

Melanomdiagnostik

EIS: Atypien von Hautveränderungen präzise messen

JULIA WELZEL, UWE REINHOLD

Die elektrische Impedanzspektroskopie (EIS) ist ein nicht bildgebendes, nicht invasives, automatisiertes Verfahren, bei dem mithilfe elektrischer Signale der Grad der Atypie einer Läsion bis zu einer Tiefe von 2,5 mm mit hoher Genauigkeit gemessen werden kann. Die so ermittelten Charakteristika des Hautvolumens unterhalb der Messelektrode werden in einen Score übersetzt, der eine Aussage über das Melanomrisiko einer Läsion zulässt.

Aufgrund der nach wie vor steigenden Inzidenz und bleibend hoher Mortalitätsrate bei Melanomen [Bay C et al. Cancer Epidemiol 2014] ist deren Früherkennung ein wichtiger Fokus in nahezu allen dermatologischen Praxen. Das Hauptinteresse

gilt der Erkennung zu einem möglichst frühen Zeitpunkt, zu dem eine komplette Entfernung noch zu einer Heilung führen kann: in situ oder Stadium I [Kardynal A, Olszewska M. J Dermatol Case Rep 2014].

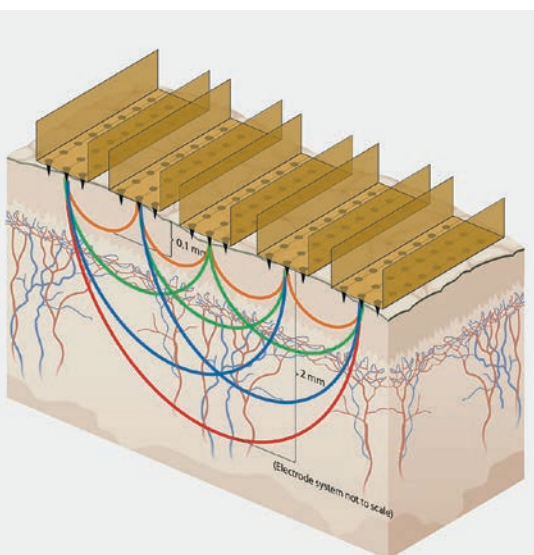
Die gängigen dermatoskopischen Algorithmen zur Differenzierung von Melanomen und gutartigen melanozytären Hautveränderungen, wie zum Beispiel Musteranalyse, ABCDE-Regel nach Stolz und die Sieben-Punkte-Analyse nach Argenziano, weisen eine begrenzte Sensitivität und Spezifität auf [Blum A et al. Br J Dermatol 2003]. Die Sorge, bei einem Patienten ein Melanom übersehen zu haben, begleitet daher viele Dermatologen in ihrer täglichen Arbeit, was verständlicherweise meist zur Tendenz führt, im Zweifelsfall stets zu exzidieren.

Auf der anderen Seite gibt es gute Gründe, die Anzahl unnötig exzidiertter Läsionen zu vermindern. Ein wissenschaftlich abgesichertes, automatisiertes und daher auch delegierbares Verfahren, welches bei unklaren melanozytären Läsionen weitere verlässliche Informationen zur Exzisionsentscheidung liefert, ist daher eine willkommene Ergänzung zum herkömmlichen Hautkrebscreening.

Physikalisches Prinzip

Bei unterschiedlichen medizinischen Bedingungen weist das Hautgewebe verschiedene elektrische Eigenschaften auf [Reinhold U, Kellner C. Spektrum der Dermatologie 2013]. Atypisches Gewebe zeigt beispielsweise eine andere Zellstruktur, Zellform, Größe, Ausrichtung und Kompaktheit im Unterschied zu normalem Gewebe. Alle diese Veränderungen wirken sich auf die Fähigkeit der Zelle wie auch der extrazellulären Matrix aus, Elektrizität zu leiten und zu speichern. Die elektrische Impedanzspektroskopie kann diese Veränderungen durch Aussendung und Messung von elektrischen Signalen analysieren und auf diese Weise beispielsweise auf ein malignes Melanom hinweisen.

Die EIS misst hierzu den Gesamt-widerstand im Gewebe bei Wechselströmen unterschiedlicher Frequenzen. Dabei wird zwischen mehreren Nadel-elektroden an der Sondenspitze eine für den Patienten nicht wahrnehmbare wechselnde Spannung angelegt und gemessen. Um die Läsion sowohl in der Breite als auch in der Tiefe abzudecken, wird die Messung in zehn Permutationen vorgenommen. Der Messstrom mit Frequenzen von 1 kHz–2,5 MHz bezieht sich auf die klinisch relevanten Eigen-



EIS: Messverläufe zwischen den Messbalken und Eindringtiefen der Messströme in Abhängigkeit der korrespondierenden Elektrodenbalken

schaffen wie Zusammensetzung der zellulären Umgebung, Zellform und -größe sowie auf die Zusammensetzung der Zellmembranen, die allesamt den von Dermatohistopathologen für die Diagnose von Hautkrebs verwendeten Kriterien ähnlich sind. Die Messtiefe beträgt bis zu 2,5 mm. Innerhalb weniger Sekunden wird die Läsion durch einen Algorithmus klassifiziert. Dieser basiert auf der Auswertung von inzwischen fast 4.500 histologisch gesicherten Referenzläsionen, an denen das System „trainiert“ wurde.

Untersuchungsablauf

Der Ablauf der Messung gestaltet sich unkompliziert: Während der Untersuchung werden – in der Regel nach auflichtmikroskopischer Diagnostik – diejenigen unklaren Läsionen markiert, zu welchen zur endgültigen Biopsieentscheidung weitere Informationen benötigt werden. Anschließend wird die Impedanzmessung vorgenommen. Obwohl der Hersteller eine Maximalgröße von 20 mm angibt, besteht theoretisch keine Begrenzung für die Größe der untersuchten Läsionen, da mehrere benachbarte Messungen auf der Läsion vorgenommen werden können, um alle Areale zu erfassen.

Der Messprozess wird in zwei Schritte aufgliedert:

- Schritt 1: Anfeuchten der Haut
Vor der Messung wird das ausgewählte Messareal vier- bis fünfmal mithilfe einer feuchten NaCl-Kompresse abgewischt. Dann wird die feuchte Kompresse 30 s lang auf dem Messareal belassen, um eine gute Durchfeuchtung und damit eine gute elektrische Leitfähigkeit im Gewebe zu gewährleisten.
- Schritt 2: die eigentliche Messung
Nach diesen 30s wird überschüssige Feuchtigkeit mit einer trockenen Kompresse abgewischt und die Messung durch einfaches Aufdrücken der Messsonde durchgeführt. Dabei muss sichergestellt sein, dass sämtliche auffälligen Areale der Läsion vollständig durch Messungen erfasst werden. Bei größeren Läsionen müssen dementsprechend mehrere Messpunkte ausgewählt werden, bis die gesamte zu untersuchende Fläche der atypischen Hautveränderung erfasst ist.

Tab. 1: EIS: Indikationen und Studienresultate

Läsionstyp	positiv	falsch-negativ	Summe	Sensitivität	95%-KI
malignes Melanom	257	8	265	97,0 %	94,6*
Tis (Melanoma in situ)	105	7	112	93,8 %	87,5–97,5
T1 (≤1,0mm)	112	1	113	99,1 %	95,2–99,98
T2 (1,01–2,0mm)	35	0	35	100 %	90,0–100
T3 (2,01–4,0mm)	4	0	4	100 %	39,8–100
T4 (>4,0mm)	1	0	1	100 %	2,5–100
schwere dysplastische Nävi	129	28	157	82,2 %	75,3–87,8
benigne Läsionen	547	910	1.457	37,5 %	35,0–40,1
dysplastische Nävi	392	596	988	39,7 %	36,6–42,8
benigne Nävi	147	210	357	41,2 %	36,0–46,5
andere Läsionen	8	104	112	7,1 %	3,1–13,6
NMSC	55	0	55	100 %	93,5–100
BCC	48	0	48	100 %	92,6–100
SCC	7	0	7	100 %	59,0–100
aktinische Keratose	7	1	8	87,5 %	47,3–99,7
Merkelzellkarzinom	1	0	1	100 %	2,5–100

*KI, Konfidenzintervall; NMSC, nicht melanozytärer Hautkrebs; BCC, Basalzellkarzinom; SCC, Plattenepithelkarzinom
* einseitiges Konfidenzintervall; nach Malvey J et al. Br J Dermatol 2014*

Indikationen, Studien, Anwendungsprinzipien

Die EIS ist für die Verwendung bei kutanen melanozytären Läsionen mit einem oder mehreren klinischen oder anamnestischen Merkmalen eines Melanoms vorgesehen [Welzel J et al. Der Deutsche Dermatologe 2017]. Die mit EIS gewonnenen Informationen unterstützen den Arzt bei der Beurteilung, ob eine Exzision erforderlich ist.

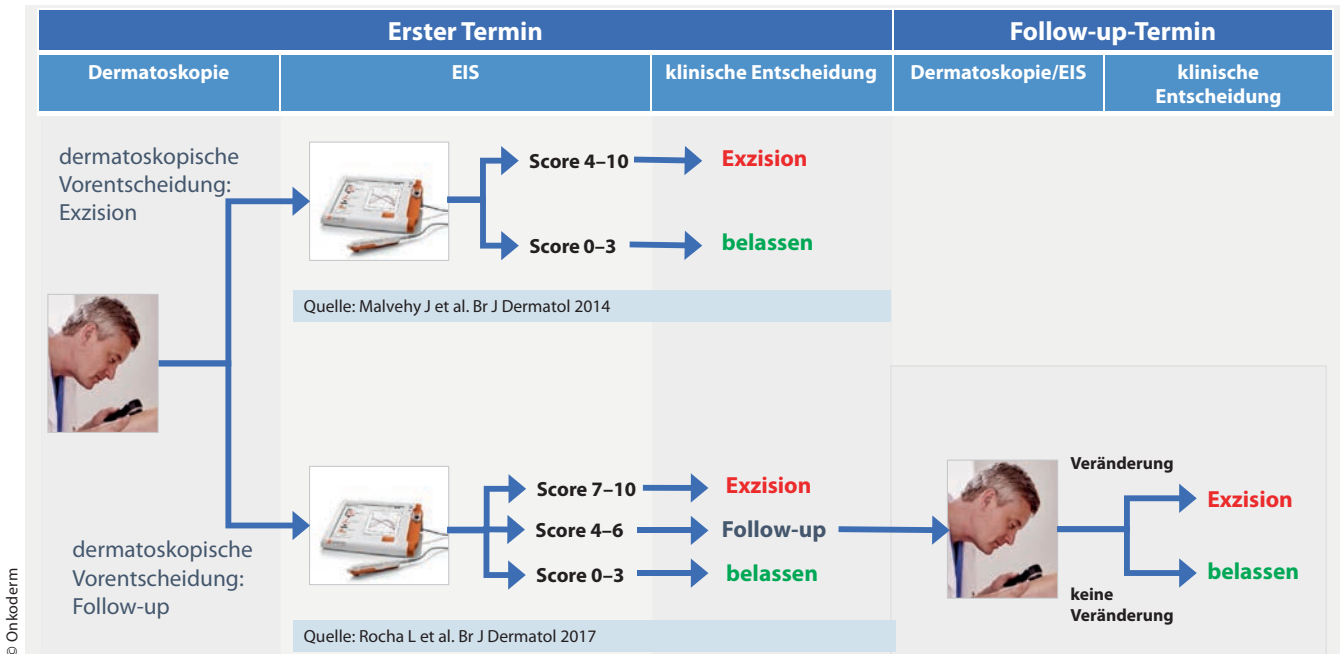
Die Methode ermöglicht komplementäre Zusatzinformationen in unsicheren Fällen zu den visuellen Untersuchungen durch den Arzt. Insbesondere im Fall kutaner Läsionen mit unklaren klinischen oder anamnestischen Auffälligkeiten lässt sich die Entscheidung, ob eine Exzision vorgenommen werden sollte, anhand dieser Informationen leichter treffen. Die Messmethode ist nicht auf das Vorhandensein von Pigmenten angewiesen. Es gibt inzwischen sogar Hinweise darauf, dass mit der EIS zukünftig auch die Beurteilung nicht melanozytärer kutaner Läsionen möglich sein könnte.

Einsatz bei dermatoskopisch klar exzisionswürdigen Läsionen

In der 2014 durchgeführten Schlüsselstudie bei 1.951 Patienten wurde eine Sensitivität für Melanome von 97 % bei einer Spezifität von 34 % nachgewiesen (Tab. 1) [Malvey J et al. Br J Dermatol 2014]. Durch eine Adaptation des Algorithmus konnte bei einer um 0,4 % noch einmal leicht gesteigerten Sensitivität die Spezifität statistisch signifikant um vier Prozentpunkte auf 38 % erhöht werden.

Die in dieser Studie untersuchten 2.416 Läsionen waren im Vorfeld allesamt als exzisionswürdig eingestuft worden. Dies bedeutet, dass bei einer entsprechenden Vorauswahl der Läsionen im täglichen Praxisbetrieb, bei der lediglich die exzisionswürdigen Läsionen zusätzlich mit EIS untersucht werden, den Patienten bei gleichzeitig sehr hoher Sicherheit, kein Melanom zu übersehen, knapp 40 % der Exzisionen erspart werden können.

Bei dieser Vorgehensweise empfiehlt es sich, das Ergebnis des Scorewertes streng auszulegen und lediglich diejenigen Läsionen, die einen negativen Score (EIS 0–3)



Einbindung der elektrischen Impedanzspektroskopie in den Screeningprozess bei der Hautkrebsvorsorge

aufweisen, zu belassen. Der negative Vorhersagewert liegt hier bei sehr guten 99 %.

Kombination mit Videodermatoskopie bei unklaren Läsionen

In vielen Fällen näher am täglichen Praxisbetrieb liegt aber die Vorauswahl von unklaren Läsionen zur weiteren Abklärung mithilfe der EIS. Hier ist das Ziel, komplementär zu den dermatoskopischen Informationen weitere Informationen aus der Tiefe der Hautstruktur zu beziehen, um eine fundierte Entscheidung über eine Exzision oder die Belassung zu treffen und ein effizienteres Follow-up-Management zu erzielen.

Eine 2017 veröffentlichte Studie [Rocha L et al. Br J Dermatol 2017] mit 160 untersuchten Läsionen legt nahe, bei für einen Recall vorgesehenen unklaren Läsionen zusätzlich EIS einzusetzen und anschließend, abhängig vom gemessenen Score, drei Pfade zu beschreiten:

- negativer Score (EIS 0–3): belassen
- leicht positiver Score (EIS 4–6): Recall nach drei Monaten
- hoher positiver Score (EIS 7–10): Exzision.


In dieser Studie lag die Sensitivität in der derart gehandhabten Kombination von Videodermatoskopie und EIS bei 100 %, die Spezifität bei 69,5 %. Zudem konnten 80 % der Melanome drei Monate früher erkannt und exzidiert werden als mit Videodermatoskopie und Recallsystem alleine. In der täglichen Praxis wird man typischerweise die obigen Vorgehensweisen parallel verwenden, abhängig vom Ergebnis der vor der EIS-Messung obligatorischen dermatoskopischen Untersuchung.

Vergleich mit anderen nicht invasiven Verfahren

Die Dermatoskopie ist neben der klinischen Untersuchung das Standardverfahren zur Hautkrebsfrüherkennung. Limitationen liegen in der geringen Detek-

Abrechnungsempfehlung von Onkoderm

Unter Berücksichtigung des technischen und zeitlichen Aufwandes der Untersuchung kutaner Läsionen mit der elektrischen Impedanzspektroskopie (EIS: ICD-Prozedurencode OPS 2016-3-901) wird empfohlen, diese Leistung gemäß §6 Abs 2 GOÄ analog der Ziffer 840 GOÄ abzurechnen. Die Sachkosten für Einmalmaterial (Nadelelektrode) sind als Auslagen gemäß §10 GOÄ separat zu berechnen.

 **Informationen unter:** www.onkoderm.de

tionstiefe des sichtbaren Lichts und der geringen Auflösung, sodass hiermit nur strukturelle, oberflächliche Veränderungen beurteilt werden können. Es gibt weitere bildgebende Verfahren wie die optische Kohärenztomografie (OCT) und die konfokale Lasermikroskopie (KLM). Mittels OCT lassen sich dreidimensionale Bilder der Haut von 6 mm × 6 mm Fläche mit einer Eindringtiefe von 1,5 mm und einer Auflösung um 8 µm aufnehmen, in denen sich architektonische Ver-



EIS: Messkopf mit Dermatoskop

© B. Schmiedl

änderungen von Epidermis und Dermis und damit Hauttumoren wie Basalzellkarzinome beurteilen lassen. Zur Differenzialdiagnostik melanozytärer Tumore reicht die Auflösung nicht aus.

Die KLM hingegen ermöglicht eine zelluläre Auflösung und damit eine mikroskopische Bildgebung von Nävi und Melanomen. Zahlreiche Studien haben die diagnostische Genauigkeit dieser Methode zur Früherkennung von malignen Melanomen bestätigt. Allerdings ist die Bildaufnahme und -interpretation sehr aufwendig, sodass sie sich nicht als Screeninginstrument mehrerer atypischer Pigmentläsionen eignet.

Ähnlich wie die EIS liefern die Multi-spektralanalyse sowie die bisher noch experimentellen Methoden der Dermato-fluoroskopie und Ramanspektroskopie Scores, die die Irregularität des Gewebes und damit Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines malignen Melanoms wiedergeben. Diese anderen nicht bildgebenden Methoden sind aber derzeit nicht

für den Routineeinsatz am Patienten zugelassen oder nicht mehr erhältlich.

Zusammenfassung

Mit der EIS steht ein einfach in die Praxis zu integrierendes und wissenschaftlich abgesichertes, automatisiertes und delegierbares Verfahren zur Früherkennung von Melanomen zur Verfügung, welches im gleichen Sitzungstermin die zusätzliche Information über den Grad der Atypie einer Läsion bereitstellt. Es weist mit einer Sensitivität von 97 % eine sehr hohe Erkennungsrate auf und hilft bei einer Spezifität von 38 % gleichzeitig, die Anzahl unnötiger Exzisionen maßgeblich zu reduzieren.

In der Kombination mit Videodermatoskopie können diese Ergebnisse noch einmal verbessert werden. Zudem legen die Resultate der 2014 veröffentlichten Prospektivstudie nahe, dass diese Technik auch zur Beurteilung der ebenfalls von steigender Inzidenz [Leiter U et al. Adv Exp Med Biol 2014] betroffenen

nicht melanozytären Hautkrebstypen (heller Hautkrebs) gute Ergebnisse erwarten lässt.

Im Vergleich mit anderen nicht invasiven Verfahren liefert die EIS zwar keine mikroskopischen Bilder einer Läsion wie die konfokale Lasermikroskopie, jedoch einen Score, der, wie umfangreiche Studien bestätigt haben, schnell und zuverlässig die Wahrscheinlichkeit für Malignität wiedergibt. Damit ist die EIS ein geeignetes Instrument zur Früherkennung von Hautkrebs und zur Verlaufskontrolle von suspekten Läsionen.

Prof. Dr. med. Julia Welzel
 Klinik für Dermatologie und Allergologie
 Klinikum Augsburg
 Sauerbruchstr. 6, 86179 Augsburg
 E-Mail: julia.welzel@klinikum-augsburg.de

Prof. Dr. med. Uwe Reinhold
 MVZ Dermatologisches Zentrum Bonn
 Friedensplatz 16, 53111 Bonn
 E-Mail: u.reinhold@derma-bonn.de

