

Neue Methode zur Früherkennung von Hautkrebs

Schmerzfremde Bestimmung maligner Melanome durch Fluoreszenz-Messungen

Von Wolfgang Lohmann und Eberhard Paul

Weltweit nimmt die Häufigkeit der malignen Melanome zu. Dadurch wird dieser Tumor immer mehr zu einem dringlichen medizinischen Problem, zu einer Aufgabe für den Diagnostiker und zur Herausforderung für den Therapeuten (Spiegel der Forschung 2/1988).

Das Ziel muß es sein, diesen äußerst bösartigen Tumor im frühen Stadium herauszuschneiden, da es bei metastasierenden und spät entdeckten Tumoren heute immer noch keine wirksame Behandlung gibt. Glückliche Umstände führen dazu, daß das maligne Melanom der Haut in idealer Weise zum Vorsorge-Tumor wird. Es ist dem diagnostischen Blick unmittelbar zugänglich und besitzt außerdem noch eine meist jahrelange initiale Wachstumsphase, während der die Tumorzellen sich nur im Niveau der obersten Hautschichten zur Seite hin ausbreiten, ohne jedoch tiefer in die Haut einzudringen und ohne Metastasen zu bilden. In dieser frühen Phase muß das Melanom erkannt werden, wenn die Gesundheit des Patienten bewahrt werden soll. Trotz aller an sich günstigen Voraussetzungen ist jedoch gerade die klinische Diagnostik der initialen Melanome besonders schwierig. Meist fallen zwar die Flecke durch eine besonders dunkle Färbung auf, jedoch schwankt die Häufigkeit diagnostischer Irrtümer je nach Melanomtyp und Untersucher zwischen ca. 10 und 40%. Im allgemeinen gilt leider der Grundsatz: je großflächiger (d.h. aber auch: je fortgeschrittener) der Tumor, desto sicherer ist die klinische Diagnose. In erster Linie kommen harmlose Muttermale, seborrhoische Warzen, pigmentierte Basaliome (Basalzelltumoren) und angiomatöse gefäßreiche Tumoren differentialdiagnostisch in Frage

und können sogar Experten narren (Abb. 1 a-d).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist eine sichere Tumordiagnose nur durch eine sorgfältige histologische Untersuchung des exzidierten Gewebes möglich. Dies bedeutet für den Patienten eine erhebliche Belästigung durch die Operation und einen großen personellen und technischen Aufwand. Andererseits ist aber eine sichere präoperative Diagnostik unerlässlich, weil sich das operative Vorgehen danach richtet. Dem Patienten soll einerseits eine unnötig große Operation erspart bleiben, andererseits soll er jedoch nicht durch eine zu kleine Operation gefährdet werden.

Insofern wundert es nicht, daß man nach technischen Möglichkeiten suchte, diese Lücke zu schließen, um die präoperative Diagnostik der frühen Melanome sicherer zu machen. Seit Jahren werden Auflicht-Mikroskope eingesetzt, die eine detaillierte Beurteilung der fraglichen Hautveränderungen erlauben. Dadurch wird die diagnostische Trefferrate zwar erhöht, das Ergebnis ist aber in hohem Maße abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Deshalb sind objektive Methoden besonders wertvoll, die unabhängig von der klinischen Versiertheit des Diagnostikers ein unbestechliches Ergebnis liefern. Sie werden noch wertvoller, wenn sie auf nicht-invasiven Techniken basieren, welche ohne Zerstörung des Gewebes eine Aussage über die Gut- oder Bösartigkeit der fraglichen Hautveränderungen ermöglichen.

Kürzlich haben wir eine Fluoreszenz-Technik entwickelt, die sowohl für eine Früherkennung als auch für eine quantitative und qualitative Bestimmung der Kern-Katarakt in menschlichen Augenlinsen benutzt werden kann (Spiegel der Forschung 2-3/1987). Die Methode benutzt die natürlich-vorkommenden Chromophore. Einer dieser Chromophore zeigt ein Fluoreszenz-Spektrum bei ungefähr 475 nm, wenn er mit monochromatischer Wellenlänge bei 366 nm angeregt wird.

Es konnte gezeigt werden, daß dieser Chromophor einer der primären „Marker“ ist, die gewisse Änderungen im Stoffwechsel anzeigen. Da die Stoffwechselrate in Melanomen erhöht ist, besonders an der Grenze zwischen gesundem und Krebs-Gewebe, wurde diese Fluoreszenz-Technik auch für die in-situ-Messungen an Personen mit

Muttermalen oder Melanomen eingesetzt. Insgesamt wurden 82 Patienten mit Muttermalen (Naevus-Zell-Naevus) (54) und Melanomen (28) untersucht. Zusätzlich wurden in den meisten Fällen die entfernten Hautproben sofort nach der Operation gemessen.

Die Hautflächen mit Melanom oder Muttermal wurden mit 366 nm einer 100-Watt-Quecksilber-Hochdrucklampe (Osram) und nachgeschaltetem BP 366/11-Filter (Schott) angeregt. Die Beleuchtung der Haut und die Detektion des emittierten Fluoreszenz-Lichtes erfolgte mittels zweier optischer Linsen, die unter einem Winkel von 45 Grad angebracht waren. Das Fluoreszenz-Licht wurde auf den Eingangsspalt eines optischen Vielkanalanalysators fokussiert, der es erlaubte, die Spektren innerhalb 100 ms aufzunehmen.

Die Fluoreszenz-Spektren aller 28 Melanom-Patienten sind sehr ähnlich, auf jeden Fall hinsichtlich der Lage des Maximums bei 475 nm. Sie sind nur in der Fluoreszenz-Intensität verschieden. Als ein Beispiel ist der Fall eines 82jährigen Patienten (K. G.) ausgewählt worden. Der Patient hatte ein oberflächlich spreitendes Melanom an seiner linken Hüfte. Die Dicke des Tumors betrug 9 mm, wie nach der Operation bestimmt wurde.

Die in-vivo-Anregung der gesunden Haut mit 366 nm bewirkt eine Fluoreszenz-Emission mit einem Maximum bei etwa 475 nm (s. Abb. 2, oberes Spektrum). Die Intensität im Maximum beträgt etwa 30 Impulse pro 100 ms. Die Intensität nimmt dagegen auf etwa 5 Impulse pro 100 ms am Rand eines

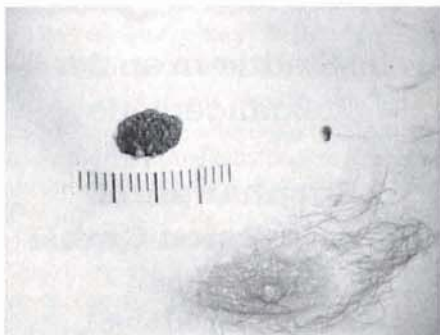


Abb. 1b: Ein täuschend ähnliches harmloses Muttermal.

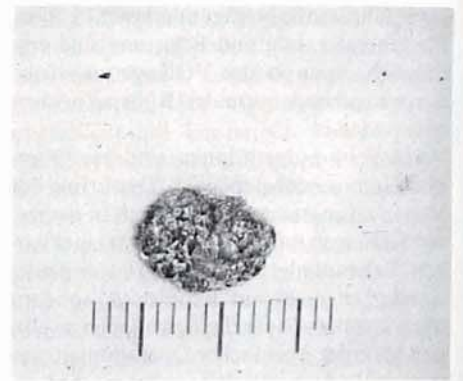


Abb. 1c: Eruptives Angiom (Tumor des Gefäßgewebes), ein noduläres Melanom vor-täuschend.

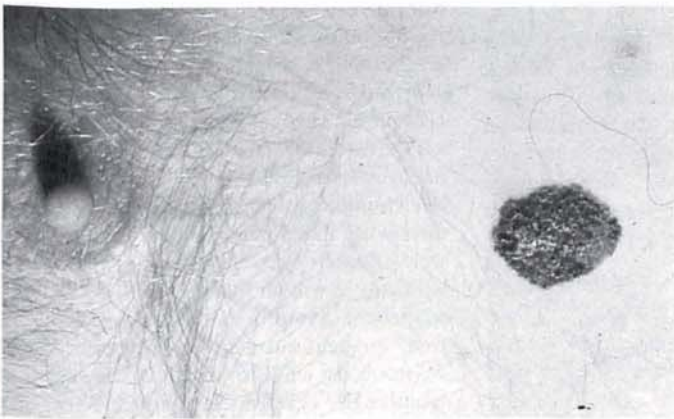


Abb. 1a: Hauttumoren, die leicht mit einem Melanom (s. oben) verwechselt werden können: Stolpersteine auf dem Weg der präoperativen klinischen Melanomdiagnostik. a) Superfiziell spreitendes Melanom als häufigster Melanotyp.

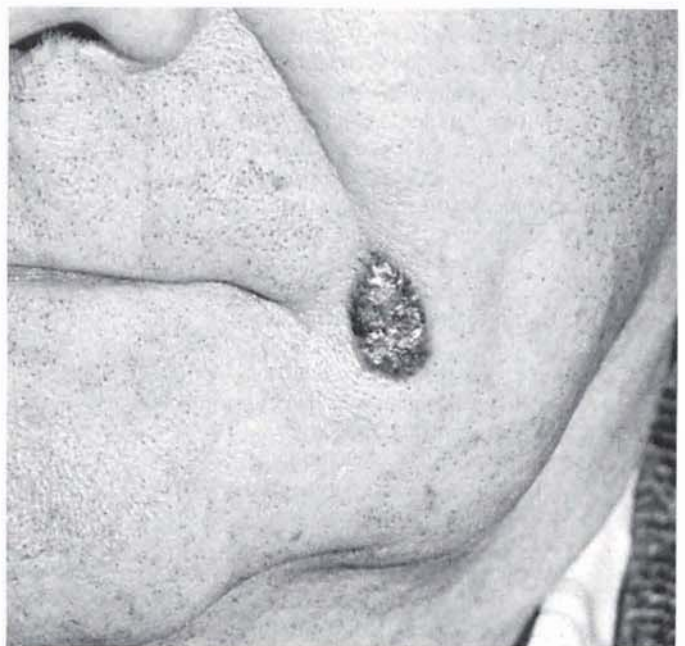


Abb. 1d: Pigmentiertes Basaliom (Basalzelltumor) am Mundwinkel.

Muttermals ab und bleibt so niedrig über dem gesamten Gebiet des Naevus-Zell-Naevus (nicht gezeigt). Ähnliche Ergebnisse, d. h. ein Fluoreszenz-Spektrum bei etwa 475 nm von niedrigerer Intensität (5 Impulse pro 100 ms), wurden bei der gesunden Haut von Farbigen erhalten.

Am Rande eines Tumors (Melanom) nimmt die Intensität jedoch beträchtlich zu (300–400 Impulse pro 100 ms). Bei 445 nm scheint sich in dem gezeigten Spektrum eine Schulter abzuzeichnen. Es gibt überhaupt keine Fluoreszenz über dem flachen Gebiet des Tumors. Dies könnte durch die in den Melanomen vorhandene hohe Pigmentkonzentration erklärt werden. Andere Prozesse müssen involviert sein, da das Anregungslicht mit hoher Intensität reflektiert wird. Zur Aufklärung dieses Effektes werden jedoch noch zusätzliche Informationen benötigt. Es sollte desweiteren betont werden, daß gelegentlich über einem Knoten ein anderes starkes Fluoreszenz-Spektrum bei ca. 535 nm beobachtet werden kann, wobei die Anregung ebenfalls bei 366 nm erfolgte (s. Abb. 2, unteres Spektrum). Der letztere Effekt konnte jedoch nicht bei allen Melanom-Knoten beobachtet werden.

Alle bisher erhaltenen Fluoreszenz-Ergebnisse wurden durch histologische Untersuchungen bestätigt. Die vorgeschlagene Fluoreszenz-Technik scheint deshalb sehr nützlich für eine in-situ-Differenzierung zwischen Muttermalen und Melanomen sowie anderen differentialdiagnostisch in Frage kommenden Hautläsionen zu sein. Die Ausdehnung des malignen Prozesses kann durch ein Abrastern des Tumors und seiner Umgebung bestimmt werden. Es sollte betont werden, daß das beschriebene Fluoreszenz-Verhalten sehr spezifisch für Melanome zu sein scheint, da weder Muttermale noch andere Haut-Krankheiten (wie z. B. Entzündungen, Nesselsucht, Psoriasis) es zeigten.

Es ist selbstverständlich verführerisch, über die Identität des Chromophores, der das Fluoreszenz-Spektrum hervorruft, zu spekulieren. Eine Aufklärung dieses Effektes könnte zu einem besseren Verständnis der molekularen Mechanismen, die in der Bildung und Ausdehnung der Melanome beteiligt sind, beitragen.

Es gibt Hinweise, daß das Fluoreszenz-Spektrum bei 475 nm dem NADH (Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid) und die Schulter bei 445 nm einem Oxidationsprodukt des NADH zuzuordnen ist. Daraus könnte geschlossen werden, daß bei der Melanom-Bildung größere NADH-Mengen durch das biologische System zur Verfügung gestellt werden, um den Prozessen (oxidative?), die ein Melanom hervorrufen, entgegenzusteuern. Dies bewirkt eine Oxidation von NADH, dessen Produkt(e) bei 445 nm zu fluoreszieren scheint. Leider kann noch keine Erklärung für das Fluoreszenz-Spektrum bei 535 nm gegeben werden. Vorläufer des NADH, welche, wie z. B. das Kynurenin, auch fluoreszieren, scheinen mitbeteiligt zu sein.

Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt vom Bundesministerium für Forschung und Technologie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fond der chemischen Industrie und der Fa. Hoechst.

Zu den Autoren: Prof. Dr. Wolfgang Lohmann, Gf. Direktor des Instituts für Biophysik im Strahlencentrum der Universität Gießen, ist Biophysiker und beschäftigt sich mit der Anwendung von physikalisch-chemischen Methoden in der Medizin, um molekulare Mechanismen aufzuspüren, die zu Anomalien führen.

Prof. Dr. med. Eberhard Paul ist Leiter des selbständigen Funktionsbereichs

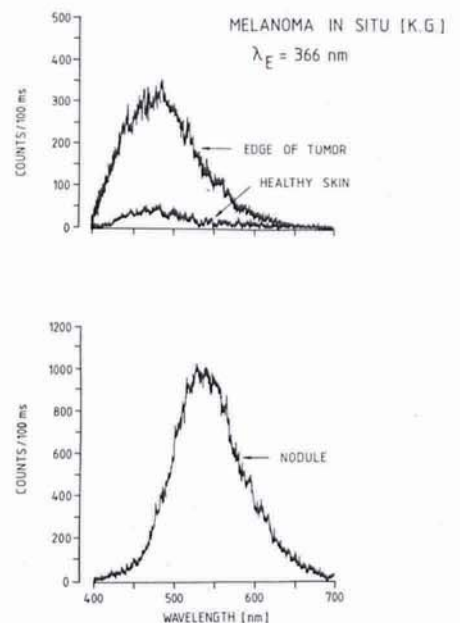


Abb. 2: Fluoreszenz-Spektren von gesunder Haut und malignem Melanom (oberflächlich spreitendes Melanom) nach in-vivo-Anregung mit $\lambda = 366$ nm. Im unteren Teil ist das Fluoreszenz-Spektrum eines Melanom-Knotens gezeigt.

„Dermatologische Mikromorphologie“ am Zentrum für Dermatologie und Andrologie – Hautklinik. Seine Forschungsschwerpunkte: Morphologie der Pigmentzellen, Klassifikation und Wachstumsdynamik der Melanome sowie Epidemiologie der Melanome. Weitere Forschungsschwerpunkte: Klinik und Diagnostik allergischer Erkrankungen, insbesondere: chronische Urtikaria, Wirkung von Antihistaminika.

Die Frage, ob gesellschaftliche Erklärungen klinischer Krankheitsstatistiken wissenschaftlich sind, schließt eine Standortbestimmung ein: Gehört die medizinische Soziologie zu den „psychosozialen“ Fächern, die sich um „psychosomatische“ statt „organmedizinischer“ Erklärungen bemühen? Oder ist die medizinische Soziologie eine Ergänzung der klinischen Praxis, zur Klärung des gesellschaftlichen Vor- und Umfeldes des Krankheitsverlaufs, aber nicht zur Ermittlung gesellschaftlicher Ursachen des Krankheitsgeschehens?

Wer über die Ebene des guten Glaubens hinausgehen will, muß sich im einzelnen mit den in der Forschung vorgetragenen Ursache-Wirkungs-Modellen befassen und deren Argumente prüfen. Dabei kann man unterscheiden zwischen Erklärungsansätzen

- einer spezifischen und unspezifischen Soziogenese, d. h. ob ein bestimmtes Krankheitsbild oder ein erhöhtes Risiko für Erkrankungen insgesamt erklärt werden soll,
- zwischen direkten und indirekten Ur-

Daß Krankheiten durch die gesellschaftliche Umwelt verursacht werden, ist ein Thema, das meistens weltanschaulich anstatt wissenschaftlich diskutiert wird. Die Forschung in der medizinischen Soziologie verwendet vier Ursache-Wirkungs-Modelle. Der folgende Beitrag stellt die Frage, inwieweit die bisher bekannten Befunde klinisch relevant sind.

che-Wirkungs-Verbindungen, d. h. ob zwischengeschaltete (intervenierende, z. B. physiologische) Faktoren zwischen Umwelteinfluß und Erkrankung treten, und schließlich

- drittens zwischen experimentell (quasi-experimentell) nachweisbaren und nicht überprüfbareren Krankheitswirkungen, d. h. ob kontrollierbare therapeutische Wirkungen bekannt sind, die bei einer Veränderung als pathogen identifizierter Sozialfaktoren auch einen Heilungserfolg erwarten lassen. Man kann vier Modelle unterscheiden:

Modell I:

Institution als Krankheitsursache

- Spezifische, direkte, quasi-experimentell geprüfte Soziogenese

Nur für ein einziges Krankheitsbild (soweit ich die Literatur überschaue) ist zweifelsfrei nachgewiesen, daß eine gesellschaftliche Beziehungskonstellation ursächlich ist. Kriterium ist dabei, daß entsprechende Umweltveränderungen sich therapeutisch als wirksam erwiesen haben. Das 1959 beschriebene Symptombild „Institutionsneurose“ entsteht aus dem Fehlen vitaler Umweltreize bei jener ironisch als „Bewahrbehandlung“ bezeichneten psychiatrischen Versorgung, die vor allem in geschlossenen Abteilungen jahrzehntelang üblich war. Das Phänomen durch Umweltmängel ausgelöster Persönlichkeitsschäden wurde bereits 1945 für Kleinkinder beschrieben (René Spitz). Doch erst seit *Russell Bartons* Annahmen zur „Institutionsneurose“ durch einen quasi-experimentellen Ansatz in der sozialpsychiatrischen Forschung überprüft werden konnten, ist das Krankheitsbild