

Evaluation des klinischen Nutzens des neuen diagnostischen
Hilfsmittels *Nevisense* beim Nävus-Screening im Berufsalltag
der Hautarztpraxis

Jana Nadine Bartsch

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen
Universität München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Renate Maria Oberhoffer-Fritz
2. Priv.-Doz. Dr. Alexander Zink

Die Dissertation wurde am 26.06.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die TUM School of Medicine and Health am 20.12.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
Vorwort	4
1. Einleitung – Das Melanom.....	4
1.1. Epidemiologie des Melanoms.....	5
1.2. Ätiologie und Risikofaktoren des Melanoms	7
1.3. Diagnostik des Melanoms	9
1.3.1. Bedeutung von Dermatologiepraxen in der	10
Diagnostik	10
1.3.2. Elektrische Impedanzspektroskopie in der.....	11
Melanomdiagnostik.....	11
1.4. Therapie und Prognose des Melanoms.....	13
2. Problemstellung	15
2.1. Nutzungsindikation	15
2.2. Studienziel	15
3. Material und Methodik	16
3.1. Studiendesign	16
3.2. Patientenkollektiv	17
3.2.1. Ein- & Ausschlusskriterien.....	17
3.3. <i>Das diagnostische Hilfsmittel Nevisense</i>	19
3.3.1. Technischer Hintergrund.....	20
3.3.2. Vorgehen bei der Messung	22
3.3.3. Funktionsweise der EIS in der Melanomdiagnostik und Interpretation der	23
Ergebnisse	23
3.4. Statistische Auswertung.....	26
4. Ergebnisse.....	26
4.1. Häufigkeitsverteilung des EIS-Scores	26
4.2. Korrelation EIS-Score und Exzisionsrate.....	27
4.3. Korrelation histologischer Diagnosen und EIS-Score	6
4.4. Korrelation von Dignität und EIS-Score.....	7
4.5. Nicht exzidierte Läsionen	11
4.6. Sensitivität und Spezifität.....	12
4.6.1. Sensitivität in Bezug auf alle malignen Läsionen.....	12
4.6.2. Sensitivität in Bezug auf das Melanom.....	13
4.6.3. Spezifität.....	13
4.7. Mögliche Störfaktoren	13
5. Diskussion	15
5.1. Häufigkeitsverteilung EIS-Score	16
5.2. Korrelation EIS-Score und Exzisionsrate.....	17
5.3. Korrelation histologischer Diagnosen und EIS-Score	19
5.4. Korrelation von Dignität und EIS-Score.....	20
5.5. Sensitivität und Spezifität.....	22
5.6. Störfaktoren und Retrospektive Limitationen.....	24
6. Zusammenfassung	28
7. Abbildungsverzeichnis.....	30
8. Tabellenverzeichnis.....	30

9. Literaturverzeichnis.....	31
10. Danksagung.....	40

Abkürzungsverzeichnis

ABKÜRZUNG ERLÄUTERUNG

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AK	Aktinische Keratose
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCC	Basalzellkarzinom
BSC	Basosquamöses Karzinom
CE	Conformité Européenne
DPU	Dysplasie unbekanntes Schweregrades
DSL	Leichte Dysplasie
DSM	Mittlere Dysplasie
DSS	Schwere Dysplasie
EIS	Elektronische Impedanzspektroskopie
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
IARC	International Agency for Research on Cancer
LDH	Laktatdehydrogenase
NCI	National Cancer Institute
NMSC	Nicht-melanozytärer Hautkrebs
NNE	Number needed to excise
MB	Morbus Bowen
MM	Malignes Melanom
RKI	Robert Koch-Institut
SCC	Spinozelluläres Karzinom
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organisation

Vorwort

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen das generische Maskulinum verwendet. Dies beabsichtigt keine Benachteiligung des weiblichen oder jeglicher anderen Geschlechter, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

1. Einleitung – Das Melanom

Das Melanom ist ein maligner Hauttumor, der aufgrund einer unkontrollierten Proliferation von Melanozyten entsteht (vgl. Ward et al., 2017, S.18). Melanozyten sind Melanin-produzierende, dendritische Zellen des Stratum basale der Epidermis und tragen durch Pigmentierung der Haut zum Schutz vor kanzerogener UV-Strahlung bei (vgl. Brenner et al., 2010, S.554).

Maligne Melanome entstehen nach derzeitigem Forschungsstandard zu 60-70% de novo aus unveränderter Haut, zu 10% aus kongenitalen und zu 20-30% aus erworbenen melanozytären Nävi (vgl. Fritsch, 2009, S.399). Dies ist unter anderem von der Art des Melanoms abhängig (vgl. Shain et al., 2016, S.347). Zu 90% handelt es sich um kutane Melanome, ein Auftreten auf Schleimhäuten, dem Auge, dem zentralen Nervensystem oder inneren Organen ist hingegen auch möglich (vgl. Fritsch, 2009, S.401). Klinisch werden mehrere Subtypen des kutanen Melanoms unterschieden. Unter Kaukasiern sind die vier häufigsten Subtypen die Folgenden (vgl. Roesch et al., 2018, S.1871):

- das superfiziell spreitende Melanom (60-70%)
- das noduläre Melanom (15-30%)
- das Lentigo-maligna-Melanom (5-15%)
- das Akrolentiginöse Melanom (5-10%)

Hierbei weisen alle Subtypen unterschiedliche Morphologien, Wachstumsgeschwindigkeiten, Metastasierungsraten und Differenzialdiagnosen auf, wodurch eine eindeutige klinische Diagnose erschwert wird (vgl. Fritsch, 2009, S.401-405; vgl. Roesch et al., 2018, S.1872-1877).

1.1. Epidemiologie des Melanoms

Das kutane Melanom ist eines der Malignome mit der am stärksten zunehmenden Inzidenz weltweit (vgl. Nikolaou et al., 2014, pp.11-19).

Die Inzidenz dieser Krebsart weist geographisch betrachtet große Unterschiede auf: Laut *GLOBOCAN*, einer Online-Plattform der *World Health Organization (WHO)* für weltweite Krebsstatistiken, und derzeitigen Informationsstand zur Krebsforschung, erreichte das Melanom im Jahre 2018 den 19. Platz der weltweiten Krebsinzidenz (vgl. Bray et al., 2018c). Die höchste Inzidenzrate ist in Australien mit mehr als 70 Fällen pro 100.000 Einwohner verzeichnet (vgl. Buettner et al., 2008, S.269). In Europa ist das Melanom die siebthäufigste Krebsdiagnose (vgl. Bray et al., 2018a), in Deutschland belegt es derzeit Platz sechs der häufigsten Tumorentitäten (vgl. Bray et al., 2018b).

Trotz des geographischen Unterschiedes unterstreicht eine Gemeinsamkeit die Relevanz der Thematik des Melanoms: Die Inzidenz nimmt stetig zu. Innerhalb der vergangenen zehn Jahre ist die Inzidenzrate laut dem *Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER)* vom *National Cancer Institute (NCI)* in den USA um 1,5% jährlich gestiegen (vgl. NCI, 2018). In der Europäischen Union sind vorwiegend die Skandinavischen Länder durch einen starken Anstieg der Inzidenz betroffen. Hier hat sich die Inzidenz von 1953 bis 1997 verzehnfacht (vgl. de Vries et al., 2003, S.121). Der niedrigere Anstieg der Inzidenz in Südeuropa wird anhand des stärker pigmentierten Hauttyps erklärt, der den Einwohnern eine natürliche, höhere Resilienz gegenüber dem Melanom bietet (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2018, S.25). Die geographischen Unterschiede der Inzidenz können nicht nur durch unterschiedliche Hauttypen, sondern zudem durch kulturell unterschiedliches Verhalten bezüglich der Aussetzung von UV-Licht erklärt werden (vgl. Nikolaou et al., 2014, S.12). So wird in asiatischen Ländern ein heller Hautton als Schönheitsideal angesehen und durch Vermeidung von UV-Exposition und Anwendung aufhellender Kosmetika erzielt (vgl. Wong et al., 2017, S.137). In vielen westlichen Ländern hingegen wird gebräunte Haut als Statussymbol mit Urlaub, Erholung, Reisen und sportlichen Aktivitäten in der Natur assoziiert. Der Einsatz selbstbräunender Hautpflegeprodukte und bewusster UV-Exposition tragen in diesen Ländern dazu bei, das westliche Schönheitsbild zu erlangen (vgl. Chang et al., 2014, S.97).

Zudem muss bedacht werden, dass nur 20 von 41 europäischen Ländern ein qualitativ hochwertiges Krebsregister besitzen, wodurch in einigen Ländern eine ungenügenden Berichterstattung von neu aufgetretenen Krebsfällen nicht auszuschließen ist (vgl. Forsea et al., 2012, S.1126).

Die folgende Abbildung vom Zentrum für Krebsregisterdaten des *Robert Koch Institutes* verdeutlicht die Zunahme der Inzidenz in Deutschland seit dem Jahr 1999:

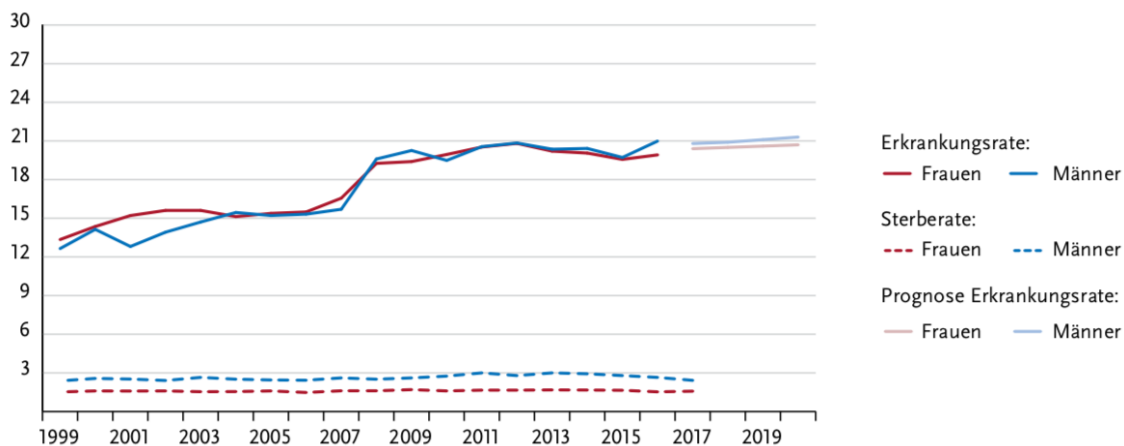


Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD10 C43, Deutschland 1999-2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020, je 100.000 (alter Europastandard) (vgl. Barnes et al., 2019a, S.65).

Die altersstandardisierte Rate der Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner ist hierbei von durchschnittlich 19,4 im Jahre 2006 auf 28,25 im Jahre 2016 angestiegen (vgl. Kraywinkel, 2016). Dies entspricht einem durchschnittlichen Anstieg der Inzidenz um 4,6% jährlich. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2016 für Frauen bei 60 Jahren, für Männer bei 68 Jahren, für beide Geschlechter zusammen bei 64 Jahren (vgl. Barnes et al., 2019a). Somit ist das maligne Melanom eine Erkrankung, die nicht nur Menschen im hohen Lebensalter betrifft. Die steigende Inzidenzrate der letzten Jahre in Deutschland ist nicht nur durch eine Zunahme der Erkrankungsrate, sondern anteilig durch die verbesserte Diagnostik bedingt. Diese These wird durch eine vergleichsweise stagnierende Mortalität seit Ende des 20. Jahrhunderts und einer vergleichsweise hohen Rate an diagnostizierten Melanoma in situ gestützt (vgl. Claus Garbe et al., 2000, p.1; vgl. Nikolaou et al., 2014, S.13; vgl. Ward et al., 2017, S.26). Seit 2008 ist die Hautkrebsfrüherkennung, das Nävus-Screening, durch einen geschulten

Hausarzt oder Dermatologen ab dem 35. Lebensjahr alle zwei Jahre eine kostenlose Leistung der gesetzlichen Krankenkassen (vgl. Barnes et al., 2019a, S.64). Bereits im ersten Jahr nach der Einführung des Hautkrebsscreenings sind die Erkrankungsraten von 15,9 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2007 auf 19,1 Fälle pro 100.000 Einwohner im Jahr 2008 angestiegen (vgl. Kraywinkel, 2019b).

Trotz stagnierender Mortalitätsrate bleibt die Detektion des Melanoms zukünftig für unsere Gesellschaft bedeutend. Das Melanom ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate und ist für mehr als 90% aller Hautkrebs-assoziiierter Todesfälle verantwortlich (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2018, S.24; vgl. Fink et al., 2017, S.261). Nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC) macht zwar einen Großteil der Hautkrebserkrankungen in der deutschen Bevölkerung aus, ist jedoch für weniger als 10% der Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich. Eine Metastasierung erfolgt bei NMSC nur in Ausnahmefällen, vor allem bei reduzierter Immunabwehr (vgl. Barnes et al., 2019b, S.68).

1.2. Ätiologie und Risikofaktoren des Melanoms

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Melanoms ist durch die individuelle, angeborene Prädisposition eines Menschen bedingt, den sogenannten endogenen Risikofaktoren, in Kombination mit den äußeren Umweltfaktoren, den exogenen Risikofaktoren (vgl. Marks, 2000, S.461).

Zu den endogenen Risikofaktoren zählt die genetische Prädisposition: bei 10% der Melanome besteht eine familiäre Häufung. Es gibt bisher einige entdeckte Suszeptibilitätsgene die eine Entwicklung des Melanoms begünstigen (vgl. Fritsch, 2009, S.399). Melanome sind mit mehr als 10 Mutationen pro Referenzeinheit durch eine hohe Mutationslast geprägt (vgl. Schadendorf et al., 2018, S.972-973). Bei der Entstehung des Melanoms ist nicht eine singuläre, sondern die Kombination mehrerer Mutationen in unterschiedlichen Genen entscheidend (vgl. Curtin et al., 2005, S.2135; vgl. Flaherty et al., 2012, S.349). Bereits im jungen Lebensalter führt intermittierende UV-Exposition, also eine kurzfristige, starke Exposition gegenüber UV-Strahlung, über Aktivierung des Protoonkogenes BRAF, zu einer vermehrten Nävusbildung. Dies fördert die Entstehung superfiziell spreitender Melanome und stammbetonter Melanome junger Patienten, ohne sichtbare Zeichen von chronischer Lichtalterung der Haut (vgl. Armstrong et al., 2017, S.9). BRAF-Mutationen sind bei 40-50% der kutanen

Melanome zu finden, hiervon stellt die BRAF-V600 Mutation zu 90% den Großteil dar (vgl. Ascierto et al., 2012, S.1; vgl. Flaherty et al., 2012, S.352). Mutationen des Protoonkogenes NRAS kommen bei 15-20% der Melanome vor und sind durch chronisch-kumulative UV-Exposition bedingt, eine Assoziation zur Nävusanzahl ist nicht gegeben (vgl. Flaherty et al., 2012, S.351; vgl. J. H. Lee et al., 2011, S.776-777). Bei invasiven Melanomen finden sich Mutationen im Tumorsuppressorgen CDKN2A. Bei metastasierten Melanomen ist zudem ein Funktionsverlust des Tumorsuppressorgenes p53 zu beobachten, das für den Zellzyklusarrest entscheidend ist (vgl. Shain et al., 2015, S.352).

Als weitere endogene Risikofaktoren werden der Hauttyp nach Fitzpatrick, eine hohe Anzahl melanozytärer Nävi, das Vorkommen von Epheliden sowie eine positive Familien- oder Eigenanamnese angenommen (vgl. Gandini et al., 2005, S.41; vgl. Rastrelli et al., 2014, S.1006; vgl. Rishpon et al., 2019, S.295).

Bei der Betrachtung von exogenen Risikofaktoren, besitzt natürliches UV-Licht die größte Bedeutung für die Entwicklung von epithelialen und melanozytären Hautkrebs (vgl. Rastrelli et al., 2014, S.1006). Hierbei tragen die langwelligere UV-A-Strahlung, die hauptsächlich in der tiefen Dermis absorbiert wird, sowie die kurzwelligere UV-B-Strahlung, die bereits in der Epidermis absorbiert wird, zur Krebsentstehung bei (vgl. de Gruijl, 2002, S.318-319; vgl. Sample et al., 2018, S.13). UV-A-Strahlung wirkt indirekt durch die Freisetzung von Sauerstoffradikalen kanzerogen. UV-B-Strahlung wiederum schädigt direkt die DNA, bewirkt zudem eine Immunsuppression und ist daher bedeutender in der Hautkrebsentstehung (vgl. de Gruijl, 2002, S.318; vgl. Sample et al., 2018, S.13). Die kumulative UV-Dosis ist ausschlaggebend für die Entstehung von spinozellulären Karzinomen (SCC), die intermittierende UV-Belastung begünstigt hingegen die Entstehung von Basalzellkarzinomen (BCC). Bei dem Melanom erweisen sich beide Arten der UV-Belastung als kanzerogen (vgl. Armstrong et al., 2017, S.8-10; vgl. Calzavara-Pinton et al., 2015).

Nicht nur natürliche UV-Strahlung, auch artifizielle Strahlung ist bei der Melanomentstehung entscheidend. Im Jahr 2009 wurde die künstliche UV-Strahlung, die in Solarien eingesetzt wird, durch die *Agency of research on cancer (IARC)* als Karzinogen der Klasse I und somit nachgewiesen krebserzeugend, eingruppiert (vgl. El Ghissassi et al., 2009, S.752).

Vermehrte schwere Sonnenbrände gelten ebenfalls als signifikante Risikofaktoren für die Melanomentstehung. Gerade Kinder sind durch ein

dünneres Stratum corneum und eine reduzierte Fähigkeit zur Pigmentierung zum Eigenschutz besonders gefährdet einen Sonnenbrand zu erleiden und sollten entsprechend geschützt werden. Eine Erhöhung des Melanomrisikos ist durch Sonnenbrände im Kindes- sowie im Erwachsenenalter gleichermaßen gegeben (vgl. Pfahlberg et al., 2000, S.121-122; vgl. Whiteman et al., 1994, S.569-571; vgl. Zanetti et al., 1992, S.1174-1175).

Trotz Aufklärung der Bevölkerung über die Rolle der UV-Strahlung als wesentlichen Risikofaktor in der Entstehung des Melanoms hat der westliche Lebensstil in den letzten Jahrzehnten zu einer vermehrten Aussetzung von UV-Licht und einem Anstieg der Inzidenz des Melanoms geführt (vgl. C. Garbe et al., 2019, S.1272-1273).

1.3. Diagnostik des Melanoms

Laut der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe und AWMF von 2018 sei es Expertenkonsens, mittels Inspektion eines ausgebildeten Mediziners, ohne Hilfsmittel, die klinische Verdachtsdiagnose eines Melanoms stellen zu können (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2018, S.36). Bei der Inspektion kann eine Differenzierung zwischen benignen, suspekten und malignen melanozytären Hautveränderungen unter Hinzunahme verschiedener Algorithmen wie der ABCDE-Regel, der 7-Punkte-Checkliste, und der Menzies-Scoring-Methode, auf Basis der Muster-Analyse („pattern-analysis“) von Hautveränderungen, erfolgen (vgl. Argenziano et al., 1998, S.1569-1570; vgl. Menzies et al., 1996, S.1880-1881; vgl. Nachbar, 1994, S.558; vgl. Pehamberger et al., 1987, S.582). Die Sensitivität der Detektion einer malignen Läsion bei alleiniger Inspektion durch den Untersucher, unter Zuhilfenahme der Patientenhistorie, liegt bei ca. 60% (vgl. Malvey et al., 2014, S.1104).

Lange blieben der reine visuelle Eindruck einer Hautveränderung, die Dermatoskopie, sowie die Ultraschalluntersuchung, die einzigen diagnostischen Mittel bei der Untersuchung einer Hautläsion. Durch Hinzunahme der Dermatoskopie konnte die präoperative, diagnostische Genauigkeit bei der Erkennung von Melanomen um 19-35% erhöht, und eine signifikante Reduktion unnötiger Exzisionen um 42% erzielt werden (vgl. Bafounta et al., 2001, S.1347-1348; vgl. Carli et al., 2004, S.690; vgl. Menzies et al., 2006, S.1211-1212; vgl.

Stolz, 2018, S.63; vgl. Vestergaard et al., 2008, S.671-675). Trotz deutlicher Verbesserung der Melanomdiagnostik durch die Dermatoskopie, bleibt die Diagnose von Melanomen und anderen Hautkrebsarten in den frühen Stadien der Entartung eine Herausforderung. Speziell die klinische Differenzierung von atypischen aber benignen Nävi zu In-situ-Melanomen bleibt problematisch (vgl. Fink et al., 2016, S.520; vgl. Malvey et al., 2014, S.1100).

In den vergangenen Jahren gab es aufgrund der wachsenden gesellschaftlichen Bedeutung dieser diagnostischen Problematik ein zunehmendes Interesse und einen enormen Fortschritt in der Entwicklung nichtinvasiver Methoden in der Diagnostik von Hautveränderungen (vgl. Welzel et al., 2017, S.1000). Hier sind unter anderem die sequentielle digitale Dermatoskopie, die Ganzkörperfotografie, die konfokale Laserscanningmikroskopie, die elektrische Impedanzspektroskopie (EIS), die Multiphotonenlasertomographie, die Multispektralanalyse, die optische Kohärenztomographie und die Raman-Spektroskopie aufzuführen (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2018, S.36-42). Eine Kombination mehrerer, diagnostischer Methoden kann in Zukunft sowohl eine hohe Sensitivität als auch Spezifität ermöglichen, um nicht nur eine optimale Detektionsrate, sondern auch ein Vermeiden unnötiger Exzisionen zu gewährleisten. Letztendlich kann die Diagnose des Melanoms nur durch die Entfernung und histopathologische Beurteilung gesichert werden.

Die Auswahl des angewendeten Verfahrens durch den Dermatologen, aus den genannten möglichen Optionen, ist derzeit nicht durch die Leitlinie festgelegt, sondern obliegt allein der Expertise und Präferenz des behandelnden Arztes. Mangels derzeitigen Goldstandards im Nävus-Screening bleibt die Beurteilung einer potentiell malignen Läsion daher subjektiv.

1.3.1. Bedeutung von Dermatologiepraxen in der Diagnostik

Die Dermatologiepraxis bleibt ein entscheidender Ort für die Melanomdetektion. Nach einer 2019 in Frankreich von Richard et al. durchgeführten Studie konsultieren rund 20% der Bevölkerung bei medizinischen Fragen bezüglich Hautproblemen den Dermatologen. Zu 15% erfolgt die Konsultation aufgrund eines Nävus Check-ups (vgl. Richard et al., 2019, S.1612).

Nach einer weiteren Studie von Aviles-Izquierdo et al. entdeckten 53% der Melanompatienten die veränderte Läsion selbst. Unter den selbstdetektierten Melanomen wurden 32% der Melanome aufgrund von Blutungen, Juckreiz, Schmerz oder nodulärem Wachstum und meist im fortgeschrittenen Stadien auffällig. 20% der Melanome wurden hingegen durch den Dermatologen detektiert und zeigten sich bei Diagnosestellung mit geringerer Tumordicke und in einem früheren Tumorstadium, als die durch den Patienten selbst entdeckten (vgl. Aviles-Izquierdo et al., 2016, S.969-970).

Äquivalent zu der deutschen kassenärztlichen Dienstleistung der Hautkrebsfürsorge gibt es seit 1985 in den USA das kostenlose *SPOT ME Skin Cancer Screening Program* der *American Academy of Dermatology*, das allein im Jahr 2009-2010 von 118.085 Amerikanern genutzt wurde und zur Detektion von 7.745 Basalzellkarzinomen, 2.486 Plattenepithelkarzinomen, 12.215 dysplastischen Nävi und 1.297 kutanösen Melanomen führte (vgl. Beaulieu et al., 2018).

Die ‚Number needed to excise‘ (NNE) gibt die Anzahl an benignen Läsionen wieder, die exzidiert werden müssen, um ein Melanom zu detektieren. Abhängig von den Erfahrungen des behandelnden Arztes und den angewandten Diagnostikhilfen variiert die NNE stark und kann als Korrelat für die Effektivität eines diagnostischen Tools betrachtet werden (vgl. Fink et al., 2017, S.261-262). Allgemeinmediziner erreichen durchschnittlich eine NNE von 20-40, wohingegen ein fachkundiger Dermatologe mit Dermatoskopie die NNE auf 4 reduzieren kann (vgl. Carli et al., 2004, S.690; vgl. Hansen et al., 2009, S.600).

1.3.2. Elektrische Impedanzspektroskopie in der Melanomdiagnostik

Fricke und Morse beschrieben 1926 erstmalig einen Unterschied in der elektrischen Impedanz zwischen gesundem und kanzerogen verändertem Gewebe und legten damit einen Grundstein in der Forschung der elektrischen Impedanzspektroskopie für die Dermatologie (vgl. Fricke et al., 1926, S.356).

H. Schwan entdeckte 1957 weitergehend die Abhängigkeit der eingesetzten Frequenzbereiche um einen Zusammenhang zwischen Gewebsveränderungen und die damit verbundenen Änderungen der elektrischen Impedanz darzustellen. Veränderte Gewebsmerkmale seien demnach analog zu den mikroskopisch

sichtbaren histopathologischen Veränderungen in einem Frequenzbereich von 1 kHz bis mehrere MHz sichtbar (vgl. Foster et al., 1989; vgl. Schwan, 1957, S.166). Ein Prototyp von *Nevisense* wurde erstmalig 1989 zur Anwendung an mukosaler Irritation und 1992 zur Untersuchung von bewusst induzierter Hautirritation bei gesunden Probanden von Ollmar und Emtestam getestet (vgl. Nilsson et al., 1992, S.278-282; vgl. Ollmar et al., 1992, S.37-41). Nicander stellte schließlich 1996 in ihrer Doktorarbeit eine Verbindung zwischen der elektrisch veränderten Impedanz bei pathologischem Gewebe und der histologischen Klassifikation her (vgl. Nicander et al., 1996, S.227-228). Nachdem der Nutzen für die Hautkrebsdiagnostik erkannt wurde, erfolgte 1998 am *Karolinska Institut* in Schweden die Patentierung für die Verwendung der elektrischen Impedanzspektroskopie. Die primären Forschungsbereiche der Hautbarriere und oralen Mukosa für die Anwendungsgebiete der Kosmetikindustrie wurden um die Diagnostik des Hautkrebses, speziell des Melanoms erweitert (vgl. Ollmar et al., 2016, S.94). Durch Förderung mehrerer Investoren und Unterstützung einer schwedischen Forschungsstiftung konnten weitere Studien zur Melanomdiagnostik initiiert werden. Durch Weiterentwicklung der Messelektrode konnte eine deutlich tiefere Beurteilung der Dermis und besseren Differenzierung zwischen Nävi und Melanom ermöglicht werden. Hierbei wurde der Keramikmesskopf mit flachen, nicht-invasiven Goldelektroden, durch goldene, mikroinvasive Metallstifte, die das Stratum corneum penetrieren, ausgetauscht (vgl. Aberg et al., 2005, S.283). Zudem konnte auf die zunächst computergebundene Anwendung, durch Entwicklung der Kontrolleinheit, verzichtet werden (vgl. Ollmar et al., 2016, S.94). Nach der Publikation von Mohr et al. in *Skin Research & Technology* im Jahre 2013, über die elektrische Impedanz-Spektroskopie als potenzielles Hilfsmittel in der Melanomdiagnostik, wurde *Nevisense* auf dem europäischen Markt etabliert (vgl. Mohr et al., 2013). Die Genauigkeit und Sicherheit von *Nevisense* als diagnostisches Hilfsmittel wurde in einer großen, prospektiven, verblindeten Multizenterstudie von Malvey et al. 2014, als pivotal study, untersucht und belegt. Unter klinischen Studienbedingungen erzielte *Nevisense* in dieser Multizenterstudie eine hohe Sensitivität von 96,6%, bei einer Spezifität von 34,4% und wurde daraufhin auf den amerikanischen Markt eingeführt (vgl. Malvey et al., 2014).

1.4. Therapie und Prognose des Melanoms

Die Therapie des Melanoms beinhaltet unterschiedliche Ansätze und ist abhängig vom Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation des *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* zum Zeitpunkt der Diagnose (vgl. Balch et al., 2009; vgl. Gershenwald et al., 2017). Nach aktueller Leitlinie wird die komplette Primärexzision des Tumors bis ins Fettgewebe mit einem lateralen Sicherheitsabstand von 1-2 mm, je nach Tumordicke, für einen kurativen Therapieansatz empfohlen (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2018, S.43-44). Eine R0-Situation sollte, wenn nötig durch additive Verfahren, angestrebt werden (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2018, S.47). Bei 20% der Patienten kommt es zu einem Tumorprogress und einer Metastasierung (vgl. Roesch et al., 2018, S.1880). Von einer generellen Lymphknotendisektion wird abgeraten, da dies zu keiner Prognoseverbesserung, jedoch zu einem Anstieg der Morbidität des Patienten führen kann. Ab einer Tumordicke von 1 mm wird die Entfernung des Sentinellymphknotens empfohlen, die Wahrscheinlichkeit einer Mikrometastasierung liegt hier bei 20-25% (vgl. Roesch et al., 2018, S.1881). Weitere therapeutische Verfahren stellen die Strahlentherapie (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2018, S.48-49), die Gabe von Interferon- α (vgl. Mocellin et al., 2010, S.500; vgl. Roesch et al., 2018, S.1882), unterschiedliche Schemata der Mono- oder Polychemotherapie (vgl. Roesch et al., 2018, S.1883-1884), sowie die erst seit wenigen Jahren angewendeten neuen Onkologika dar. Unter diesen neuen Therapeutika befinden sich die „Target“-Therapieansätze, bei denen zytologische und biologische Eigenarten der Tumorzellen durch Medikamente gezielt anvisiert und das Tumorwachstum, die Progression und Metastasierung gehemmt werden (vgl. Y. T. Lee et al., 2018, S.188-196). Bei einer Mutation des Protoonkogenes BRAF, wie in Kapitel 1.2 beschrieben, ist der Einsatz von BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafanib) und MEK-Inhibitoren (Cobimetinib, Trametinib) mit einer Ansprechrate von bis zu 70% möglich (vgl. Ascierto et al., 2012). Die genannten Kinase-Inhibitoren erzielen eine Reduktion des Sterberisikos um 63% und eine Reduktion der Tumorprogression um 74% (vgl. Ascierto et al., 2012). Unabhängig von der BRAF-Mutation können Immuncheckpointinhibitoren, wie CTLA4-Antikörper oder PD1-Antikörper, zur Aktivierung körpereigener T-Zellen für eine potenzierte Immunantwort in der Tumorabwehr eingesetzt werden. Auch Kombinationstherapien sind möglich

(vgl. Luke et al., 2017, S.18; vgl. Roesch et al., 2018, S.1883). Die chirurgische Intervention und Radiotherapie bleiben dennoch relevant und ein multidisziplinärer Ansatz sollte stets angestrebt werden (vgl. Luke et al., 2017, S.18).

Entscheidend für das Outcome und Überleben des Melanoms, ist die frühzeitige Diagnose. Je später die Entartung eines Nävus detektiert wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung und eines nur noch palliativ möglichen Therapieansatzes. Das maligne Melanom metastasiert früh, bevorzugt lymphogen und zu 30% hämatogen (vgl. Roesch et al., 2018, S.1880).

Vor etwa 10 Jahren betrug bei Patienten mit Fernmetastasen das mediane Überleben 6-12 Monate mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 5% (vgl. Tsao et al., 2004, S.1007). Dank aktueller Therapiefortschritte konnte das mediane Überleben bei fortgeschrittener Krankheit bereits auf bis zu 24 Monate gesteigert werden (vgl. Ugurel et al., 2017, S.254). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei einem lokalisierten Melanom im Stadium 1 beträgt heutzutage 98,7%. Im Falle einer Fernmetastasierung überleben hingegen weniger als 25% der Patienten die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung (vgl. Roesch et al., 2018, S.1879; vgl. Tsao et al., 2004, S.1007).

Der wichtigste prognostische Faktor für die Überlebensrate in den Primärstadien beim Melanom ist die Tumordicke nach Breslow (vgl. Breslow, 1980; vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2018, S.26). Weitere prognostisch ungünstige Faktoren stellen eine Invasion der Tumorzellen in Lymph- und Blutgefäße, das Vorliegen von Ulzerationen, eine hohe mitotische Aktivität, eine LDH-Erhöhung, sowie die Größe des Primärtumors bei Diagnosestellung dar (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2018, S.26; vgl. Roesch et al., 2018, S.1878). Eine Nachsorge sollte stets abhängig von den prognosebestimmenden Tumorparametern und dem Tumorstadium durchgeführt werden. In den ersten drei bis fünf Jahren wird eine engmaschigere Nachsorge empfohlen, da hier 90% der Metastasen auftreten (vgl. Roesch et al., 2018, S.1884). Auch zehn Jahre nach erfolgreicher Therapie ist ein Rezidiv des Melanoms möglich und demnach eine regelmäßige Nachsorge, auch über fünf Jahre hinaus, sinnvoll (vgl. Sarac et al., 2019, S.980).

2. Problemstellung

2.1. Nutzungsindikation

Die elektronische Impedanz-Spektroskopie, im Folgenden mit EIS abgekürzt, ist als diagnostische Unterstützungshilfe in der klinischen Beurteilung von kutanösen Läsionen vorgesehen. Die Nutzung sollte primär durch Ärzte in der dermatologischen Praxis erfolgen. Zusätzlich sollte diese Form der Bioimpedanz-Messung nicht als alleiniges Screening-Mittel auf jedem Nävus eines Patienten, sondern als gezielter, zusätzlicher Informationsgewinn bei fraglichen suspekten Läsionen genutzt werden.

Die Technik soll in Zusammenschau mit der klinischen Erfahrung des Dermatologen helfen, unter suspekten Hautläsionen atypische, benigne von malignen Hautveränderungen zu unterscheiden, um eine sichere Diagnosestellung zu gewährleisten und unnötige Exzisionen zu reduzieren. Als Beispiel der elektrischen Impedanzspektroskopie wird *Nevisense* in der vorliegenden Studie untersucht. Der Nutzen dieser diagnostischen Technik konnte in vorangegangenen Studien bereits belegt werden (vgl. Malvey et al., 2014; vgl. Mohr et al., 2013). Allerdings wurde bisher die Anwendung nur unter optimierten Studienbedingungen und nicht unter realistischen Bedingungen in der Hautarztpraxis mit potenziellen Störvariablen untersucht.

2.2. Studienziel

Die vorliegende Studie plant den Nutzen der EIS als adjuvantes, diagnostisches Mittel am Beispiel *Nevisense* im klinischen Praxisalltag zu evaluieren. Eine deutliche Steigerung der Sensitivität bezüglich der Melanomdiagnostik bei entsprechend eingeschränkter Spezifität konnte in bislang erfolgten klinischen Studien bereits nachgewiesen werden. Diese Studie wiederum soll die praktische Anwendbarkeit und den diagnostischen Mehrgewinn unter realistischen Bedingungen im Praxisalltag überprüfen. Zudem soll evaluiert werden, ob bisher nicht einkalkulierte Störfaktoren bei der Anwendung im Praxisalltag vorliegen, in welchem Rahmen diese sich auf das Messergebnis auswirken und wie diese vermieden werden können.

3. Material und Methodik

3.1. Studiendesign

Die Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer bestätigte am 15. Mai 2017 schriftlich, dass aufgrund des retrospektiven Studiendesigns, der fehlenden studienbedingten Belastung für die Patienten, der Anonymisierung der Daten und Verwendung eines CE-zugelassenen Gerätes im Rahmen der Zweckbestimmung, kein Votum der Ethikkommission für die Durchführung der Studie benötigt wird (vgl. Kienlin, 2020).

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Evaluation des Nutzens der elektrischen Impedanzspektroskopie (EIS) im Rahmen der Beurteilung potenziell maligner Läsionen im Nävus-Screening im klinischen Alltag einer Hautarztpraxis am Beispiel *Nevisense*.

Die Daten wurden in der Dermatologiepraxis *Dermazent* unter der Leitung von Dr. Liebich in München, Deutschland, im Beobachtungszeitraum von September 2015 bis November 2017 erhoben und in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie der Technischen Universität München von November 2017 bis April 2020 ausgewertet.

Die Hautläsionen der sich im genannten Zeitraum in der Dermatologiepraxis vorgestellten Patienten wurden zunächst durch einen erfahrenen Dermatologen untersucht. Wenn nach Anamnese, visueller Beurteilung, und gegebenenfalls angewandter Dermatoskopie eine bleibende Ungewissheit bezüglich der Dignität der Hautveränderung verblieb, wurde vom behandelnden Arzt *Nevisense* angewandt. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur zuverlässigen Nutzung des Gerätes wurden nach Angaben des Herstellers *SciBase* dabei berücksichtigt und werden in Kapitel 3.2.1. ausgeführt. Das Personal der Hautarztpraxis *Dermazent* wurde vor Erhebungsstart von der Firma *SciBase* theoretisch und praktisch geschult und war daher zum Zeitpunkt der Untersuchung mit der Technik und dem Messvorgang vertraut. Bei der mehrfachen Messung derselben Läsion im Rahmen einer Verlaufskontrolle von Patienten wurde nur die aktuellste Messung bei der Studie berücksichtigt.

Unabhängig von der Messung mit *Nevisense* wurden die Patienten belehrt, bei Veränderungen der Läsion in Form, Farbe oder Beschaffenheit umgehend erneut bei einem Dermatologen vorstellig zu werden. Potenziell gefährliche Läsionen wurden exzidiert und zur definitiven Diagnostik zur histopathologischen

Untersuchung an die *Eduard-Arning-Klinik* unter der Leitung von Prof. Dr. Sander in Hamburg oder an die Dermatopathologie Friedrichshafen gesandt.

Die Dignität der untersuchten Läsionen wird in dieser Arbeit anhand klinischer Kriterien und wenn vorliegend, histopathologischem Ergebnis in benigne, dysplastisch und maligne unterteilt. Darüber hinaus wird bei den dysplastischen Nävi in drei Schweregrade der Dysplasie und bei den malignen Nävi in Melanom und nicht melanozytären Hautkrebs unterschieden. Anschließend an diesen Schritt wird *Nevisense* auf die Zuverlässigkeit und den Nutzen in der differentialdiagnostischen Beurteilung von Hautveränderungen hin analysiert. Hierbei werden spezifisch die Performance unter den einzelnen histologischen Diagnosen, sowie der Dignität betrachtet. Darauf folgend wird die Sensitivität und Spezifität von *Nevisense* anhand des in der Studie vorliegenden Referenzstandards der ärztlichen Einschätzung analysiert. Die ärztliche Einschätzung basiert auf den Erfahrungswerten des Dermatologen, einer Anamnese bezüglich Risikofaktoren maligner Hautveränderungen und der Anwendung des ABCDE-Algorithmus zur klinischen Beurteilung der untersuchten Läsionen. Abschließend werden mögliche Störfaktoren bei der Anwendung von *Nevisense* und Limitationen dieser Studie näher erörtert.

3.2. Patientenkollektiv

Im November 2017 wurden in der Dermatologiepraxis retrospektiv Patienten auf ihre Eignung für diese Studie hin analysiert. Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 489 Patienten mit 924 potentiell entarteten Hautläsionen identifiziert, deren therapeutische Entscheidung auf einer Kombination von klinischer Erfahrung des Dermatologen und der Anwendung von *Nevisense* basierte.

3.2.1. Ein- & Ausschlusskriterien

Für die Studie eignen sich alle weiblichen, männlichen sowie diversen Patienten unabhängig von Herkunftsland und Alter, bei denen *Nevisense* angewandt wurde. Inkludiert wurden sämtliche Patienten, die im Rahmen des Nävus-Screenings oder aufgrund eines anderen Untersuchungsanlasses beim Dermatologen vorstellig wurden, deren Nävi aufgrund der vorherigen visuellen Inspektion, Anamnese und teilweise Dermatoskopie als potentiell maligne eingestuft und folglich zusätzlich mit *Nevisense* untersucht wurden.

Die Ausschlusskriterien für in der Studie berücksichtigte Nävi wurden anhand der Herstellerangaben des Gerätes sowie äquivalent zu vorangegangenen Studien festgelegt.

Als Ausschlusskriterien für die untersuchten Läsionen gelten:

- Metastasen eines bereits bestehenden Malignoms,
- ein Durchmesser von unter 2mm oder über 20mm,
- Läsionen auf offensichtlich nicht intakter Haut, zum Beispiel in Form eines Ekzems, Psoriasis, Narben, Sonnenbrand oder Ulzerationen,
- vorausgegangene Verletzungen, Traumata, chirurgische Interventionen oder Biopsien,
- Läsionen auf stark behaarter Haut wie der Kopfhaut oder dem Bart,
- Läsionen im Genitalbereich oder anderer mukosaler Lokalisation,
- Läsionen auf Tattoos, bei Vorhandensein anderer Fremdkörper oder unphysiologischer Störfaktoren,
- gestielte Läsionen.



Abbildung 2: Ausschlusskriterien für die Anwendung von Nevisense (SciBase, 2016a, S.3).

Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien wurden hierbei auch minderjährige Patienten berücksichtigt. Nach Herstellerangaben gebe es keinen Anhalt für eine eingeschränkte Beurteilbarkeit der Haut Minderjähriger durch das Gerät (vgl. Kienlin, 2020).

Palmoplantare Läsionen wurden in diesem Studiendurchlauf ebenfalls inkludiert. Der Grund für die Exklusion von palmoplantaren Läsionen in vorangegangenen Studien liegt in einer eingeschränkten Beurteilbarkeit der Läsionen durch die Messelektrode von *Nevisense* bei einem zu dicken Stratum corneum. Liegt ein zu ausgeprägtes Stratum corneum vor, würde dies an einer auffälligen Referenzmessung sichtbar. Bei palmoplantaren Läsionen, die von einer dünnen Schicht des Stratum corneums bedeckt sind, ist hingegen eine Messung laut Herstellerangaben durchaus möglich. Daher wurden derart geeignete palmoplantare Läsionen, die einen unauffälligen Referenzwert haben, in die Studie inkludiert (vgl. Kienlin, 2020).

3.3. Das diagnostische Hilfsmittel *Nevisense*

Das diagnostische Hilfsmittel *Nevisense* der Firma *SciBase* ist seit dem Jahr 2013 auf dem deutschen Markt erhältlich. Für die Studie wurde die Version *Nevisense 2.0* verwendet.

Nevisense wurde für die Differenzierung zwischen benignen und malignen melanozytären Hautläsionen entwickelt. Das Gerät dient nicht der Diagnosestellung, sondern stellt ein zusätzliches Hilfsmittel zur Beurteilung unklarer melanozytärer Hautveränderungen dar, die zuvor klinisch rein optisch oder in möglicher Kombination mit der Dermatoskopie von einem erfahrenen Dermatologen untersucht worden sind (vgl. *SciBase*, 2016b, S.5; vgl. *SciBase*, 2017). Eine Beurteilung des Messergebnisses sollte daher stets im Kontext der klinischen Präsentation und unter Berücksichtigung der Risikofaktoren des Patienten erfolgen (vgl. Malvey et al., 2014, S.7).

Die Funktion des Gerätes *Nevisense* basiert auf elektrischer Impedanzspektroskopie. Bei dieser Art der Bioimpedanz-Messung wird Wechselstrom in unterschiedlichen Frequenzen durch eine mikroinvasive Messelektrode auf das zu untersuchende Hautgewebe appliziert und der daraus resultierende Widerstand zwischen den Metallstiften der Messelektrode in der Haut gemessen. Eine von der Norm abweichende Impedanz ist ein Anhaltspunkt für die Differenzierung von physiologischen gegenüber entarteten Hautzellen (vgl. Mohr et al., 2013, S.75).

Da die Veränderung auf zellulärer Ebene oft den visuell sichtbaren Entartungen vorausgeht, eignet sich *Nevisense* auch für die Detektion von Melanomen im

Frühstadium und dem Monitoring beobachtungswürdiger Nävi (vgl. Braun et al., 2017, S.493).

3.3.1. Technischer Hintergrund

Das *Nevisense* System besteht aus einer Kontrolleinheit, die durch ein 220 Volt Kabel an das Stromnetz angeschlossen wird und einer Messeinheit mit austauschbarer mikroinvasiver Einweg-Elektrode.

Die Kontrolleinheit verarbeitet die Untersuchungsdaten und präsentiert den errechneten elektronischen Impedanz Score auf dem ihr zugehörigen Display. Das Display ist mit einem Touchscreen und einer graphischen Benutzeroberfläche zur Interaktion des Nutzers versehen. Dadurch kann der Nutzer Patientendaten eingeben, eine Messung beginnen und verwerfen (vgl. *SciBase*, 2017).



Abbildung 3: Das Nevisense System: Die Kontrolleinheit mit angeschlossener Messeinheit (*SciBase*, 2017).

Die Messelektrode für die mikroinvasive Bioimpedanz-Messung ist in Abbildung 4 dargestellt. Sie besteht aus 225 Spikes, kleinen goldüberzogenen spitzen Metallstiften, die auf fünf Elektrodenbalken verteilt sind und sich auf einer Oberfläche von 5 x 5 mm² befinden (vgl. *SciBase*, 2017).



Abbildung 4: Messelektrode (SciBase, 2017).

Die Spikes haben eine trianguläre Form mit einer Länge von $170\ \mu\text{m}$ an der Basis. Sie penetrieren das Stratum corneum der Haut bis zu $150\ \mu\text{m}$ tief und werden in Abbildung 5 dargestellt (vgl. SciBase, 2017).

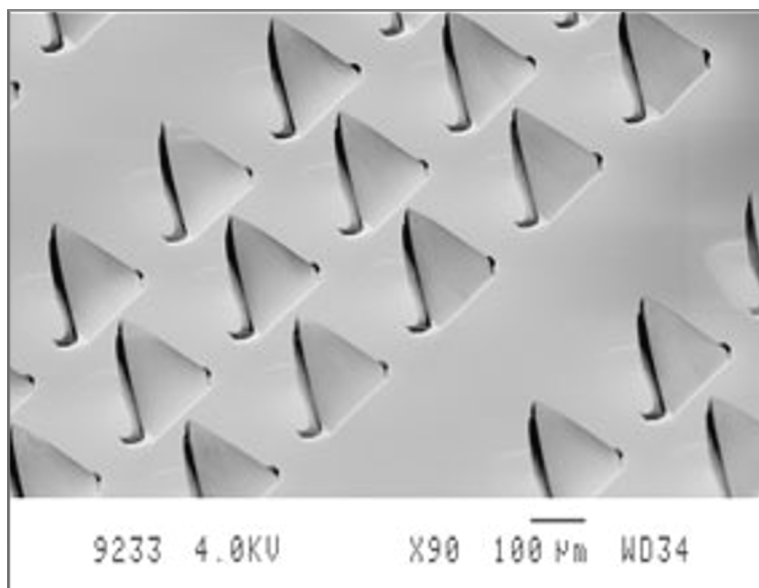


Abbildung 5: Die mikroinvasiven Spikes der Messelektrode in 90-facher Vergrößerung (Mohr et al., 2013, S.77).

Das Einbringen der mikroinvasiven Spikes in die Haut ist, da diese aufgrund der geringen Eindringtiefe weder sensorischen Nervenzellen noch Blutgefäße erreichen, nicht schmerzhaft und birgt keine Risiken für den Patienten (vgl. Aberg et al., 2005, S.281).

Anschließend wird mittels eines zwischen den Messelektroden spitzen fließenden Wechselstroms die resultierende Impedanz des zu untersuchenden Gewebes gemessen. Hierbei werden 35 Frequenzen zwischen 1.0 kHz bis 2.5 MHz in vier unterschiedlichen Tiefen des Hautniveaus bis maximal 2,5 mm Tiefe in zehn Permutationen angewandt. Dies garantiert die optimale Abdeckung des zu untersuchenden Gewebes. Die angewendete Spannung ist auf 150 mV und die daraus resultierende Stromstärke auf maximal 75 μA begrenzt. Eine durchschnittliche Messung dauert schätzungsweise acht Sekunden und wird durch die geringe Spannung und Stromstärke vom Patienten nicht wahrgenommen (vgl. *SciBase*, 2017).

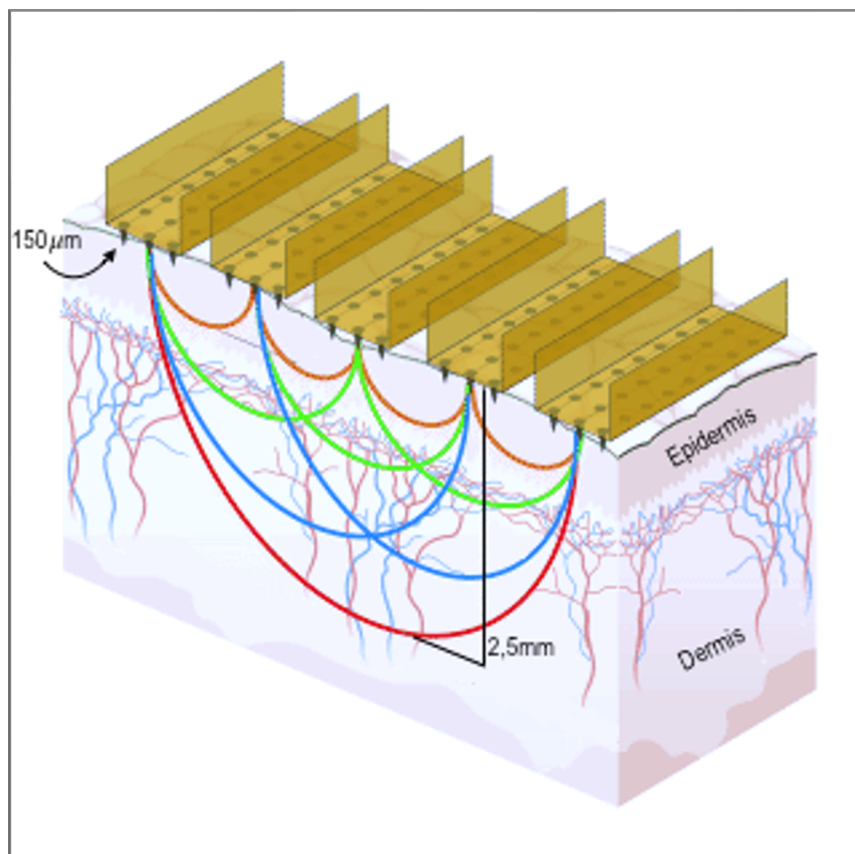


Abbildung 6: Die Messung der Cutis (*SciBase*, 2016b)

3.3.2. Vorgehen bei der Messung

Zur näheren Untersuchung eines Nävus mit *Nevisense* wird zunächst die Haut mit physiologischer Kochsalzlösung gereinigt und über der Messstelle 30 Sekunden lang befeuchtet. Währenddessen können die Patientendaten auf dem Display der Kontrolleinheit eingegeben werden. Die überschüssige Feuchtigkeit

der Haut wird mit einem Tuch entfernt und eine Einweg-Elektrode auf der Messeinheit angebracht. Die Elektrode ist für die Messung von bis zu 10 Läsionen am gleichen Patienten zugelassen (vgl. *SciBase*, 2017).

Nun wird, durch leichtes Andrücken der Elektrode im 90° Winkel auf die Haut, eine Referenzmessung möglichst nah am Nävus auf gesundem Hautgewebe vorgenommen. Anschließend wird der zu untersuchende Nävus mit dem gleichen Vorgehen vermessen. Je nach Größe der Läsion sind eine oder mehrere Messungen nötig. Hierbei wird die gleiche Elektrode verwendet. Es sollten ausreichend viele Messungen durchgeführt werden, um eine komplette Abdeckung der Läsion zu gewährleisten. Eine mitgelieferte Schablone kann im Vorfeld der Messung zur Planung der benötigten Anzahl an Messungen zur Hilfe genommen werden. Laut der Firma *SciBase* dürfen Läsionen von einer Größe von 2-20mm in maximal 20 Messungen untersucht werden (vgl. *SciBase*, 2017). Durch die Referenzmessung wird die Beschaffenheit des Gewebes als vergleichbarer Standard für die Messung der Hautläsion festgelegt. Eine Messung ist somit unabhängig vom Hauttyp bei jeder Hautfarbe möglich (vgl. Kienlin, 2020).

Nach Beenden der Messung über das Display durch den Nutzer wird der endgültige EIS-Score angezeigt. Werden mehrere Messungen zur Abdeckung einer Läsion benötigt, handelt es sich bei dem angezeigten EIS-Score um den höchsten der erhaltenen Messwerte.

3.3.3. Funktionsweise der EIS in der Melanomdiagnostik und Interpretation der Ergebnisse

Physiologische Hautzellen unterscheiden sich von abnormal differenzierten, malignen Hautzellen in ihrer Größe, Form, Ausrichtung, Anordnung, Kompaktheit, Struktur der Zellmembranen und Art der Zelle. Die Veränderungen dieser Zelleigenschaften beeinflussen die zelluläre Fähigkeit der Weiterleitung sowie der Speicherung von Elektrizität. Je nach Zellstruktur, den Zelleigenschaften und der Dignität des Gewebes unterscheidet sich daher die von den Messelektroden wahrgenommene Impedanz. Kommt es durch schädliche äußere Einflüsse oder genetische, intrinsische Faktoren zur Mutation einer Zelle, spiegelt sich dies somit in einem messbar veränderten Impedanzwert

wider (vgl. Mohr et al., 2013, S.81). Niedrige Frequenzen reflektieren hierbei den Extrazellulärraum einer Zelle, wohingegen höhere Frequenzen den Zustand des Intrazellulärtraumes sowie des Extrazellulärtraumes widerspiegeln. Eine Veranschaulichung der Anwendung von unterschiedlichen Frequenzen zur Beurteilung von Zellveränderung ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

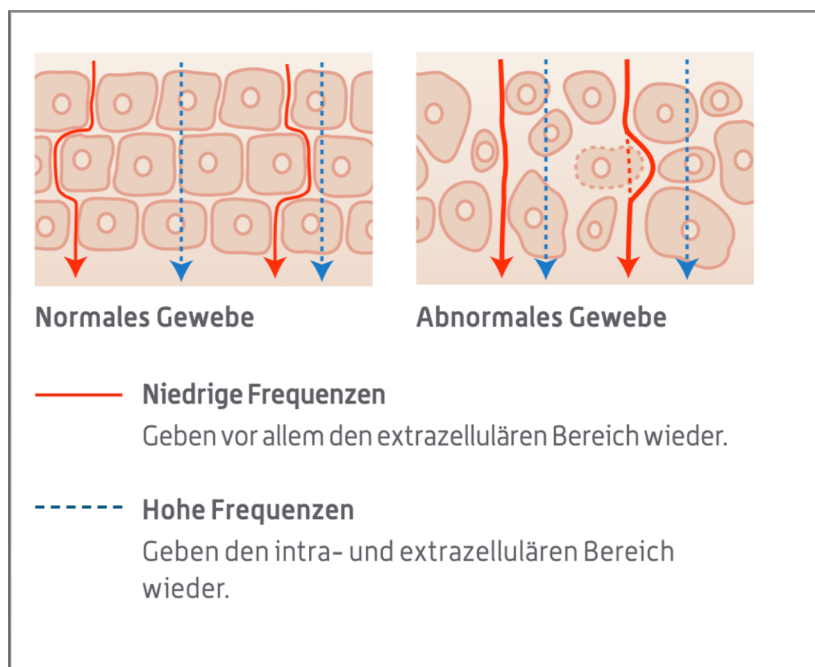


Abbildung 7: Anwendung unterschiedlicher Frequenzen zur Beurteilung des Gewebes (SciBase, 2016b, S.9).

Da sich die Struktur von Zellen je nach ihrer Funktionalität und ihrem Aufbau unterscheidet, wird eine Referenzzelle des Patienten mit möglichst gleichen Eigenschaften der zu untersuchenden Zelle benötigt. Zu diesem Zweck wird zunächst eine Referenzmessung auf gesundem Gewebe nahe der Läsion durchgeführt und anschließend mit dem Messwert der Läsion verglichen. Somit ist eine von der Zellart abhängige Beurteilung der Dignität möglich.

Durch Veränderungen des Gewebes aufgrund anderweitiger Metaplasie oder Dysplasie wie zum Beispiel Inflammation, Ekzemen, seborrhoischer Keratose, vorhandenen Tattoos oder Narben ist eine Verfälschung des Messwertes möglich. Aus diesem Grund darf, wie in Kapitel 3.2.1 schon erwähnt, die EIS bei Störfaktoren nicht angewendet werden.

Das Gerät errechnet aus den Messdaten durch einen erweiterten Algorithmus den EIS-Score, welcher mit Werten von 0 bis 10 die Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung der Läsion angibt. Eine Beispielmessung wird in Abbildung 8 dargestellt.

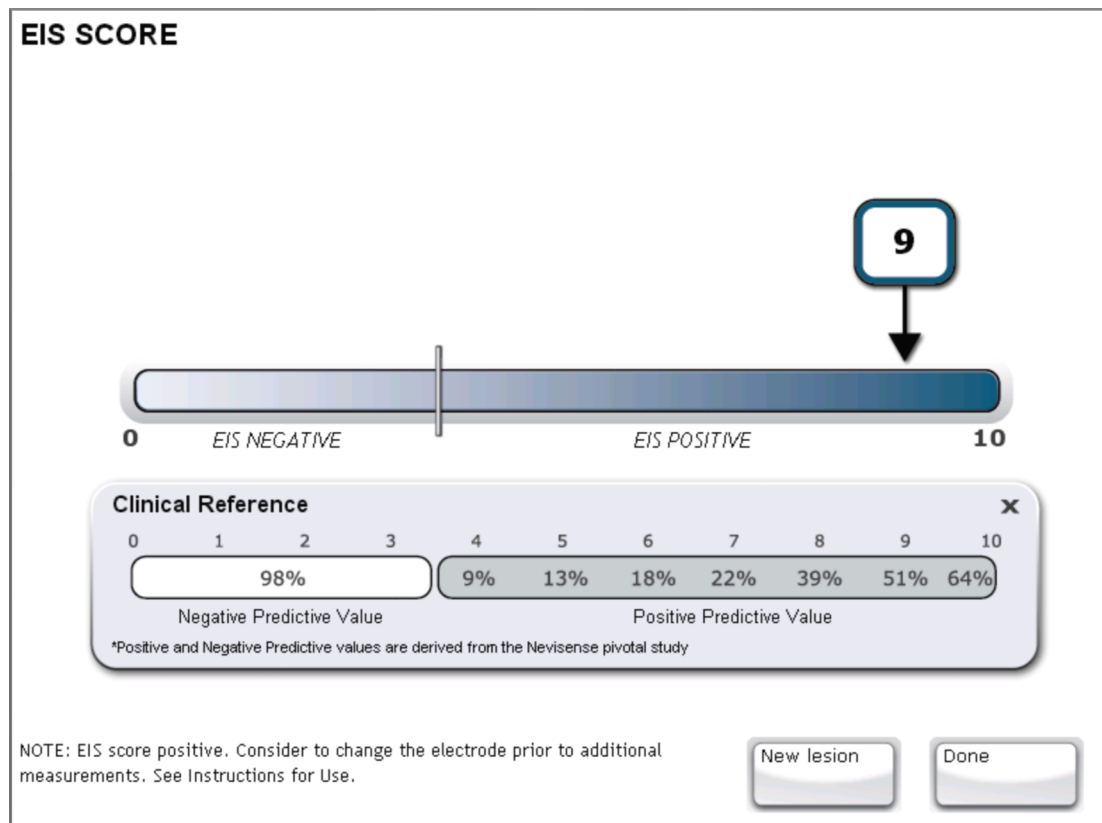


Abbildung 8: Beispiel eines EIS-Scores (SciBase, 2017).

Durch einen definierten Cut-off werden die Läsionen mit einem Score <4 als EIS-negativ und benigne, mit einem Score ≥ 4 als EIS-positiv und malignomverdächtig definiert, eine Exzision sollte mit Zusammenschau des klinischen Befundes und der Risikofaktoren des Patienten erwogen werden (vgl. Malvey et al., 2014, S.1105). Diese dichotome Einteilung soll dem Dermatologen die Therapieentscheidung bezüglich des Weiteren klinischen Vorgehens erleichtern. Ergänzend sei an dieser Stelle zu erwähnen, dass *Nevisense* wurde anhand von histologisch gesicherten Nävi, dysplastischen Nävi und Melanomen kalibriert wurde (vgl. Welzel et al., 2017, S.1010).

Limitiert wird die Anwendung des Gerätes neben den genannten Ausschlusskriterien, die zu einer Verfälschung des Scores führen könnten, durch anatomisch schwer erreichbare Läsionen (vgl. *SciBase*, 2017).

3.4. Statistische Auswertung

Retrospektiv wurden die Daten aller im Erhebungszeitraum erfolgten *Nevisense*-Messungen mit den elektronischen Karteikarten des Stammdatenverwaltungsprogrammes *DATA-AL* der Firma *4Medic* der Praxis *Dermazent* abgeglichen.

Insgesamt 15 Läsionen von acht Patienten konnten hierbei nicht zugeordnet werden und wurden aus der Studie exkludiert. 909 Läsionen von 481 Patienten eigneten sich für die Studie und wurden anonymisiert indem ihnen eine eigens kreierte *Nevisense*-ID anstelle des Namens und Geburtsdatums zugeordnet wurde. Die fehlenden benötigten Patientendaten wurden aus den elektronischen Karteikarten akquiriert und manuell in Excel (Version 15.29) tabellarisch zusammengefasst. Die Verlässlichkeit der Daten wurde hierbei überprüft.

Zu den untersuchten Aspekten gehörten:

- EIS-Score
- Durchführung einer Exzision
- Vorliegender histologischer Befund
- Mögliche Störfaktoren

Es wurden unterschiedliche Auswertungstabellen zur Analyse der Exzisionsrate in Korrelation mit dem EIS-Score, der histologischen Diagnosen in Korrelation mit dem EIS-Score und der Dignität der exzidierten Läsionen in Korrelation mit dem EIS-Score erstellt. Die Werte wurden zudem grafisch für eine bessere Veranschaulichung prozentual in Kreisdiagrammen und Histogrammen umgesetzt.

4. Ergebnisse

4.1. Häufigkeitsverteilung des EIS-Scores

Der empirische Mittelwert aller EIS-Messungen betrug 3,79 und der Median lag bei 4. Insgesamt war der EIS-Score bei knapp 80% der Messungen kleiner als 6. Der Anteil der 443 EIS-negativen Messungen entsprach mit 48,73% näherungsweise dem Ausmaß des Anteils der 466 EIS positiven Messungen mit 51,27%. Im folgenden Histogramm ist die Häufigkeitsverteilung der jeweiligen elf möglichen Messwerte des EIS-Scores veranschaulicht:

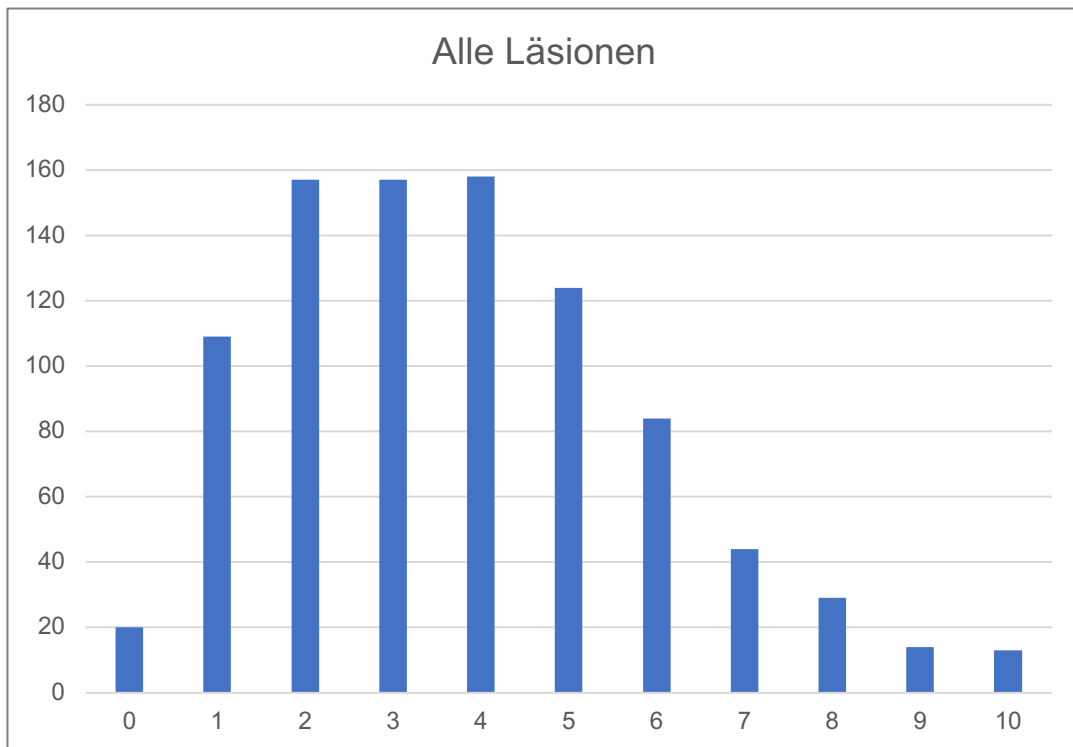


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung des jeweiligen EIS-Scores

4.2. Korrelation EIS-Score und Exzisionsrate

Insgesamt wurden 408 der 909 Läsionen exzidiert und histopathologisch untersucht. Dies entspricht der in Abbildung 10 veranschaulichten Exzisionsrate von 45%. Bei 501 Läsionen wurde aufgrund der klinischen Präsentation des Patienten unter Berücksichtigung des EIS-Scores von einer Exzision abgesehen.

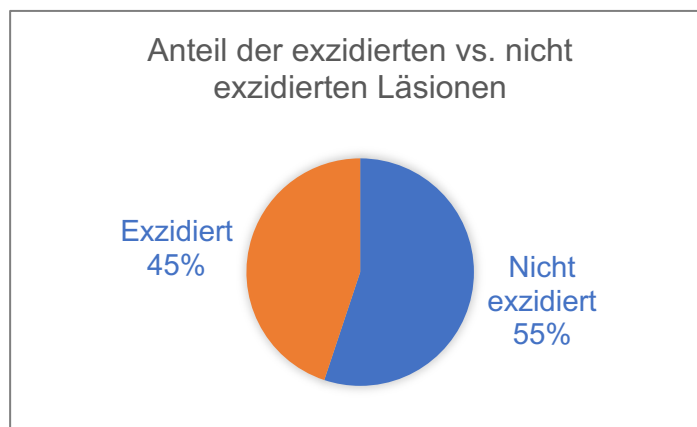


Abbildung 10: Exzisionsratio

Von der Gesamtmenge der 909 Läsionen erhielten 443 Läsionen einen negativen EIS-Score. Es wurde bei 95,49% von diesen auf eine Exzision verzichtet und 4,51% entfernt. Hingegen zeigte sich bei 466 Hautveränderungen ein positiver EIS-Score, woraufhin 83,26% entfernt und 16,74% in der Haut belassen wurden. Unterscheidet man zwischen der Zuordnung von belassenen und entfernten Läsionen ergibt sich folgendes Ergebnis:

Von den entfernten 408 Läsionen betrug der EIS-Score im Durchschnitt 5,44, der Median lag bei 5. Insgesamt erhielten 388 der 408 entfernten Läsionen, entsprechend 95,10%, einen positiven EIS-Score von mindestens 4. Bei den 501 nicht exzidierten Hautveränderungen zeigte sich bei 423 Läsionen, entsprechend 84,43%, ein negativer EIS-Score von kleiner als 4.

Es wurde eine zunehmende Exzisionsrate der gemessenen Nävi bei ansteigendem EIS-Score beobachtet. Dies wird in Abbildung 11 dargestellt.

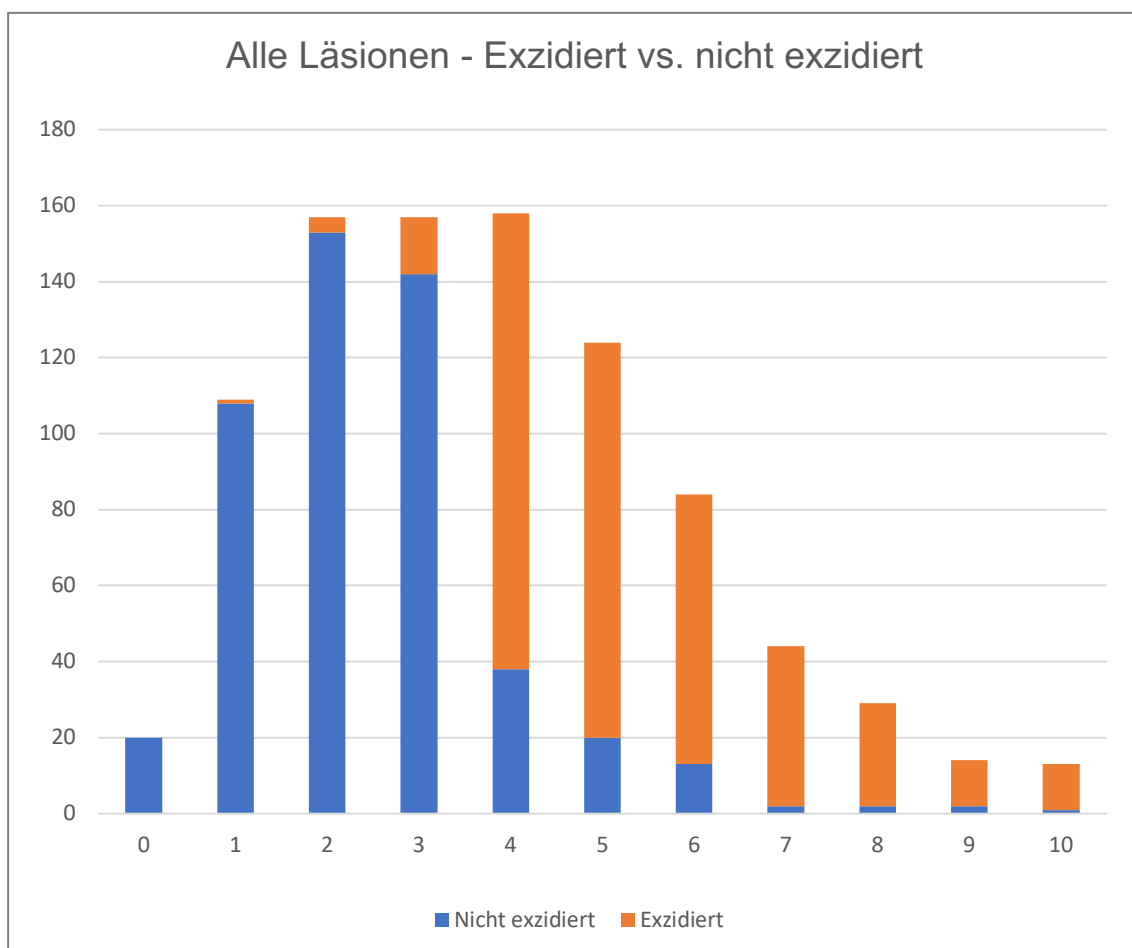


Abbildung 11: Korrelation der zunehmenden Exzisionsrate bei ansteigendem EIS-Score

4.3. Korrelation histologischer Diagnosen und EIS-Score

Laut histopathologischen Befund fanden sich unter den 408 exzidierten Läsionen ein basosquamöses Karzinom (BSC), drei Melanome (MM), drei spinozelluläre Karzinome (SCC), sieben Morbus Bowen (MB), 14 aktinische Keratosen (AK) und 38 Basalzellkarzinome (BCC). Die 96 Hautläsionen mit benigner histopathologischer Diagnose wurden als Untergruppe zusammengefasst. Da der Schwerpunkt dieser Studie auf der Detektion von malignen Hautveränderungen mit *Nevisense* liegt, wurde auf eine genaue Analyse der Korrelation zwischen den spezifischen EIS-Scores mit den benignen histopathologischen Befunden verzichtet. Eine Auflistung aller benignen Diagnosen ist dem Kapitel 4.4 zu entnehmen.

Zur besseren Übersicht werden die histopathologischen Diagnosen und deren Häufigkeit des Auftretens in dem Patientenkollektiv in Abbildung 12 tabellarisch dargestellt:

Diagnose	Anzahl von Läsionen
Melanom	3
Basalzellkarzinom	38
Spinozelluläres Karzinom	3
Morbus Bowen	7
Basosquamöses Karzinom	1
Aktinische Keratose	14
Dysplasie Schwer	3
Dysplasie Mittel	178
Dysplasie Leicht	58
Dysplasie Unbekannt	7
Benigne	96
Nicht exzidiert	501
Gesamt	909

Tabelle 1: Übersicht und Anzahl der histopathologischen Diagnosen

Alle detektierten Melanome waren EIS-positiv mit einem EIS-Score von 4, 7 und 9. Von den Basalzellkarzinomen erhielten fünf von 38 Läsionen, entsprechend 13,16%, einen falsch negativen EIS-Score. Wiederum wurden 33 von 38

Karzinome, entsprechend 86,84%, von *Nevisense* korrekt als pathologisch erkannt.

Die Läsionen mit den histologisch gesicherten Diagnosen basosquamöses Karzinom, Morbus Bowen und spinozelluläres Karzinom wiesen alle einen korrekten positiven EIS-Wert auf.

Hinsichtlich der aktinischen Keratosen wurden 13 von 14 Hautveränderungen richtig als pathologisch und somit als EIS-positiv erkannt. Dies entspricht einer Detektionsrate von 92,86%.

In der folgenden tabellarischen Übersicht werden die einzelnen EIS-Scores in Relation zu deren histopathologischen Diagnosen aufgelistet.

EIS	Histologische Diagnose											
	MM	BCC	SCC	AK	MB	BSC	DPL	DPM	DPS	DPU	Benigne	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	109
2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	155
3	0	3	0	1	0	0	0	6	0	0	0	147
4	1	2	0	2	0	0	21	68	1	0	0	63
5	0	5	0	4	0	0	18	44	0	3	0	50
6	0	4	0	1	4	0	8	41	2	2	0	22
7	1	10	0	3	1	0	6	9	0	1	0	13
8	0	6	1	2	0	0	4	7	0	1	0	8
9	1	5	0	0	1	0	1	3	0	0	0	3
10	0	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	7
Gesamt	3	38	3	14	7	1	58	178	3	7	0	597

Tabelle 2: Korrelation histopathologische Diagnose und EIS-Score aller Läsionen

4.4. Korrelation von Dignität und EIS-Score

Zur Beurteilung der zuverlässigen Differenzierung der betrachteten Läsionen wurden diese aufgrund ihrer klinischen oder histologischen Diagnose kategorisiert und in die Subgruppen benigne und maligne unterteilt.

Als maligne werden folgende Diagnosen angesehen:

- Malignes Melanom

-
- Basosquamöses Karzinom
 - Spinozelluläres Karzinom
 - Basalzellkarzinom
 - die Präkanzerosen Morbus Bowen und aktinische Keratose

Zu den benignen Läsionen hingegen werden in dieser Analyse folgende Diagnosen gezählt:

- Junktionsnävus
- Compound-Nävus
- Dermaler Nävus
- Angiom
- Seborrhoische Keratose
- Dermatofibrom
- Nävus caeruleus,
- Lichenoiden Keratose
- Lentigo solaris
- Verrucae vulgaris
- Angiokeratom
- Granuloma teleangiectaticum
- Verrucae seborrhoica
- Fibrösen Papel
- Porokeratose
- Angiektase
- Neurofibrom
- Narbe
- Chronisches Ekzem
- Dermatitis
- Follikulitis

Als dritte Subgruppe wurden dysplastisch veränderte Nävi separat als eigene Entität betrachtet. Insgesamt wiesen 246 Nävi dysplastische Veränderungen auf und wurden anhand des Ausprägungsgrades der Dysplasie in leicht (DSL), moderat (DSM) und schwer (DSS) dysplastisch unterteilt. Die moderat

dysplastischen Nävi machten mit 19,6% nicht nur den größten Anteil aller betrachteten Läsionen aus, sondern mit 43,6% auch fast die Hälfte der exziierten Läsionen. Bei sieben Läsionen lag eine Dysplasie vor, deren Schweregrad konnte jedoch retrospektiv nicht ermittelt werden konnte (DPU).

Von den 246 dysplastisch veränderten Nävi erhielten nur sechs von den moderat veränderten Läsionen einen negativen EIS-Wert von drei. Die restlichen dysplastischen Nävi wurden korrekt als EIS-positiv erkannt.

Der durchschnittliche EIS-Score lag bei den mild dysplastischen Nävi bei 4,00, bei den moderat dysplastischen Nävi bei 5,07 und bei den schwer dysplastischen Nävi wiederum bei 5,33. Es konnte somit ein leichter durchschnittlicher Anstieg des EIS-Scores bei Zunahme des Dysplasiegrades verzeichnet werden. Der mediane EIS-Score steigt konkordant von 5 bei milder und moderater Dysplasie sowie auf 6 bei schwerer Dysplasie an.

Von den 96 histopathologisch bestätigten benignen Läsionen erhielten acht einen EIS-negativen Wert, entsprechend 8,33%. 88 Läsionen, entsprechend 91,67% wurden demnach fälschlicherweise als EIS-positiv deklariert.

Die benignen Läsionen erhielten einen durchschnittlichen EIS-Score von 5,40 und einem Median von 5. Die histologisch bestätigten benignen Hautveränderungen stellen einen Anteil von 10,6% aller untersuchten Läsionen und 23,5% der exziierten Läsionen dar.

Die malignen Läsionen wurden zu 90,91% korrekt als EIS-positiv erkannt und stellten einen Anteil von 16,17% unter allen exziierten Läsionen dar. Unter den malignen Läsionen mit falsch negativem EIS-Score befanden sich fünf Basalzellkarzinome und eine aktinische Keratose. Da das primäre Anwendungsgebiet von *Nevisense* die Detektion von malignen melanozytären Läsionen ist, wurde die Korrelation der EIS-Scores zudem getrennt von Melanomen und nicht-melanozytärem Hautkrebs betrachtet. Die drei histologisch bestätigten Melanome stellten einen Anteil von 0,3% aller betrachteten Läsionen und 0,7% aller exziierten Läsionen dar. Nicht-melanozytärer Hautkrebs wurde zu 90,48% detektiert und machte 6,9% aller Läsionen und 15,4% der exziierten Läsionen aus.

Die exakte Verteilung des EIS-Scores in Bezug auf die Dignität wird in der folgenden tabellarischen Übersicht dargestellt:

EIS	Dignität			DD Maligne	
	Benigne	Dysplasie	Maligne	NMSC+AK	MM
0	0	0	0	0	0
1	1	0	0	0	0
2	2	0	2	2	0
3	5	6	4	4	0
4	25	90	5	4	1
5	30	65	9	9	0
6	9	53	9	9	0
7	11	16	15	14	1
8	6	12	9	9	0
9	1	4	7	6	1
10	6	0	6	6	0
Total	96	246	66	63	3
EIS 0-3	8	6	6	6	0
in %	8,33%	2,44%	9,09%	9,52%	0%
EIS 4-10	88	240	60	57	3
in %	91,67%	97,56%	90,91%	90,48%	100%

Tabelle 3: Korrelation EIS-Score und Dignität der Hautläsionen

Die Verteilung der Dignität in Bezug auf den jeweiligen EIS-Score wird in Abbildung 12 im Balkendiagramm dargestellt:

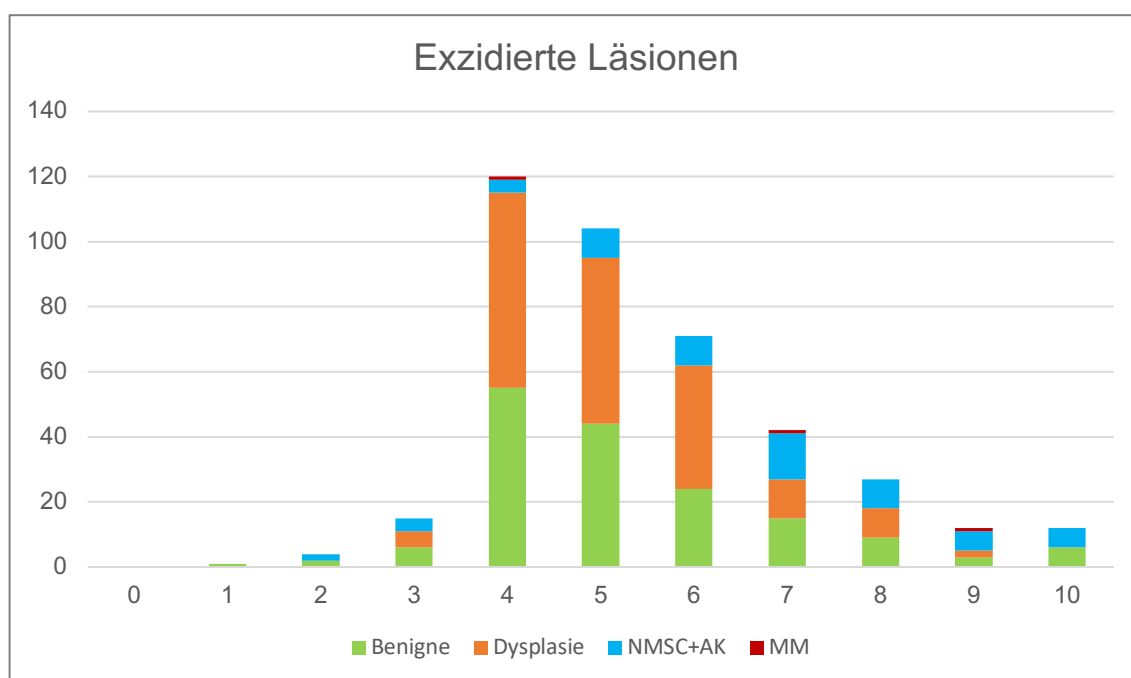


Abbildung 12: Korrelation EIS-Score und Dignität der Hautläsionen im Histogramm

4.5. Nicht exziierte Läsionen

Die 501 nicht exziierten Läsionen stellen den Großteil, insgesamt 55%, aller in dieser Studie betrachteten Hautveränderungen dar.

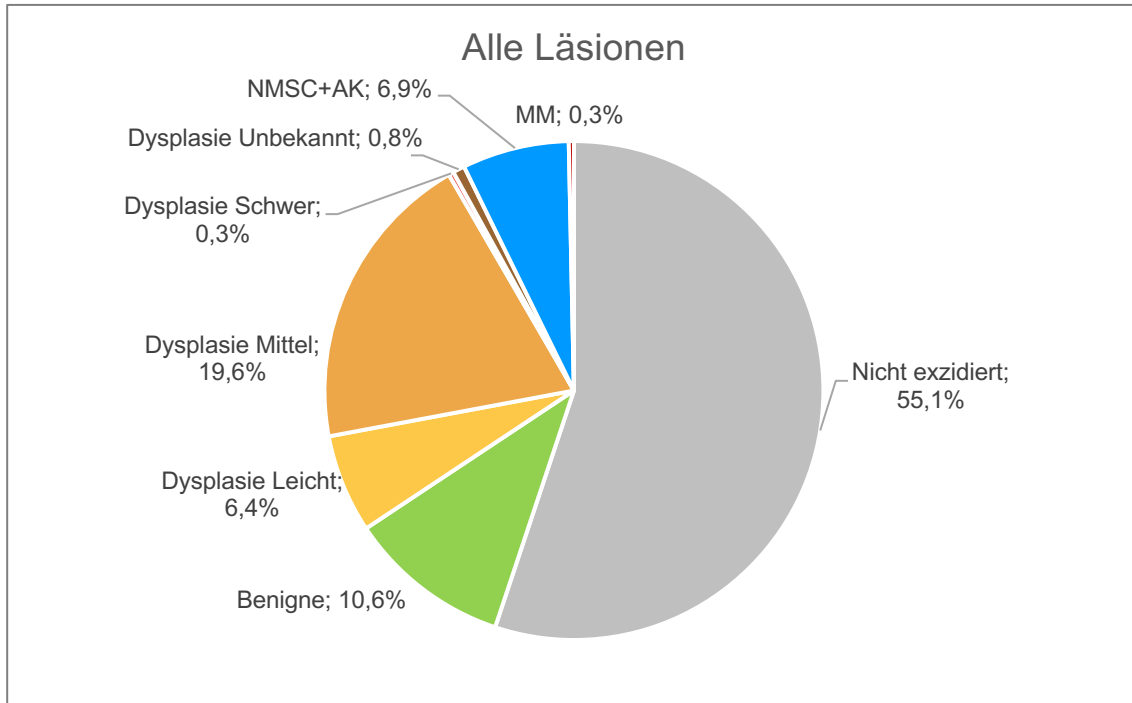


Abbildung 13: Verteilung der histopathologischen Diagnosen in Zusammenschau mit den nicht exziierten Läsionen

Die nicht exziierten Läsionen erhielten bei der Messung mit *Nevisense* einen durchschnittlichen EIS-Score von 2,45 und einen Median von 2. Insgesamt wurden 78 Läsionen trotz eines positiven EIS-Scores nicht exziiert, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 15,57%. Von diesen 78 EIS-positiven Läsionen lag bei 91,03% der EIS-Score zwischen 4 und 6.

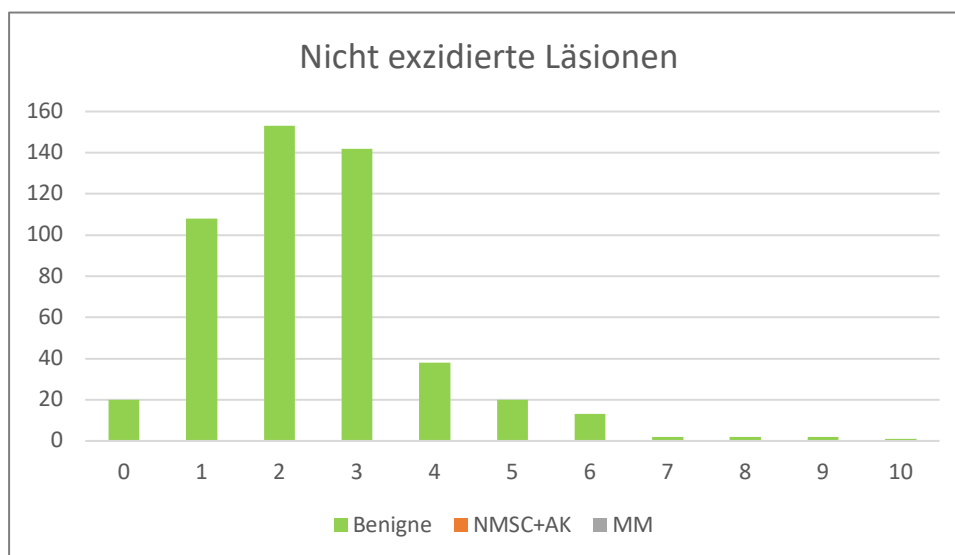


Abbildung 14: Verteilung des EIS-Scores bei nicht exziierten Läsionen

4.6. Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität gibt die Zuverlässigkeit des Gerätes bei der Detektion von malignen Hautveränderungen wieder. Sie wird wie folgt als Anteil der richtig positiven Messungen an allen vorhandenen malignen Läsionen definiert:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven Messungen}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{falsch negativen Messungen}}$$

4.6.1. Sensitivität in Bezug auf alle malignen Läsionen

In Bezug auf alle in dieser Studie als maligne klassifizierten Hautveränderungen ergab sich eine richtig positive Messung von $n = 60$ unter den exziierten als potenziell maligne eingestuften Läsionen.

Unter den falsch negativen Messungen fanden sich bei den exziierten Hautveränderungen sechs unter den malignen Läsionen. Wie viele falsch negative Messungen unter den belassenen Hautveränderungen vorhanden sind, kann ohne einen histologischen Bericht nicht evaluiert werden.

Daraus resultiert schätzungsweise eine Sensitivität von 90,90% für die Anwendung von *Nevisense* in Bezug auf alle malignen Läsionen im vorliegenden Patientenkollektiv.

4.6.2. Sensitivität in Bezug auf das Melanom

In Bezug auf die Diagnose des Melanoms ergaben sich drei richtig positive Messungen mit *Nevisense* unter den exzidierten und histologisch bestätigten Läsionen. Wie viele maligne Melanome unter den belassenen Hautveränderungen vorhanden sind und somit falsch negativ Vermessungen wurden, kann ohne einen histologischen Bericht ebenfalls nicht evaluiert werden. Somit ergibt sich annäherungsweise eine Sensitivität von 100% bei der Evaluation maligner Melanome mit *Nevisense*.

4.6.3. Spezifität

Die Spezifität hingegen gibt an, ob benigne Hautläsionen korrekt als gutartig erkannt wurden. Sie wird als Anteil der richtig negativen von allen vorhandenen benignen Läsionen definiert:

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen Messungen}}{\text{Anzahl der richtig negativen+falsch positiven Messungen}}$$

Die Anzahl der richtig negativen Messungen beträgt $n = 431$. Dies setzt sich zusammen aus den acht exzidierten Läsionen mit einem benignen histologischen Befund und einem EIS-Score unter 4 sowie den nicht exzidierten 423 Läsionen mit einem negativen EIS-Score.

Unter den falsch positiven Läsionen befanden sich die 78 nicht exzidierten EIS-positiven und die 88 exzidierten histologisch als gutartig eingestuft Läsionen mit einem positiven EIS-Score. Dies ergibt zusammen 166 falsch positive Messungen. Es wird hierbei angenommen, dass alle belassenen Läsionen klinisch als benigne diagnostiziert wurden. Daraus resultiert eine Spezifität von annäherungsweise 72,19% für die Anwendung von *Nevisense* im vorliegenden Patientenkollektiv.

4.7. Mögliche Störfaktoren

Bei der retrospektiven Analyse der Daten wurden potenzielle Störfaktoren bei einigen Läsionen entdeckt, die zu einer Verfälschung des EIS-Scores bei der Messung geführt haben könnten.

Folgende nebenbefundliche Anmerkungen im histopathologischen Befund wurden als Störfaktoren definiert:

- Eine Läsion auf aktinisch geschädigter Haut,
- lymphozytäre Begleitinfiltrate, eine Irritation oder ein entzündlich infiltrierte Stroma als Zeichen einer Entzündung,
- eine Akanthose der Haut,
- eine Fibroplasie,
- eine Papillomatose,
- eine Hypertrophie der untersuchten Hautzellen,
- eine folliculäre Differenzierung des Epithels,
- eine Parakeratose.

Die Störfaktoren gehen mit einer Veränderung der Zellart, Größe und Beschaffenheit des Gewebes einher und können somit in einem veränderten Impedanzwert der Haut, ohne kanzerogene Entartung, resultieren. Eine ausführliche Erklärung der verfälschenden Wirkung der Störfaktoren erfolgt in Kapitel 5.6.

Die Anmerkungen, die auf ein entzündliches Grundgeschehen der Haut hindeuten, wären Zeichen einer unsachgemäßen Anwendung von *Nevisense*, da eine entzündlich veränderte Haut laut Hersteller *SciBase* als Ausschlusskriterium für eine Messung gilt. Eine folliculäre Differenzierung spricht für die Anwendung von *Nevisense* in einem behaarten Areal, was ebenfalls eines der Ausschlusskriterien für *Nevisense* darstellt und auf eine nicht korrekte Anwendungsweise des Gerätes verweist.

Bei der histologischen Aufarbeitung wiesen insgesamt 51 Läsionen einen Störfaktor auf. Dies ergibt einen Anteil von 5,61% an allen in der vorliegenden Studie analysierten Läsionen. Genauer betrachtet ergab sich folgende Aufteilung:

Unter den 96 exzidierten, benignen Läsionen fanden sich bei 39 Läsionen Störfaktoren im histopathologischen Befund. Hiervon erhielten 36 eine EIS-positive und drei eine EIS-negative Messung.

Von den 66 malignen Läsionen wiesen 12 Hautveränderungen Störfaktoren auf. Bei diesen Läsionen handelte es sich in sieben Fällen um aktinische Keratosen, eine mit einem EIS-negativen und sechs mit einem EIS-positiven Messergebnis.

Die restlichen fünf Läsionen waren Hautveränderungen eines Morbus Bowen und wurden alle korrekt als EIS-positiv klassifiziert.

Bei den Messungen der dysplastischen Nävi lagen keine Störfaktoren vor.

5. Diskussion

Das Patientenkollektiv dieser Studie unterscheidet sich von anderen Kollektiven, die in vorangegangenen klinischen Studien zum Thema elektrischer Impedanzspektroskopie in der Melanomdetektion untersucht wurden.

In bisher publizierten Studien wurde ein vorselektiertes Patientenkollektiv, das speziell für die Fragestellung der Studie ausgewählt oder akquiriert wurde, analysiert (vgl. Malvey et al., 2014, S.1100; vgl. Mohr et al., 2013, S.76; vgl. Rocha et al., 2017, S.1433). Die in diesen Studien meist durchgeführte Randomisierung und doppelseitige Verblindung bezweckt zwar einen Ausschluss möglicher Bias, jedoch allein die freiwillige Meldung und Teilnahme der Probanden an diesen Studien führt zu einem Selektionsbias. Dieser Bias entsteht, da die freiwilligen Probanden nicht dem ungefilterten Patientenkollektiv entsprechen, das sonst in einer Dermatologiepraxis behandelt wird. Probanden, die sich für Studienzwecke melden, besitzen meist ein höheres Interesse an Forschung und Gesundheit, sind häufiger weiblich, besitzen ein höheres Bildungslevel und Intelligenzscores und weisen niedrigere Mortalitätsraten auf als jene, die nicht freiwillig an Studien teilnehmen (vgl. Ganguli et al., 1998, S.41). Somit unterscheiden sich freiwillige Teilnehmer von medizinischen Studien von der durchschnittlichen Allgemeinbevölkerung.

Zudem wurden zur Evaluation der Präzision der elektrischen Impedanzspektroskopie in vorherigen Studien sämtliche Hautläsionen mit *Nevisense* vermessen und analysiert. Dies entspricht allerdings nicht der geplanten Indikation zur Nutzung des diagnostischen Hilfsmittels.

Das Patientenkollektiv dieser Dissertation hingegen repräsentiert realistisch und unselektiert die Patienten, die zur differentialdiagnostischen Abklärung in der Hautarztpraxis bei einem Dermatologen vorstellig werden. Dadurch kann die Aussage getroffen werden, dass das Patientenkollektiv dieser Studie eine höhere externe Validität aufweist. Es wurden im Rahmen dieser Studie nur Hautläsionen mit *Nevisense* vermessen, bei denen der Dermatologe eine unterstützende technische Untersuchung zur Therapieentscheidung bei suspekten Hautläsionen

benötigte. Dies entspricht der Indikationsstellung für die Anwendung von *Nevisense* außerhalb von Studienbedingungen. Somit kann mit den Ergebnissen dieser Dissertation der Nutzen von *Nevisense* an der Gesamtbevölkerung außerhalb von klinischen Studienbedingungen beurteilt werden.

5.1. Häufigkeitsverteilung EIS-Score

Die Anzahl der 443 EIS-negativen und somit meist benigne eingestuft Läsionen entspricht in der Anzahl näherungsweise den 466 EIS-positiven, potenziell malignen Läsionen.

Dies ist eine hohe Rate an vermuteten bösartigen Läsionen im Vergleich zu dem Anteil der gutartigen Läsionen in Bezug auf die durchschnittliche Konsultationsgründe von Patienten einer Dermatologiepraxis. Normalerweise erweist sich ein Großteil der Hautveränderungen, die dem Dermatologen zur differentialdiagnostischen Beurteilung vorgestellt werden als gutartig, nur ein geringer Anteil wird als maligne Hautveränderung eingestuft.

Die deutlich höhere Rate von malignen Läsionen im Vergleich zu benignen in der vorliegenden Dissertation begründet sich mit der Anwendung von *Nevisense* auf für den Dermatologen suspekten Läsionen. Durch den vorherigen Ausschluss von, mit dem bloßen Auge oder Dermatoskop als offensichtlich gutartig feststellbare Hautveränderungen, ist es nicht verwunderlich, dass die Rate an malignen Läsionen höher ist, im Vergleich zu einem unselektierten Patientenkollektiv an Hautveränderungen.

Die Häufigkeitsverteilung der Diagnosen von kutanen Malignomen war in dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie vergleichbar zu dem durchschnittlichen Patientenkollektiv in Deutschland. Laut den Inzidenzangaben des RKI fallen unter 252.981 Neuerkrankungen an Hautkrebs in Deutschland im Jahr 2016 nur 23.231 entsprechend 9,18% an das maligne Melanom, die restlichen 229.750 entsprechend 90,82% sind Inzidenzen für nicht-melanozytären Hautkrebs (vgl. Kraywinkel, 2019a). Die USA weist ähnliche Inzidenzen von weniger als 5% der Hautkrebserkrankungen für das maligne Melanom auf (vgl. Bray et al., 2018c; vgl. Linos et al., 2009, S.1667).

Bei den Neuerkrankungen des NMSC handelt es sich im Durchschnitt zu 75% um Basalzellkarzinome und zu 25% um Plattenepithelkarzinome. Sehr selten würden Merkelzell-Karzinome, Dermatofibrome und Karzinome der Talg- und Schweißdrüsen auftreten.

Vergleichbar fiel die Häufigkeitsverteilung der malignen Diagnosen in der vorliegenden Dissertation aus. Bei insgesamt 66 malignen Läsionen wurden 3 maligne Melanome, entsprechend 4,54% diagnostiziert. Die NMSC stellten mit 95,46% den Großteil der Malignome dar.

Unter den NMSC wiederum fanden sich 38 Basalzellkarzinome (60,3%), sowie drei Spinozelluläre Karzinome und 14 Aktinische Keratosen als deren potenzielle Vorstufen (26,98%). Es lagen keine Merkelzell-Karzinome, Dermatofibrome oder Karzinome der Talg- und Schweißdrüsen vor.

Die Verteilung unter den NMSC fiel somit zu 2/3 zugunsten der Basalzellkarzinome und 1/3 der spinozellulären Karzinome und ihrer Vorstufen aus. Die Differenz der Verteilung der Differentialdiagnosen des NMSC im Vergleich zu den Daten des RKI ist womöglich auf die geringe Größe des Patientenkollektivs zurückzuführen.

Eine retrospektive Studie von S. Heilscher über Melanom-Patienten, in einer dermatologischen Praxis in Lübeck von 2013, berichtet über eine Erkrankungsrate von 0,86% am Melanom im Patientenkollektiv der Praxis. Heilscher untersuchte hierbei die Daten von 36500 Patienten von 1995-2010, bei dem sich von 1217 Verdachtsfällen 312 Melanomfälle bestätigten (vgl. Heilscher, 2014, S.19-20).

In der hier zugrundeliegenden Studie wurden 909 Läsionen analysiert, bei denen sich drei als Melanome herausstellten. Dies entspricht einen Anteil von 0,33% an Melanomen in dem Patientenkollektiv. Die Rate an Melanomen unter den vorgestellten Patienten ist somit vergleichbar gering zu der von Heilscher, allerdings ist aufgrund des geringen Patientenkollektivs der eigenen Studie die Aussagekraft diesbezüglich begrenzt.

5.2. Korrelation EIS-Score und Exzisionsrate

Insgesamt wurde bei den 443 Läsionen mit negativen EIS-Score bei 95,49% auf eine Exzision verzichtet. 20 Läsionen, entsprechend 4,51%, wurden trotz unauffälliger Impedanzmessung, als Zeichen fehlender pathologischer Zellveränderung, entfernt. Unter diesen exzidierten Läsionen mit negativem EIS-Score befanden sich fünf Basalzell-Karzinome und eine aktinische Keratose. Das falsch negative Messergebnis dieser sechs Läsionen unterstreicht die Notwendigkeit der zusätzlichen klinischen Beurteilung der zu untersuchenden

Hautläsionen durch einen erfahrenen Dermatologen. Eine Anwendung von *Nevisense* sollte stets als additives Diagnostikmittel unter Berücksichtigung von Anamnese, Risikofaktoren und klinischen Erscheinungsbild der Patienten erfolgen.

Die restlichen 14 Läsionen, die trotz negativem EIS-Score entfernt wurden, wiesen einen benignen histopathologischen Befund auf. Auf eine Exzision hätte hier unter Berücksichtigung des EIS-Scores verzichtet werden können. Da wie bereits angeführt jedoch die Spezifität von *Nevisense* unter 100% liegt, ist eine Exzision bei nicht ausschließbarem pathologischen Befund definitiv gerechtfertigt. Zudem muss berücksichtigt werden, dass Exzisionen auch auf Patientenwunsch und nicht allein aus medizinischer Notwendigkeit erfolgen können. Ob solche Umstände vorlagen, konnte retrospektiv in der Studie nicht nachvollzogen werden.

Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Anwendung der elektrischen Impedanzspektroskopie zu einer geringeren Exzisionsrate klinisch unklarer Läsionen führte.

Nevisense wurde in dieser Studie von dem behandelnden Dermatologen als Entscheidungshilfe genutzt, ob eine unklare Hautveränderung exzidiert oder weitergehend beobachtet werden soll. Bei einer eindeutigen benignen klinischen Präsentation der Läsion wäre die elektrische Impedanzspektroskopie gar nicht erst zur Anwendung gekommen.

Eine höhere Exzisionsrate als die hier vorliegenden 4,51% wäre unter den 443 EIS-negativen Läsionen als Vorsichtsmaßnahme unter den Aspekt der gesundheitlichen Sicherheit des Patienten ohne die Anwendung von *Nevisense* anzunehmen.

Von den 466 Läsionen mit einem positiven EIS-Score wurden 388 Hautveränderungen, entsprechend 83,26%, als suspekten Läsionen gewertet und entfernt, 16,74% wurden in der Haut belassen.

Von diesen 388 EIS-positiven, exzidierten Läsionen wiesen 60 Hautveränderungen einen malignen und 240 einen dysplastisch veränderten histopathologischen Befund auf. Lediglich bei 88 Läsionen ergab die histopathologische Untersuchung trotz pathologischen verändertem Impedanzwert eine benigne Diagnose. Auf eine Entfernung dieser 88 Läsionen hatte somit trotz positivem EIS-Score verzichtet werden können. Jedoch muss

berücksichtigt werden, dass eine falsch-hohe Messung aufgrund eines Störfaktors bei diesen Läsionen, wie in Kapitel 5.7 erörtert wird, denkbar ist. Ob unter den nicht exzidierten Läsionen mit EIS-positivem Wert einige Läsionen auf Patientenwunsch trotz Anraten des behandelnden Arztes nicht entfernt wurden, kann nicht ausgeschlossen werden.

5.3. Korrelation histologischer Diagnosen und EIS-Score

Im Folgenden wird *Nevisense* bezüglich der Zuverlässigkeit der Detektion der einzelnen histologischen Diagnosen beurteilt. Hierbei wird betrachtet, inwieweit *Nevisense* die Läsionen korrekt als EIS-positiv und suspekt oder korrekt als EIS-negativ und benigne eingestuft hat. Falsch EIS-negative oder EIS-positive Befunde werden unter Berücksichtigung der Diagnose und der folgenden Bedeutung des Messfehlers betrachtet und möglich Begründungen für die Abweichung des EIS-Scores erörtert.

Von den drei Melanomen wurden alle Läsionen richtig als EIS positiv und somit exzisionsbedürftig gewertet. Hierbei erzielten die Melanome einen EIS-Score von 4, 7 und 9. Eine der detektierten Melanome war somit nur grenzwertig EIS-positiv und hätte vom untersuchenden Dermatologen fehlerhaft weiter beobachtet werden und ein höheres Tumorstadium erreichen können. Verglichen zu den anderen Läsionen mit einem EIS-Score von 4 wurden 38 von 158, entsprechend 24% nicht exzidiert. In Zusammenschau mit dem klinischen Befund wurde die Läsion jedoch korrekterweise entfernt. Die Bedeutung des Zusammenhangs von Anamnese, klinischer Präsentation des Patienten und EIS-Score wird hierbei erneut verdeutlicht. Zudem zeigt dieser Sachverhalt, dass der Grad an Malignität nicht zwingend mit der Höhe des EIS-Scores korreliert.

Von den 38 Basalzellkarzinomen erhielten fünf fälschlicherweise einen negativen EIS-Score, 33 Läsionen wurden richtig als EIS-positiv deklariert. 13% der Basalzellkarzinome wurden somit anhand der elektrischen Impedanzspektroskopie nicht als maligne erkannt. Das Vorliegen eines der in dieser Studie betrachteten Störfaktoren als Erklärung für die fehlerhafte Einschätzung des Messgerätes konnte ausgeschlossen werden. Folglich sollte die Anwendung von *Nevisense* vorwiegend an melanozytären Läsionen erfolgen, da die Aussagekraft bei Nicht-melanozytären Hautläsionen begrenzt erscheint.

Die drei spinozellulären Karzinome sowie das basosquamöse Karzinom wurden unter den NMSC richtig als EIS-positiv erkannt. Bei den Präkanzerosen verhielt es sich unterschiedlich: Die sieben Läsionen mit der histologischen Diagnose eines Morbus Bowen wurden alle richtig als EIS-positiv erkannt. Von den 14 aktinischen Keratosen erhielt eine Läsion mit einem EIS-Score von 3 einen falsch negativen Messwert, die restlichen 13 Hautveränderungen wurden korrekt als suspekt eingestuft. Bei der falsch negativ beurteilten aktinischen Keratose zeigte sich eine Hypertrophie der vorliegenden Hautzellen im histologischen Befund, die als Störfaktor das Messergebnis beeinflusst haben könnte.

Auf eine Exzision klinisch unauffälliger Hautveränderungen wurde aus ethischen Gründen verzichtet. Bei Annahme einer gutartigen Läsion war die Exzision einhergehend mit dem Schmerz und der potenziellen Nebenwirkungen wie Blutung, Wundinfektion, Wundheilungsstörungen und der Narbenbildung aus Studiengründen nicht vertretbar. Die nicht exzidierten Läsionen konnten nicht histopathologisch untersucht werden, eine endgültige Sicherung der klinischen Diagnose ist folglich nicht gegeben. Es ist nicht auszuschließen, dass sich unter den nicht exzidierten Läsionen auch weitere unentdeckte malignen Hautveränderungen befinden. Die genaue Zuverlässigkeit von *Nevisense* in der Diagnostik kann somit nur bedingt beurteilt werden.

5.4. Korrelation von Dignität und EIS-Score

Im Folgenden wird die Zuverlässigkeit von *Nevisense* in der Detektion der jeweiligen malignen, dysplastischen und benignen Diagnosen beurteilt.

Von den 96 exzidierten benignen Läsionen erhielten acht korrekt einen EIS-negativen Score, 88 Läsionen wurden fälschlicherweise als EIS positiv und somit potenziell suspekt beurteilt. Von den 88 falsch positiven Läsionen lagen bei 36 Störfaktoren vor, die einen falsch hohen Messwert erklären könnten.

Es muss beachtet werden, dass in dieser Studie insgesamt 501 Läsionen nicht entfernt wurden. Ein Großteil hiervon wurde aufgrund der klinischen Annahme einer benignen Dignität nicht exzidiert. Anführend sind hierbei die 423 Läsionen mit einem EIS-negativen Score zu nennen. Wie viele von den Läsionen auf Wunsch des Patienten belassen oder aus einem anderen Grund nicht entfernt wurden, konnte retrospektiv nicht beurteilt werden.

Unter der Annahme, dass alle belassenen Läsionen klinisch als benigne eingestuft wurden, werden die 423 Läsionen mit einem EIS-Score unter 4 als korrekt EIS-negativ gewertet. Die 78 belassenen Läsionen mit einem EIS-Score von mindestens 4 werden als falsch EIS-positiv gewertet. Bei insgesamt 166 fälschlicherweise als maligne eingeordneten Läsionen in Bezug auf alle 597 benignen Läsionen besitzt *Nevisense* in dem vorliegenden Patientenkollektiv eine Fehlerrate von 27,81% bei der Beurteilung benigner Läsionen. Aufgrund der fehlenden histologischen Berichte können Störfaktoren unter den belassenen Hautläsionen retrospektiv nicht beurteilt werden.

Die Einordnung dysplastischer Nävi in Hinblick auf ihre Dignität, ist derzeit in der Dermatologie laut E. Bierhoff umstritten. Man könnte dysplastische Nävi, entsprechend der generellen Interpretation einer Dysplasie in anderen Fachgebieten der Medizin, mit ihrer Störung der Histoarchitektur und zytologischen Atypie, als Vorstufe des Melanoms betrachten. Hingegen sei auch eine Einordnung als eigene Entität in Form einer Variante gewöhnlicher melanozytärer Nävi möglich. In seiner Publikation von 2015 empfiehlt E. Bierhoff, die Betrachtung als eigenständige Entität und bei Unklarheit bezüglich der Progression zu Melanomen stets die komplette Resektion und eine engmaschige Nachkontrolle (vgl. Bierhoff, 2015, S.46-50).

Rosendahl et al. gaben, die These von E. Bierhoff unterstützend, 2015 in ihrer Publikation im *Journal of the American Academy of Dermatology* zum Ausdruck, dass nach vorliegendem Wissensstand dysplastische Nävi sich histologisch und teilweise womöglich genetisch von gewöhnlichen Nävi unterscheiden. Eine höhere Rate an Mutation und Progression in invasive maligne Melanome wird jedoch nicht beobachtet. Gewöhnliche sowie dysplastische Nävi sollten gleichwertig bezüglich des Risikos zur Entartung betrachtet und bei Verdacht auf Mutation entfernt werden (vgl. Rosendahl et al., 2015, S.507-512).

In der vorliegenden Studie wurden aufgrund dieser Einschätzungen dysplastische Nävi als eigene Entität separat von malignen Läsionen betrachtet. Aufgrund ihrer abweichenden Zellarchitektur und Differenz zum gewöhnlichen Nävus ist bei der Messung dysplastischer Nävi mit *Nevisense* ein EIS-positiver Messwert zu erwarten. Von den 246 dysplastischen Läsionen wurden 240 als EIS-positiv eingeordnet, nur sechs Nävi erhielten fälschlicherweise einen EIS-negativen Messwert. Dies entspricht einer Zuverlässigkeit von *Nevisense* in der Detektion dysplastischer Nävi von 97,56% bei einer Fehlerrate von 2,44%.

Von den 66 malignen Hautveränderungen wurden 60 Läsionen korrekt als EIS-positiv eingestuft, sechs erhielten fälschlicherweise einen EIS-negativen Messwert. Wie bereits in Kapitel 5.3 erörtert, gibt es hierbei jedoch einen Unterschied in der Detektion von Melanomen und nicht melanozytärer Malignome. Bei der Betrachtung aller analysierten Malignome wurden 90,91% korrekt als EIS-positiv eingestuft, die Fehlerrate von EIS-negativen Messungen trotz Malignität lag bei 9,52%.

Bei selektiver Anwendung von *Nevisense* entsprechend der Zulassung auf melanozytären Läsionen ließe sich wahrscheinlich eine höhere Rate an korrekten Messungen bezüglich einer malignen Dignität erzielen.

Bei der Betrachtung der Detektion maligner im Vergleich zu benigner Läsionen fällt auf, dass *Nevisense* eine deutlich schlechtere Zuverlässigkeit bei der Klassifizierung benigner Läsionen besitzt. Hierbei ist jedoch die Gewichtung des Fehlers bei einer falschen Diagnose zu beachten. Wenn eine benigne Läsion fälschlicherweise als suspekt eingestuft und entfernt wird, führt dies zwar zu einem leicht schmerzhaften, unangenehmen Eingriff für den Patienten, eine weitere Gefährdung seiner Gesundheit ist jedoch nicht gegeben. Wird hingegen eine maligne Läsion nicht entfernt und fälschlicherweise als benigne eingestuft, kann dies im schlimmsten Fall zum Tode des Patienten führen, der mit korrekter Diagnostik zu verhindern gewesen wäre.

5.5. Sensitivität und Spezifität

Die Begriffe der Sensitivität und Spezifität in der vorliegenden Dissertation müssen unter Vorbehalt betrachtet werden.

In dieser Studie konnte die Gesamtzahl aller Läsionen einer spezifischen Diagnose, wie zum Beispiel dem Melanom, nicht sicher bestimmt werden. Die Läsionen, die aufgrund ihrer klinischen Erscheinung und deren EIS-Score als benigne bewertet wurden, wurden nicht exzidiert. Dadurch wurde eine benigne Diagnose zwar angenommen und als solche in dieser Studie gewertet, eine histopathologische Bestätigung lag allerdings nicht vor. Das Vorkommen von nicht detektierten malignen Läsionen unter den als benigne eingestuften Hautveränderungen kann nicht ausgeschlossen werden. Somit sollte nicht sicher von einer bekannten Grundgesamtheit der hier analysierten Diagnosen ausgegangen werden, es liegt ein Verifikationsbias vor. Die Berechnung der

Sensitivität und Spezifität ist folglich nicht exakt möglich, es handelt sich vielmehr um eine Schätzung der Werte in dieser Studie.

In der Entwicklung eines diagnostischen Hilfsmittels für die Melanomdetektion könnten alle Hilfsmittel eine Sensitivität von 100% erreichen, wenn sie bei jeglichen Anzeichen von fraglicher Malignität zur Exzision raten würden. Die resultierende Spezifität würde auf Kosten der Sensitivität gegen Null gehen und der Patient würde durch unnötige Exzisionen benigner Läsionen belastet werden. Demnach sollten diagnostische Hilfsmittel eine bestmögliche Sensitivität von mindestens 95% bei möglichst hoher Spezifität aufweisen, um ein ausgewogenes Risiko-Nutzen-Verhältnis zu besitzen. Aktuell werden 90% der suspekten Nävi reseziert, wovon sich nur 3-5% als maligne herausstellen (vgl. Ollmar et al., 2016, S.95). Die Spezifität in der Melanomdiagnostik ist somit noch verbesserungsfähig. Wie bereits in Kapitel 1.4 angeführt, ist es das Ziel der dermatologischen Forschung, in Zukunft durch Kombination mehrerer diagnostischer Methoden, oder durch Entwicklung eines zuverlässigen diagnostischen Hilfsmittels, sowohl eine hohe Sensitivität als auch Spezifität zu ermöglichen. Dies würde nicht nur eine optimale Detektionsrate, sondern auch ein Vermeiden unnötiger Exzisionen gewährleisten. Zudem könnten die Kosten für intensiviertes Screening-Methoden durch eine Steigerung der Effizienz in der Diagnostik reduziert werden (vgl. Fink et al., 2017, S.262; vgl. Welzel et al., 2017, S.999-1000). Besonders für Patientengruppen mit vielen atypischen Nävi, einer schlechten Narbenheilung und der Tendenz zur Bildung von Narbenkeloiden ist die Entwicklung einer spezifischeren Diagnostik relevant.

Da *Nevisense* für die Anwendung von erfahrenen Dermatologen bei bereits präselektierten fragwürdigen Läsionen entwickelt wurde, geschah dies auf Kosten der Spezifität. Je nach betrachteter Studie ist die Spezifität in der Melanomdiagnostik durch rein visuellen Beurteilung des Dermatologen untersucherabhängig und liegt zwischen 80-95% (vgl. Bafounta et al., 2001, S.1348; vgl. Dinnes, Deeks, Chuchu, et al., 2018, S.497; vgl. Dinnes, Deeks, Grainge, et al., 2018, S.6; vgl. Harrington et al., 2017, S.5-17).

Bei dieser hohen Spezifität lag eine Steigerung der Sensitivität bei der Detektion von Dysplasien und Melanomen, sowie der Vermeidung falsch negativer Ergebnisse bei der Entwicklung von *Nevisense* im Fokus.

Wie bereits in Kapitel 1.3.1 erwähnt, liegt die Sensitivität der Detektion einer malignen Läsion bei alleiniger Inspektion durch den Untersucher ohne technische

Hilfsmittel laut Malvey et al. bei ca. 60% (vgl. Malvey et al., 2014, S.2). Diese kann unter Hinzunahme von *Nevisense* laut der vorliegende Ergebnisse auf schätzungsweise 90,91% gesteigert werden.

Laut Mohr et al. besteht der Anspruch an diagnostischen Hilfsmitteln darin, gewisse Bedingungen zu erfüllen, anführend hierbei die Sensitivität und Spezifität des Untersuchers in der Diagnostik zu erhöhen (vgl. Mohr et al., 2013, S.79). Dabei ist jedoch auch die Art der Läsion entscheidend, die untersucht wird. Bei einer Krebsart mit so hoher Mortalitätsrate wie dem Melanom bei fortgeschrittenen Stadium ist eine Sensitivität von <90% klinisch nicht akzeptabel, und wird auf Kosten der Spezifität gewährleistet. Die Spezifität von *Nevisense* lag in der Zulassungsstudie bei 34,4% und konnte laut Angaben des Herstellers bereits auf 38% gesteigert werden (vgl. Kienlin, 2020; vgl. Malvey et al., 2014, S.1102). Den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation nach liegt eine Spezifität von *Nevisense* in der Detektion benigner Läsionen von 72,61% vor. Dies stellt zwar eine deutliche Steigerung der bisher in klinischen Studien festgestellten Spezifität für *Nevisense* von 34,3% dar, da bei einem trainierten Dermatologen bereits eine deutlich höhere durchschnittliche Spezifität von 80-95% vorliegt, ist eine weitere Steigerung dieser Spezifität durch *Nevisense* fraglich.

5.6. Störfaktoren und Retrospektive Limitationen

Im Verlauf der Analyse wurden einige Aspekte ersichtlich, die zu einer Abweichung der Messergebnisse geführt haben könnten. Darüber hinaus wurden Limitationen in der Anwendung der elektrischen Impedanzspektroskopie, sowie in der retrospektiven Analyse der vorliegenden Daten herausgearbeitet.

Zunächst sind hier die in Kapitel 4.7 angeführten zehn Störfaktoren zu nennen, bei denen eine Beeinträchtigung der Messung durch *Nevisense* nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei aktinisch geschädigter Haut kommt es histopathologisch durch chronische UV-Strahlung zu irregulär angeordneten Keratinozyten, sowie irregulär vergrößerten, hyperchromatösen Zellkernen (vgl. Ratushny et al., 2012, S.464). Der Befund der aktinisch geschädigten Haut ist an sich kein maligner Befund. Die genannten Zellveränderungen treten jedoch ebenfalls im Rahmen einer malignen Entartung auf und führen, wie bereits in Kapitel 3.3.3 erklärt, zu einer

Veränderung der Stromleitung und -speicherung und somit zu einem erhöhten EIS-Score. Bei einer entzündlichen Veränderung des Gewebes wiederum, kommt es zur Entzündungsreaktion mit Infiltration des Gewebes durch Zellen des Immunsystems und Ödembildung, also zu einer erhöhten intra-, sowie extrazellulären Flüssigkeitsansammlung. Beide Gegebenheiten führen zu einer reduzierten Weiterleitung von Strom und einem höheren Impedanzwert in der Messung (vgl. Smallwood et al., 2002, S.709-710). Somit resultieren falsch hohe EIS-Messwerte bei einem Hautareal mit entzündlicher Reaktion.

Zu einer Akanthose, einer Verbreiterung des Stratum spinosum der Epidermis, kommt es bei einer verstärkten Zellteilung. Dies kann zum Beispiel im Rahmen entzündlicher Hauterkrankungen wie der Psoriasis vulgaris oder dem Lichen ruber planus auftreten und mit einer erhöhten Zellzahl einhergehen. Hierbei ist ebenfalls die Ausbildung einer Parakeratose möglich. Bei der Parakeratose handelt es sich um eine Verhornungsstörung, bei der durch eine zu rasche Proliferation die Keratinozyten bei Erreichen des Stratum corneums noch ihre Zellkerne besitzen (vgl. Tsianakas, 2016, S.376). Die Zellveränderungen der Akanthose, sowie der Parakeratose, bedingen eine Veränderung des Impedanzwertes zu tendenziell höheren EIS-Scores und können somit im Rahmen der Melanomerkennung einen Störfaktor für *Nevisense* darstellen.

Die Pathologie der Fibroplasie beruht auf einer Reaktion der Stromazellen und einer konzentrisch oder lamellären Verdichtung von Kollagen und Fibroblasten-ähnlichen Zellen. Die Fibroplasie geht häufig mit lymphozytären, entzündlichen Infiltraten und einer ungleichmäßiger Melaninverteilung einher. Sie wird meistens in dysplastischen Nävi beobachtet, kann jedoch auch bei gewöhnlichen Nävi sowie bei Melanomen auftreten und wird routinemäßig in histopathologischen Untersuchungen beschrieben (vgl. Cesinaro, 2012, S.658). In Zusammenschau der bisher zu diesem Thema vorliegenden Daten, werden Abweichungen des EIS-Scores in der vorliegenden Analyse eher als Störfaktor anstatt als Hinweis einer korrekt identifizierten, potenziell malignen Zellveränderung gewertet.

Bei der Papillomatose handelt es sich um eine Ausziehung der papillären Dermis über das Hautniveau. Dies kann zum Beispiel bei vulgären Warzen oder seborrhoischer Keratose auftreten. Es kann zur Ausbildung von melanozytärer Hyperpigmentierung und hyperkeratotischen Hornperlen kommen (vgl. Moll, 2016, S.301). In diesem Rahmen ist ebenfalls eine Verfälschung des EIS-Scores zu vermuten.

Bezüglich des histopathologischen Kommentars der Hypertrophie untersuchter Hautzellen wird auf Grundlage der in Kapitel 3.3.3 beschriebenen Funktionsweise von *Nevisense* bei einer Abweichung zur vergleichenden Zellgröße in der Referenzmessung ein abweichender Messwert angenommen. Eine Hypertrophie kann nicht nur unphysiologisch durch ein malignes Geschehen, sondern auch physiologisch bedingt sein. Eine physiologische Hypertrophie entsteht als Anpassungsreaktion auf eine vermehrte Belastung oder ist hormonell bedingt (vgl. Silbernagl, 2019, S.16).

Da behaarte Areale bereits durch Erfahrungsberichte in vorangegangenen Studien zu *Nevisense* als Ausschlusskriterium galten, wird die folliculäre Differenzierung in der vorliegenden Dissertation als Anwendung entgegen Herstellerempfehlung und dementsprechend als potenzieller Störfaktor gewertet (vgl. Malvey et al., 2014, S.1101; vgl. March et al., 2015, S.939).

Schlussfolgernd kann angenommen werden, dass durch die Vielzahl der vorliegenden Störfaktoren tendenziell ein falsch hoher Messwert durch *Nevisense* vorliegt und benigne Läsionen fälschlicherweise als suspekt interpretiert werden könnten.

Von den 51 Läsionen mit Störfaktoren erhielten drei einen EIS-negativen Wert, wovon sich alle in der histopathologischen Beurteilung als benigne und somit korrekt diagnostiziert darstellten. Hierbei schien der Störfaktor das Messergebnis nicht zu beeinflussen.

Wiederum 48 Läsionen mit Störfaktoren erhielten einen EIS-positiven Wert, wovon 12 tatsächlich eine pathologische Diagnose aufwiesen und somit trotz Störfaktor oder womöglich durch den Störfaktor korrekt eingeordnet wurden. Die restlichen 36 Läsionen wurden fälschlicherweise als potenziell maligne gewertet, stellten sich jedoch in der histologischen Untersuchung als benigne heraus. Auf eine Exzision hätte hier verzichtet werden können. Somit wurden durch die genannten Störfaktoren womöglich 36 von 909 Läsionen (3,96%) fälschlicherweise entfernt.

Retrospektiv lässt sich nicht mehr erschließen, inwieweit die genannten Störfaktoren bereits bei der Anwendung klinisch ersichtlich waren und folglich eine Nutzung von *Nevisense* nicht indiziert war.

Eine fehlerfreie Anwendung von *Nevisense* wäre wünschenswert, ist jedoch nicht als realistisch zu beurteilen. Ein gewisser Anteil an untersucherbedingter Fehlerrate verdeutlicht die realitätsnahe Situation im

Praxisalltag im Vergleich zur besser kontrollierten und überwachten Studiensituation. Eine Reduktion dieser Fehlerrate ist dennoch erstrebenswert und sollte zukünftig von den Untersuchern regelmäßig evaluiert und angestrebt werden.

Die fehlerhaften Messergebnisse könnten jedoch auch ein Hinweis auf potenziell einzukalkulierende, falsch positive Testbefunde sein. Diese nicht vermeidbaren falsch positiven Testergebnisse resultieren auf nicht vor der Messung ersichtliche Störfaktoren.

In diesem Fall kann die Reduktion dieser Störfaktoren womöglich nur durch eine Weiterentwicklung des Gerätes garantiert werden.

Im vorliegenden Patientenkollektiv ergab sich unter den Messungen mit Störfaktoren eine aktinische Keratose mit falsch negativem EIS-Score. Ob ein Störfaktor auch zu einem falsch negativen EIS-Score führen kann ist unklar. Durch die sehr geringe Anzahl an Beispielen innerhalb der vorliegenden Daten, ist dies nicht automatisch anzunehmen, aber auch nicht auszuschließen.

Als weitere potenzielle Limitation in der Anwendung von *Nevisense* muss angeführt werden, dass in der Version 2.0 des Gerätes eine ungenügende Abdeckung der Läsion und somit ein falsch negatives Ergebnis nicht ausgeschlossen werden kann. Diese Fehlerquelle wurde laut dem Hersteller durch eine Weiterentwicklung des Gerätes nun behoben. Hierbei wird bei einer möglichen nicht ausreichenden Messung eine Fehlermeldung angezeigt und die Messung kann im Zweifelsfall wiederholt werden (vgl. Kienlin, 2020).

Zudem bot der retrospektive Ansatz dieser Studie, wie bereits mit einigen Beispielen angeführt, Limitationen in Bezug auf die betrachteten Daten. 15 Läsionen von acht Patienten konnten retrospektiv nicht zugeordnet werden und gingen für die Auswertung verloren.

Für die Melanomdiagnostik relevante Faktoren, wie zum Beispiel die Tumordicke nach Breslow, konnten nicht ermittelt werden. Dieser ist zwar ein prognostisch aussagekräftiger Wert für die Überlebensrate des Patienten, für die Beurteilung des Nutzens von *Nevisense* in der Melanomdiagnostik jedoch nicht entscheidend.

Wie viele Läsionen auf Wunsch des Patienten oder anderen relevanten Gründen entfernt oder belassen wurden, obwohl die Indikation zur Entfernung nicht gegeben war oder bestand, kann nicht nachvollzogen werden.

Des Weiteren wurden die histopathologischen Diagnosen nur von einem Pathologen gestellt und nicht wie in vorangegangenen Studien durch einen weiteren Facharzt verifiziert. Somit bleiben die in dieser Studie vorliegenden Diagnosen zu einem gewissen Grad subjektiv, sodass Fehldiagnosen nicht ausgeschlossen werden können.

6. Zusammenfassung

Eine geeignete Diagnostik in der Früherkennung von Melanomen birgt einen deutlichen Nutzen für den Patienten. Eine gezieltere, frühzeitige Detektion würde zu einer höheren Überlebensrate bei Erkrankung, zu einer Verminderung unnötiger invasiver Exzisionen vermeintlich maligner Läsionen in der Diagnostik und zu der Einsparung von Kosten von intensivierten Screening-Maßnahmen führen.

Die Anwendung der EIS am Beispiel von *Nevisense* in der dermatologischen Praxis kann zu einer Steigerung der Sensitivität in der Detektion von Melanomen führen. Eine Steigerung der Spezifität für den Untersucher bleibt hierbei fraglich. Es bestehen Unterschiede in den Detektionsraten von *Nevisense* je nach betrachteter histologischer Diagnose. Die Anwendung von *Nevisense* zur Beurteilung melanozytärer Hautveränderungen erweist sich als geeignet, zur Beurteilung von nicht-melanozytären Hautkrebs erschien die Anwendung weniger zuverlässig. Eine Reduktion der fälschlichen Exzision benigner Läsionen durch die Verwendung von *Nevisense* ist zu erwarten. Zur Sicherung einer lückenlosen Detektion maligner Hautveränderungen kann die vollständige Vermeidung unnötiger Exzisionen, bei der Beurteilung suspekter Läsionen, allerdings nicht garantiert werden. Die vielversprechenden Ergebnisse vorangegangener Studien ließen sich außerhalb des kontrollierten Studiendesigns klinischer Studien unter realistischen Praxisbedingungen reproduzieren. Allerdings muss das Auftreten bisher nicht beobachteter Störfaktoren im Alltagsleben der Dermatologiepraxis berücksichtigt und die untersucherabhängige Qualität der Anwendung von *Nevisense* beachtet werden. Die vorliegende Studie weist einige Limitationen durch den retrospektiven Studienansatz und die geringe Größe des Patientenkollektivs auf. Weitere Studien sollten zur Bestätigung der vorliegenden Ergebnisse durchgeführt

werden und Lösungsansätze für die Elimination der Störfaktoren evaluiert werden.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD10 C43, Deutschland 1999-2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020, je 100.000 (alter Europastandard) (vgl. Barnes et al., 2019a, S.65).....	6
Abbildung 2: Ausschlusskriterien für die Anwendung von Nevisense (SciBase, 2016a, S.3).....	18
Abbildung 3: Das Nevisense System: Die Kontrolleinheit mit angeschlossener Messeinheit (SciBase, 2017).....	20
Abbildung 4: Messelektrode (SciBase, 2017).....	21
Abbildung 5: Die mikroinvasiven Spikes der Messelektrode in 90-facher Vergrößerung.....	21
Abbildung 6: Die Messung der Cutis (SciBase, 2016b).....	22
Abbildung 7: Anwendung unterschiedlicher Frequenzen zur Beurteilung des Gewebes (SciBase, 2016b, S.9).....	24
Abbildung 8: Beispiel eines EIS-Scores (SciBase, 2017).....	25
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung des jeweiligen EIS-Scores.....	27
Abbildung 10: Exzisionsrate.....	27
Abbildung 11: Korrelation der zunehmenden Exzisionsrate bei ansteigendem EIS-Score.....	5
Abbildung 12: Korrelation EIS-Score und Dignität der Hautläsionen im Histogramm.....	10
Abbildung 13: Verteilung der histopathologischen Diagnosen in Zusammenschau mit den nicht exzidierten Läsionen.....	11
Abbildung 14: Verteilung des EIS-Scores bei nicht exzidierten Läsionen.....	12

Alle Abbildungen von SciBase wurden freundlicherweise von dem Unternehmen genehmigt

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht und Anzahl der histopathologischen Diagnosen.....	6
Tabelle 2: Korrelation histopathologische Diagnose und EIS-Score aller Läsionen.....	7
Tabelle 3: Korrelation EIS-Score und Dignität der Hautläsionen.....	10

9. Literaturverzeichnis

- Aberg, P., Geladi, P., Nicander, I., Hansson, J., Holmgren, U., & Ollmar, S. (2005). Non-invasive and microinvasive electrical impedance spectra of skin cancer - a comparison between two techniques. *Skin Res Technol*, 11(4), 281-286. doi:10.1111/j.0909-725X.2005.00125.x
- Argenziano, G., Fabbrocini, G., Carli, P., De Giorgi, V., Sammarco, E., & Delfino, M. (1998). Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol*, 134(12), 1563-1570. doi:10.1001/archderm.134.12.1563
- Armstrong, B. K., & Cust, A. E. (2017). Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma: A perspective on Fears et al. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *American Journal of Epidemiology* 1977; 105: 420-427. *Cancer Epidemiol*, 48, 147-156. doi:10.1016/j.canep.2017.04.004
- Ascierto, P. A., Kirkwood, J. M., Grob, J. J., Simeone, E., Grimaldi, A. M., Maio, M., . . . Mozzillo, N. (2012). The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med*, 10, 85. doi:10.1186/1479-5876-10-85
- Aviles-Izquierdo, J. A., Molina-Lopez, I., Rodriguez-Lomba, E., Marquez-Rodas, I., Suarez-Fernandez, R., & Lazaro-Ochaita, P. (2016). Who detects melanoma? Impact of detection patterns on characteristics and prognosis of patients with melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 75(5), 967-974. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.009
- Bafounta, M. L., Beauchet, A., Aegerter, P., & Saiag, P. (2001). Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol*, 137(10), 1343-1350. doi:10.1001/archderm.137.10.1343
- Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S. J., Thompson, J. F., Atkins, M. B., Byrd, D. R., . . . Sondak, V. K. (2009). Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 27(36), 6199-6206. doi:10.1200/jco.2009.23.4799
- Barnes, B., Buttman-Schweiger, N., Dahm, S., Fiebig, J., Franke, M., Gurung-Schönfeld, I., . . . Wienecke, A. (2019a). Krebs in Deutschland für 2015/2016 - Malignes Melanom (Vol. 12). Berlin: Robert Koch-Institute und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- Barnes, B., Buttman-Schweiger, N., Dahm, S., Fiebig, J., Franke, M., Gurung-Schönfeld, I., . . . Wienecke, A. (2019b). Krebs in Deutschland für 2015/2016 - Nicht melanotischer Hautkrebs (Vol. 12). Berlin: Robert Koch-Institute und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

- Beaulieu, D., Tsao, H., Michaud, D. S., Okhovat, J. P., Halpern, A. C., & Geller, A. C. (2018). Factors associated with suspected nonmelanoma skin cancers, dysplastic nevus, and cutaneous melanoma among first-time SPOTme screening program participants (2009-2010). *J Am Acad Dermatol*. doi:10.1016/j.jaad.2018.12.010
- Bierhoff, E. (2015). [Dysplastic melanocytic nevus]. *Pathologe*, 36(1), 46-50, 52. doi:10.1007/s00292-014-2061-5
- Braun, R. P., Mangana, J., Goldinger, S., French, L., Dummer, R., & Marghoob, A. A. (2017). Electrical Impedance Spectroscopy in Skin Cancer Diagnosis. *Dermatol Clin*, 35(4), 489-493. doi:10.1016/j.det.2017.06.009
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L., & Jemal, A. (2018a). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimated age-standardized incidence rates in 2018, Europe, both sexes, all ages. Online abgerufen von https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=908&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=am_08.06.2019
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L., & Jemal, A. (2018b). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimated age-standardized incidence rates in 2018, Germany, both sexes, all ages. Online abgerufen von https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=908_276&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=-collapse-group-0-4_08.06.2019
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L., & Jemal, A. (2018c). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. . Online abgerufen von https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=20&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=-collapse-group-0-4_08.06.2019

[22%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=](#)

am 08.06.2019

- Brenner, M., & Berking, C. (2010). [Principles of skin pigmentation. Biochemistry and regulation of melanogenesis]. *Hautarzt*, *61*(7), 554-560. doi:10.1007/s00105-009-1913-z
- Breslow, A. (1980). Prognosis in cutaneous melanoma: tumor thickness as a guide to treatment. *Pathol Annu*, *15*(Pt 1), 1-22.
- Buettner, P. G., & MacLennan, R. (2008). Geographical variation of incidence of cutaneous melanoma in Queensland. *Aust J Rural Health*, *16*(5), 269-277. doi:10.1111/j.1440-1584.2008.00987.x
- Calzavara-Pinton, P., Ortel, B., & Venturini, M. (2015). Non-melanoma skin cancer, sun exposure and sun protection. *G Ital Dermatol Venereol*, *150*(4), 369-378.
- Carli, P., De Giorgi, V., Crocetti, E., Mannone, F., Massi, D., Chiarugi, A., & Giannotti, B. (2004). Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997-2001. *Br J Dermatol*, *150*(4), 687-692. doi:10.1111/j.0007-0963.2004.05860.x
- Cesinaro, A. M. (2012). Clinico-pathological impact of fibroplasia in melanocytic nevi: a critical revision of 209 cases. *Apmis*, *120*(8), 658-665. doi:10.1111/j.1600-0463.2012.02883.x
- Chang, C., Murzaku, E. C., Penn, L., Abbasi, N. R., Davis, P. D., Berwick, M., & Polsky, D. (2014). More skin, more sun, more tan, more melanoma. *Am J Public Health*, *104*(11), e92-99. doi:10.2105/ajph.2014.302185
- Curtin, J. A., Fridlyand, J., Kageshita, T., Patel, H. N., Busam, K. J., Kutzner, H., . . . Bastian, B. C. (2005). Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*, *353*(20), 2135-2147. doi:10.1056/NEJMoa050092
- de Grujil, F. R. (2002). Photocarcinogenesis: UVA vs. UVB radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, *15*(5), 316-320. doi:10.1159/000064535
- de Vries, E., Bray, F. I., Coebergh, J. W., & Parkin, D. M. (2003). Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer*, *107*(1), 119-126. doi:10.1002/ijc.11360
- Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF. (2018). Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms *Langversion 3.2*, 278. Online abgerufen von <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> am 03.03.2020
- Dinnes, J., Deeks, J. J., Chuchu, N., Ferrante di Ruffano, L., Martin, R. N., Thomson, D. R., . . . Williams, H. C. (2018). Dermoscopy, with and without

visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 12(12), Cd011902. doi:10.1002/14651858.CD011902.pub2

- Dinnes, J., Deeks, J. J., Grainge, M. J., Chuchu, N., Ferrante di Ruffano, L., Matin, R. N., . . . Williams, H. C. (2018). Visual inspection for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 12(12), Cd013194. doi:10.1002/14651858.cd013194
- El Ghissassi, F., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., Bouvard, V., . . . Cogliano, V. (2009). A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol*, 10(8), 751-752. doi:10.1016/s1470-2045(09)70213-x
- Fink, C., & Haenssle, H. A. (2016). [Strategies for the noninvasive diagnosis of melanoma]. *Hautarzt*, 67(7), 519-528. doi:10.1007/s00105-016-3796-0
- Fink, C., & Haenssle, H. A. (2017). Non-invasive tools for the diagnosis of cutaneous melanoma. *Skin Res Technol*, 23(3), 261-271. doi:10.1111/srt.12350
- Flaherty, K. T., Hodi, F. S., & Fisher, D. E. (2012). From genes to drugs: targeted strategies for melanoma. *Nature Reviews Cancer*, 12(5), 349-361. doi:10.1038/nrc3218
- Forsea, A. M., Del Marmol, V., de Vries, E., Bailey, E. E., & Geller, A. C. (2012). Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol*, 167(5), 1124-1130. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11125.x
- Foster, K. R., & Schwan, H. P. (1989). Dielectric properties of tissues and biological materials: a critical review. *Crit Rev Biomed Eng*, 17(1), 25-104.
- Fricke, H., & Morse, S. (1926). The electric capacity of tumors of the breast. *The Journal of Cancer Research*, 10(3), 340-376.
- Fritsch, P. (2009). *Melanom Dermatologie und Venerologie für das Studium*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Gandini, S., Sera, F., Cattaruzza, M. S., Pasquini, P., Abeni, D., Boyle, P., & Melchi, C. F. (2005). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*, 41(1), 28-44. doi:10.1016/j.ejca.2004.10.015
- Ganguli, M., Lytle, M. E., Reynolds, M. D., & Dodge, H. H. (1998). Random versus volunteer selection for a community-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 53(1), M39-46. doi:10.1093/gerona/53a.1.m39
- Garbe, C., Keim, U., Eigentler, T. K., Amaral, T., Katalinic, A., Holleczek, B., . . . Leiter, U. (2019). Time trends in incidence and mortality of cutaneous melanoma in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 33(7), 1272-1280. doi:10.1111/jdv.15322
- Garbe, C., McLeod, G. R. C., & Buettner, P. G. (2000). Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe.

Cancer, 89(6), 1269-1278. doi:10.1002/1097-0142(20000915)89:6<1269::aid-cnrcr11>3.0.co;2-c

Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V., Ross, M. I., . . . Platform, D. (2017). Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(6), 472-492. doi:10.3322/caac.21409

Hansen, C., Wilkinson, D., Hansen, M., & Argenziano, G. (2009). How good are skin cancer clinics at melanoma detection? Number needed to treat variability across a national clinic group in Australia. *J Am Acad Dermatol*, 61(4), 599-604. doi:10.1016/j.jaad.2009.04.021

Harrington, E., Clyne, B., Wesseling, N., Sandhu, H., Armstrong, L., Bennett, H., & Fahey, T. (2017). Diagnosing malignant melanoma in ambulatory care: a systematic review of clinical prediction rules. *BMJ Open*, 7(3), e014096. doi:10.1136/bmjopen-2016-014096

Heilscher, S. (2014). *Das Melanom und die Melanom-Nachsorge in der dermatologischen Praxis*. Universität zu Lübeck, Lübeck. Online abgerufen von <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:gbv:841-20140312230> am 13.07.2020

Kienlin, E. v. (2020, 26.02.2020). [Telefonat: Inklusion palmoplantarer Läsionen und minderjähriger Patienten, Votum Ethikkommission, Spezifität].

Kraywinkel, K. (2016). Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz des Malignen Melanoms in Deutschland im Jahr 2006 und 2016. Online abgerufen von https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html am 04.03.2020

Kraywinkel, K. (2019a). Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz von NMSC und des Malignen Melanoms in Deutschland. Online abgerufen von https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nicht-melanotischer-Hautkrebs/nicht-melanotischer-hautkrebs_node.html & https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_node.html am 14.07.2020

Kraywinkel, K. (2019b). Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, altersstandardisierte Rate des Malignen Melanoms in Deutschland im Jahr 2007 & 2008. Online abgerufen von https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html am 18.12.2019

Lee, J. H., Choi, J. W., & Kim, Y. S. (2011). Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol*, 164(4), 776-784. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10185.x

-
- Lee, Y. T., Tan, Y. J., & Oon, C. E. (2018). Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol*, 834, 188-196. doi:10.1016/j.ejphar.2018.07.034
- Linos, E., Swetter, S. M., Cockburn, M. G., Colditz, G. A., & Clarke, C. A. (2009). Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol*, 129(7), 1666-1674. doi:10.1038/jid.2008.423
- Luke, J. J., Flaherty, K. T., Ribas, A., & Long, G. V. (2017). Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*, 14(8), 463-482. doi:10.1038/nrclinonc.2017.43
- Malvey, J., Hauschild, A., Curiel-Lewandrowski, C., Mohr, P., Hofmann-Wellenhof, R., Motley, R., . . . Birgersson, U. (2014). 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*, 171(5), 1099-1107. doi:10.1111/bjd.13121
- March, J., Hand, M., & Grossman, D. (2015). Practical application of new technologies for melanoma diagnosis: Part I. Noninvasive approaches. *J Am Acad Dermatol*, 72(6), 929-941; quiz 941-922. doi:10.1016/j.jaad.2015.02.1138
- Marks, R. (2000). Epidemiology of melanoma: Clinical dermatology• Review article. *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology*, 25(6), 459-463.
- Menzies, S. W., Ingvar, C., Crotty, K. A., & McCarthy, W. H. (1996). Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol*, 132(10), 1178-1182.
- Menzies, S. W., & Zalaudek, I. (2006). Why perform dermoscopy? The evidence for its role in the routine management of pigmented skin lesions. *Arch Dermatol*, 142(9), 1211-1212. doi:10.1001/archderm.142.9.1211
- Mocellin, S., Pasquali, S., Rossi, C. R., & Nitti, D. (2010). Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 102(7), 493-501. doi:10.1093/jnci/djq009
- Mohr, P., Birgersson, U., Berking, C., Henderson, C., Trefzer, U., Kemeny, L., . . . Paoli, J. (2013). Electrical impedance spectroscopy as a potential adjunct diagnostic tool for cutaneous melanoma. *Skin Res Technol*, 19(2), 75-83. doi:10.1111/srt.12008
- Moll, I. (2016). Benigne Tumoren und Nävi. In I. Moll (Ed.), *Duale Reihe Dermatologie* (8. vollständig überarbeitete Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- Nachbar, F., Stolz, W., Merkle T., Cognetta, A.B., Vogt, T., Landthaler, M., Bilek, P., Braun-Falco, O-B., Plewig, G. (1994). The ABCD rule of dermoscopy: High preprospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol*, 30(4), 551-559. doi:[https://doi-org.eaccess.ub.tum.de/10.1016/S0190-9622\(94\)70061-3](https://doi-org.eaccess.ub.tum.de/10.1016/S0190-9622(94)70061-3)

-
- NCI. (2018). The National cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Melanoma of the skin. Online abgerufen von <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html> am 26.05.2019
- Nicander, I., Ollmar, S., Eek, A., Lundh Rozell, B., & Emtestam, L. (1996). Correlation of impedance response patterns to histological findings in irritant skin reactions induced by various surfactants. *Br J Dermatol*, *134*(2), 221-228.
- Nikolaou, V., & Stratigos, A. J. (2014). Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol*, *170*(1), 11-19. doi:10.1111/bjd.12492
- Nilsson, R., Fallan, J. O., Larsson, K. S., Ollmar, S., & Sundström, F. (1992). Electrical impedance — a new parameter for oral mucosal irritation tests. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, *3*(4), 278-282. doi:10.1007/BF00705293
- Ollmar, S., & Emtestam, L. (1992). Electrical impedance applied to non-invasive detection of irritation in skin. *Contact Dermatitis*, *27*(1), 37-42. doi:10.1111/j.1600-0536.1992.tb05195.x
- Ollmar, S., & Grant, S. (2016). Nevisense: improving the accuracy of diagnosing melanoma. *Melanoma Manag*, *3*(2), 93-96. doi:10.2217/mmt-2015-0004
- Pehamberger, H., Steiner, A., & Wolff, K. (1987). In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol*, *17*(4), 571-583. doi:10.1016/s0190-9622(87)70239-4
- Pfahlberg, A., Schneider, D., Kölmel, K. F., & Gefeller, O. (2000). [Ultraviolet exposure in childhood and in adulthood: which life period modifies the risk of melanoma more substantially?]. *Soz Präventivmed*, *45*(3), 119-124. doi:10.1007/bf01299282
- Rastrelli, M., Tropea, S., Rossi, C. R., & Alaibac, M. (2014). Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*, *28*(6), 1005-1011.
- Ratushny, V., Gober, M. D., Hick, R., Ridky, T. W., & Seykora, J. T. (2012). From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest*, *122*(2), 464-472. doi:10.1172/jci57415
- Richard, M. A., Joly, P., Roy Geffroy, B., & Taieb, C. (2019). Public perception of dermatologists in France: results from a population-based national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, *33*(8), 1610-1615. doi:10.1111/jdv.15541
- Rishpon, A., Navarrete-Dechent, C., Marghoob, A. A., Dusza, S. W., Isman, G., Kose, K., . . . Marchetti, M. A. (2019). Melanoma risk stratification of

individuals with a high-risk naevus phenotype - A pilot study. *Australas J Dermatol*, 60(4), e292-e297. doi:10.1111/ajd.13039

- Rocha, L., Menzies, S. W., Lo, S., Avramidis, M., Khoury, R., Jackett, L., & Guitera, P. (2017). Analysis of an electrical impedance spectroscopy system in short-term digital dermoscopy imaging of melanocytic lesions. *Br J Dermatol*, 177(5), 1432-1438. doi:10.1111/bjd.15595
- Roesch, A., & Berking, C. (2018). Melanom. In G. Plewig, T. Ruzicka, R. Kaufmann, & M. Hertl (Eds.), *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie* (Vol. 7): Springer Berlin Heidelberg.
- Rosendahl, C. O., Grant-Kels, J. M., & Que, S. K. (2015). Dysplastic nevus: Fact and fiction. *J Am Acad Dermatol*, 73(3), 507-512. doi:10.1016/j.jaad.2015.04.029
- Sample, A., & He, Y. Y. (2018). Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 34(1), 13-24. doi:10.1111/phpp.12329
- Sarac, E., Wilhelmi, J., Thomas, I., Leiter, U., Keim, U., Eigentler, T. K., . . . Amaral, T. (2019). Late recurrence of melanoma after 10 years - Is the course of the disease different from early recurrences? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. doi:10.1111/jdv.16106
- Schadendorf, D., van Akkooi, A. C. J., Berking, C., Griewank, K. G., Gutzmer, R., Hauschild, A., . . . Ugurel, S. (2018). Melanoma. *Lancet*, 392(10151), 971-984. doi:10.1016/s0140-6736(18)31559-9
- Schwan, H. P. (1957). Electrical properties of tissue and cell suspensions. *Adv Biol Med Phys*, 5, 147-209. doi:10.1016/b978-1-4832-3111-2.50008-0
- SciBase. (2016a). Benutzerhandbuch *Nevisense*, 16. Online abgerufen von <https://scibase.com/customer/> am 06.08.2019
- SciBase. (2016b). *Nevisense* Brochure, 7. Online abgerufen von SciBase-Verfügbares Material website: <https://scibase.com/available-materials/> am 03.03.2020
- SciBase. (2017). *SciBase - Das Nevisense-Product*. Online abgerufen von <https://scibase.com/the-nevisense-product/> am 03.03.2020
- Shain, A. H., & Bastian, B. C. (2016). From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer*, 16(6), 345-358. doi:10.1038/nrc.2016.37
- Shain, A. H., Yeh, I., Kovalyshyn, I., Sriharan, A., Talevich, E., Gagnon, A., . . . Bastian, B. C. (2015). The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med*, 373(20), 1926-1936. doi:10.1056/NEJMoa1502583
- Silbernagl, S. L., F. (2019). *Zellwachstum und Zellanpassung* (Vol. 6). Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag.

-
- Smallwood, R. H., Keshtkar, A., Wilkinson, B. A., Lee, J. A., & Hamdy, F. C. (2002). Electrical impedance spectroscopy (EIS) in the urinary bladder: the effect of inflammation and edema on identification of malignancy. *IEEE Trans Med Imaging*, 21(6), 708-710. doi:10.1109/tmi.2002.800608
- Stolz, W. (2018). Dermatoskopie. In G. Plewig, T. Ruzicka, R. Kaufmann, & M. Hertl (Eds.), *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie, Allergologie*. (Vol. 7). Berlin, Deutschland: Springer, Berlin, Heidelberg.
- Tsao, H., Atkins, M. B., & Sober, A. J. (2004). Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med*, 351(10), 998-1012. doi:10.1056/NEJMra041245
- Tsianakas, A. (2016). Psoriasis. In I. Moll (Ed.), *Duale Reihe Dermatologie* (8. vollständig überarbeitete Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- Ugurel, S., Röhmel, J., Ascierto, P. A., Flaherty, K. T., Grob, J. J., Hauschild, A., . . . Garbe, C. (2017). Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer*, 83, 247-257. doi:10.1016/j.ejca.2017.06.028
- Vestergaard, M. E., Macaskill, P., Holt, P. E., & Menzies, S. W. (2008). Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*, 159(3), 669-676. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08713.x
- Ward, W. H., & Farma, J. M. (2017). Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy. In W. H. Ward & J. M. Farma (Eds.), *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*. Brisbane (AU): Codon Publications
Copyright © 2017 Codon Publications.
- Welzel, J., & Schuh, S. (2017). Noninvasive diagnosis in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*, 15(10), 999-1016. doi:10.1111/ddg.13347
- Whiteman, D., & Green, A. (1994). Melanoma and sunburn. *Cancer Causes Control*, 5(6), 564-572. doi:10.1007/bf01831385
- Wong, C., Wong, S., Tang, H., Minocha, R., Singh, R., & Grills, N. (2017). Use of skin-lightening products among outpatient attendees in a North Indian Hospital. *Indian J Public Health*, 61(2), 137-140. doi:10.4103/ijph.IJPH_318_15
- Zanetti, R., Franceschi, S., Rosso, S., Colonna, S., & Bidoli, E. (1992). Cutaneous melanoma and sunburns in childhood in a southern European population. *Eur J Cancer*, 28a(6-7), 1172-1176. doi:10.1016/0959-8049(92)90480-p

10. Danksagung

Ich möchte meiner Familie für ihre unablässige Unterstützung und Toleranz meines Ehrgeizes danken.

Besonders möchte ich meiner Schwester Lina Bartsch danken. Ohne ihre Hilfe hätte diese Dissertation formal und grammatikalisch nicht den jetzigen Standard erlangt.