Belangen war seine Hilfe sehr wertvoll.

Ein besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern Prof. Rainer Hofmann-Wellenhof und Priv.-Doz. Iris Zalaudek für ihren wertvollen Einsatz und ihre Bemühungen im Rahmen meiner Diplomarbeit. Sie waren mir stets in allen möglichen Fragestellungen eine große Hilfe und Unterstützung, für die ich sehr dankbar bin.

Zudem möchte ich mich herzlichst bei Dr. Roberta Giuffrida bedanken, die mir bei der Durchführung der Diplomarbeit tatkräftig zur Seite gestanden ist.

Eine große Bedeutung hatte auch die Unterstützung durch die dermatologischen Fachärzte und Fachärztinnen der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz in der Untersuchung, in der Auswahl und im Einschluss der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen.

Hiermit möchte ich mich auch für die Bereitschaft des Pflegepersonals bedanken, ohne jene die Durchführung meiner Diplomarbeit organisatorisch nicht möglich gewesen wäre.

Danke auch an die Firma SciBase AB (Stockholm, Schweden) für die Bereitstellung des Nevisense[®] Gerätes und insbesondere an Maria Näslund für die Hilfestellung bei jeglichen Fragen bezüglich der Bedienung des Geräts.

Zuletzt ein großes Dankeschön an alle Korrekturleser und Korrekturleserinnen für die Unterstützung und an meine Freunde und Freundinnen, die immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Zusammenfassung

Hintergrund: Aktinische Keratosen (AKs) treten in der älteren Bevölkerung in einem hohen Prozentsatz auf und deren Inzidenz ist weiterhin am Steigen. Aufgrund des Risikos der Weiterentwicklung zu einem invasiven Plattenepithelkarzinom – insbesondere bei Individuen mit multiplen AKs (Feldkanzerisierung) – sollten diese unbedingt einer Therapie zugeführt werden. Neben der klinischen und dermatoskopischen Evaluation beziehungsweise der histopathologischen Untersuchung zur Diagnosesicherung bietet sich die elektrische Impedanzspektroskopie (EIS) als additive Methode in der Diagnostik und der Beurteilung des Schweregrads von AKs an.

Ziele: Ziel dieser Studie war es, die EIS Methode in der Diagnostik aktinischer Keratosen und subklinischer Läsionen in Bezug auf das klinische und dermatoskopische Bild zu evaluieren und miteinander zu korrelieren. Als Nebenziel war die Untersuchung einer möglichen Verbesserung des EIS Ergebnisses nach erfolgter Therapie definiert.

Methoden: Insgesamt wurden 53 Patienten und Patientinnen mit multiplen AKs in die monozentrische, prospektive, nicht-randomisierte Studie an der Universitätsklinik für Dermatologie Graz eingeschlossen. Bei jedem/r Patienten/in wurde durch einen Facharzt oder eine Fachärztin für Dermatologie eine AK ausgewählt, daraufhin klinisch und dermatoskopisch evaluiert, in Grad 1-3 eingeteilt und fotografisch dokumentiert. Die AK, eine klinisch unauffällige Hautstelle in der näheren Umgebung der Läsion (vermutete subklinische Läsion) und eine Negativkontrolle an nicht-sonnenexponierter Haut wurden mit der EIS untersucht. Nach einer erfolgten Feldtherapie wurde dieses Vorgehen bei einem Kontrolltermin gegebenenfalls wiederholt.

Ergebnisse: Von den 50 auswertbaren und in die Analysen einbezogenen Patienten und Patientinnen korrelierten die EIS Ergebnisse der AKs signifikant mit dem klinischen ($r=4,44$, $P<0,001$, $n=50$) und mit dem dermatoskopischen Grading ($r=0,31$, $P=0,031$, $n=50$). In Bezug auf die klinische und dermatoskopische Diagnostik erzielte die EIS bei den AKs eine Sensitivität von 98,0 %, bei den vermeintlich subklinischen Läsionen von 82,0 % und eine Spezifität von 38,0 %. Nach erfolgter Therapie konnten keine signifikant niedrigeren EIS Werte gemessen werden ($Z=-0,846$, $P=0,397$, $n=10$).

Abstract

Background: Actinic keratoses (AKs) are prevalent in a high percentage of the elderly population and their incidence continues to rise. Due to the risk of developing into invasive squamous cell carcinoma – especially in individuals with multiple AKs (field cancerization) – these patients should definitely be treated. In addition to clinical, dermoscopic evaluation and histopathological examination for confirming diagnosis, electrical impedance spectroscopy (EIS) might be used as an additive method in diagnostics and for assessing the severity of AKs.

Objectives: The aim of this study was to evaluate and correlate the EIS method in the diagnosis of actinic keratoses and subclinical lesions in relation to the clinical and dermoscopic image. A second objective was the investigation of a possible improvement of the EIS result after therapy.

Patients/Methods: A total of 53 patients with multiple AKs were included in this monocentric, prospective, non-randomized study at the University Clinic for Dermatology Graz. In each patient an AK was selected by a dermatologist, evaluated clinically and dermoscopically, classified into Grade 1-3 and photographed. The AK, a clinically unremarkable skin area in the vicinity of the lesion (suspected subclinical lesion) and a negative control on not sun-exposed skin were examined with EIS. After field therapy, this procedure was repeated at a follow-up appointment, if possible.

Results: Of the 50 evaluable patients included in the analyses, the EIS results of the AKs correlated significantly with clinical ($r=4.44$, $P<0.001$, $n=50$) and dermoscopic grading ($r=0.31$, $P=0.031$, $n=50$). With regard to clinical and dermoscopic diagnostics, EIS achieved a sensitivity of 98.0 % in the AKs, of 82.0 % in the alleged subclinical lesions and a specificity of 38.0 %. No significantly lower EIS values could be found after therapy ($Z=-0.846$, $P=0.397$, $n=10$).

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	10
1.1 Definition	10
1.2 Epidemiologie	12
1.3 Risikofaktoren	13
1.4 Pathogenese	14
1.5 Prognose	15
1.6 Diagnostik	16
1.6.1 Klinik	16
1.6.2 Histopathologie	19
1.6.3 Dermatoskopie	21
1.6.4 Kreuzpolarisiertes Licht und Fluoreszenz	23
1.6.5 Konfokale Laserscan-Mikroskopie (RCM)	23
1.6.6 Optische Kohärenztomographie (OCT)	25
1.6.7 Differentialdiagnosen	26
1.7 Therapie	27
1.7.1 Läsionsgerichtete Therapieformen	27
1.7.1 Exzision – Shave-Exzision – Kürettage	28
1.7.2 Kryotherapie	28
1.7.1 Laserablation	29
1.7.2 Feldgerichtete Therapieformen	30
1.7.3 5-Fluorouracil	30
1.7.4 Imiquimod	31
1.7.5 Diclofenac	32
1.7.6 Ingenolmebutat	33
1.7.7 Photodynamische Therapie	34
1.8 Elektrische Impedanzspektroskopie (EIS)	36

2	Methoden	40
2.1.1	Ziele der Studie.....	40
2.1.2	Einschlusskriterien.....	40
2.1.3	Ausschlusskriterien.....	40
2.1.4	Durchführung der Studie.....	41
2.1.5	Statistik	44
2.1.6	Ethikkommission.....	44
3	Ergebnisse – Resultate	45
3.1	Demographische Charakteristika der Studienpopulation.....	46
3.2	Klinische und auflichtmikroskopische Evaluation der AKs.....	48
3.3	Ergebnisse der EIS	50
3.4	Korrelation zwischen den EIS Ergebnissen und dem klinischen Bild AKs.....	52
3.5	Vergleich der EIS Werte zweier verbundener Stichproben	54
3.6	Treffgenauigkeit der EIS bei AKs in Bezug auf die klinische und dermatoskopische Evaluation	56
3.7	Sicherheit	57
4	Diskussion.....	58
4.1	Diskussion der Ergebnisse	59
4.1.1	Geschlechterverteilung	59
4.1.2	Altersverteilung	60
4.1.3	EIS Ergebnisse	60
4.1.4	Sensitivität und Spezifität.....	62
5	Ausblick.....	64
	Literaturverzeichnis	65

Glossar und Abkürzungen

5-ALA	5-Aminolevulinsäure
5-Fluorouracil	5-FU
AIN	Anale intraepitheliale Neoplasie
AK	Aktinische Keratose
BCC	basal cell carcinoma / Basalzellkarzinom
CIN	Cervikale intraepitheliale Neoplasie
DNA	deoxyribonucleic acid / Desoxyribonukleinsäure
EIS	Elektrische Impedanzspektroskopie
Er:YAG-Laser	Erbium Yttrium Aluminium Garne - Laser
HD-OCT	High-definition – Optische Kohärenztomographie
HPV	Humanes Papillomvirus
KIN	Keratozytische intraepidermale Neoplasie
MAL	5-Aminolevulinsäure-methylester
NMSC	Non-melanoma skin cancer / Weißer Hautkrebs
OCT	Optische Kohärenztomographie
PDT	Photodyname Therapie
r	Korrelationskoeffizient nach Spearman
RCM	Konfokale Laserscan-Mikroskopie
ROS	reactive oxygen species / Reaktive Sauerstoffmoleküle
SCC	squamous cell carcinoma / Plattenepithelkarzinom
UV	Ultraviolett
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Multiple AKs in einem Feld sonnengeschädigter Haut (Feldkanzerisierung) (9)	11
Abbildung 2: Erythematöser Typ (9).....	17
Abbildung 3: Hyperkeratotischer Typ (9).....	17
Abbildung 4: Pigmentierter Typ (9).....	18
Abbildung 5: Cheilitis actinica (9)	18
Abbildung 6: Klinische Gradeinteilung aktinischer Keratosen (9).....	19
Abbildung 7: Auflichtmikroskopisches Bild einer pigmentierten AK (9).....	22
Abbildung 8: Auflichtmikroskopische Gradeinteilung aktinischer Keratosen (9) ...	22
Abbildung 9: Durch EIS erkannte Unterschiede in der Zellstruktur zwischen normalem und abnormen Gewebe (90).....	36
Abbildung 10: Nevisense [®] -Gerät mit Sondenkopf (90).....	37
Abbildung 11: Elektrode am Sondenkopf sendet elektrische Signale unterschiedlicher Frequenzen und Permutationen (90).....	38
Abbildung 12: Geschlechterverteilung der untersuchten Patienten und Patientinnen mit AKs	46
Abbildung 13: Altersverteilung der untersuchten Patienten und Patientinnen mit AKs.....	47
Abbildung 14: Aufschlüsselung der klinischen Ausprägungsgrade der AKs.....	48
Abbildung 15: Aufschlüsselung der dermatoskopischen Ausprägungsgrade der AKs.....	49
Abbildung 16: Die klinische Evaluation aufgetragen gegen die EIS Score Ergebnisse	50
Abbildung 17: Die dermatoskopische Evaluation aufgetragen gegen die EIS Score Ergebnisse	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Gradeinteilung Aktinischer Keratosen (2,3,10)	18
Tabelle 2: Histopathologische Gradeinteilung nach Rówert-Huber <i>et al.</i> (27)	20
Tabelle 3: Dermatoskopische Gradeinteilung nach Zalaudek <i>et al.</i> (3)	22
Tabelle 4: Konfokale Laserscan-Mikroskopische Gradeinteilung nach Zalaudek <i>et al.</i> (3)	24
Tabelle 5: HD-OCT-Gradeinteilung nach Boone <i>et al.</i> (40,41)	26
Tabelle 6: Korrelation nach Spearman zwischen den EIS Scores und den Gradeinteilungen der Test-AKs	52
Tabelle 7: Korrelation nach Spearman zwischen den Follow-up EIS Scores und den Follow-up Gradeinteilungen der Test-AKs	53
Tabelle 8: Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben	54
Tabelle 9: Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben – Follow-up Messungen	55
Tabelle 10: Beobachtete Sensitivität und Spezifität für die dichotomen EIS Ergebnisse in Bezug auf die klinische und dermatoskopische Evaluation	56

1 Einleitung

1.1 Definition

Der Begriff „aktinische Keratose“ stammt aus dem Griechischen und leitet sich von „aktis“ Strahl und „keras“ Horn ab, erstmals beschrieben wurde das Krankheitsbild der aktinischen Keratose im Jahr 1926 durch Freudenthal. (1)

Als Synonyme für aktinische Keratosen (AKs) werden häufig „solare Keratose“, „senile Keratose“, „seniles Keratom“, „keratinozytische intraepidermale Neoplasie (KIN)“ und „*in situ*-Plattenepithelkarzinom Typ AK“ verwendet. (2)

AKs gelten als häufigste Neoplasien innerhalb des weißen Hautkrebses (NMSC) und werden in neueren Klassifikationen als *in situ*-Karzinome des Plattenepithelkarzinoms (SCC) bezeichnet. (3) Sie sind durch eine Proliferation atypischer Keratinozyten in der Epidermis als Folge kumulativer UV-Strahlung gekennzeichnet (1) und können sich zu Plattenepithelkarzinomen *in situ* (Morbus Bowen) und invasiven Plattenepithelkarzinomen weiterentwickeln. (4)

Trotz der Häufigkeit der AKs in der Bevölkerung gab es lange Zeit keine einheitliche Definition (5) hinsichtlich der histopathologischen und klinischen Signifikanz von AKs. Sie wurden entweder als präkanzeröse Läsionen angesehen, die sich zu einem invasiven SCC weiterentwickeln können, oder aber als oberflächliche *in situ*-Karzinome des SCC, die nach Durchbruch der Basalmembran in ein invasives Stadium übergehen können. Neuere Charakterisierungen tendieren zu letzterer Definition als *in situ*-Karzinome aufgrund der multiplen Ähnlichkeiten zwischen AKs und invasiven SCCs auf zytologischer und molekularbiologischer Ebene. (2)

Bei Personen mit hoher UV-Belastung können AKs sehr zahlreich (über 50 Läsionen) auftreten. (6) Dabei sind nicht nur die sichtbaren Läsionen, sondern auch das gesamte stark sonnenexponierte Hautareal von UV-Schäden betroffen. Dieses Konzept der „Feldkanzerisierung“ (Abbildung 1) wurde erstmals von Slaughter *et al.* im Jahre 1953 eingeführt. Es beschreibt die Tatsache, dass sowohl einzelne UV-geschädigte Keratinozyten, subklinische (nicht sichtbare oder tastbare) Läsionen als auch frühe und fortgeschrittene klinische Stadien von AKs,

in manchen Fällen sogar invasive SCCs in einem Feld koexistieren. Daraus resultiert die Notwendigkeit an feldgerichteten Therapieformen, um Langzeitremissionen zu ermöglichen. (7)

Das Vorhandensein von AKs neben weiteren Biomarkern wie solare Elastose und solaren Lentigines zeigt Personen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Basalzellkarzinomen (BCCs), SCCs und Melanomen auf, da diese Marker für eine hohe kumulative UV-Dosis an der Haut sprechen. (6,8)

Aufgrund der steigenden Prävalenz, den entstehenden hohen Kosten für das Gesundheitssystem und dem Potential für Invasivität stellen AKs ein immer größer werdendes Problem für die öffentliche Gesundheit dar. (5)



Abbildung 1: Multiple AKs in einem Feld sonnengeschädigter Haut (Feldkanzerisierung) (9)

1.2 Epidemiologie

Hohe Prävalenzen AKs finden sich bei Individuen mit hellen Hauttypen (Fitzpatrick I und II) und bei Personen, die in Äquatornähe mit ganzjähriger hoher Sonneneinstrahlung leben.

Besonders hohe Prävalenzraten wurden in Australien in 40 bis 50 % der kaukasischen Bevölkerung über 40 Jahren beschrieben, während die Prävalenz in den USA mit 11 bis 26 % und in Europa mit 15 % bei Männern und 6 % bei Frauen bei über 40-Jährigen angegeben wird. (4,10)

Männer sind deutlich häufiger von AKs betroffen als Frauen desselben Alters, zum Teil aufgrund der höheren beruflichen Sonnenexposition. (3,6)

Die Prävalenz AKs steigt mit dem Alter. Bis zu 52 % der über 70-Jährigen sind davon betroffen. Aufgrund des demografischen Wandels mit höherem Anteil der älteren Bevölkerung konnte in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der AKs festgestellt werden. (1,4,6,11)

Die charakteristische Verteilung der AKs am Körper spiegelt die Stellen mit der stärksten UV-Exposition wider. Am häufigsten treten AKs im Gesicht, an der Kopfhaut, den Unterarmen und den Handrücken auf. Seltener sind AKs auch am Stamm und an den unteren Extremitäten zu finden. (4,6)

1.3 Risikofaktoren

Chronische UV-Exposition ist der Hauptrisikofaktor für die Entstehung von AKs, was durch die stetige Observanz der höchsten Prävalenzraten in Gebieten mit hoher UV-Einstrahlung bestätigt wird. (6) Ein besonders hohes Risiko zur Ausbildung von AKs besteht für Menschen mit Hauttyp 1 oder 2 nach Fitzpatrick mit heller Haut, Sommersprossen, heller Augenfarbe (blau, grün) und blonden oder rötlichen Haaren. Sie sind besonders empfänglich für durch chronische UV-Strahlung induzierte Sonnenschäden. (1,12) In der Rotterdam Studie identifizierten Flohil *et al.* helle Hautpigmentierung mit Neigung zu Sonnenbränden, männliches Geschlecht, Alter über 70 Jahren, Kahlköpfigkeit bei Männern und Melanom oder NMSC, insbesondere SCC, in der Vergangenheit als statistisch relevante Risikofaktoren für AKs. (11) Für beruflich bedingte UV-Exposition (über einen Zeitraum von 25 Jahren), Rauchen, zahlreiche Muttermale und niedriges Bildungsniveau konnte kein erhöhtes Risiko für die Ausbildung AKs gezeigt werden. (11)

Immunsuppressive Therapie stellt einen weiteren wichtigen Risikofaktor für AKs und SCCs dar; organtransplantierte Patienten und Patientinnen haben ein bis zu 250-faches Risiko für die Ausbildung von AKs. (3,13) Innerhalb der ersten fünf Jahre der Immunsuppression entwickeln 40 % der Patienten und Patientinnen Formen des NMSC wie AKs, Morbus Bowen, invasive SCCs und BCCs. Oft zeigen diese Läsionen auch ein aggressiveres Wachstumsverhalten und eine ungewöhnliche Morphologie. (13,14) Im Gegensatz dazu haben erst kürzlich Daten gezeigt, dass der Langzeitgebrauch von nicht-steroidalen Antirheumatika einen protektiven Effekt auf die Entstehung von AKs, SCCs und BCCs haben kann. Dies basiert auf einer Hemmung der Cyclooxygenase, die eine Rolle in der Krebsentstehung spielt. (15)

1.4 Pathogenese

Chronische UV-Exposition gilt als die unumstrittene Hauptursache in der Pathogenese der AKs. (1,2) Besonders UVB-Strahlung (290-320 nm) kann zu direkten DNA-Schäden führen, indem sie die Bildung von Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren und Pyrimidine-Pyrimidone 6,4-Photoprodukten induziert. Diese wiederum fördern unter anderem die charakteristische Transition von Cytidin zu Thymin, die zu einem Funktionsausfall in Tumorsuppressorproteinen wie p53 führen können. (2,4,10) UVA-Strahlung (320-400 nm) hingegen hat die Fähigkeit, tiefer in die Haut einzudringen als UVB-Strahlung. Dabei ruft sie oxidative Schäden an der DNA, den Membran- und den Zellproteinen hervor, unter der Bildung von Reactive oxygen species (ROS). Diese ROS bewirken über die Bildung von mutagenen 8-Hydroxyguanin-Produkten die UVA-charakteristische Mutation von Thymin zu Guanin. (2,4,10) Die UVB-bedingte Mutation im Tumorsuppressorgen TP53 scheint jedoch die Hauptrolle in der Entstehung AKs und deren Weiterentwicklung zu SCCs zu spielen. Das Gen liegt auf dem Chromosom 17p13.1 und kodiert für das Tumorsuppressorprotein p53. Bei Ausfall dieses Proteins kommt es zu einer unkontrollierten Proliferation neoplastischer Zellen und dem Auftreten von AKs und anderen Formen des NMSC. (1) Weitere Gene, deren Mutationen im Zusammenhang mit AKs und SCCs stehen sind p14 (ARF), p15 (INK4b), p16 (INK4a) (16), MYC-Gen (17), H-Ras (18) und bcl-2 (19). Eine Assoziation zwischen AKs und SCCs mit humanen Papillomviren (HPV) konnte vor einigen Jahren nachgewiesen werden. (20) Dabei sollen die HPV-Viren über die Produktion der viralen Onkogene E6 und E7 als Cofaktoren in der Entwicklung neoplastischer Keratinozyten wirken.

Jacobs *et al.* konnten zeigen, dass Gene wie IRF4, MC1R und TYR gemeinsam eine Rolle in der Entstehung von AKs unabhängig von der Hautfarbe spielen können. (21)

Die Hauptmechanismen in der Entstehung AKs stellen Entzündungsprozesse, oxidativer Stress, Immunsuppression, Verlust der Apoptosefähigkeit, Mutagenese, gestörtes Zellwachstum, ungehemmte Zellproliferation und Gewebeumbau dar. (22)

1.5 Prognose

Wenn AKs erst einmal entstanden sind, können sie einen der drei folgenden Wege einschlagen: Zurückbildung, Persistenz oder Progression in ein *in situ* oder invasives SCC mit dem Potential zur Metastasierung. (3,22) Die Angaben über das jährliche Risiko der Progression einer einzelnen AK in ein invasives SCC variieren stark und werden zwischen 0,1 % und 20 % geschätzt. (3) Andere Quellen sprechen von einem jährlichen Progressionsrisiko von 0 % bis 0,075 % pro Läsion, mit einem bis zu 0,53 %igen Progressionsrisiko in Patienten und Patientinnen mit NMSC in der Vorgeschichte. (23) Trotz der niedrigen Progressionsrate einzelner AKs wächst die kumulative Wahrscheinlichkeit bei Vorhandensein multipler AKs (über zehn AKs), innerhalb von fünf Jahren ein invasives SCC in einer vorbestehenden AK oder *de novo* zu entwickeln, auf 14 % an. (3) Verglichen mit Patienten und Patientinnen mit vereinzelt, diskreten Läsionen sollen Areale mit Feldkanzerisierung ein bis zu vierfach höheres Risiko für die Progression in ein SCC aufweisen. (24)

Es ist nicht möglich voranzusehen, welche AK sich zu einem SCC weiterentwickeln wird, daher ist eine rasche und adäquate Therapie aller Läsionen, besonders auch subklinischer Läsionen, essenziell. (25) Zu spontanen Remissionen einzelner AKs kommt es innerhalb eines Jahres in 15 % bis 63 % der Fälle. Die Rezidivrate einzelner AKs ein Jahr nach Remission beträgt jedoch wiederum 15 % bis 53 %. (23)

1.6 Diagnostik

1.6.1 Klinik

Aktinische Keratosen finden sich meist multipel an den chronisch sonnenexponierten Hautarealen wie Kopfhaut, Gesicht, Ohren, Unterarmen und Handrücken älterer Patienten und Patientinnen. AKs treten klinisch als erythematöse, teils braun pigmentierte schuppige und raue Makulae, Papeln oder hyperkeratotische Plaques mit einem Durchmesser von ca. 0,1 bis 2,5 cm in Erscheinung und sind häufig besser tast- als sichtbar. Auch an den Lippen können in seltenen Fällen aktinische Keratosen auftreten, in diesem Fall werden sie als Cheilitis actinica (Abbildung 5) bezeichnet. (1,3)

Eine sehr starke Hyperkeratose kann sich als Cornu cutaneum präsentieren, das bei dessen Entfernung einen geröteten und zerklüfteten Grund hinterlässt. (5,10)

In der Umgebung der Läsionen können weitere Sonnenschäden auffindbar sein wie beispielsweise Teleangiektasien, Dyschromie, solare Elastose und vermehrte Faltenbildung. (2)

Meist haben die Patienten und Patientinnen mit AKs keine Beschwerden, gelegentlich treten jedoch Juckreiz, Brennen oder Spannungsgefühl auf. (1,5)

Je nach klinischem Bild können mehrere Subtypen unterschieden werden:

- Erythematöser Typ (Abbildung 2)
 - Hyperkeratotischer Typ (Abbildung 3)
 - Pigmentierter Typ (Abbildung 4)
 - Lichen-planus-Typ
 - Atrophischer Typ
 - Verruköser Typ
 - Cornu cutaneum-Typ
- (1–3,5,10)



Abbildung 2: Erythematöser Typ (9)



Abbildung 3: Hyperkeratotischer Typ (9)



Abbildung 4: Pigmentierter Typ (9)



Abbildung 5: Cheilitis actinica (9)

In der klinischen Klassifikation werden AKs in drei Schweregrade eingeteilt (Tabelle 1, Abbildung 6). (2,3,10)

Grad 1	wenig tastbar (besser tast- als sichtbar)
Grad 2	gut sichtbar und tastbar
Grad 3	gut sichtbar und hyperkeratotisch

Tabelle 1: Klinische Gradeinteilung aktinischer Keratosen (2,3,10)

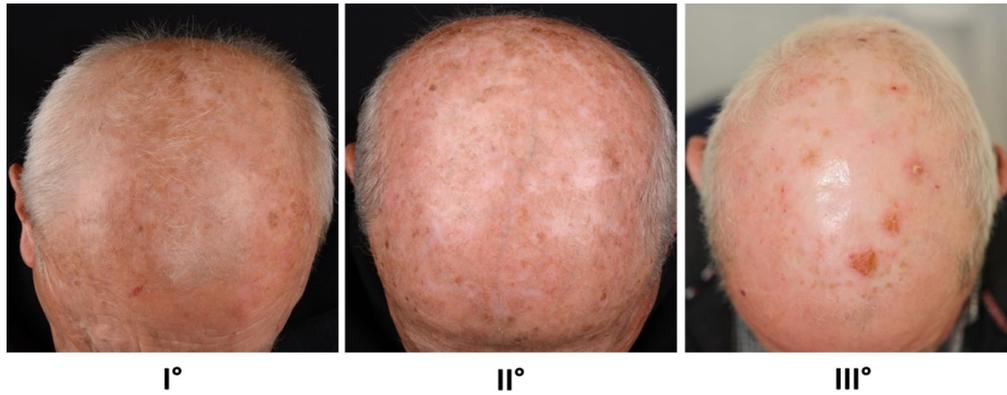


Abbildung 6: Klinische Gradeinteilung aktinischer Keratosen (9)

1.6.2 Histopathologie

Charakteristische histopathologische Hautveränderungen bei AKs können für eine korrekte Diagnosestellung und Feststellung des Schweregrades herangezogen werden. (7)

Histologisch sind AKs durch atypische Keratinozyten mit nukleären Pleomorphismen, hyperchromatischen Zellkernen mit verschobener Kern-Plasma-Relation, Verlust der Polarität und vermehrten Mitosen in den basalen Epidermislagen gekennzeichnet, die sich im weiteren Verlauf auf die gesamte Epidermis ausbreiten können. Die Basalmembran ist dabei noch intakt. (1,5) Bis in das Stratum spinosum können eine abnorme Architektur, Akanthose und zelluläre Pleomorphismen reichen. Das Stratum corneum ist gekennzeichnet durch abwechselnd Ortho- und Parakeratose, beim hyperkeratotischen Typ auch durch Hyperkeratose. (5,7,26) In der Dermis findet sich häufig begleitend eine solare Elastose und gelegentlich ein Entzündungsinfiltrat mit Lymphozyten und Plasmazellen mit verstärkter Vaskularisation. (5) Zusätzlich kann die dermo-epidermale Junctionszone unregelmäßig aufgrund von kleinen Keratinozytenknospen, die von der Basalschicht bis in die obere papilläre Dermis reichen, erscheinen. (7) Typischerweise sind die Keratinozyten der Schweißdrüsen und der Haarfollikel (Acrosyringia und Acrotrichia) nicht betroffen, können aber im weiteren Verlauf miteinbezogen werden. (5,26)

Histopathologisch können folgende Typen AKs unterschieden werden:

- hypertropher Typ
- pigmentierter Typ
- atropher Typ
- akantholytischer Typ
- bowenoider Typ
- lichenoider Typ

(1,5)

In Anlehnung an die mit HPV assoziierte genitale intraepitheliale Neoplasie (CIN, VIN und AIN) wurde das Konzept der keratinozytischen intraepithelialen Neoplasie (KIN) mit einer histopathologischen Unterteilung in drei Schweregrade (KIN 1-3/AK 1-3) vorgeschlagen (Tabelle 2). (3,12)

AKs und invasive SCCs sind auf zellulärer Ebene nicht voneinander zu unterscheiden. Auch haben beide Läsionen ein ähnliches genetisches Profil, beispielweise in p53 und *bcl-2* Genen, aufgrund dessen AKs heute zumeist als SCC *in situ* angesehen werden. (7) Invasivität des SCC ist definiert durch eine Ausbreitung entarteter Zellen über die Epidermis in die Dermis mit Durchbruch der Basalmembran. Beim Morbus Bowen (SCCs *in situ*) ist die gesamte Epidermis betroffen, auf zellulärem Level ist er von AKs jedoch nur schwer zu unterscheiden. (10)

AK Grad 1/ KIN 1	atypische Keratinozyten im unteren Epidermidrittel (basale und suprabasale Schicht), Haarfollikel sind ausgespart
AK Grad 2/ KIN 2	atypische Keratinozyten in den unteren zwei Dritteln der Epidermis abwechselnd mit normalen Zellen (besonders in den Acrotrichia und Acrosyringia), fokale Hyperkeratose abwechselnd mit Orthokeratose und Parakeratose, Akanthose
AK Grad 3/ KIN 3	atypische Keratinozyten durchsetzen diffus alle Epidermislagen, Adnexstrukturen sind mitbetroffen, Akanthose, Parakeratose

Tabelle 2: Histopathologische Gradeinteilung nach Rówert-Huber et al. (27)

1.6.3 Dermatoskopie

Die dermatoskopische Untersuchung ist als nicht-invasive Methode für die Diagnostik AKs nicht mehr wegzudenken. Sie erhöht die Sensitivität im Vergleich zu einer rein klinischen Untersuchung, indem sie die Visualisierung von Pigmentmustern und vaskulären Strukturen ermöglicht, die normalerweise für das freie Auge unsichtbar sind. (7,28)

Vier Kriterien für die Identifizierung nichtpigmentierter AKs haben sich dabei etabliert: Dazu gehören Erythem mit einem roten Pseudonetzwerk um die Haarfollikel, weißlich-gelbe Schuppung, feine linear-gewellte Gefäße um die Haarfollikel und erweiterte weißlich-gelbe Haarfollikel gefüllt mit keratotischem Material. Dieses für AKs typische dermatoskopische Bild führte zur Bezeichnung „strawberry pattern“. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität der Dermatoskopie bei den klassischen nichtpigmentierten AK belaufen sich laut Angaben auf bis zu 98 % und 95 %. (29)

Korrespondierend mit der klinischen Gradeinteilung AKs erfolgt auch die dermatoskopische Unterteilung in drei morphologische Schweregrade (Tabelle 3, Abbildung 8). (3)

Neben den klassischen AKs können AKs auch pigmentiert oder lichenoid sein. Meist besteht bei einer pigmentierten AK (Abbildung 7) ein typisches Bild von erweiterten Haarfollikeln umgeben von einem braunen Pigmentnetzwerk. Zusätzlich können (auch bei der lichenoiden AKs) graue Punkte (anulär-granuläres Muster), grau-braune Linien um die Haarfollikelöffnungen (Pseudonetzwerk oder rautenförmige Strukturen) und asymmetrische, pigmentierte Haarfollikelöffnungen auftreten. Da diese Muster auch bei der Lentigo maligna häufig vorzufinden sind, muss zum Ausschluss eine Probebiopsie der Läsion erfolgen. Die Sensitivität und Spezifität bei der Diagnose pigmentierter AKs sind deutlich geringer als bei der klassischen AK. (28)

In einer Studie von Zalaudek *et al.* konnte gezeigt werden, dass aufgrund der unterschiedlichen dermatoskopischen Muster eine frühe Differentialdiagnose von AK, intraepidermale Karzinom (Morbus Bowen) und invasivem SCC möglich sein kann. Während ein rotes Pseudonetzwerk hauptsächlich bei AKs zu finden ist, sind punktförmige/glomeruläre Gefäße, diskrete, weißlich-gelbe Schuppung und Mikroerosionen signifikant häufiger mit einem intraepidermalen Karzinom assoziiert. Invasive SCCs hingegen sind meist durch linear-unregelmäßige

Gefäße oder „hairpin“-Gefäße, zielscheibenförmige Haarfollikel, weiße strukturlose Areale, zentrale Keratinmassen und Ulzeration charakterisiert. (30)

Grad 1	rotes Pseudonetzwerk und diskrete weiße Schuppung
Grad 2	keratotische, weißlich-gelbe, erweiterte Haarfollikel auf erythematösem Hintergrund („strawberry pattern“)
Grad 3	entweder erweiterte Haarfollikel gefüllt mit Hornmaterial auf einem weißlich-gelben, schuppigen Hintergrund oder Hyperkeratosen als weißlich-gelbe strukturlose Areale imponierend

Tabelle 3: Dermatoskopische Gradeinteilung nach Zalaudek *et al.* (3)

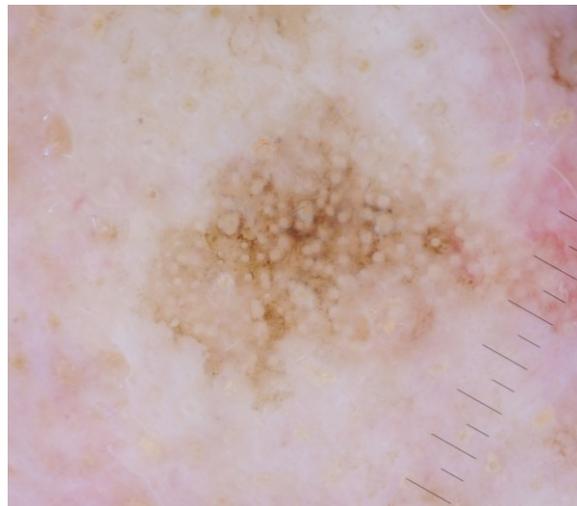


Abbildung 7: Auflichtmikroskopisches Bild einer pigmentierten AK (9)

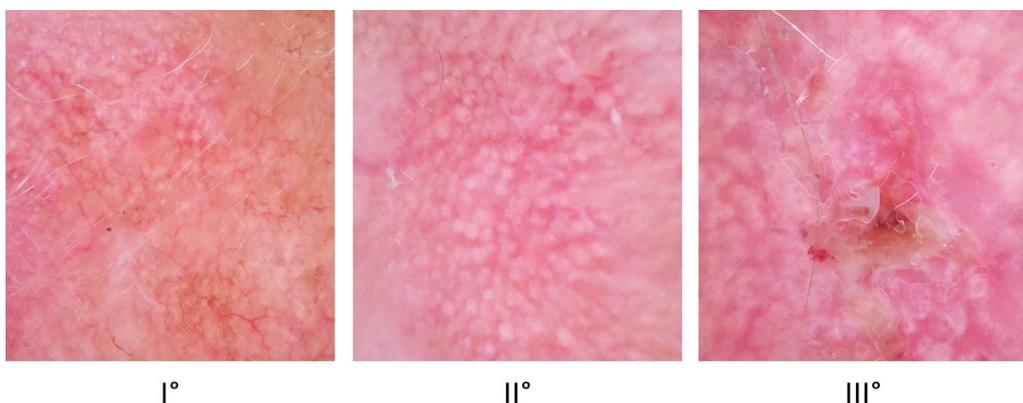


Abbildung 8: Auflichtmikroskopische Gradeinteilung aktinischer Keratosen (9)

1.6.4 Kreuzpolarisiertes Licht und Fluoreszenz

Sowohl kreuzpolarisiertes Licht als auch Fluoreszenz sind hilfreiche Bildtechniken, um AKs und besonders subklinische Läsionen sichtbar zu machen. Auf den generierten Bildern kann beispielsweise zum Vorschein kommen, dass die gesamte UV-exponierte Haut betroffen ist und mehr AKs vorhanden sind als mit freiem Auge sichtbar (subklinische Läsionen).

Mit kreuzpolarisiertem Licht können Vaskularisation, Pigmentierung und Strukturen unterhalb der Hautoberfläche mithilfe von speziellen Lichtfiltern erkennbar gemacht werden, die Technik ist dabei leicht anzuwenden. Fluoreszenz basiert auf der topischen Applikation von 5-Aminolevulin säure-methylester (MAL), die in einer chemischen Reaktion die Bildung von Porphyrinen in klinischen als auch in subklinischen Läsionen induziert und mithilfe von Wood'schen Licht (langwelliges UVA-Licht mit ca. 250nm Wellenlänge) sichtbar gemacht werden können. Fluoreszenzdiagnostik ist zwar zeitaufwendiger als kreuzpolarisiertes Licht, jedoch auch sensitiver auf subklinische Läsionen. (31)

1.6.5 Konfokale Laserscan-Mikroskopie (RCM)

Konfokale Laserscan-Mikroskopie ermöglicht es unter Verwendung von Infrarotlaserlicht *in vivo* und nicht-invasiv, die Epidermis und die oberflächliche Dermis auf zellulärem Level zu untersuchen. Die erzeugten Bilder erlauben eine Visualisierung von zellulären und subzellulären Strukturen in der Haut, dabei entsteht der Kontrast in den RCM-Bildern durch Unterschiede im Brechungsindex von Zellen, Zellorganellen und Mikrostrukturen der Haut. (32)

Konfokale Laserscan-Mikroskopie kann dazu genutzt werden, die charakteristischen histologischen Veränderungen in AKs sichtbar zu machen und die Diagnose zu sichern, ohne dafür eine invasive Biopsie zu benötigen. (32,33)

Die Hauptcharakteristika AKs in der RCM sind Hyperkeratose und Parakeratose im Stratum corneum, pleomorphe und atypische Keratinozyten mit Architekturstörung im Stratum granulosum bzw. Stratum spinosum mit Verlust des typischen Honigwabenmusters („honeycomb pattern“) und zusätzlich solare Elastose und erweiterte Blutgefäße in der oberflächlichen Dermis. (32–35)

RCM kann auch durch Visualisierung früher morphologischer Veränderungen der Epidermis wie zellulären Atypien für die Detektion subklinischer Läsionen sprich

Feldkanzerisierung verwendet werden. Dabei sprechen Pleomorphismen und Architekturstörung im Stratum spinosum und solare Elastose in der Dermis für das Vorliegen subklinischer Läsionen. (35)

Konfokale Laserscan-Mikroskopie ist auch für die Unterscheidung zwischen AKs und invasiven SCCs hilfreich. Eine Studie von Rishpon *et al.* hat gezeigt, dass SCCs in der RCM häufiger abnorme Eigenschaften als AKs aufweisen. Diese Hauptcharakteristika in der RCM sind beim SCC ein atypisches Honigwabenmuster („honeycomb pattern“), atypische Keratinozyten (runde, kernhaltige Zellen) im Stratum granulosum bzw. spinosum und stark erweiterte Blutgefäße in der papillären Dermis. (36)

Die RCM bietet sich auch dafür an, den Therapieerfolg topischer oder minimal invasiver Therapien wie Kryotherapie oder photodynamische Therapie (PDT) zu überwachen und verbleibende subklinische Läsionen zu detektieren. (35,37) Basierend auf den vorhandenen Daten ist versucht worden, ein Grading hinsichtlich des Schweregrades der zytologischen Atypien für die RCM zu entwickeln (Tabelle 4). (3)

Grad 1	fokale Areale mit atypischem Honigwabenmuster innerhalb des Stratum spinosum
Grad 2	diffuse Atypien der Keratinozyten mit unterschiedlichen Zellgrößen und Zellformen im Stratum spinosum und granulosum
Grad 3	auffällig atypisches Honigwabenmuster mit pleomorphen Keratinozyten, unregelmäßigen interzellulären Kontakten und Architekturstörung der Epidermis

Tabelle 4: Konfokale Laserscan-Mikroskopische Gradeinteilung nach Zalaudek *et al.* (3)

1.6.6 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Optische Kohärenztomographie ist eine nicht-invasive Bildtechnik, die eine Untersuchung des Stratum corneum, der Epidermis, der dermoepidermalen Junktionszone und der Dermis *in vivo* und in Echtzeit erlaubt. Mittels Breitband-Infrarotlicht können Veränderungen der Hautmorphologie und der -architektur bis zu einer Tiefe von 1 bis 2 Millimetern und einer Auflösung zwischen 3 und 15 Mikrometern in Form von 2D- oder 3D-Bildern beurteilt werden. (38)

Ein innovatives High-definition (HD)-OCT mit einem horizontalen (*en face*) und vertikalen (*slice*) Aufnahmemodus kann zusätzliche Informationen in der Evaluierung von NMSC liefern. Die Technik ist für die Diagnosestellung von AKs und für das Monitoring nicht-invasiver Therapien hilfreich und soll zukünftig invasive Biopsien ersetzen können. (39) Mittels der HD-OCT wird mit einer verbesserten axialen und lateralen Auflösung von 3 μm bis zu einer Tiefe von 570 μm die Visualisierung von zellulären Strukturen ermöglicht. (40)

AKs sind im *en face* Aufnahmemodus durch Unterbrechung des Stratum corneums, Architekturstörung der Epidermis mit atypischen Honigwabenmuster, zelluläre/nukleäre Polymorphismen im Stratum granulosum bzw. spinosum und helle unregelmäßige Bündel im Stratum papillare gekennzeichnet. Im klassischen vertikalen *slice* Aufnahmemodus wurden die Charakteristika AKs im HD-OCT als unregelmäßiges Eintrittssignal, Schichtungsstörung der Epidermis bzw. Dermis, graue Areale und weiße Streifen oder Punkte beschrieben. (39)

HD-OCT ermöglicht nicht nur die nicht-invasive Diagnosestellung, sondern auch die Schweregradeinteilung AKs (Tabelle 5) und die Identifikation subklinischer Läsionen. Es konnte gezeigt werden, dass die erzeugten HD-OCT Bilder mit dem histologischen Bild der Parakeratose, Architekturstörung und Keratinozytenatypien AKs korrelieren. (39,40)

Grad 1	In frühen oder subklinischen Läsionen beschränkt sich ein atypisches Honigwabemuster auf das untere Drittel der Epidermis.
Grad 2	Klinische Läsionen mit atypischem Honigwabemuster treten in den unteren zwei Dritteln der Epidermis auf.
Grad 3	Schwere Architekturstörung, welche die ganze Epidermis betrifft.

Tabelle 5: HD-OCT-Gradeinteilung nach Boone *et al.* (40,41)

1.6.7 Differentialdiagnosen

Um ein invasives Plattenepithelkarzinom ausschließen zu können, sollte bei Vorhandensein von sehr großen (Durchmesser über 1 cm) oder rasch an Größe zunehmenden, blutenden, ulzerierten oder verhärteten Läsionen eine Biopsie und eine darauffolgende dermatohistopathologische Untersuchung erfolgen. (2,10)

Differentialdiagnostisch müssen außerdem Verruca seborrhoeica (=seborrhoeische Keratose), metaplastisches oder superfizielles Basalzellkarzinom, Morbus Bowen und Melanoma in situ abgegrenzt werden. Auch entzündliche Dermatosen wie Psoriasis vulgaris, Tinea corporis, seborrhoeisches Ekzem und Lichen planus können klinisch aktinischen Keratosen ähneln.

Im Zweifelsfall können zusätzlich zur klinischen und dermatoskopischen Diagnostik die Entnahme einer Probenbiopsie und die histopathologische Untersuchung zur Verifizierung oder zum Ausschluss der infrage kommenden Differentialdiagnosen beitragen. (1)

1.7 Therapie

Aufgrund des Risikos der Weiterentwicklung AKs zu einem *in situ* oder invasiven Plattenepithelkarzinom sollten AKs zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt behandelt werden. Dabei steht eine Vielzahl an Therapieformen zur Auswahl. Das therapeutische Vorgehen sollte individuell an die Patienten und Patientinnen – je nach Anzahl, Größe, Lokalisation der Läsionen, Patient compliance, kosmetischem Outcome, NMSC in der Vorgeschichte und weiteren Risikofaktoren (z. B. Immunsuppression) – angepasst werden. (1,3,42)

Es kann prinzipiell zwischen läsionsgerichteten und feldgerichteten Therapieformen unterschieden werden: Bei der läsionsgerichteten Therapie wird die physikalische Zerstörung bzw. Entfernung einzelner klinisch sichtbarer oder tastbarer AKs angestrebt, während bei der feldgerichteten Therapie eine Elimination atypischer Keratinozyten sowohl in klinisch manifesten AKs als auch in subklinischen Arealen innerhalb eines Feldes von chronisch UV-geschädigter Haut im Vordergrund steht. (2,3)

Neben einer adäquaten Therapie sollten Patienten und Patientinnen über die Notwendigkeit eines konsequenten Sonnenschutzes aufgeklärt werden. Dazu gehören die regelmäßige Verwendung von Lichtschutzpräparaten mit Lichtschutzfaktor 30 oder höher, das Vermeiden direkter UV-Strahlung besonders während der Mittagszeit und das Tragen von UV-Schutzkleidung (Kopfbedeckung, Sonnenbrille, Kleidung mit UV-Schutz). (2)

1.7.1 Läsionsgerichtete Therapieformen

Für einzelne AKs, besonders bei hyperkeratotischen Läsionen, bei Verdacht auf Invasivität oder bei Rezidiven, kommen physikalische Therapieverfahren wie Totalexzision, Kryotherapie, Shave-Exzision, Kürettage, Laserabtragung oder Elektrodesikkation in Betracht. (3,4,42) All diese Methoden bergen jedoch ein Infektionsrisiko und können zu Narbenbildung führen. (4,42)

1.7.1 Exzision – Shave-Exzision – Kürettage

Anstelle der klassischen Exzision besteht auch die Möglichkeit einer Shave-Exzision oder einer Kürettage innerhalb der Einzelläsionstherapien. Sie sind besonders geeignet für stark hyperkeratotische Läsionen und bei Verdacht auf Vorhandensein eines invasiven Plattenepithelkarzinoms. Der große Vorteil dieser Methoden liegt in deren Potential zur histopathologischen Untersuchung und Diagnosesicherung. In Studien wiesen diese chirurgischen Verfahren außerdem das geringste Rezidivrisiko im Vergleich zu Kryotherapie, PDT und topischen Therapieverfahren auf und stellen daher eine gute Alternative bei isolierten Läsionen dar. Aufgrund des Risikos des Auftretens von Schmerzen, Nachblutungen sowie kosmetischen Nebenwirkungen wie Narbenbildung, Pigmentverschiebungen und Infektionen werden sie jedoch nicht als First-Line-Therapie empfohlen. (1,43,44)

1.7.2 Kryotherapie

Kryotherapie ist die am häufigsten angewandte Therapieform AKs. Sie ist einfach anzuwenden, effektiv und kostengünstig. Die Behandlung erfolgt dabei mit flüssigem Stickstoff, entweder mit Spray oder Kontaktverfahren, und beruht auf der Zerstörung von sowohl atypischen als auch gesunden Keratinozyten. (42,45,46) Dabei wird mit Stickstoff bei $-195,8\text{ °C}$ die Epidermis für einige Sekunden vereist. In weiterer Folge bildet sich oft eine Blase, welche mit der Ablösung der aktinischen Keratose an der Basalmembran von der Dermis einhergeht. (4)

Es gibt jedoch keine Standardisierung hinsichtlich Häufigkeit, Intensität, Hautabstand und Dauer der Behandlung, daher hängt der Behandlungserfolg in großem Maße von der Erfahrung des Arztes oder der Ärztin ab. (1,42) Thai *et al.* (47) konnte zeigen, dass bei Gefrierzeiten von unter fünf Sekunden nur bei 39 % der Patienten und Patientinnen eine komplette klinische Abheilung der Läsionen erzielt werden konnte, während bei über 20 Sekunden Gefrierzeit 83 % der Läsionen komplett abheilten. In derselben Studie fand sich insgesamt eine komplette Remission in 67,2 %, jedoch variieren die Angaben über die Ansprechraten stark und werden zwischen 39 % bis 88 % angegeben. (45,47,48)

Innerhalb eines Jahres soll die Rezidivrate nach Kryotherapie bei AKs zwischen 1 %, 2 % und 12 % betragen. (4,42)

Die Therapie wird in der Regel von den Patienten und Patientinnen gut toleriert, es kann unter Umständen zu Rötung, Ödembildung, Blasenbildung, Hypo-/Hyperpigmentierung und Narbenbildung kommen. (42,47)

Weitere Nachteile der Kryotherapie stellen Schmerzen und Brennen während der Behandlung, reduzierte Effektivität bei hyperkeratotischen AKs und die Beschränkung der Therapie auf nur wenige isolierte Herde ohne Möglichkeit einer Feldbehandlung dar. (4,46) Auch das kosmetische Outcome einer Kryotherapie ist nach einer Studie von Kaufmann *et al.* (48) dem einer PDT mit MAL unterlegen.

Aufgrund der häufigen Verfügbarkeit, der einfachen und schnellen Anwendung, den relativ geringen Nebenwirkungen und der Unabhängigkeit von der Patientencompliance bietet sich die Kryotherapie hervorragend für die Therapie flacher und isolierter AKs an. (45,46)

1.7.1 Laserablation

Weiters besteht auch die Möglichkeit, isolierte Läsionen mittels ablativer Laserverfahren zu behandeln. Hierfür eignen sich CO₂-Laser, Er:YAG-Laser (Erbium Yttrium Aluminium Garne) oder nicht-ablativer fraktionierter Laser. Durch den Einsatz ablativer Laserverfahren werden die obersten Hautschichten mit den veränderten Zellen der AKs abgetragen. Dabei kommt es zusätzlich zu einer Schädigung der epidermalen Strukturen mit nachfolgender Reepithelialisierung ausgehend vom Rand oder den Follikelkeratinozyten. Eine kleinere Studie von Wollina *et al.* zeigte eine vollständige Abheilung der AKs bei fast 90 % der Patienten und Patientinnen nach einmaliger Er:YAG-Laserbehandlung. (49)

Jedoch scheint es durch wieder einwachsende atypische Keratinozyten ausgehend von den Adnexstrukturen häufig zu Rezidiven der AKs nach erfolgter Laserbehandlung zu kommen. Ein großer Nachteil ist die Unmöglichkeit einer histopathologischen Untersuchung beziehungsweise Diagnosesicherung aufgrund der verursachten Gewebeerstörung. Außerdem können während der Behandlung Schmerzen und nach der Lasertherapie atrophe Narbenbildung und Pigmentstörungen auftreten. Durch die Anwendung eines nicht-ablativen Lasers kann die Schädigung der umliegenden Haut reduziert werden. (43,49,50)

1.7.2 Feldgerichtete Therapieformen

Bei Vorhandensein multipler AKs in einem Areal chronisch UV-exponierter Haut empfiehlt sich die Anwendung feldgerichteter Therapieformen, um auch mögliche subklinische Läsionen mitzubehandeln. (1,3) Dazu stehen als topische und nicht-invasive Therapeutika 5-Fluorouracil, Imiquimod, Diclofenac und Ingenolmebutat zur Verfügung. Weitere Möglichkeiten zur Feldbehandlung sind PDT, Laserbehandlung, Dermabrasion und chemische Peelings. (10)

1.7.3 5-Fluorouracil

Als antineoplastischer Wirkstoff wurde 5-Fluorouracil (5-FU) 1962 auch für die topische Feldbehandlung aktinischer Keratosen entdeckt, als eine häufige Zurückbildung AKs bei systemisch mit 5-FU behandelten Chemotherapiepatienten und -patientinnen auffällig wurde. (51) Der Antimetabolit wirkt über eine Hemmung der Thymidylat-Synthase durch die Blockierung einer Methylierungsreaktion von Desoxyuridinsäure zu Thymidinsäure, wodurch die DNA- und RNA-Synthese gestört und schnell proliferierende atypische Zellen in ihrem Wachstum effektiv gehemmt werden. (10,42,52)

Die Therapie wird sehr häufig angewandt, ist flexibel und dabei kostengünstig. (52) Der Wirkstoff 5-FU ist für die topische Therapie in unterschiedlichen Konzentrationen erhältlich, in Österreich und Deutschland als 5 %ige Creme (Efudix®) für die Feldbehandlung und als 0,5 %ige Lösung in Kombination mit 10 % Salicylsäure (Actikerall®) für die Behandlung einzelner Läsionen. In den USA ist 5-FU zusätzlich noch in 0,5 %-, 1 %- und 2 %iger Form auf dem Markt. (53) Dabei sollen bei der Anwendung von niedrigeren Konzentrationen deutlich mildere Nebenwirkungen auftreten. (53,54)

Derzeit wird eine Anwendung der 5 %igen Creme einmal täglich über einen Zeitraum von 2 bis 4 Wochen empfohlen. Die Feldtherapie wird in der Regel von den Patienten und Patientinnen gut toleriert. Die vorübergehenden Nebenwirkungen wie Rötungen, starke Entzündungsreaktionen, Erosionen und Ulzerationen können jedoch bei ungenügender Aufklärung zu mangelnder Compliance führen. Teilweise ist die Entzündungsreaktion für den therapeutischen Effekt erforderlich und sogar erwünscht, schwere Entzündungen können aber unter Umständen therapielimitierend werden. (4,55) Zusätzlich treten an der

Applikationsstelle häufig Schmerzen, Juckreiz, Brennen und Photosensitivität auf. (10)

Auf vielfältige Weise ist versucht worden, schwere Nebenwirkungen zu vermeiden. An dieser Stelle wäre die intermittierende 5-FU-Applikation zu nennen, die heute immer seltener angewandt wird, und andererseits die zusätzliche topische Anwendung von Corticosteroiden. (4,56)

Kaur *et al.* haben klinische Studien von 1965 bis 2009 bezüglich der Effektivität von 5 % 5-FU verglichen und nach 4-wöchiger Behandlung eine vollständige Abheilung der AKs in 43 % bis 100 % gefunden. In einer Studie, die die Langzeitwirkung von 5-FU untersucht hat, konnte nach einmalig erfolgter Therapie eine effektive Reduktion der Anzahl AKs nach 2 Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden. (57)

1.7.4 Imiquimod

Imiquimod ist eine immunmodulierende Substanz, die als Toll-like Rezeptor-7-Agonist sowohl die angeborene als auch die erworbene Immunantwort stimuliert. Dadurch werden Apoptosevorgänge initiiert und die Tumorzellproliferation gestört. Imiquimod induziert die Produktion einer Vielzahl an proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor alpha, Interferon alpha und Interleukinen (IL-2, IL-6, IL-8, IL12). (58) Die durch Imiquimod stimulierte zelluläre Immunantwort ist vor allem charakterisiert durch dendritische Zellen, CD4+ und CD8+ T-Zellen. (59) Imiquimod ist bereits in zwei verschiedenen Konzentrationen erhältlich: Aktuell wird bei der 5 %igen Form (Aldara®) eine 4-wöchige Behandlung drei Mal wöchentlich empfohlen. Bei Bedarf kann nach einer 4-wöchigen Therapiepause dieselbe Behandlung für 4 Wochen wiederholt werden. (60) In der niedrigeren Konzentration von 3,75 % (Zyclara®) wird Imiquimod einmal täglich für 2 Wochen appliziert, um nach einer 2-wöchigen Therapiepause dieselbe Behandlung für weitere 2 Wochen anzuschließen. (61)

Die vollständigen klinischen Remissionsraten variieren bei der 5 %igen Form zwischen 45 % und 55 % (60,62,63), nach Therapie mit 3,75 % Imiquimod liegen sie bei ca. 35 %. In einer Studie von Swanson *et al.* zeigte sich jedoch aufgrund der niedrigeren Dosierung eine höhere Patiententoleranz der 3,75 %igen Form mit deutlich geringeren Nebenwirkungen. (61) Bei vergleichbarer Effektivität stellt die

niedrigere Konzentration eine vernünftige Alternative dar, da die verkürzte Therapiedauer die Patientencompliance erhöht und Imiquimod 3,75 % für eine deutlich größere Behandlungsfläche (bis zu 200 cm² im Gegensatz zu 25 cm² bei Imiquimod 5 %) zugelassen ist. (10)

Lokale Nebenwirkungen wie Rötung, Krustenbildung, Erosionen und Ödem an der Applikationsstelle treten sehr häufig auf, auch Juckreiz und Schmerzen sind möglich. Es kann unter Umständen zu systemischen Nebenwirkungen mit grippeähnlichen Symptomen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Fieber, Gelenkschmerzen und Lymphknotenschwellung kommen. (59–61)

Imiquimod stellt eine effektive und sichere Behandlungsmöglichkeit AKs mit dem Vorteil der Feldtherapie dar. (42) Jedoch ist aufgrund der teils ausgeprägten Lokalreaktionen bei begleitendem Krankheitsgefühl eine ausführliche Aufklärung der Patienten und Patientinnen notwendig, um Therapieabbrüche zu vermeiden. (1)

1.7.5 Diclofenac

Solaraze[®]-Gel ist in Europa seit 2001 für die topische Behandlung AKs zugelassen und enthält 3 % Diclofenac-Natrium und 2,5 % Hyaluronsäure. (64,65) Der nichtsteroidale antiinflammatorische Wirkstoff Diclofenac soll über eine Hemmung des Arachidonsäurezyklus durch Inhibition der Cyclooxygenase 1 und 2 wirken. Dabei werden einerseits die Prostaglandinsynthese, andererseits die Tumorzellproliferation und die Angiogenese gehemmt. Der Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. (64,66)

Die Effektivität der Therapie mit Solaraze[®]-Gel konnte in zahlreichen Studien belegt werden. (67–71) Es wird derzeit empfohlen Solaraze[®]-Gel zwei Mal täglich für 3 Monate anzuwenden (64), durch eine weitere Verlängerung der Therapie konnte keine signifikante Erhöhung der Effektivität erreicht werden. (72) Eine 3-monatige Therapie mit Diclofenac 3 % führt 30 Tage nach beendeter Behandlung in ca. 40 % der Patienten und Patientinnen zu einer vollständigen Remission der AKs. (72,73)

Die Behandlung wird in den meisten Fällen gut toleriert, mögliche Nebenwirkungen wie Juckreiz, Rötung, Schuppung, Ödem und Hautausschläge

sind meist nur gering ausgeprägt. Selten können Parästhesien, Hyperästhesien oder Brennen auftreten. (74)

Berlin und Rigel verglichen Diclofenac 3 % Therapie nach Kryotherapie mit Kryotherapie alleine und konnten eine vollständige klinische Remission in 64 % der Patienten und Patientinnen in der Diclofenac-Gruppe im Gegensatz zu 32 % mit alleiniger Kryotherapie feststellen. (75)

Trotz des langen Anwendungsschemas von 90 Tagen, das zu Non-Compliance führen kann, stellt die Behandlung durch 3% Diclofenac mit 2,5 % Hyaluronsäure eine sichere und effektive Therapieoption in der Behandlung milder bis moderater AKs sowie subklinischer AKs dar. (74)

1.7.6 Ingenolmebutat

Der aktive, natürliche Wirkstoff Ingenolmebutat (Picato[®]-Gel) ist ein Triterpen, der aus dem Pflanzensaft der Garten-Wolfsmilch (*Euphorbia peplus*) gewonnen wird und in Europa seit 2012 für die Behandlung aktinischer Keratosen zugelassen ist. (76) Das Besondere an Ingenolmebutat ist der duale Wirkmechanismus mit sowohl chemoablativem als auch immunstimulierendem Charakter bei der Bekämpfung AKs, der höchstwahrscheinlich für die Effektivität schon nach einer sehr kurzen Behandlungsdauer von 2 bis 3 Tagen verantwortlich ist. Einerseits führt Ingenolmebutat akut zu einer rasch auftretenden Zellnekrose, hervorgerufen durch die Produktion inflammatorischer Zytokine und damit einhergehender Störung der Plasmamembran und Mitochondrienschwellung. Die zweite immunmodulatorische Phase ist durch eine Aktivierung des Proteinkinase-C-Signalwegs und eine spezifische Neutrophilen-induzierte, Antikörper-abhängige Zelltoxizität, die verbleibende dysplastische Keratinozyten eliminiert, charakterisiert. (77)

Ingenolmebutat ist für die topische Feldtherapie in einem Hautareal von 25 cm² zugelassen und ist in zwei verschiedenen Konzentrationen erhältlich. Im Gesicht und an der Kopfhaut erfolgt die Behandlung mit 0,015 %igem Ingenolmebutat-Gel an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Am Stamm und an den Extremitäten werden AKs mit 0,05 %igem Gel an 2 aufeinanderfolgenden Tagen therapiert. In einer placebokontrollierten Studie von Lebwohl *et al.* konnte eine vollständige klinische Abheilung der Läsionen in 42,2 % der Patienten und Patientinnen im Kopfbereich

und in 34,1 % an Stamm und Extremitäten nach Therapie mit Ingenolmebutat und einem 8-wöchigen behandlungsfreien Intervall nachgewiesen werden. (78)

Als Nebenwirkung können ab dem 3. Tag nach Behandlungsbeginn lokale Hautreaktionen auftreten, die sich durch zumeist milde Rötung, Schuppung, Krusten-, Ödem- und Blasenbildung auszeichnen. Patienten und Patientinnen klagen auch über Juckreiz, Schmerzen und Brennen, in seltenen Fällen kann es zu Narbenbildung und leichten Pigmentverschiebungen kommen. In der Regel kommt es jedoch zu einer folgenlosen Abheilung nach etwa 2 bis 4 Wochen. (76,78,79)

Im Gegensatz zu anderen topischen Therapien hat Ingenolmebutat bei ähnlicher Effektivität den Vorteil eines kurzen Behandlungszeitraums von 2 bis 3 Tagen und einem raschen Abklingen der lokalen Entzündungsreaktion. Dieses kurze Behandlungsschema kann daher auch zu einer hohen Patientencompliance (über 98 %) beitragen, welche für eine effektive topische Feldtherapie essentiell ist. (78)

1.7.7 Photodynamische Therapie

Die Photodynamische Therapie (PDT) ist ein Verfahren für die sowohl läsionelle als auch feldgerichtete Therapie milder bis moderater AKs. Als Photosensibilisatoren stehen die 5-Aminolevulinsäure (5-ALA)-Nanoemulsion (Ameluz[®]), das 5-ALA-Pflaster (Alacare[®]) oder dessen Derivat 5-Aminolevulinsäure-methylester (MAL)-Creme (Metvix[®]) zur Verfügung. (1,4)

Die PDT beruht auf einer selektiven Zerstörung von atypischen Keratinozyten durch Aktivierung eines Photosensibilisators durch Licht spezieller Wellenlänge in Anwesenheit von Sauerstoff. 5-ALA und MAL akkumulieren vermehrt in hyperproliferierenden neoplastischen Zellen und werden intrazellulär über den Hämbiosynthese-Weg in Protoporphyrin IX umgewandelt. Unter Bestrahlung mit rotem oder blauem Licht wird Protoporphyrin aktiviert und die Bildung von ROS induziert. Diese führen wiederum zu einer phototoxischen Reaktion, resultierend in einer Zerstörung der neoplastischen Zellen und einem Untergang des bestrahlten Zielgewebes. (42,80,81)

Nach Auftragen von MAL oder 5-ALA wird das Hautareal für 3 Stunden okkludiert und danach mit rotem Licht (630 nm Wellenlänge) bestrahlt. Vor der Bestrahlung

kann die Ausdehnung der dysplastischen Zellen mittels Fluoreszenz unter der Wood-Lampe sichtbar gemacht werden. (80,82)

Die klinischen Ansprechraten der PDT variieren stark je nach Anwendungsschema bzw. Konzentrationen und werden zwischen 71 % und 91 % angegeben. Dabei können höhere Ansprechraten bei dünneren Läsionen und bei mehrfacher Anwendung der PDT erzielt werden. (83) In einer Studie von Dirschka *et al.* über die Langzeitwirkung der PDT schnitt die Therapie mit dem Photosensibilisator 5-ALA 12 Monate nach Therapie besser ab als mit MAL (47 % versus 36 % vollständige Remission). (84)

Das kosmetische Ergebnis der PDT ist üblicherweise exzellent. (46,80,83,84) In einer Vergleichsstudie konnte gezeigt werden, dass die PDT zu einem besseren kosmetischen Bild und einer höheren Patientenzufriedenheit führte als die Kryotherapie. (83)

PDT ist normalerweise gut verträglich, Narbenbildung und Pigmentverschiebungen sind sehr selten. (80) Es kann jedoch zu Rötung, Schwellung, Brennen und Krustenbildung kommen. Patienten und Patientinnen klagen häufig über Schmerzen während und kurz nach der Behandlung. Wenn die Schmerzen während der Behandlung für den Patienten oder die Patientin nicht erträglich sind, können Lokalanästhesie-Nervenblockaden oder Luftkühlung zur Schmerzlinderung beitragen. (85,86)

Eine schmerzärmere Alternative stellt die Tageslicht-PDT dar. Wiegell *et al.* konnte bei Patienten und Patientinnen nach 30-minütiger MAL Applikation und 2 ½ -stündigem Aufenthalt im Freien ähnlich hohe Ansprechraten erzielen, während dabei deutlich geringere Nebenwirkungen auftraten. (87,88)

Die PDT bietet sich besonders für die Behandlung großflächiger, verteilter AKs mit Feldkanzerisierung an und kann auch bei Patienten und Patientinnen mit mangelnder Compliance, bei Therapieresistenz topischer Therapien und bei Kontraindikationen destruktiver Verfahren wie Kryotherapie oder Kürettage hilfreich sein. (80)

1.8 Elektrische Impedanzspektroskopie (EIS)

Die Elektrische Impedanzspektroskopie ist eine in den 1980-er Jahren am Stockholmer Karolinska Institut entwickelte nicht-invasive Methode, die als Hilfestellung in der Diagnostik von Hauttumoren, insbesondere Melanomen, und zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen dienen soll. Die EIS basiert auf dem Aussenden eines harmlosen elektrischen Signals variierender elektrischer Frequenzen und der darauffolgenden Messung des elektrischen Hautwiderstandes. Dabei reagiert die EIS empfindlich auf abnorme Veränderungen der Zellstruktur, der Zellgröße und -form, der Zellausrichtung und des Zelltyps. Das sind somit dieselben Kriterien, auf denen auch die histopathologische Diagnostik beruht. Weitere durch diese Methode erhobene Daten umfassen auch die Zusammensetzung sowohl der Zellmembran als auch der intra- und extrazellulären Umgebung (Abbildung 9). (89)

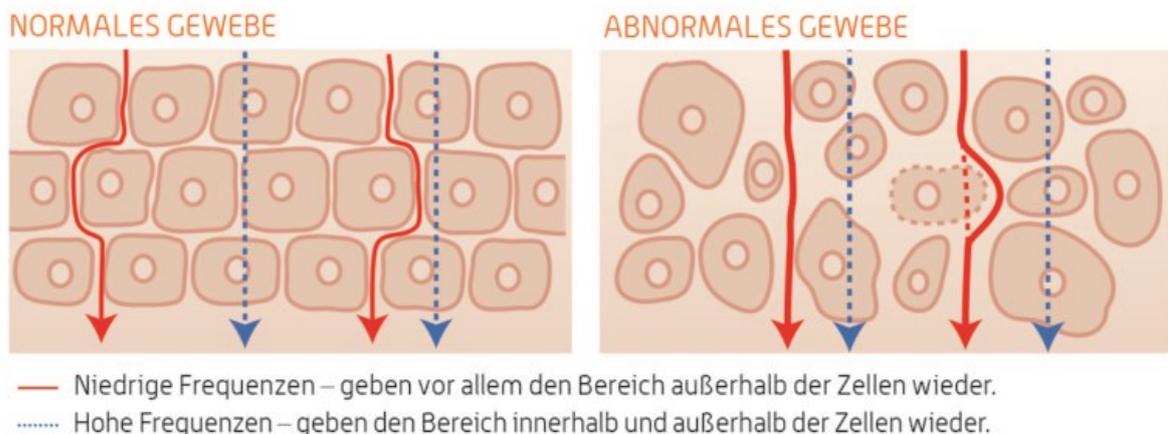


Abbildung 9: Durch EIS erkannte Unterschiede in der Zellstruktur zwischen normalem und abnormen Gewebe (90)

Unterschiede auf zellulärem Level in den oben genannten Kriterien zwischen normalem und abnormen Gewebe beeinflussen die Fähigkeit der Zellen, elektrische Potentiale zu generieren und zu speichern, was sich in Unterschieden in den EIS Messergebnissen widerspiegelt. (91)

Das EIS Gerät Nevisense[®] besteht aus einem Sondenkopf, an dessen Spitze eine austauschbare Elektrode angebracht ist, welche bei der Untersuchung direkt auf die Haut aufgesetzt wird. Dieser Sondenkopf ist über ein Kabel an ein elektrisches Gerät mit einem Touch-Screen Bildschirm angeschlossen (Abbildung 10). (91)



Abbildung 10: Nevisense[®]-Gerät mit Sondenkopf (90)

Die EIS Elektrode hat eine Fläche von 5 x 5 mm² (92) und ihre Oberfläche ist besetzt von 150 µm hohen und 170 µm breitbasigen, mit Gold beschichteten mikro-invasiven Spikes in dreieckiger Form. Damit penetriert die „mikro-invasive“ Elektrode die Haut nur bis in das Stratum corneum, muss aber aus hygienischen Gründen nach jedem/r Patienten/in ausgewechselt werden. (91)

Bei einer EIS Messung wird zwischen 2 Elektroden ein Wechselstromfeld 35 unterschiedlicher Frequenzen (logarithmisch zwischen 1,0 kHz und 2,5 mHz verteilt) in 4 verschiedenen Tiefen mit insgesamt zehn Permutationen angelegt, um die Läsion sowohl in der Tiefe als auch in der Breite zu vermessen (Abbildung 11). (92)

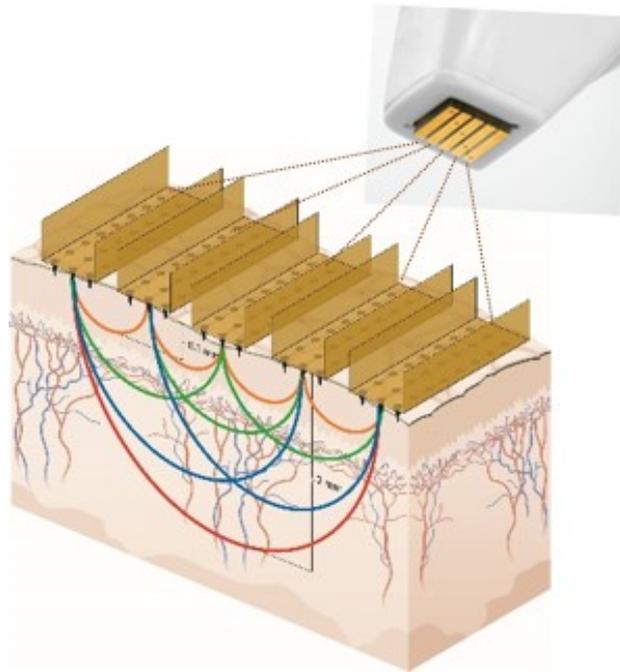


Abbildung 11: Elektrode am Sondenkopf sendet elektrische Signale unterschiedlicher Frequenzen und Permutationen (90)

Während tiefere Frequenzen von der extrazellulären Umgebung beeinflusst werden, sprechen hohe Frequenzen sowohl auf Veränderungen der extra- als auch der intrazellulären Umgebung an. (89,91)

Die angelegte elektrische Spannung und der daraus resultierende Stromfluss sind auf 150 mV und 75 μ A beschränkt und daher für den Patienten oder die Patientin nicht spürbar. Eine einzelne EIS Messung dauert weniger als zehn Sekunden, innerhalb kürzester Zeit wertet das Gerät die Messdaten aus und veranschaulicht diese am Bildschirm in Form eines Kurvendiagramms. Das System liefert sowohl einen EIS Score (Malignitätsscore) (0-10) als auch ein dichotomes Ergebnis (EIS negativ/EIS positiv). Hierbei sind die EIS Score Werte von 1 bis 3 als EIS negativ (benigne) und ab Werten von 4 oder höher als EIS positiv (maligne) zu werten. (92)

Der diagnostische Algorithmus der Elektrischen Impedanzspektroskopie wurde basierend auf den Ergebnissen einer Studie von Mohr *et al.* entwickelt. Der Algorithmus wurde dabei in erster Linie für die Melanomerkennung und dessen Abgrenzung von benignen Läsionen wie Nevi oder Verrucae seborrhoeicae, aber auch zur Erkennung von NMSC entwickelt. (93)

Dabei wurden 751 Läsionen von 681 Patienten und Patientinnen mit EIS untersucht und daraufhin folgte in allen Fällen eine Exzision mit histopathologischer Diagnostik der Läsion. In dieser ersten Studie wurden zwei unterschiedliche Algorithmen entwickelt: Mit dem ersten Klassifikationsalgorithmus konnte die Methode für die Zielpopulation eine Empfindlichkeit von 98,1 % bei Melanomen und 100 % bei NMSC erreichen, die Spezifität wurde hier mit 23,6 % angegeben. Die beobachtete Sensitivität für den zweiten Algorithmus betrug 99,4 % für Melanome und 98,0 % für NMSC. Hier wurde eine Spezifität von 24,5 % erzielt. Für eine korrekte Interpretation der Studienergebnisse muss beachtet werden, dass die mittels EIS untersuchten Läsionen von einem/r klinischen Dermatologen/in als klinisch suspekt und malignitätsverdächtig vorselektiert wurden und dass daher das Studiendesign auf eine klinische Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 0 % abgezielt hat. (93)

Eine zweite internationale Multicenterstudie – die größte klinische Studie dieser Art weltweit – konnte bestätigen, dass die Treffgenauigkeit bei der Hautkrebserkennung durch die EIS-Methode erhöht wird. Die Studie umfasste 17 europäische und fünf teilnehmende Kliniken in den USA, die insgesamt 2416 Läsionen an 1951 Patienten und Patientinnen untersuchten. Ähnlich wie in der vorher genannten Studie wurden die Läsionen von einem Dermatologen als malignitätsverdächtig vorselektiert und nach der EIS-Messung exzidiert. Die exzidierten Läsionen wurden immer unabhängig voneinander von drei erfahrenen Histopathologen evaluiert. Die Ergebnisse der klinischen Studie konnten eine Sensitivität von 96,6 % bei Melanomen und 100 % bei weißem Hautkrebs nachweisen. Des Weiteren erreichte die EIS eine Spezifität von 34 % bei Läsionen mit klinischem Verdacht auf Malignität, was zukünftig zu einer Reduktion von unnötigen Hautbiopsien beitragen könnte. (92)

2 Methoden

Diese prospektive, nicht-randomisierte monozentrische Studie wurde an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz (im Weiteren als Universitätsklinik bezeichnet) unter der Leitung von Prof. Hofmann-Wellenhof und Priv.-Doz. Zalaudek durchgeführt.

Insgesamt wurden 53 ambulante oder stationär betreute Patienten und Patientinnen der Universitätsklinik für die Studie rekrutiert.

2.1.1 Ziele der Studie

Die Studie hatte das Ziel, den Stellenwert der elektrischen Impedanzspektroskopie in der Beurteilung und Schweregradeinteilung aktinischer Keratosen zu untersuchen und damit die klinische und auflichtmikroskopische Diagnostik von AKs zukünftig um eine neue, additive Untersuchungsmethode zu erweitern. Dabei sollten die EIS Ergebnisse (Malignitätsscore 1 bis 10) mit den klinischen und auflichtmikroskopischen Gradeinteilungen (Grad 1 bis 3) korreliert werden. Als Nebenziel war die Fragestellung definiert, ob die EIS Werte nach einer erfolgten topischen Feldbehandlung bei Patienten und Patientinnen, die wieder zu einem Kontrolltermin an der Universitätsklinik erscheinen, niedriger lägen als vor der Therapie.

2.1.2 Einschlusskriterien

Patienten und Patientinnen im Alter zwischen 18 und 100 Jahren mit mindestens 3 AKs im Gesicht, an der nicht behaarten Kopfhaut oder an den Handrücken mit Fitzpatrick Typ 1, 2 oder 3 wurden zur Studienteilnahme eingeladen.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Personen unter 18 Jahren, Schwangere oder besachwaltete Personen wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Weitere Ausschlusskriterien wurden in Anlehnung an bereits bestehende Studien mit der EIS-Methode (92,93) definiert:

- Patienten und Patientinnen, die nicht fähig sind, die studienspezifischen Patientenaufklärungsbögen zu lesen, zu verstehen oder zu unterschreiben
- Feldbehandlung des Gesichtes, der Kopfhaut oder der Handrücken zwei Monate vor Studieneinschluss
- Läsion mit einem Durchmesser von kleiner als 2 mm und größer als 20 mm
- Läsionen am Stamm oder an den Extremitäten (mit Ausnahme der Handrücken)
- Läsionen an behaarter Haut
- Hautbereiche mit anderen Hauterkrankungen (z.B. Ekzem, Psoriasis, etc.) oder Narben

2.1.4 Durchführung der Studie

Die Patienten und Patientinnen wurden über die Möglichkeit einer Studienteilnahme, den geplanten Ablauf der Studie (inklusive Fotodokumentation) und die notwendigen Voraussetzungen aufgeklärt.

Nach Einwilligung (sowohl in mündlicher als auch in schriftlicher Form) folgte eine genaue klinische und auflichtmikroskopische Untersuchung der Haut im Kopf-, Gesichts- und Handbereich und bei Vorhandensein AKs die Diagnosestellung durch einen Facharzt oder eine Fachärztin für Dermatologie. Daraufhin wurde eine den Ein- bzw. Ausschlusskriterien entsprechende AK (Test-AK) ausgewählt und sowohl klinisch als auch dermatoskopisch untersucht.

Je nach Ausprägungsgrad wurde die Test-AK bezüglich klinischer und auflichtmikroskopischer Kriterien in Grad 1 bis 3 eingeteilt und dies in der Case Report Form dokumentiert. Für die Evaluation der AK wurde hierfür die klinische Gradeinteilung nach Werner *et al.* (2) (Tabelle 1, Abbildung 6) und die dermatoskopische Gradeinteilung nach Zalaudek *et al.* (3) (Tabelle 3, Abbildung 8) herangezogen. Die klinische und auflichtmikroskopische Fotodokumentation erfolgte mittels digitalen MoleMaxTM-Systems.

Des Weiteren wurden ein klinisch unauffälliges Hautareal (Feld-AK) im Bereich der Feldkanzerisierung (in der näheren Umgebung der Test-AK) und zusätzlich eine nicht sonnenexponierte Hautregion hinter dem Ohr (Negativkontrolle) ausgewählt.

Die elektrische Impedanzspektroskopie wurde mit dem Nevisense[®]-System (Artikelnummer: 511-0001-10, Firma SciBase, Schweden) bestehend aus dem Nevisense[®]-Gerät und einem Sondenkopf mit aufgesetzter, austauschbarer Elektrode gemessen. Die Nevisense[®]-Messungen wurden unter anderem von der Studentin nach einer erfolgten Einschulung durch die SciBase Mitarbeiterin Maria Näslund durchgeführt.

Vor Applikation der Elektrode auf die Haut und vor jeder einzelnen Messung wurde die Hautstelle für mindestens 30 Sekunden mit einer 0,9 %igen Kochsalzlösung befeuchtet. Für jede Testlokalisierung sind jeweils mindestens zwei EIS Messungen (Messung der zu untersuchenden Läsion + Messung einer Referenzstelle) erforderlich.

Zu den drei Messungen der zu untersuchenden Läsionen (Test-AK, Feld-AK und Negativkontrolle) wurde daher jeweils zuvor eine Referenzmessung an gesunder, erscheinungsfreier Haut mit korrespondierender Lokalisation (z.B. nähere Umgebung oder auch gegenüberliegende Seite) und gleicher Hautbeschaffenheit durchgeführt.

Die Referenzmessung dient einem intraindividuellen Vergleich zwischen gesunder Haut und der zu untersuchenden Läsion des Patienten oder der Patientin. Dabei werden die individuellen Unterschiede gesunder Haut der Patienten und Patientinnen, die infolge sowohl intrinsischer als auch extrinsischer Faktoren bestehen, in der Berechnung eines Malignitätsscores für die jeweilige Läsion berücksichtigt.

Eine oder mehrere Messungen – abhängig von der Größe der Läsion – wurden an jeder zu untersuchenden Läsion durchgeführt.

Insgesamt erfolgten bei jedem/r Studienteilnehmer/in mindestens sechs Messungen mit der EIS. Die Untersuchung eines Patienten oder einer Patientin mit der EIS nahm in den allermeisten Fällen zwischen 10 und 20 Minuten in Anspruch.

Im Nachhinein wurden die mittels MoleMax™ System gespeicherten klinischen und dermatoskopischen Aufnahmen der Läsionen nochmals von einem Facharzt oder einer Fachärztin für Dermatologie (Prof. Hofmann) verblindet, daher ohne Kenntnis der EIS-Ergebnisse oder der initial erfolgten Gradeinteilung, evaluiert und die Gradeinteilung wurde gegebenenfalls revidiert.

Um später das klinische und auflichtmikroskopische Bild dieser drei Hautlokalisationen gut mit den Untersuchungsergebnissen der elektrischen Impedanzspektroskopie (EIS-Malignitätsscore von 1 bis 10) korrelieren zu können, wurden diese Lokalisationen mit einem eigens für diese Studie konzipierten klinischen bzw. auflichtmikroskopischen Malignitätsscore von 1 bis 5 versehen:

- gesunde Haut/Negativkontrolle = 1
- Feldkanzerisierung = 2
- AK Grad 1 = 3
- AK Grad 2 = 4
- AK Grad 3 = 5

Danach wurde dieser Score mit dem Faktor zwei multipliziert und diese errechneten Werte (2 bis 10) tabellarisch dokumentiert. Diese Vorgehensweise wurde dementsprechend gewählt, um eine standardisierte Klassifizierung je nach Malignitätsverdacht und Ausprägungsgrad der Test-AK, der Feld-AK und der Negativkontrolle zu gewährleisten.

Da bei Patienten und Patientinnen mit zahlreichen AKs in vielen Fällen eine Feldtherapie (z.B. topische Therapeutika, PDT) durchgeführt wird, werden die Patienten und Patientinnen häufig zu einem Kontrolltermin an der Universitätsklinik bestellt. Bei solch einem Kontrolltermin wurden bei Einverständnis der Patienten und Patientinnen wiederum die Test-AK, die Feld-AK und die Negativkontrolle auf dieselbe Art und Weise klinisch, auflichtmikroskopisch und auch mittels elektrischer Impedanzspektroskopie untersucht. Vor den drei Messungen mit der EIS wurde wieder eine Referenzmessung an gesunder, erscheinungsfreier Haut in der Nähe oder an der gegenüberliegenden Seite der Läsion vorgenommen.

2.1.5 Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten (Geschlechterverteilung, Altersverteilung, Gradeinteilung der Läsionen, Korrelation der Gradeinteilung mit den EIS Werten, Vergleich der EIS Werte mit Follow-up EIS Werten, Sensitivität und Spezifität) erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 23.

2.1.6 Ethikkommission

Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission geprüft und positiv beurteilt (EK-Nummer: 29-476 ex 16/17).

3 Ergebnisse – Resultate

Insgesamt wurden 56 Patienten und Patientinnen mit 56 klinisch diagnostizierten aktinischen Keratosen an Gesicht, Kopfhaut oder Handrücken zur Studienteilnahme eingeladen. Eine (1,8 %) Person lehnte jedoch das Untersuchungsangebot ab, zwei (3,6 %) Personen zogen die Einwilligung zur Studienteilnahme zurück, während bei 3 (5,4 %) weiteren Personen die Messung der Läsion mit dem EIS Gerät nicht möglich war (inadäquate Referenzmessung oder Fehler des Geräts) bzw. nur unvollständige Messergebnisse vorlagen. 50 (90,9 %) Patienten und Patientinnen – somit 50 (90,9 %) Läsionen – wurden in die statistische Analyse dieser Arbeit miteinbezogen.

3.1 Demographische Charakteristika der Studienpopulation

Die in die statistische Analyse einbezogenen Patienten und Patientinnen stammten alle (n=50) aus dem Großraum Steiermark und waren kaukasischer Ethnizität mit Fitzpatrick Hauttyp 1 bis 3.

Bei den Patienten und Patientinnen handelte es sich um 26,0 % (n=13) Frauen und 74,0 % (n=37) Männer (Abbildung 12).

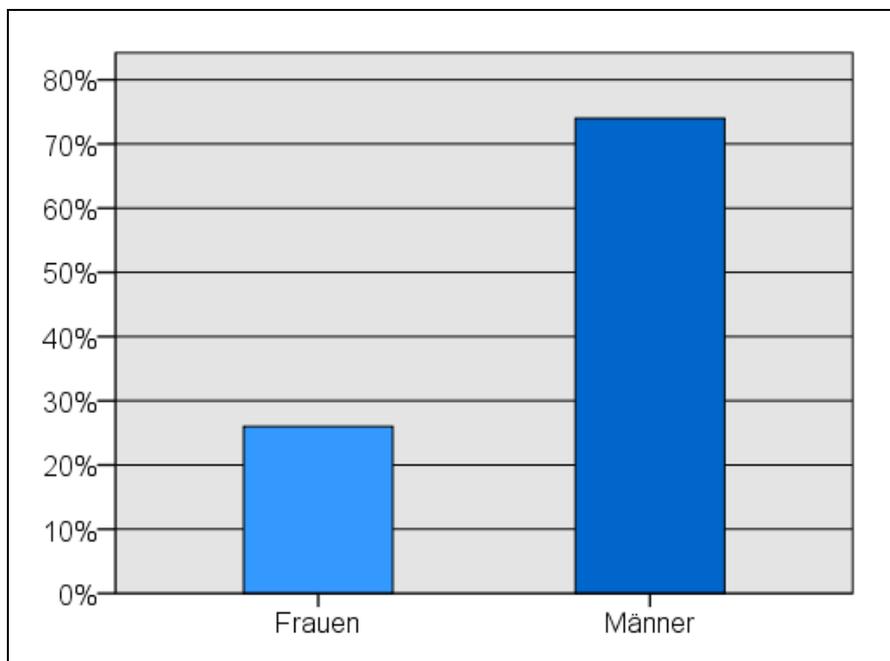


Abbildung 12: Geschlechterverteilung der untersuchten Patienten und Patientinnen mit AKs

Von den 50 erhobenen Personen lag das Patientenalter zwischen 58 und 91 Jahren, der Median der Altersverteilung betrug dabei 78 Jahre. Die Altersverteilung der Studienpopulation ist in der nachfolgenden Grafik (Abbildung 13) dargestellt.

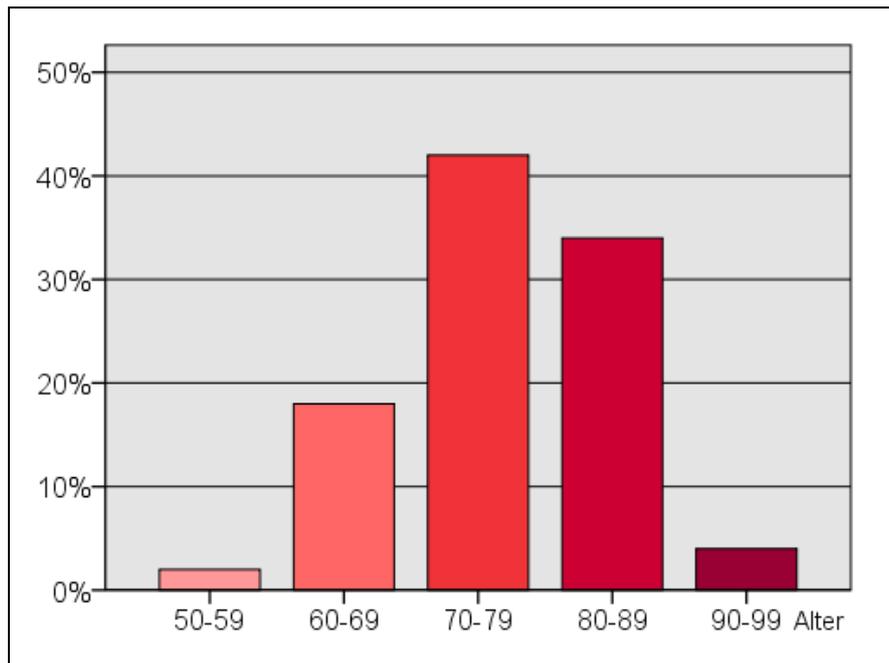


Abbildung 13: Altersverteilung der untersuchten Patienten und Patientinnen mit AKs

3.2 Klinische und auflichtmikroskopische Evaluation der AKs

Nachdem bei jedem/r Studienteilnehmer/in eine aktinische Keratose (Test-AK) ausgewählt worden war, wurde diese jeweils nach klinischen und auflichtmikroskopischen Kriterien evaluiert und in die Grade 1 bis 3 eingeteilt. Bei der klinischen Gradeinteilung der Läsionen wurden 24,0 % (n=12) der Läsionen als AKs Grad 1, weitere 42,0 % (n=21) der Läsionen als Grad 2 und 34,0 % (n=17) als Grad 3 bewertet, wie in Abbildung 14 ersichtlich ist.

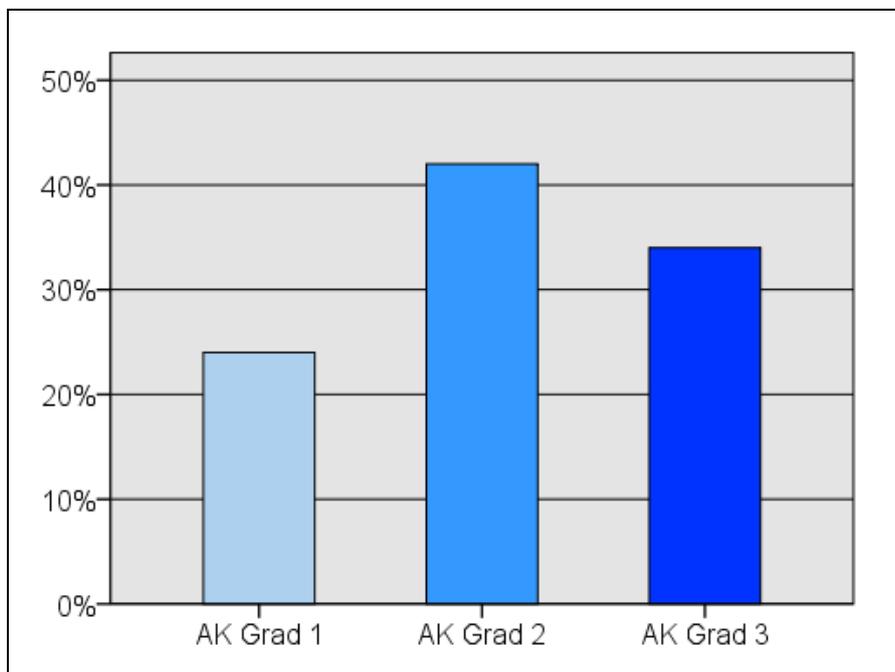


Abbildung 14: Aufschlüsselung der klinischen Ausprägungsgrade der AKs

Bei Zuhilfenahme des Auflichtmikroskops wurden nach den dermatoskopischen Kriterien 22,0 % (n=11) der Läsionen als AKs Grad 1, 46,0 % (n=23) als Grad 2 und 32,0 % (n=16) der Läsionen als Grad 3 eingestuft (Abbildung 15).

Im Vergleich zwischen klinischer und auflichtmikroskopischer Evaluation zeigt sich, dass die 50 untersuchten Läsionen sehr ähnlich bezüglich des Ausprägungsgrades bewertet wurden. In der auflichtmikroskopischen Gradeinteilung anhand der definierten Kriterien wurden jedoch mehr AKs als Grad 2 eingestuft als in der klinischen Beurteilung.

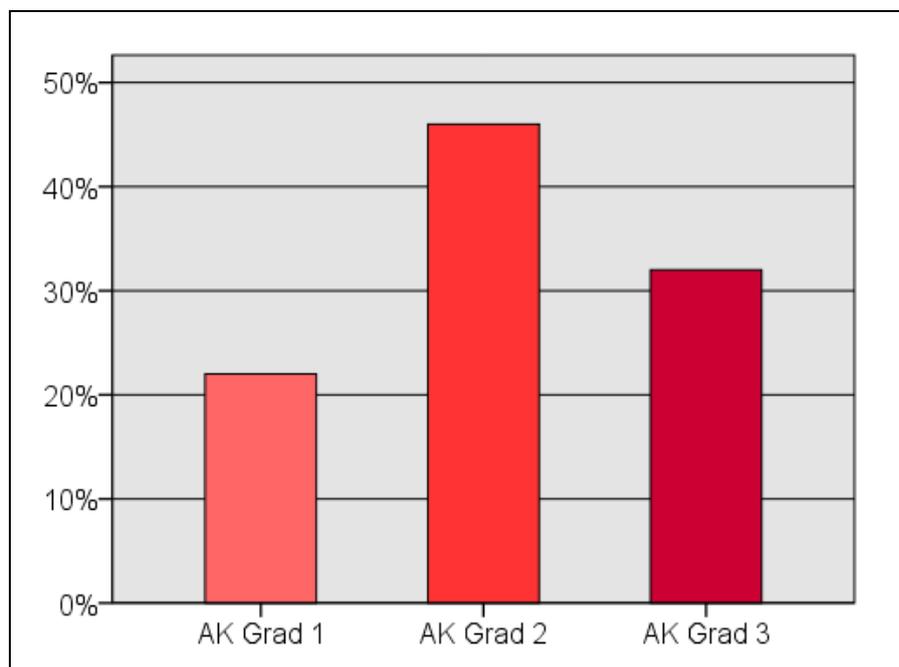


Abbildung 15: Aufschlüsselung der dermatoskopischen Ausprägungsgrade der AKs

3.3 Ergebnisse der EIS

Die EIS Score Ergebnisse wurden im Rahmen dieser Arbeit mit den jeweils klinisch und auflichtmikroskopisch evaluierten Ausprägungsgraden der Läsionen verglichen. Dabei wurde zwischen den Negativkontrollen/Nicht Sonnen-exponierter Hautstellen hinter dem Ohr (n=50), der Feldkanzerisierung/Feld-AKs (n=50) und den aktinischen Keratosen/Test-AKs (n=50) Grad 1 bis 3 unterschieden.

Anhand der folgenden Grafiken (Abbildung 16, Abbildung 17) ist ein klarer Trend hin zu höheren EIS Score Ergebnissen bei zunehmendem klinisch und auflichtmikroskopisch evaluiertem Schweregrad der Hautveränderungen evident.

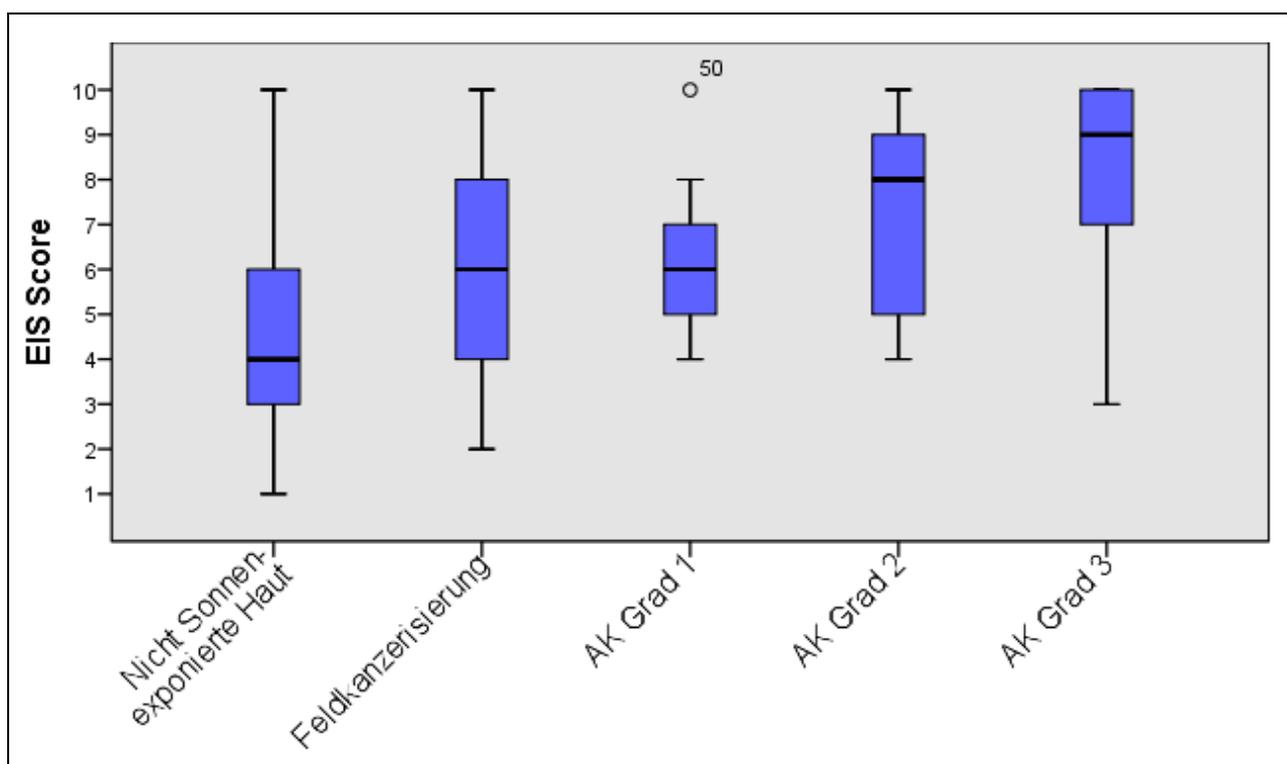


Abbildung 16: Die klinische Evaluation aufgetragen gegen die EIS Score Ergebnisse

Besonders interessant ist hierbei, dass die beiden Mediane der Verteilungen der EIS Score Ergebnisse von den Gruppen Feldkanzerisierung und AKs Grad 1 zusammenfallen.

Auffallend ist jedoch eine große Streuung in der Verteilung der EIS Score Ergebnisse der Negativkontrollen, die an der Nicht Sonnen-exponierten Haut hinter dem Ohr gemessen wurden.

Ins Auge sticht auch ein Ausreißer mit dem EIS Score Wert 10 in der Gruppe der AKs Grad 1.

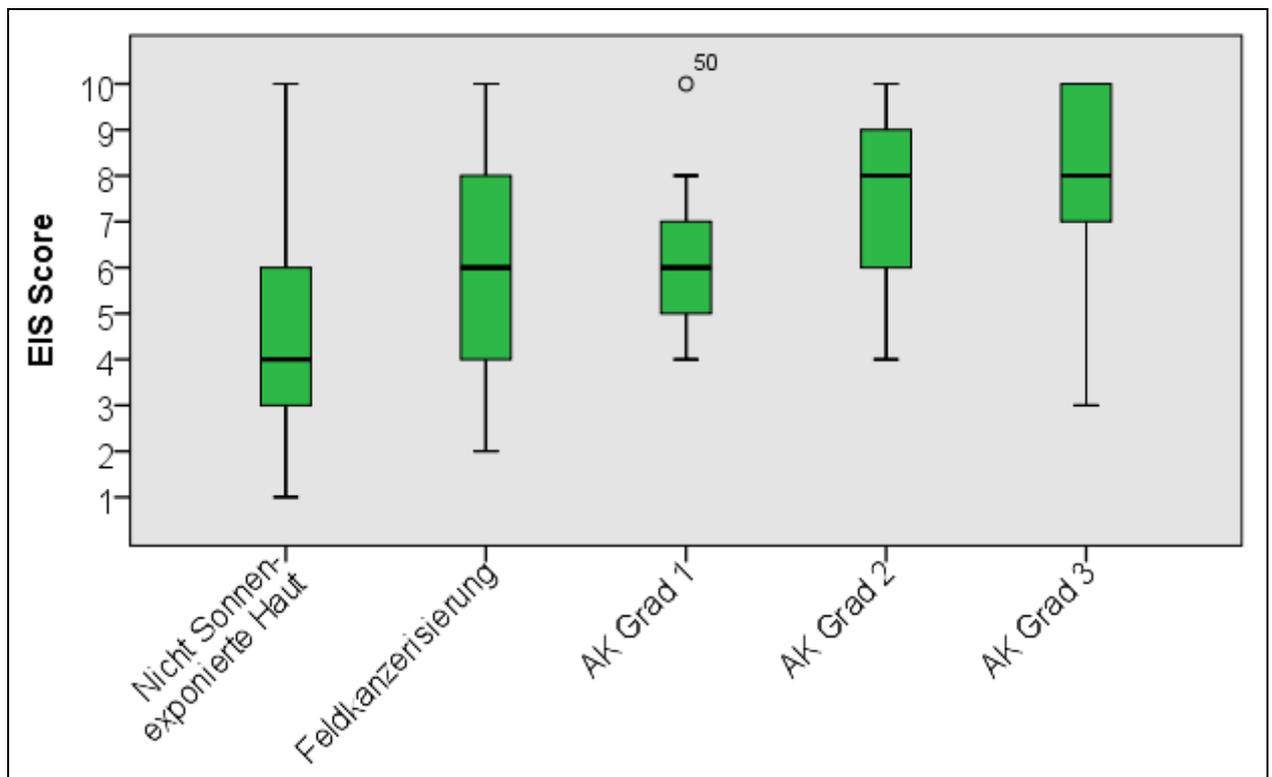


Abbildung 17: Die dermatoskopische Evaluation aufgetragen gegen die EIS Score Ergebnisse

3.4 Korrelation zwischen den EIS Ergebnissen und dem klinischen Bild AKs

Des Weiteren wurde die Korrelation zwischen den Ergebnissen der EIS und der klinischen und auflichtmikroskopischen Beurteilung der AKs untersucht.

Für die statistische Korrelationsanalyse wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman (r) herangezogen. Dabei korrelierte der EIS-Score der Test-AKs signifikant mit dem klinischen Grading ($r=0,44$, $P<0,001$, $n=50$) und auch mit dem auflichtmikroskopischen Grading ($r=0,31$, $P=0,031$, $n=50$) der Test-AKs (Tabelle 6).

	EIS Score AK	n	P-Wert
Klinisches Grading AK	0,438	50	0,001
Dermatoskopisches Grading AK	0,306	50	0,031

Tabelle 6: Korrelation nach Spearman zwischen den EIS Scores und den Gradeinteilungen der Test-AKs

Bei zehn Patienten und Patientinnen wurde nach erfolgter topischer Feldtherapie (Picato[®]-Gel, Aldara[®] oder Zyclara[®]) bei einem Kontrolltermin vier Wochen nach abgeschlossener Behandlung die Messung der Test-AK, der Feld-AK und der Negativkontrolle mit der EIS wiederholt. Auch bei diesem Kontrolltermin wurde die Test-AK wieder fotografiert und die Gradeinteilung vorgenommen. Der Abstand von vier Wochen zwischen letzter Applikation der topischen Therapie und der Messung mit der EIS sollte gewährleisten, dass die Messergebnisse nicht durch eine therapiebedingte Entzündungsreaktion beeinflusst bzw. verfälscht würden.

Der Follow-up EIS-Score nach erfolgter Feldbehandlung korrelierte signifikant mit dem Follow-up klinischen Grading der Test-AKs ($r=0,66$, $P=0,037$, $n=10$), während zwischen dem Follow-up EIS Score und dem Follow-up dermatoskopischen Grading kein signifikanter linearer Zusammenhang gefunden werden konnte ($r=0,60$, $P=0,065$, $n=10$) (Tabelle 7).

	Follow-up EIS Score AK	n	P-Wert
Follow-up Klinisches Grading AK	0,663	10	0,037
Follow-up Dermatoskopisches Grading AK	0,602	10	0,065

Tabelle 7: Korrelation nach Spearman zwischen den Follow-up EIS Scores und den Follow-up Gradeinteilungen der Test-AKs

3.5 Vergleich der EIS Werte zweier verbundener Stichproben

Um die EIS Ergebnisse der Test-AKs mit denen der Negativkontrollen und der Feldkanzerisierung zu vergleichen, wurde der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben herangezogen.

Bei den Negativkontrollen konnten signifikant niedrigere ($Z=-4,93$, $P<0,001$, $n=50$) EIS Werte als bei den Test-AKs und auch als bei den Feld-AKs ($Z=-3,42$, $P=0,001$, $n=50$) erzielt werden (Tabelle 8).

Im Vergleich zwischen den Test-AKs und den Feld-AKs lagen die EIS Ergebnisse der Feldkanzerisierung ebenfalls signifikant niedriger ($Z=-3,884$, $P<0,001$, $n=50$) (Tabelle 8).

	Median (Interquartilbereich) der Differenzen	Z-Wert	n	P-Wert
Negativkontrolle/ Test-AK	-3,0 (-5,0/0,0)	-4,928	50	<0,001
Feld-AK / Test-AK	-1,0 (-2,0/0,0)	-3,884	50	<0,001
Negativkontrolle/ Feld-AK	-2,0 (-3,0/1,0)	-3,424	50	0,001

Tabelle 8: Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben

Trotz der kleinen Stichprobe von zehn Patienten und Patientinnen wurden auch die Follow-up EIS Ergebnisse der AKs mit denen der Erstuntersuchung verglichen, um ein mögliches Absinken der EIS-Werte bei Therapieerfolg zu detektieren. Dabei lagen die EIS Werte der AKs nach erfolgter Feldtherapie nicht signifikant niedriger als vorher ($Z=-0,846$, $P=0,397$, $n=10$).

Doch auch zwischen den Follow-up EIS Werten der Test-AKs und der Negativkontrollen bzw. der Feldkanzerisierung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 9).

	Median (Interquartilbereich) der Differenzen	Z-Wert	n	P-Wert
Follow-up Test-AK / Test-AK	-1,0 (-2,5/0,75)	-0,846	10	0,397
Follow-up Negativkontrolle / Follow-up Test-AK	-1,0 (-2,5/0,5)	-1,420	10	0,156
Follow-up Feld-AK / Follow-up Test-AK	-1,0 (-1,0/2,0)	0,612	10	0,541
Follow-up Feld-AK / Follow-up Negativkontrolle	-2,0 (-3,0/0,75)	-1,715	10	0,086

Tabelle 9: Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben – Follow-up Messungen

3.6 Treffgenauigkeit der EIS bei AKs in Bezug auf die klinische und dermatoskopische Evaluation

Das dichotome Ergebnis der EIS wurde mit der klinischen und auflichtmikroskopischen Diagnostik verglichen, um die Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die klinische Diagnose zu berechnen.

Von den 50 als aktinische Keratosen identifizierten Läsionen wurden von Nevisense[®] 49 Läsionen als maligne erkannt und erzielte damit in Bezug auf die klinische und auflichtmikroskopische Diagnostik eine Sensitivität von 98,0 %.

Auch in der näheren Umgebung der Läsion ohne klinisch und auflichtmikroskopisch sichtbare Zeichen aktinischer Keratosen (Feld-AK), ergab die EIS an den 50 gemessenen Hautstellen in 41 Fällen ein positives Ergebnis (EIS positiv/maligne). Das ergibt eine beobachtete Sensitivität von 82,0 % an den untersuchten Hautstellen mit vermuteter Feldkanzerisierung.

Von den Negativkontrollen/Nicht Sonnen-exponierter Hautstellen hinter den Ohren wurde in 19 Fällen von Nevisense[®]-Messungen eine benigne Läsion diagnostiziert. Damit erzielte diese Methode verglichen mit der klinischen und auflichtmikroskopischen Evaluation eine Spezifität von 38,0 %.

	Sensitivität	TP	FN	Gesamt
Aktinische Keratose	98,0 %	49	1	50
Feldkanzerisierung	82,0 %	41	9	50

	Spezifität	TN	FP	Gesamt
Nicht Sonnen-exponierte Haut	38,0 %	19	31	50

Tabelle 10: Beobachtete Sensitivität und Spezifität für die dichotomen EIS Ergebnisse in Bezug auf die klinische und dermatoskopische Evaluation

3.7 Sicherheit

Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Studie wurden darauf hingewiesen, jegliche auftretende Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse (inklusive unangenehmer Empfindungen, Schmerzen, usw.), die eventuell in Zusammenhang mit der Messung durch das Nevisense[®] Gerät auftreten könnten, zu melden.

Von den 56 mit der elektrischen Impedanzspektroskopie untersuchten Patienten und Patientinnen gab eine Person (1,8 %) Schmerzen durch die EIS Messung an der Applikationsstelle an und zog aus diesem Grund die Einwilligung zur Studienteilnahme zurück.

Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen oder schwere unerwünschte Ereignisse durch die Anwendung des Geräts während der gesamten Studie auf.

4 Diskussion

Die Diagnostik und die Therapie AKs und NMSC allgemein waren in den letzten 20 Jahren die Thematik intensiver Forschung und Weiterentwicklung. Dabei versuchen Forscher nicht-invasive Methoden zu entwickeln, mithilfe derer die Treffsicherheit in der Diagnostik und die Verlaufskontrolle dieser Hauttumore verbessert werden können.

Die Dermatoskopie stellt mittlerweile eine state-of-the-art Technik in der Diagnostik sowohl pigmentierter als auch nicht-melanozytärer Hauttumore dar. Auch Methoden wie die RCM oder die OCT werden immer häufiger für die Diagnostik oder für die Evaluation der Tumorgöße vor einer Operation eingesetzt. Dennoch blieben diese Methoden bislang zum Großteil auf deren Verwendung in der Forschung beschränkt.

Der Goldstandard in der Diagnostik nicht-melanozytärer Hauttumore ist und bleibt die Hautbiopsie mit histopathologischer Untersuchung. Ein Nachteil all dieser zuvor genannten neuen diagnostischen Methoden und auch der EIS ist die Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers und die mangelnde Unterscheidungsfähigkeit zwischen verschiedenen NMSC (mit Ausnahme der Dermatoskopie). Dennoch können diese Techniken eine Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen erleichtern.

Auch der Trend hinsichtlich der Therapie wandert sukzessive hin zu nicht-chirurgischen Therapieoptionen. Obwohl die chirurgische Therapie der Goldstandard bleibt, hat sich die nicht-chirurgische Therapie der AKs zu einem der Hauptpfeiler – besonders in der Behandlung von zu ausgedehnten Fällen mit Feldkanzerisierung oder wenn von Seiten des Patienten oder der Patientin eine chirurgische Intervention ablehnt wird – entwickelt.

Während in der Literatur größere Studien existieren, welche die Sensitivität und Spezifität der EIS Methode insbesondere in der Differenzierung von Melanomen und benignen Läsionen beschreiben, gab es noch keine Studie zur elektrischen Impedanzspektroskopie mit dem Fokus auf aktinische Keratosen.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Im Rahmen der Diplomarbeit wurde die Wertigkeit der elektrischen Impedanzspektroskopie als additives diagnostisches Tool in der Diagnostik aktinischer Keratosen näher untersucht. Dabei wurde die Korrelation zwischen den Ergebnissen der EIS und dem klinischen und auflichtmikroskopischen Ausprägungsgrad beschrieben. Ebenfalls wurde die Treffgenauigkeit der Methode in der Erkennung AKs in Bezug auf die klinische und auflichtmikroskopische Diagnostik präsentiert.

Die Diagnostik AKs basiert zum Großteil– insbesondere bei Patienten und Patientinnen mit multiplen AKs mit Feldkanzerisierung – auf der Evaluierung klinischer und auflichtmikroskopischer Kriterien. Nur in Ausnahmefällen werden AKs ohne klinischen Verdacht auf Invasivität biopsiert, stattdessen häufig direkt einer Therapie (topisch, Kryotherapie, PDT) zugeführt.

Dieses Vorgehen lässt sich einerseits den hohen Prävalenzraten AKs bei der über 50-jährigen Bevölkerung, andererseits dem häufigen Vorhandensein multipler AKs mit Feldkanzerisierung. (8), Im Gegensatz dazu ist das Progressionsrisiko einzelner AKs als gering einzuschätzen. (3,23)

Die Diagnostik und auch die Schweregradeinteilung AKs sind daher bis zu einem gewissen Grad an Subjektivität und an die Erfahrung des Untersuchers gekoppelt.

4.1.1 Geschlechterverteilung

In dieser Studie mit AK Patienten und Patientinnen resultierte eine Geschlechterverteilung von 26,0 % (n=13) Frauen und 74,0 % (n=37) Männer.

Vergleichend kann eine große Studie von Eder *et al.* herangezogen werden, in welcher bei Patienten und Patientinnen mit AKs in Österreich eine Geschlechterverteilung von 44,9 % (n=1996) Männer und 55,1 % (n= 2453) Frauen gefunden wurde.

Jedoch wurden auch in derselben Studie die Prävalenzraten AKs in Österreich bei Männern signifikant höher als bei Frauen angegeben – mit einer Prävalenz von 39,2 % bei Männern und 24,3 % bei Frauen. (8)

Ein Grund für die starke Geschlechterdifferenz könnte auch durch die Tatsache erklärt werden, dass die Einschlusskriterien nur Patienten und Patientinnen mit multiplen AKs an Kopf, Gesicht und Händen vorsahen. Daher kann es sein, dass mehr männliche Patienten und Patientinnen den Kriterien entsprachen, weil besonders Männer im höheren Alter aufgrund des Haarverlustes an der Kopfhaut vermehrt der Sonne ausgesetzt sind und häufiger multiple AKs ausbilden.

4.1.2 Altersverteilung

In dieser Arbeit betrug das Alter der Studienteilnehmer zwischen 58 und 91 Jahren, während der Median der Altersverteilung bei 78 Jahren lag.

Im Vergleich zur Altersverteilung von AK Patienten und Patientinnen in der Literatur liegt dieses Alter deutlich höher als in der Untersuchung von Eder *et al.* Sie beschrieben ein medianes Alter von 63 Jahren in Österreich. (8)

Das relativ hohe Alter der Studienpopulation lässt sich höchstwahrscheinlich wiederum durch das im Vorfeld definierte Einschlusskriterium des Vorhandenseins multipler AKs mit Feldkanzerisierung erklären. Von der Entstehung einer einzelnen AK bis hin zur Entwicklung solch eines ausgedehnten Befundes vergehen meist einige Jahre, worin der Grund für das erhöhte Patientenalter liegen könnte.

4.1.3 EIS Ergebnisse

Bei der Untersuchung eines möglichen linearen Zusammenhangs, korrelierten die EIS Scores der Test-AKs signifikant mit dem klinischen Grading ($r=4,44$, $P<0,001$, $n=50$) und auch mit dem auflichtmikroskopischen Grading ($r=0,31$, $P=0,031$, $n=50$) der Test-AKs. Trotz des beobachteten statistisch signifikanten Zusammenhangs weisen die Korrelationskoeffizienten nach Spearman jedoch in erster Linie auf eine mittlere Effektstärke eines linearen Zusammenhangs hin. Insbesondere die Korrelation zwischen den EIS Ergebnissen und den klinischen Gradeinteilungen ($r=4,44$) deuten aufgrund der mittleren bis großen Effektstärke auf einen auch klinisch relevanten Zusammenhang hin.

Daher könnte die EIS auch in unklaren Fällen für die Schweregradbestimmung AKs als additive Methode hilfreich sein.

Die Beobachtung, dass die EIS Ergebnisse mit den dermatoskopischen Gradeinteilungen geringer korrelierten, könnte auf eine mangelnde Erfahrung in der Dermatoskopie AKs und der diesbezüglichen Gradeinteilung beruhen. Anderenfalls könnten die dermatoskopischen Kriterien, nach denen in dieser Studie die Schweregradbestimmung der AKs durchgeführt wurde, nicht zwangsläufig mit den durch die EIS erkannten Veränderungen der Zellstruktur zusammenhängen.

In Abbildung 16 und Abbildung 17 zeigt sich, dass bei steigenden klinischen und auflichtmikroskopischen Schweregraden höhere EIS Werte erzielt wurden.

Die Beobachtung, dass mittels der EIS ähnlich hohe EIS Scores für die Feld-AKs wie für die klinisch und dermatoskopisch evaluierten AKs Grad 1 erzielt wurden, bestärkt das Konzept der Feldkanzerisierung, dass in einem Feld chronisch lichtgeschädigter Haut auch zwischen den klinisch sichtbaren Läsionen oder in deren Umgebung bereits maligne entartete Keratinozyten vorhanden sind, die die normale Zellarchitektur zerstören. Somit könnte die elektrische Impedanzspektroskopie mittels ihres Funktionsprinzips – der Untersuchung der Zellarchitektur – eine neue nicht-invasive Methode darstellen, um eine vermutete Feldkanzerisierung durch eine weitere diagnostische Methode zu bestätigen und darauf basierend feldgerichtete Therapieformen einzuleiten.

In dieser Studie wurde neben einer Test-AK und einer Feld-AK auch eine Negativkontrolle möglichst nicht-sonnenexponierter „gesunder“ Haut hinter dem Ohr mit der EIS durchgeführt. Wie in Tabelle 10 ersichtlich, ergaben die EIS Untersuchungen an den Negativkontrollen in 31 von 50 Messungen ein positives Ergebnis (EIS maligne). Diese hohe Rate an positiven Ergebnissen lässt sich möglicherweise einerseits der ungünstigen Wahl der Negativkontrolle hinter dem Ohr zuschreiben, da diese Körperregion nicht immer vor der Sonne geschützt war (insbesondere bei Männern) und somit der Definition „Nicht-sonnenexponierte Haut“ möglicherweise nicht in allen Fällen entsprach. Andererseits könnte auch die Lage der Hautmessungen direkt über dem Knochen (Warzenfortsatz) zu fälschlich hohen EIS Werten geführt haben.

Um eine mögliche Verbesserung der EIS Scores nach erfolgter Feldtherapie zu detektieren, wurde bei Patienten und Patientinnen, die zu einem Kontrolltermin an

die Universitätsklinik kamen, dieselbe Läsion (Follow-up AK) nochmals untersucht. Dabei konnten keine signifikant niedrigeren EIS Werte erzielt werden ($Z=-0,846$, $P=0,397$, $n=10$), was sich vermutlich durch den zu kleinen Stichprobenumfang von zehn Patienten und Patientinnen erklären lässt. Aber auch die klinischen und dermatoskopischen Follow-up Gradings lagen bei diesen Patienten und Patientinnen nicht signifikant niedriger, sondern waren in den meisten Fällen sehr ähnlich zu den Werten vor der Therapie. Dieser Umstand könnte daher auch durch mangelndes Therapieansprechen, geringe Therapieeffektivität oder bei topischer Behandlung durch mangelnde Compliance erklärt werden.

4.1.4 Sensitivität und Spezifität

In Bezug auf die klinische und auflichtmikroskopische Diagnostik erzielte die EIS in dieser Studie in der Erkennung AKs eine Sensitivität von 98,0 %.

Auch an den klinisch und auflichtmikroskopisch unauffälligen Arealen mit Feldkanzerisierung (mehrere sichtbare Läsionen unterschiedlicher Stadien in einem Feld) ergab die EIS in 82,0 % ein positives Ergebnis (EIS positiv/maligne).

An den Negativkontrollen resultierte in 38,0 % ein negatives Ergebnis (EIS negativ/benigne), was in diesem Fall für die Spezifität in Bezug auf die klinische und auflichtmikroskopische Diagnostik steht.

Im Vergleich konnte die Methode in der Studie von Mohr *et al.* mit dem ersten dafür konzipierten Klassifikationsalgorithmus eine Empfindlichkeit von 98,1 % bei Melanomen und 100 % bei weißem Hautkrebs erreichen, während die Gesamt-Spezifität 23,6 % betrug. Die beobachtete Sensitivität bei Anwendung des zweiten Algorithmus betrug 99,4 % für Melanome und 98,0% für weißen Hautkrebs. Hier wurde eine Gesamt-Spezifität von 24,5 % erzielt. (93)

Eine zweite, große klinische Studie von Malvey *et al.* konnte eine Sensitivität von 96,6 % bei Melanomen und 100 % bei weißem Hautkrebs nachweisen. Des Weiteren erreichte die EIS eine Spezifität von 34 % bei Läsionen mit klinischem Verdacht auf Malignität. (92)

Ein wichtiger Aspekt ist, dass der Algorithmus in erster Linie für die Erhöhung der Treffgenauigkeit in der Melanomerkenung und dessen Abgrenzung von benignen

Läsionen (z. B. Nevi, Verrucae seborrhoicae, usw.) und erst in zweiter Linie auch zur Erkennung von NMSC entwickelt wurde.

Ein weiterer erwähnenswerter Punkt ist, dass in den Vergleichsstudien die mittels EIS untersuchten Läsionen von einem klinischen Dermatologen als klinisch suspekt und malignitätsverdächtig vorselektiert wurden und daher das Studiendesign auf eine hohe klinische Sensitivität und eine niedrige Spezifität abgezielt hatte.

Im Gegensatz zu den genannten Vergleichsstudien kann in dieser Studie jedoch nicht auf die Sensitivität der Methode geschlossen werden, da die Untersuchungsergebnisse hierfür mit den Ergebnissen der aktuellen Goldstandard-Untersuchung verglichen werden müssten, die bislang durch Entnahme einer Biopsie und histopathologische Untersuchung des Biopsiematerials repräsentiert wird.

Um dennoch eine orientierende Aussage über die Empfindlichkeit der EIS in der Erkennung AKs treffen zu können, wurden in dieser Arbeit die Ergebnisse rein mit der klinischen und auflichtmikroskopischen Diagnostik verglichen.

Dabei wird die diagnostische Sensitivität der Dermatoskopie in Verbindung mit der Klinik bei den klassischen nichtpigmentierten AKs in der Literatur je nach Erfahrung des Untersuchers mit bis zu 98 % und die diagnostische Spezifität mit bis zu 95 % angegeben. (29)

5 Ausblick

Neben der möglichen Hilfestellung als additives diagnostisches Tool in der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen und damit auch in der Erkennung aktinischer Keratosen bzw. der Bestimmung deren Schweregrades könnte diese Methode zukünftig auch intraoperativ dem Operateur in der Resektionsrandbeurteilung dienen.

Außerdem stellt die Methode eine zur klinischen und dermatoskopischen Evaluation additive Möglichkeit zur Beurteilung des Therapieerfolgs dar und kann gegebenenfalls als Entscheidungshilfe bei fraglicher Therapieumstellung bei mangelndem Therapieansprechen dienen.

Trotz der vermehrten Aufklärungskampagnen über die Auswirkungen und Gefahren, die durch exzessive UV-Exposition verursacht werden, steigen die Inzidenzen von aktinischen Keratosen und weißem Hautkrebs weiter an. (37)

Daher ergibt sich die Notwendigkeit, auf diesem Gebiet weiterhin Forschung in Hinblick auf eine genauere, weniger invasive Diagnostik und effektivere Therapiemöglichkeiten aktinischer Keratosen zu betreiben und durch präventive Maßnahmen deren Auftreten zu verhindern. Um eine definitive Aussage in Hinblick auf die Relevanz der elektrischen Impedanzspektroskopie in der Diagnostik des weißen Hautkrebses treffen zu können, bedarf es weiterer großer prospektiver Studien, welche die Methode in der Diagnostik des weißen Hautkrebses mit der histopathologischen Goldstandarduntersuchung vergleichen und genauer untersuchen.

Literaturverzeichnis

1. Strunk T, Szeimies R-M. [Actinic keratoses. Pathogenesis, clinical aspect and modern therapeutic options]. *Hautarzt*. 2014 Mar;65(3):241–4.
2. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Nov;29(11):2069–79.
3. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, Longo C, Zendri E, Castagnetti F, et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):80–7.
4. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic keratosis: rationale and management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014 Jun;4(1):11–31.
5. Siegel JA, Korgavkar K, Weinstock MA. Current perspective on actinic keratosis: a review. *Br J Dermatol*. 2017 Aug;177(2):350–8.
6. Green AC. Epidemiology of actinic keratoses. *Curr Probl Dermatol*. 2015;46:1–7.
7. Malvey J. A new vision of actinic keratosis beyond visible clinical lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jan;29 Suppl 1:3–8.
8. Eder J, Prillinger K, Korn A, Geroldinger A, Trautinger F. Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Austria. *Br J Dermatol*. 2014 Dec;171(6):1415–21.
9. Stieber W. Fotoarchiv Dermatologie Graz. LKH-Universitätsklinikum Graz, Univ für Dermatologie Venerol.
10. Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, Fabbrocini G, Monfrecola G. How to treat actinic keratosis? An update. *J Dermatol Case Rep*. 2015 Jun;9(2):29–35.
11. Flohil SC, van der Leest RJT, Dowlathshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2013 Aug;133(8):1971–8.
12. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Mar;31

Suppl 2:5–7.

13. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res.* 2002;160:251–8.
14. Ulrich C, Christophers E, Sterry W, Meyer T, Stockfleth E. Skin diseases in organ transplant patients. *Hautarzt.* 2002;53(8):524–+.
15. Johannesdottir SA, Chang ET, Mehnert F, Schmidt M, Olesen AB, Sørensen HT. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer: A population-based case-control study. *Cancer.* 2012;118(19):4768–76.
16. Kanellou P, Zaravinos A, Zioga M, Stratigos A, Baritaki S, Soufla G, et al. Genomic instability, mutations and expression analysis of the tumour suppressor genes p14ARF, p15INK4b, p16INK4a and p53 in actinic keratosis. *Cancer Lett.* 2008;264(1):145–61.
17. Toll A, Salgado R, Yébenes M, Martín-Ezquerro G, Gilaberte M, Baró T, et al. MYC gene numerical aberrations in actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1112–8.
18. Spencer JM. Activated ras Genes Occur in Human Actinic Keratoses, Premalignant Precursors to Squamous Cell Carcinomas. *Arch Dermatol.* 1995;131(7):796.
19. Stanimirović A, Čupić H, Bošnjak B, Krušlin B, Belicza M. Expression of p53, bcl-2 and growth hormone receptor in actinic keratosis, hypertrophic type. *Arch Dermatol Res.* 2003;295(3):102–8.
20. Lebwohl MG, Rosen T, Stockfleth E. The role of human papillomavirus in common skin conditions: current viewpoints and therapeutic options. Vol. 86, *Cutis; cutaneous medicine for the practitioner.* 2010.
21. Jacobs LC, Liu F, Pardo LM, Hofman A, Uitterlinden AG, Kayser M, et al. IRF4, MC1R and TYR genes are risk factors for actinic keratosis independent of skin color. *Hum Mol Genet.* 2015 Jun;24(11):3296–303.
22. Berman B, Cockerell CJ, Zografos P. Pathobiology of actinic keratosis: Ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(1 SUPPL.1).
23. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: A systematic review. Vol. 169, *British*

- Journal of Dermatology. 2013. p. 502–18.
24. Spencer J. Understanding actinic keratosis: epidemiology, biology, and management of the disease. Vol. 68, Journal of the American Academy of Dermatology. United States; 2013. p. S1.
 25. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2017.
 26. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - An update. Br J Dermatol. 2007;157(SUPPL. 2):18–20.
 27. Rößert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: A proposal for reclassification. Vol. 156, British Journal of Dermatology. 2007. p. 8–12.
 28. Zalaudek I, Argenziano G. Dermoscopy of actinic keratosis, intraepidermal carcinoma and squamous cell carcinoma. Curr Probl Dermatol. 2015;46:70–6.
 29. Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J, Hernández-Núñez A, Castaño E, Romero-Maté A, et al. Validation of Dermoscopy as a Real-time Noninvasive Diagnostic Imaging Technique for Actinic Keratosis. Arch Dermatol. 2012;148(10):1159.
 30. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S, Rosendahl C, Cavicchini S, et al. Dermoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: A progression model. J Am Acad Dermatol. 2012;66(4):589–97.
 31. Ortonne JP, Gupta G, Ortonne N, Duteil L, Queille C, Malfefet P. Effectiveness of cross polarized light and fluorescence diagnosis for detection of sub-clinical and clinical actinic keratosis during imiquimod treatment. Exp Dermatol. 2010;19(7):641–7.
 32. Ulrich M, Lange-Asschenfeldt S, Gonzalez S. Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy in dermatology. G Ital Dermatol Venereol. 2012;147(2):171–8.
 33. Horn M, Gerger A, Ahlgrim-Siess V, Weger W, Koller S, Kerl H, et al. Discrimination of actinic keratoses from normal skin with reflectance mode confocal microscopy. Dermatologic Surg. 2008;34(5):620–5.
 34. Ulrich M, Maltusch A, Rius-Diaz F, Rößert-Huber J, González S, Sterry W,

- et al. Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses. *Dermatol Surg*. 2008;34(5):610–9.
35. Ulrich M, Krueger-Corcoran D, Roewert-Huber J, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Reflectance confocal microscopy for noninvasive monitoring of therapy and detection of subclinical actinic keratoses. *Dermatology*. 2010;220(1):15–24.
 36. Rishpon A, Kim N, Scope A, Porges L, Oliviero MC, Braun RP, et al. Reflectance confocal microscopy criteria for squamous cell carcinomas and actinic keratoses. *Arch Dermatol*. 2009;145(7):766–72.
 37. Ibrahim O, Gastman B, Zhang A. Advances in diagnosis and treatment of nonmelanoma skin cancer. *Ann Plast Surg*. 2014;73(5):615–9.
 38. Sattler E, Kastle R, Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt*. 2013 Jun;18(6):61224.
 39. Maier T, Braun-Falco M, Laubender RP, Ruzicka T, Berking C. Actinic keratosis in the en-face and slice imaging mode of high-definition optical coherence tomography and comparison with histology. *Br J Dermatol*. 2013 Jan;168(1):120–8.
 40. Boone MALM, Norrenberg S, Jemec GBE, Del Marmol V. Imaging actinic keratosis by high-definition optical coherence tomography. Histomorphologic correlation: a pilot study. *Exp Dermatol*. 2013 Feb;22(2):93–7.
 41. Boone MALM, Suppa M, Marneffe A, Miyamoto M, Jemec GBE, Del Marmol V. A new algorithm for the discrimination of actinic keratosis from normal skin and squamous cell carcinoma based on in vivo analysis of optical properties by high-definition optical coherence tomography. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Oct;30(10):1714–25.
 42. Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses Developed by the Guideline Subcommittee Guidelines for the management. *Eur J Dermatol*. 2006;16(6):599–606.
 43. Hommel T, Szeimies RM. Aktinische Keratosen. *Hautarzt*. 2016;67(11):867–75.
 44. Övermark M, Koskenmies S PS. A Retrospective Study of Treatment of Squamous Cell Carcinoma In situ. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):64–7.
 45. Andrews MD. Cryosurgery for common skin conditions. Vol. 69, *American Family Physician*. 2004. p. 2365–72.

46. Schmitt AR, Bordeaux JS. Solar keratoses: photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(6):712–7.
47. Thai K-E, Fergin P, Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2004;43(9):687–92.
48. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifenberger J, Szeimies RM, Verhaeghe E, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol.* 2008;158(5):994–9.
49. Wollina U, Konrad H KT. Treatment of common warts and actinic keratoses by Er:YAG laser. *J Cutan Laser Ther.* 2001;3(2):63–6.
50. de Vries K, Prens EP. Laser treatment and its implications for photodamaged skin and actinic keratosis. *Curr Probl Dermatol.* 2015;46:129–35.
51. Falkson G, Schulz EJ. Skin changes in patients treated with 5-fluorouracil. *Br J Dermatol.* 1962;74(6):229–36.
52. de Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol.* 2017;176(1):20–43.
53. Kaur RR, Alikhan A, Maibach HI. Comparison of topical 5-fluorouracil formulations in actinic keratosis treatment. *J Dermatolog Treat.* 2010 Sep;21(5):267–71.
54. Loven K, Stein L, Furst K, Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther.* 2002;24(6):990–1000.
55. Jury CS, Ramraka-Jones VS, Gudi V, Herd RM. A randomized trial of topical 5% 5-fluorouracil (Efudix?? cream) in the treatment of actinic keratoses comparing daily with weekly treatment. Vol. 153, *British Journal of Dermatology.* 2005. p. 808–10.
56. Labandeira J, Pereiro M, Valdés F, Toribio J. Intermittent Topical 5-Fluorouracil is Effective without Significant Irritation in the Treatment of Actinic Keratoses but Prolongs Treatment Duration. *Dermatologic Surg.* 2004;30(4 I):517–20.

57. Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, Swetter SM, Chen SC, Jacob SE, et al. Long-term Efficacy of Topical Fluorouracil Cream, 5%, for Treating Actinic Keratosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*. 2015 Sep;151(9):952–60.
58. Schön MP, Schön M. Imiquimod: Mode of action. *Br J Dermatol*. 2007;157(SUPPL. 2):8–13.
59. Ooi T, Barnetson RS, Zhuang L, McKane S, Lee JH, Slade HB, et al. Imiquimod-induced regression of actinic keratosis is associated with infiltration by T lymphocytes and dendritic cells: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;154(1):72–8.
60. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):133–41.
61. Swanson N, Abramovits W, Berman B, Kulp J, Rigel DS, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: Results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(4):582–90.
62. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(5):714–21.
63. Korman N, Moy R, Ling M, Matheson R, Smith S, McKane S, et al. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol*. 2005;141(4):467–73.
64. Nashan D, Meiss F, Müller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses--a systematic review. *Eur J Dermatol*. 2013;23(1):14–32.
65. Maltusch A, Röwert-Huber J, Matthies C, Lange-Asschenfeldt S, Stockfleth E. Modes of action of diclofenac 3%/hyaluronic acid 2.5% in the treatment of actinic keratosis. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2011;9(12):1011–7.
66. Martin GM, Stockfleth E. Diclofenac sodium 3% gel for the management of actinic keratosis: 10+ years of cumulative evidence of efficacy and safety. *J*

- Drugs Dermatol. 2012 May;11(5):600–8.
67. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol.* 2002;146(1):94–100.
 68. Dirschka T, Bierhoff E, Pflugfelder A, Garbe C. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel induces regression of cancerous transformation in actinic keratoses. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2010;24(3):258–63.
 69. Gebauer K, Brown P, Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol.* 2003;44(1):40–3.
 70. Fariba I, Ali A, Hossein SA, Atefeh S, Atarzadeh Behbahan SA. Efficacy of 3% diclofenac gel for the treatment of actinic keratoses: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006;72(5):346–9.
 71. Nelson C, Rigel D, Smith S, Swanson N, Wolf J. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac sodium topical gel (Solaraze). *J Drugs Dermatol.* 2009;3(4):401–7.
 72. Pflugfelder A, Welter AK, Leiter U, Weide B, Held L, Eigentler TK, et al. Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: A trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2012;26(1):48–53.
 73. Pirard D, Vereecken P, Mélot C, Heenen M. Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: A meta-analysis of the recent studies. *Arch Dermatol Res.* 2005;297(5):185–9.
 74. Irajil F, Siadat AH, Asilian A, Enshaieh S, Shahmoradi Z. The safety of diclofenac for the management and treatment of actinic keratoses. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7(2):167–72.
 75. Berlin JM, Rigel DS. Diclofenac sodium 3% gel in the treatment of actinic keratoses postcryosurgery. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(7):669–73.
 76. Berman B. Safety and tolerability of ingenol mebutate in the treatment of actinic keratosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(12):1969–78.
 77. Rosen RH, Gupta AK, Tyring SK. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: Rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. Vol. 66, *Journal of the*

- American Academy of Dermatology. 2012. p. 486–93.
78. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar;366(11):1010–9.
 79. Anderson L, Schmieder GJ, Werschler WP, Tschen EH, Ling MR, Stough DB, et al. Randomized, double-blind, double-dummy, vehicle-controlled study of ingenol mebutate gel 0.025% and 0.05% for actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(6):934–43.
 80. Chamberlain AJ, Kurwa HA. Photodynamic therapy: Is it a valuable treatment option for actinic keratoses? Vol. 4, *American Journal of Clinical Dermatology*. 2003. p. 149–55.
 81. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin. IX: Basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B Biol*. 1990;6(1–2):143–8.
 82. De Berker D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. Vol. 156, *British Journal of Dermatology*. 2007. p. 222–30.
 83. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2):258–62.
 84. Dirschka T, Radny P, Dominicus R, Mensing H, Br??ning H, Jenne L, et al. Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolaevulinate for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):825–36.
 85. Serra-Guillen C, Hueso L, Nagore E, Vila M, Llombart B, Requena Caballero C, et al. Comparative study between cold air analgesia and supraorbital and supratrochlear nerve block for the management of pain during photodynamic therapy for actinic keratoses of the frontotemporal zone. *Br J Dermatol*. 2009;161(2):353–6.
 86. Halldin CB, Paoli J, Sandberg C, Gonzalez H, Wennberg AM. Nerve blocks enable adequate pain relief during topical photodynamic therapy of field cancerization on the forehead and scalp. *Br J Dermatol*. 2009;160(4):795–800.
 87. Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, Berne B, Kroon S, Andersen BL, et al.

- A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 11/2 vs. 21/2 h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol.* 2011;164(5):1083–90.
88. Wiegell SR, Hædersdal M, Eriksen P, Wulf HC. Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. *Br J Dermatol.* 2009;160(6):1308–14.
 89. <https://scibase.com/>. Zugriff am 21. Mai 2018.
 90. Mit freundlicher Genehmigung von SciBase AB. Stockholm, Schweden.
 91. Braun RP, Mangana J, Goldinger S, French L, Dummer R, Marghoob AA. Electrical Impedance Spectroscopy in Skin Cancer Diagnosis. *Dermatol Clin.* 2017 Oct;35(4):489–93.
 92. 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 Nov;171(5):1099–107.
 93. Mohr P, Birgersson U, Berking C, Henderson C, Trefzer U, Kemeny L, et al. Electrical impedance spectroscopy as a potential adjunct diagnostic tool for cutaneous melanoma. *Skin Res Technol.* 2013 May;19(2):75–83.