

Stellenwert der optischen Kohärenztomographie in der Beurteilung epithelialer Hauttumoren

- eine offene klinische Studie zur nicht-invasiven In-vivo-Anwendung der optischen Kohärenztomographie -

Stellenwert der optischen Kohärenztomographie in der Beurteilung epithelialer Hauttumoren

- eine offene klinische Studie zur nicht-invasiven In-vivo -
Anwendung der optischen Kohärenztomographie -

Von der Medizinischen Fakultät der Rheinisch – Westfälischen Technischen
Hochschule Aachen zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin
der Medizin genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Julia Duppelfeld
aus Warburg

Berichter : Herr Universitätsprofessor
 Dr. med. Hans Merk

Herr Privatdozent
Dr. med. Andreas Tittel

Tag der mündlichen Prüfung: 15.Juni 2009

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

I. Einleitung	1
I.1 Epitheliale Tumoren und Präkanzerosen	3
I.1.1 Allgemeine Epidemiologie epithelialer Tumoren und Präkanzerosen ..	3
I.1.2 Präkanzerosen und epitheliale Tumoren	4
I.1.2.1 Aktinische Keratose (AK)	4
I.1.2.2 Morbus Bowen	11
I.1.2.3 Basalzellkarzinom (BCC)	14
I.2 Nicht-invasive diagnostische Verfahren in der Dermatoonkologie	21
I.2.1 Hochfrequenzsonographie epithelialer Hauttumoren	21
I.2.2 Konfokale Lasermikroskopie	25
I.2.3 Hochauflösende Magnetresonanztomographie	27
I.2.4 Fazit	29
I.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)	30
I.3.1 Grundlagen der OCT	30
I.3.2 Prinzip der Michelson-Interferometrie	31
I.3.3 Geschichte der optischen Kohärenztomographie	34
I.3.3.1 Allgemeine Entwicklung	34
I.3.3.2 Entwicklung in der Dermatologie	35
II. Material und Methoden	37
II.1 Das OCT-Gerät im Rahmen der Studie	37
II.2 Erfassung und Auswahl der Patienten	38
II.3 Studienablauf	39
II.4 Kriterien zur Auswertung und Beurteilung der Daten	40
III. Zielsetzung der Arbeit	42
IV. Ergebnisse	43
IV.1 Aktinische Keratose	43
IV.2 Morbus Bowen	57
IV.3 Basalzellkarzinom	67
IV.4 Zusammenfassung der Ergebnisse	77
V. Diskussion und Ausblick	79
V.1 Diskussion der Methodik	79
V.2 Diskussion der Ergebnisse	80
V.3 Ausblick	86
VI. Zusammenfassung	88
VII. Literaturverzeichnis	90

Danksagung	101
Erklärung zur Datenaufbewahrung	102
Lebenslauf.....	103

Abkürzungsverzeichnis

µm	Mikrometer
Abb.	Abbildung
AG	Aktiengesellschaft
AK	aktinische Keratose
ALA	Aminolävulinsäure
BCC	Basalzellkarzinom
Cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COX	Cyclooxygenase
Cr	Chrom
DNS	Desoxynukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
Er/YAG - Laser	Erbium dotierter Yttrium-Aluminium-Granat - Laser
et al.	et alia
FDA	Food and drug administration
Gy	Gray
HA-OCT	hochauflösende optische Kohärenztomographie
HPV	Humanes Papillomvirus
MAOP	Methylaminooxopentanoat
MHz	Megahertz
Mm	Millimeter
MR	Magnetresonanz
Nd:YAG - Laser	Neodym dotierter Yttrium-Aluminium-Granat - Laser
Nm	Nanometer
OCT	optische Kohärenztomographie
PDT	photodynamische Therapie
PECA	Plattenepithelkarzinom

Abkürzungsverzeichnis

PUVA	Psoralen plus UV-A (Photo- chemotherapie)
RNS	Ribonukleinsäure
RWTH	Rheinisch Westfälische Technische Hochschule
s.	siehe
SLD	Superlumineszenzdiode
Ti	Titanium
u.a.	unter anderem
UV	Ultraviolett

I. Einleitung

Epitheliale Hauttumoren sind die häufigsten Tumoren, die beim Menschen vorkommen. Hierzu gehören das Basalzellkarzinom (BCC) und das Plattenepithelkarzinom (PECA). Die steigende Inzidenzrate von epithelialen Hauttumoren und der Präkanzerosen gewinnt zunehmend an Bedeutung [66]. Bereits jetzt werden in Zentraleuropa BCC mit einer Inzidenz von 100 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr und PECA mit einer Inzidenz von 30 pro 100.000 pro Jahr registriert [55; 66]. Die Inzidenzraten des PECAs haben im letzten Jahrzehnt um 9% bei Männern und 11% bei Frauen zugenommen [81]. In Hochrechnungen wurde ermittelt, dass bei schon bestehenden PECA jeder zweite Erwachsene ab dem 40. Lebensjahr weitere aktinische Keratosen (AK) und somit potentielle Vorstufen des PECAs innerhalb von 12 Monaten entwickelt [97].

Das Vorkommen der Neoplasien steht im engen Zusammenhang mit der UV-Exposition der Haut und dem Hauttypen [4; 59; 64; 81; 84; 91; 158]. Die nichtmelanozytären Tumoren treten wesentlich häufiger auf als das maligne Melanom, werden aber in Krebsstatistiken aufgrund der vergleichsweise geringen Letalität häufig nicht aufgeführt [139]. Die Zahl der früherkannten ambulant exzidierten und nicht gemeldeten Tumoren lässt deutlich höhere Inzidenzraten vermuten [28].

Die Histologie stellt heute den Goldstandard für die Diagnostik epithelialer Tumoren dar und ist gegenwärtig die einzige Möglichkeit, Präkanzerosen von invasiven Tumoren abzugrenzen. Diese Methode ermöglicht, den mikromorphologischen Aspekt der Haut genau zu beurteilen. Nachteil der Histologie ist, dass sowohl zur Diagnosesicherung als auch nach Abschluss nicht-invasiver Therapieverfahren invasive Gewebeproben nötig sind, um den Behandlungserfolg zu sichern. Als ein weiteres klinisches Problem stellt sich heraus, dass die Bestimmung der Tumorränder und die Eindringtiefe des Tumors nicht genau definierbar sind, sodass Läsionen häufig nachexzidiert werden müssen. Insbesondere bei BCC ist klinisch schwer abgrenzbares subepitheliales Tumorwachstum möglich.

In den letzten Jahren wurden verschiedene gewebeschonende Therapien wie die photodynamische Therapie, topische Immunmodulatoren, Retinoide und

COX2-Inhibitoren entwickelt. Diese ermöglichen die großflächige Behandlung von Präkanzerosen und beginnenden epithelialen Tumoren unter maximaler Schonung des gesunden Gewebes [58; 80; 93; 97; 144; 149]. Die fehlende Möglichkeit einer adäquaten nicht-invasiven Tumordiagnostik limitiert den Einsatz dieser nicht-invasiven Therapieverfahren.

Durch die Erforschung verschiedener bildanalytischer Verfahren wurde in den letzten Jahren versucht, diese Lücke zu schließen. Hierzu zählen die Hochfrequenzsonographie der Haut, die konfokale Lasermikroskopie, die photodynamische Diagnostik sowie die Magnetresonanztomographie [37; 88; 96; 105; 118; 124]. Obwohl Fortschritte bei der Hochfrequenzsonographie, der konfokalen Lasermikroskopie und der Magnetresonanztomographie gemacht wurden, ist es bis heute nicht gelungen, dem Anspruch einer nicht-invasiven Tumordiagnostik auf mikromorphologischer Ebene gerecht zu werden.

Mit der optischen Kohärenztomographie (OCT) ist seit 1995 ein weiterer viel versprechender Ansatz zur nicht-invasiven Diagnostik epithelialer Tumoren und Präkanzerosen entwickelt worden. Mit der OCT wurden bisher hautphysiologische Untersuchungen durchgeführt sowie entzündliche Dermatosen und Wundheilungsstörungen untersucht. In Einzelfällen wurde gezeigt, dass sich die konventionelle OCT auch für die Darstellung aktinischer Keratosen, Basalzellkarzinome, Morbus Bowen und Melanomen eignen könnte [48; 50; 74; 75; 107; 128; 137; 167; 169].

Ziel dieser Arbeit ist es, den Stellenwert der optischen Kohärenztomographie in der Diagnostik epithelialer Tumoren und von Präkanzerosen am Beispiel von Morbus Bowen, aktinischen Keratosen und Basalzellkarzinomen in Korrelation zu mikromorphologischen histologischen Untersuchungen herauszustellen, die bisher den Goldstandard in der Diagnostik epithelialer Tumoren und der Präkanzerosen darstellen.

I.1 Epitheliale Tumoren und Präkanzerosen

I.1.1 Allgemeine Epidemiologie epithelialer Tumoren und Präkanzerosen

Wesentliche Vertreter epithelialer Tumoren sind das BCC und das PECA. Beide Tumoren entstehen aus dem verhornenden Plattenepithel der Haut.

Epitheliale Tumoren und Präkanzerosen zählen zu den weltweit am häufigsten auftretenden tumorösen Neubildungen des Menschen, deren Inzidenzraten in den letzten Jahrzehnten stark gestiegen sind [28; 29; 66; 81; 84]. Bei der Entstehung des BCCs, des PECAs sowie der Präkanzerosen spielt chronische Sonnenexposition eine entscheidende Rolle [4; 56]. Abhängig von der UV-Exposition und dem Hauttypen lassen sich auch hohe Inzidenzen und Prävalenzen beim Auftreten von AK beobachten [28; 64; 91]. So zeigt sich in einer australischen Studie bei der hellhäutigen Bevölkerung eine durchschnittliche Prävalenz von 46%, wobei 55% der Männer und 37% der Frauen solare Keratosen aufweisen [45]. Für Europa wird in einer Studie aus Großbritannien eine Prävalenz von 15% bei Männern und 6% bei Frauen beschrieben [98]. Andere Studien aus Australien und den USA zeigen niedrigere Prävalenzen von 11 – 26% [125]. In der Schweiz werden Inzidenzen von 200 pro 100.000 Einwohner jährlich beschrieben [34]. Epidemiologische Daten zur Häufigkeit von AK in Deutschland liegen bisher nur unzureichend vor [28].

Das BCC gilt als die weltweit häufigste Neoplasie der weißen Bevölkerung [30; 158]. Seit den 60er Jahren ist ein durchschnittlicher Anstieg der Inzidenz bei nichtmelanozytärem Hautkrebs von 3 – 8% jährlich zu beobachten [29]. Neben der UV-Bestrahlung beeinflussen Geschlecht, Alter (> 50 Jahre) und die Lebensumstände das Auftreten von BCC [29; 59; 64]. Schwankungen bei der Prävalenz des BCCs zwischen 20 – 50 pro 100.000 Einwohner in Mitteleuropa und 250 pro 100.000 Einwohner in Australien lassen sich in Abhängigkeit von der Intensität der Sonnenbestrahlung feststellen [66].

Green et al. 1996 schätzen die Inzidenzrate in Australien auf ungefähr 2% (Männer 2074, Frauen 1579 bezogen auf 100.000 Einwohner) [65]. Die Inzidenzrate wird in den USA jährlich auf 407 – 485 Neuerkrankungen bei Männern und bei Frauen auf 212 – 253 Neuerkrankungen geschätzt [100].

Zwischen 1979 und 1994 wurde eine Zunahme der Inzidenz von 80% festgestellt [81].

Für Europa werden niedrigere Inzidenzraten von um die 10 pro 100.000 Einwohner jährlich beschrieben [28]. In Deutschland beträgt die Inzidenz circa 80 - 100 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner jährlich [55; 66; 84; 139]. In den letzten Jahren nimmt das Auftreten von BCC ebenfalls bei Menschen unter dem 40. Lebensjahr - und besonders bei Frauen - (25,9 pro 100.000 Einwohner jährlich) zu [23].

I.1.2 Präkanzerosen und epitheliale Tumoren

I.1.2.1 Aktinische Keratose (AK)

Bei AK handelt es sich um eine auf die Epidermis beschränkte Proliferation transformierter Keratinozyten, die insbesondere auf chronisch-lichtgeschädigter Haut auftreten. Aktinische Keratosen gelten als intraepidermale Krebsvorstufe für ein Plattenepithelkarzinom [20; 34; 93].

Hauptsächlich betroffen von AK sind hellhäutige, lichtempfindliche Menschen mit starker Neigung zu Sonnenbrand (Typ1), die meist älter als 50 Jahre sind. Disponiert sind Menschen, die lange Zeit den direkten Einflüssen des Sonnenlichts ausgesetzt waren, wie Bauern, Gärtner oder Bauarbeiter [20; 46; 106; 132]. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Häufigkeit der AK zu. Chronische Immunsuppression erhöht das Risiko ebenfalls. Zusätzlich ergibt sich eine Assoziation mit bestimmten Erbkrankheiten, besonders mit der Xeroderma pigmentosa [15; 20; 132]. Hierbei handelt es sich um eine autosomal-rezessive Genodermatose, die mit Pigmentanomalien und multipler Tumorbildung auf lichtexponierter Haut einhergeht (Mondscheinkinder). Ursache der Erkrankung ist ein Defekt im DNS-Reparaturmechanismus, durch den es unter minimaler Lichtexposition zu chronischen Lichtschäden der Haut sowie zu Entwicklung von Hauttumoren wie AK und BCC kommt. Die Haut ist durch den Gendefekt nicht in der Lage, sich nach Schäden durch

Sonneneinwirkung zu regenerieren. Die Mehrzahl der Patienten verstirbt vor Erreichen des Erwachsenenalters aufgrund der Metastasierung der Hauttumoren.

AK treten häufig an lichtexponierten Arealen wie Unterlippe, Stirn, Wange, Ohr, Nase, Glatze, Schläfe und Hand nach jahrzehntelanger Exposition auf [44; 46]. Besonders UV-B-Strahlen (280 - 320nm) gelten als Auslöser für die Entstehung der aktinischen Keratose [125; 132; 147]. Infolge der UV-Strahlung kommt es zu irreparablen Veränderungen an der DNS und RNS mit der Folge einer Umwandlung der intraepidermalen Zellen in atypische Zellen. Durch die UV-B-Strahlen bilden sich Thymidin - Dimere in der DNS und RNS. Daraus resultieren Mutationen in den Keratinozyten und damit neoplastische Transformationen. Bedeutsam sind vor allem Mutationen an der Telomerase und am Tumorsuppressorgen p53, dessen wesentliche Aufgabe die Veranlassung zur Apoptose stark geschädigter Zellen ist. Ist diese Funktion beeinträchtigt, können neoplastische Transformationen folgen [15; 20; 25].

Die als Carcinoma in situ geltende AK entwickelt sich nach einer Latenzzeit von 10 - 20 Jahren. In 10 - 20% der Fälle entsteht aus einer AK ein invasives PECA [34; 44; 91; 106].

Neben chronischer Sonneneinstrahlung können auch PUVA-Bestrahlung, Radiatio und chemische Karzinogene wie Öle, Teer und Arsen zur Entstehung von AK führen [15; 20].

Klinisch treten die AK meist multipel auf. Die chronisch-lichtexponierte Altershaut weist charakteristische Zeichen wie Teleangiektasien, fleckförmige De- und Hyperpigmentierungen, Atrophie, Pseudonarben und Faltenbildung auf (Abb.1) [15; 20; 25; 44; 93; 106; 132].

Je nach Entwicklungsgrad ändert sich das klinische Bild der AK. Initial sind die Herde erythematös, gerötet und häufig von Teleangiektasien durchzogen. Die meist scharf begrenzten Hautveränderungen zeigen eine raue, hornige Oberfläche und neigen leicht zu Blutung nach kleinen Verletzungen (erythematischer Typ). Im Laufe der Zeit wachsen die AK bis zu mehrere Zentimeter. Die Hornauflagerungen werden stärker, härter und sehen gelbgrau bis bräunlich aus (keratotischer Typ). Stärkste Ausprägung der Hornbildung zeigt der Cornu-cutaneum-Typ. Diese Hyperkeratose kommt hauptsächlich bei Männern vor [15; 20; 34; 132].

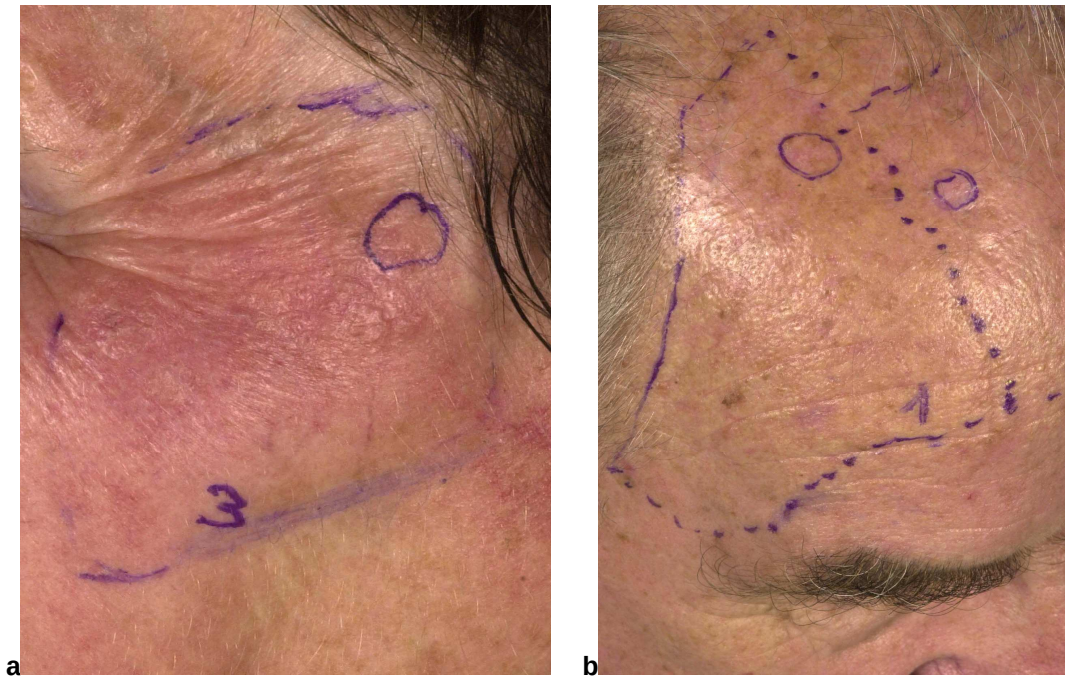


Abb. 1a/b : Klinische Darstellung von Aktinischen Keratosen

a: Aktinische Keratose linke Schläfe

b: Aktinische Keratose rechtes Capillitium

Klinische Sonderformen sind die Lichen-planus-artige AK, die aufgrund des typischen histologischen an Lichen ruber erinnernden entzündlichen Infiltrats diagnostiziert wird, und die pigmentierte AK [15; 20; 132]. Die AK wird in der Regel anhand des typischen klinischen Erscheinungsbildes erkannt.

Charakteristisches histopathologisches Kriterium der AK ist die ausgeprägte Verbreiterung des Stratum corneums mit wechselnden ortho- und parakeratotischen Hyperkeratosen.

Die gesamte Histoarchitektur der Epidermis ist durch unregelmäßige Akanthose aufgehoben, das heißt es kommt zum Polarisationsverlust sämtlicher Epithelzellen (Abb.2). Im Bereich der unteren Epidermisschichten, vor allem in der Basalzellschicht, findet eine Proliferation von atypischen Zellen mit Kern- und Zellpolymorphie, Mitosen und vereinzelt Dyskeratosen mit eosinophilem Zytoplasma statt [24; 25; 44]. Die häufige Anwesenheit atypischer Keratinozyten in den unteren Epidermislagen kann eine vermehrte Basophilie bedingen. Im Corium zeigt sich neben einem begleitenden entzündlichen Infiltrat mit vielen Plasmazellen oft auch eine aktinische Elastose [15; 20; 24; 25; 46; 85; 97; 132].

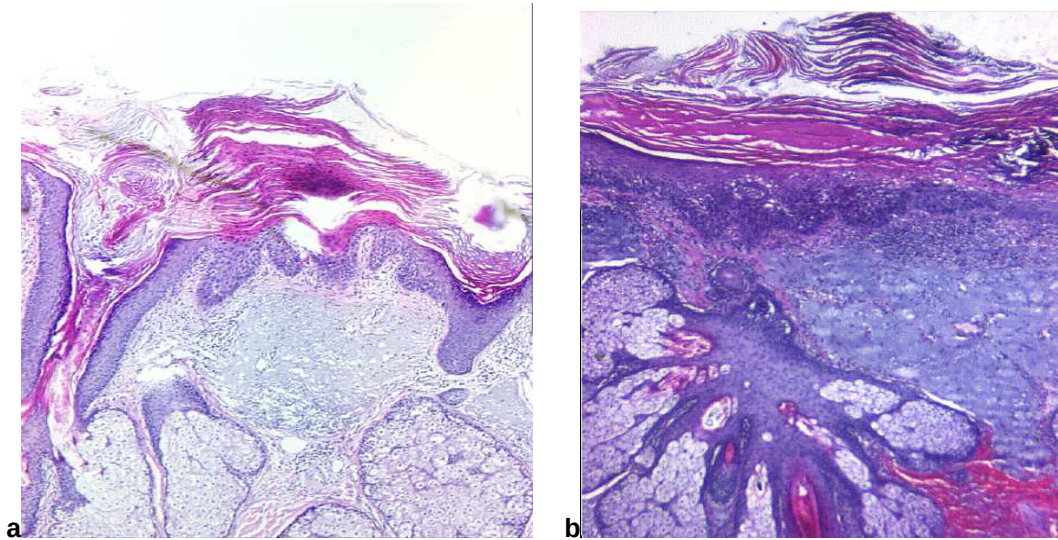


Abb. 2a/b : Histologische Darstellung von aktinischen Keratosen mit Verbreiterung des Stratum corneums und Aufhebung der Histoarchitektur

Je nach Ausprägung der Veränderungen wird zwischen verschiedenen histologischen Typen der AK unterschieden.

Die hypertrophe aktinische Keratose zeichnet sich durch Akanthose, starke Hyperkeratose, geringe Papillomatose und plump ausgezogene Reteleisten aus. Charakteristisch für die atrophische AK ist die ausgeprägte Atrophie der Epidermis mit verstrichenen Reteleisten und geringer Hyperkeratose [85]. Akanthose mit plump ausgezogenen Reteleisten und wenig Hyperkeratose charakterisiert den bowenoiden Typ der AK. Atypische Zellen mit Kernpleomorphismus, Riesenkernen, atypischen Mitosen und Dyskeratosen finden sich in der gesamten Epidermis. Das bunte Zellbild erinnert an Morbus Bowen [20; 85; 132]. Beim akantholytischen Typ zeigen sich Kernatypien vor allem in der Basalzellschicht und beim pigmentierten Typ der AK treten Pigmentierungen in den unteren Epidermislagen auf [85].

Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist die AK von Verrucae seborrhoicae seniles, Keratosen anderer Genese sowie der Lentigo maligna. Letztere unterscheidet sich zum Teil klinisch schwer von der nicht selten pigmentierten AK. Die Differenzierung zwischen AK, Rumpfhautbasalzellkarzinom, PECA und Morbus Bowen spielt in der Klinik eine wichtige Rolle [15; 20].

Abhängig von Lokalisation, Größe und Zahl der AK steht eine Vielzahl unterschiedlicher Behandlungsverfahren zur Auswahl.

Das weltweit am häufigsten eingesetzte ablative Therapieverfahren bei AK ist die Kryotherapie. Mittels flüssigen Stickstoffs ($-196,5^{\circ}\text{C}$) wird das veränderte Gewebe vereist. Die Wirkung beruht auf einer Zerstörung der atypischen Zellen innerhalb der Epidermis durch rasches Absenken der Gewebstemperatur auf -50°C . Das Verfahren wird vor allem bei singulär auftretenden Erscheinungen eingesetzt. Es sollte nicht an den Händen und der Ohrhelix verwendet werden. Als Nebenwirkungen und Folge der Behandlung können eine Vernarbung beziehungsweise eine Hypo- oder Hyperpigmentierung auftreten. Bezüglich der Heilungsraten wird bei einigen Autoren von einer Heilung in 98% der Fälle ausgegangen [34; 93; 144; 149].

Zu den weiteren Behandlungsverfahren bei AK zählt die mechanische Abtragung der Hautveränderung mittels Kürette oder Laserverfahren, wie CO_2 - oder Er/YAG - Laser. Die Kombination von Kürettage mit Elektrodesikkation ist möglich, sodass Blutungen gestoppt und noch vorhandene atypische Zellen vernichtet werden. Auch dieses Therapieverfahren zeigt in einigen Studien eine hohe Heilungsrate [97; 149].

Die Exzision der Hautveränderungen ist ein ebenfalls häufig eingesetztes Verfahren. Vorteil dieser Therapiemöglichkeit stellt neben der histologischen Diagnosesicherung die hohe Heilungsrate dar. Angewendet wird die Exzision bei einzelnen Läsionen [97; 149].

Bei der nicht-invasiven Therapie kommen chemische oder immunologische Therapien zum Einsatz. Hierzu zählen zum Beispiel 5-Fluoruracil, COX2-Inhibitoren, Imiquimod oder die photodynamische Therapie.

5-Fluorouracil ist als Salbe in 5%iger Zubereitung zur topischen Anwendung bei der Therapie von AK in Deutschland zugelassen. Das Zytostatikum wird zweimal täglich über einen Behandlungszeitraum von 3 – 6 Wochen auf die Hautveränderungen aufgetragen. Dadurch kommt es zur Beeinflussung der Synthese von DNS und RNS. Das Pyrimidinanalogon verhindert über die Hemmung der Thymidinsynthetase die Umwandlung von Desoxyuridin zu Thymidin [35]. Bei der topischen Applikation kommt es häufig zu einer starken inflammatorischen Lokalreaktion mit Jucken, Brennen und Schmerz und zu Erythembildung, die den Einsatz der Salbe limitiert. Die Anwendung erfordert daher eine hohe Compliance der Patienten [98]. Vorteile von 5-Fluorouracil sind die Abheilung der Hautstellen ohne Narbenbildung, die Möglichkeit der lokalen

Anwendung sowie der Einsatz bei multiplen Hautveränderungen [34; 144; 149]. In Studien konnten neben hohen Remissionsraten auch eine vollständige Abheilungsrate von 43% festgestellt werden [78].

Als COX2-Inhibitor wird das nichtsteroidale Antiphlogistikum Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure in Gelgrundlage appliziert [159]. Das Diclofenac-Gel eignet sich zur topischen Anwendung von multiplen Hautläsionen. Allerdings sind COX2-Antagonisten ausschließlich bei beginnenden wenig hyperkeratotischen AK wirksam, nicht bei hyperkeratotischen Läsionen, die sich weder klinisch noch sonographisch von initialen PECA abgrenzen lassen. Im Gegensatz zum 5-Fluorouracil treten beim Diclofenac-Gel kaum Nebenwirkungen (lokale Irritationen) auf. Die Therapie wird gut vertragen und dauert zwei bis drei Monate bei täglicher Anwendung. In circa 50% der Fälle wird eine komplette Remission erreicht [121; 149]. Diclofenac in 2,5% Hyaluronsäuregel hemmt spezifisch die Cyclooxygenase 1 (COX1) und unspezifisch die in epithelialen Tumoren vermehrt nachgewiesene Cyclooxygenase 2 (COX2). Dadurch wird die Prostaglandin E2-Synthese und die damit verbundene Neoangiogenese und Zellproliferation gehemmt. COX2 fördert durch Proliferation, Neoangiogenese und Hemmung der Apoptose die Karzinogenese. Diclofenac als 3%iges Gel unterdrückt diese Wirkung. Die Hyaluronsäure erhöht wahrscheinlich die Bioverfügbarkeit am Wirkungsort.

Weiterhin gewinnt die Anwendung von Imiquimod, einem spezifischen TLR7-Agonisten, bei der Therapie von AK an Bedeutung. Imiquimod zählt zur Klasse der Immune Response Modifier. Nach Bindung an den Rezeptor wird die Bildung von Zytokinen wie Interferon alpha, Interleukin 6 oder Tumornekrosefaktor alpha induziert. Die Zytokine besitzen eine antivirale und antitumoröse Wirkung und steigern somit die zelluläre Immunität (Th1) [101; 149]. In verschiedenen Studien konnte ein hoher Rückgang von AK unter Imiquimodtherapie beschrieben werden [113; 141]. Die Therapie multipler AK mit Imiquimod als 5%ige Creme ist in den USA von der FDA auf der Grundlage einer Studie von Lebwohl et al. 2004 zugelassen, nicht aber von der EMEA. Lebwohl et al. 2004 konnten einen vollständigen Rückgang der Läsionen in 45,1% und einen partiellen Rückgang in 59,1% der Fälle bei Anwendung von Imiquimod zweimal wöchentlich über 16 Wochen nachweisen [92]. In Deutschland existiert hingegen die Zulassung für das superfizielle BCC. Als

Nebenwirkung kommt es jedoch häufig zu einer starken inflammatorischen Umgebungsreaktion [20; 149]. Die topische photodynamische Therapie (PDT) wird zunehmend zur Behandlung von AK eingesetzt. Durch die Anwendung der PDT kommt es zu einer selektiven Zerstörung von epidermal und dermal gelegenen Tumorzellen bis zu einer Tiefe von 3 - 4mm. Hierbei werden Photosensibilisatoren, wie die am häufigsten eingesetzten Substanzen Protoporphyrin IX 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) und das Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (MAOP), lokal auf die Tumoren aufgetragen [98; 143]. Die photosensibilisierenden Stoffe können sich vermehrt in Tumorzellen aufgrund eines erhöhten Metabolismus akkumulieren. Bei Bestrahlung mit hochenergetischem Licht, das heißt durch den Einsatz einer energiereichen Lichtquelle und einer kleinen Wellenlänge, interagiert der Photosensibilisator mit Sauerstoff und Licht. Dabei kommt es zu phototoxischen Reaktionen. Es werden hochenergetische Sauerstoffradikale gebildet, die mit allen der Oxidation zugänglichen Zellbestandteilen (Zerstörung von Kohlenstoffdoppelbindungen) reagieren und durch Membranschäden zur Tumorzellzerstörung führen [82]. In Europa ist die Substanz MAOP kombiniert mit einer geeigneten Lichtquelle zur Therapie bei AK durch die EMEA zugelassen. Die PDT ist Therapieoption bei multiplen Läsionen bei der so genannten „Feldkanzerisierung“ [135]. Die Heilungsrate ist hoch und erweist sich bei dünneren Läsionen als effektiv. Studien konnten eine komplette Abheilung mit MAOP-PDT in 70 - 78% nach einmaligem Gebrauch zeigen. Die PDT führt zu einem besseren kosmetischen Ergebnis als die Exzision, die Kryotherapie und die 5-Fluorouracil-Salbe [143; 150]. Die Salbe kann mehrfach angewendet werden. Unerwünschte Nebenwirkungen sind der lokale Schmerz bei Bestrahlung und das Risiko der Photosensitivität [34; 58; 80; 161].

I.1.2.2 Morbus Bowen

Der Morbus Bowen beschreibt das Carcinoma in situ-Stadium des Bowen-Karzinoms. Die Progredienz eines Morbus Bowen in ein invasives Karzinom überzugehen, beträgt circa 3% für kutane Läsionen und circa 10% für genitale Läsionen [15; 20; 44].

Der vor allem bei Männern zwischen 50 und 80 Jahren häufig vorkommende Morbus Bowen bildet sich besonders an lichtexponierten Arealen wie am Rumpf, im Gesicht, an den Schläfen, Händen und Unterschenkeln aus, aber auch an Schleimhäuten [20; 44]. Das Auftreten an sonnenexponierten Arealen der Haut spricht für einen Einfluss von UV-B-Strahlen in der Karzinogenese. Bedeutsam bei der Entstehung des Morbus Bowen sind Mutationen am Tumorsuppressorgen p53 [20]. Weiterhin zählen die chronische Arsenzufuhr und HPV16/18-Infektionen zu den Risikofaktoren für das Auftreten von Morbus Bowen [176].



Abb. 3 : Klinische Darstellung eines Morbus Bowen an der linken Wange

Klinisch handelt es sich bei der Präkanzerose um einen meist solitär auftretenden, langsam wachsenden, scharf begrenzten erythematösen Plaque von einigen Millimetern bis Zentimetern. Der entzündlich gerötete Einzelherd ist flach und häufig mit einer feinlamellösen Schuppung oder Kruste bedeckt (Abb.3). Ulzerationen sind unüblich und weisen meist auf ein invasives Bowen-Karzinom hin [15; 20; 34; 44; 97; 106].

Differenzialdiagnostisch muss der Morbus Bowen von der Psoriasis vulgaris, von aktinischen Keratosen und nummulären Ekzemen abgegrenzt werden. Diese Unterscheidung ist meist nur durch die histopathologische Diagnose möglich [15; 20; 44].

Histopathologische Kriterien des Morbus Bowen sind zum einen das Auftreten einer deutlichen Akanthose der Epidermis mit plump verbreiterten und verlängerten Reteleisten und verschmälerten Papillen sowie einer hyperkeratotischen Hornschicht (Abb.4). Zum anderen charakterisiert die bowenoide Präkanzerose die vollständige Aufhebung der Histoarchitektur der Epidermis und die scharfe Abgrenzung zur Dermis. Die Follikelostien sind in diesen Prozess mit einbezogen. Typisch ist ferner Dyskeratose mit individueller Totalverhornung einzelner Zellen innerhalb des sonst nicht verhornten Epidermisverbandes (Hornperlen) [15; 20; 34; 85; 97].

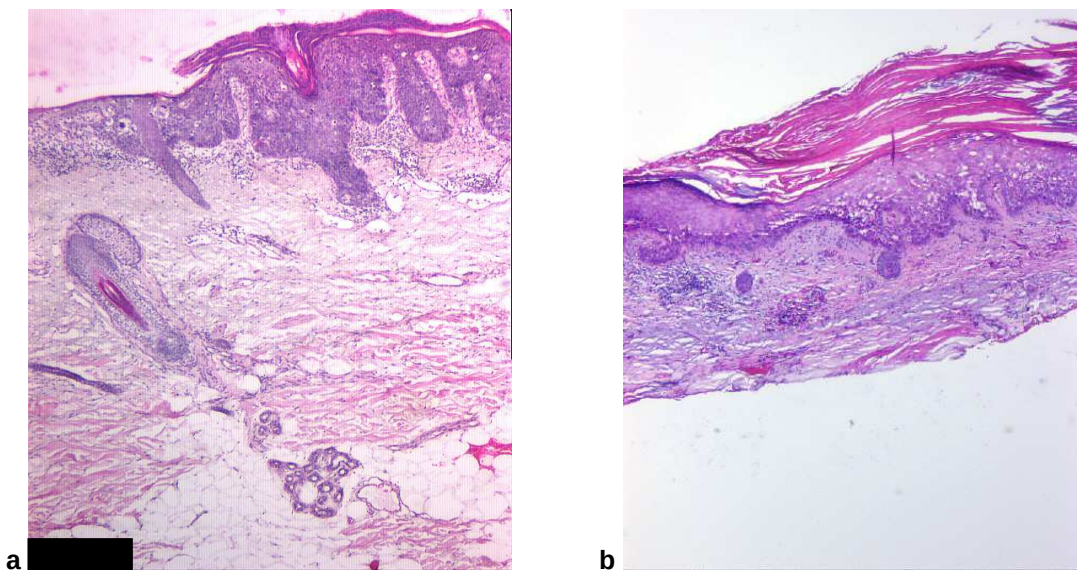


Abb. 4a/b : Histologische Darstellung von Morbus Bowen mit Akanthose der Epidermis, plump verbreiterten Reteleisten und Hyperkerathose

Zytologisch zeigt sich ein buntes Bild mit vergrößerten Zellen und pleomorphen, nukleolenreichen Kernen. Atypische Mitosen, Kernpyknosen, multinukleäre Riesenzellen und Einzelzelldyskeratosen mit eosinophilem Zytoplasma kennzeichnen den Morbus Bowen. Diese Atypien betreffen alle Zelllagen der Epidermis, die Basalmembran ist erhalten. Entzündliche Begleitveränderungen wie das Vorkommen von Lymphozyten, Histiozyten und Plasmazellen in der Dermis sind häufig nachzuweisen [20; 34; 85].

Das bestehende Entartungsrisiko des Morbus Bowen in ein invasives Plattenepithelkarzinom verlangt therapeutische Maßnahmen. Die Größe des Morbus Bowen und die voraussichtliche Heilungstendenz sind Kriterien bei der Auswahl des Therapieverfahrens [44].

Die Exzision wird bei kleinen, gut abgrenzbaren Läsionen angewendet und ermöglicht die histologische Sicherung des Befundes. Die Rezidivraten liegen zwischen 4 – 19% [34; 149].

Eine weitere sehr häufig verwendete Therapieoption stellt die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff oder Kohlendioxidschnee dar. Dieses Behandlungsverfahren gilt als sehr effektiv und weist in einer retrospektiven Studie hohe Remissionsraten von ungefähr 60% auf [149]. Vor allem bei einzelnen, kleinen Läsionen mit voraussichtlich guter Wundheilung oder bei multiplen Tumoren wird die Kryotherapie bevorzugt. Der Einsatz an multiplen Stellen oder großen Präkanzerosen kann durch die Gefahr einer verzögerten Wundheilung oder das Auftreten von hypopigmentierten Narben eingeschränkt werden [34; 149].

Die Kürettage mit dem Elektrokauter wird als Therapie der zweiten Wahl bei kleinen, solitären Morbus Bowen gesehen. Dieses Therapieverfahren erzielt eine geringe Rezidivrate und eine hohe Heilungsrate bis zu 98% [149]. Die Verwendung der CO₂-, Argon- und Nd:YAG-Laser zeigt vor allem bei Problemlokalisationen wie zum Beispiel bei digitalen oder genitalen Läsionen gute Ergebnisse [20; 149]. Verschiedene Formen der Strahlentherapie stellen eine weitere Behandlungsmöglichkeit des Morbus Bowen mit hohen Remissionsraten dar. Die Indikationsstellung muss vorsichtig erfolgen, da es zu verzögerter Wundheilung kommen kann [34; 149].

Neben diesen Therapieverfahren werden auch chemisch-immunologische Verfahren eingesetzt. Hierzu zählt topisch appliziertes 5-Fluorouracil, das in einem Zeitraum von ein bis acht Wochen ein- bis zweimal täglich auf die Läsionen aufgetragen wird. Diese Behandlung zeigt eine Remissionsrate von bis zu 87%. Die Effektivität kann durch okklusive Applikation oder Iontophorese verbessert werden. Einschränkend wirkt der Einsatz durch das Auftreten von inflammatorischen Reaktionen [34; 149].

Der Wirkmechanismus von Imiquimod beim Morbus Bowen kann an der antiviralen oder an der antiproliferativen Wirkung liegen. Imiquimod weist hohe Remissionsraten in einigen Studien im Verlauf der Behandlung auf [34; 149].

Die photodynamische Therapie (PDT) gilt als ein weiteres effektives Therapieverfahren des Morbus Bowen [80; 135; 148]. Vorteile dieses Verfahrens gegenüber der Kryotherapie sind trotz ähnlicher Effektivität die geringen Nebenwirkungen und das gute kosmetische Ergebnis. Gegenüber der topischen Anwendung von 5-Fluorouracil erzielt die PDT eine höhere Remissionsrate bei geringeren Nebenwirkungen. Insgesamt werden mit der PDT in verschiedenen Studien 90 – 100% klinische Remissionsraten erreicht. Die Rezidivrate innerhalb von 12 Monaten wird in Studien zwischen 0 – 11% angegeben [20; 34; 58; 149].

Kryotherapie, Exzision, Elektrokürettage, Laserbehandlung, 5-Fluorouracil und PDT erreichen bei der Therapie des Morbus Bowen alle ähnliche Rezidivraten von 5 – 10% und keine Therapieoption ist für alle klinischen Situationen den anderen überlegen [149].

Wie bei den aktinischen Keratosen und beim BCC fehlen nicht-invasive diagnostische Mittel zur sicheren in vivo Abgrenzung des Morbus Bowen vom Bowenkarzinom und zum sicheren Nachweis der Tumoreradikation.

I.1.2.3 Basalzellkarzinom (BCC)

Das BCC ist der häufigste Tumor der Haut und die weltweit am häufigsten vorkommende Neoplasie hellhäutiger Menschen [29]. Die Erstbeschreibung des Tumors erfolgte 1827 durch Jacobs [30].

BCC treten bevorzugt im 6. – 8. Lebensjahrzehnt auf. In den letzten Jahrzehnten wird weltweit alle 10 Jahre eine Verdopplung der Inzidenz für BCC beobachtet [106]. Bei etwa 30% der Betroffenen finden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zusätzliche BCC, bei weiteren 30% der Patienten wird im Verlauf mindestens ein weiteres BCC diagnostiziert [34; 90; 158].

Verschiedene Faktoren spielen für die Entstehung eines BCCs eine Rolle. Der wichtigste exogene Risikofaktor ist die UV-Strahlung. So werden über 90% der BCC an sonnenexponierten Arealen der Haut diagnostiziert [147; 174]. Neben dieser Ursache spielt die kumulative UV-Exposition im Rahmen therapeutischer

Interventionen wie der PUVA oder der Phototherapie eine kausale Rolle [30; 90; 95; 158; 174]. Weitere Auslöser umfassen Karzinogene wie Arsen und Teer, die in den 60er Jahren zur Therapie neurologischer und dermatologischer Krankheitsbilder angewendet wurden. Diese können nach einer Latenzzeit von 10 – 30 Jahren auch an nichtlichtexponierter Haut und an inneren Organen zu Karzinomen führen [15; 90; 147]. Ein weiterer Grund für die Entwicklung von BCC stellt die Exposition mit ionisierenden Strahlen dar, vor allem nach Röntgen- oder Kobalttherapie, wie sie zur Behandlung von Hämangiomen in der Kindheit angewendet wurden. Ab Oberflächendosen von 10Gy besteht ein erhöhtes Risiko, BCC zu entwickeln [15; 174].

Chronisch atrophische Narben bei Lupus vulgaris und Lupus erythematoses sowie chronische Ulzera wie bei chronisch venöser Insuffizienz können zur Entstehung von BCC führen [15]. Bei Patienten, die aufgrund einer Organtransplantation immunsupprimiert sind, kommt es häufiger zur Bildung von BCC [15; 30; 174]. Eine endogene Disposition zur Entstehung von BCC zeigen besonders Patienten mit sonnenempfindlicher Haut (Typ1/2) und positiver Familienanamnese [30; 90; 147; 174].

In den letzten Jahren werden auch genetische Ursachen als endogenes Risiko für die Karzinogenese der BCC beschrieben. So liegt dem Basalzellnävussyndrom eine Mutation auf dem Chromosom 9q22.3 im Bereich des PTCH-Gens zugrunde. Durch die Mutation im PTCH-Gen kann das Tumorstadium stimuliert werden [90; 93]. Das Bazex-Dupre-Christol-Syndrom ist eine weitere Genodermatose, die neben der kongenitalen Hypotrichose und der Atrophodermie auch pathognomisch zu BCC führt. Es handelt sich hierbei um eine X-chromosomal dominante Störung, bei der ein Gendefekt an Xq24-q27 vermutet wird. Ein endgültiger Nachweis der Mutation ist noch nicht gelungen. BCC nehmen ihren Ausgang von den basalen Zellschichten der Epidermis und der Terminalfollikel. Sie zeichnen sich durch ein lokal infiltrierendes und destruierendes Wachstum aus, neigen aber extrem selten zur Metastasierung.

Das BCC entsteht meist de novo aus einer pluripotenten Epithelzelle der basalen Zellschichten oder des Follikelapparates, jedoch sind diese Zellen nicht zur Keratinisierung fähig. Die mitotische Fähigkeit bleibt erhalten [90; 106; 144; 163; 174].

Über 80% aller BCC sind im zentrofazialen Bereich innerhalb der Verbindungslinie beider Mundwinkel zum unteren Ohransatz und dem Haaransatz im Kapillitiumbereich lokalisiert. BCC kommen weiterhin an den Ohrmuscheln, im unteren Gesichtsdrittel am Stamm und an den Extremitäten vor [90; 97; 106; 147; 174]. Sie entstehen gewöhnlich an klinisch normal aussehender Haut ohne Vorstufen.

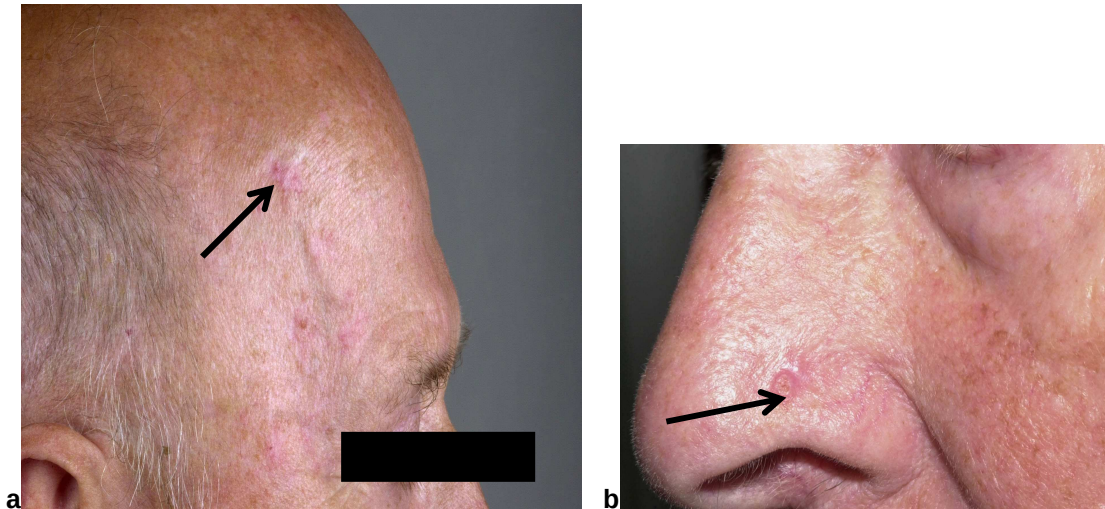


Abb. 5a/b : Klinisches Aussehen von Basalzellkarzinomen

- a:** BCC an der Schläfe rechts
- b:** Solides BCC am linken Nasenflügel

Das initiale BCC stellt sich entweder als scharf begrenztes, stecknadelgroßes, hautfarbenes Knötchen oder als grauweiße Induration mit Teleangiektasien dar (Abb.5) [34]. Charakteristischerweise ziehen die Teleangiektasien von peripher über den Tumorrand ins Zentrum. Die Wachstumstendenz der BCC verläuft sehr langsam über Monate bis Jahre. BCC wachsen sowohl in horizontale als auch in vertikale Richtung. Im weiteren Verlauf finden sich häufig zentral atrophische oder ulzerierende Areale sowie der typische perlschnurartige Randsaum der BCC [15; 30; 90; 144; 174].

Aufgrund der unterschiedlichen Morphologie wird klinisch zwischen dem soliden, dem ulzerierten, dem pigmentierten und dem sklerodermiformen BCC differenziert [163; 174].

Das solide BCC ist ein glasig hautfarbenes, breitbasig aufsitzendes, kuppelartiges Knötchen von derber Konsistenz, das mit Teleangiektasien durchzogen ist. Häufig zeigen sich solide BCC auch zentral atrophisch mit

einem typisch aufgeworfenen perlartigen Randsaum mit Teleangiectasien [34; 90; 93; 97]. Das pigmentierte BCC ist klinisch mit dem soliden vergleichbar, hat zusätzlich aber eine starke melanozytäre braunschwarze Pigmentierung [93; 97].

Wegen der Neigung zu peripherem, nagendem Fortschreiten werden ulcerierte BCC als *Ulcus rodens* oder als *Basalioma exulcerans* beschrieben [93; 97]. Typisch für das *Ulcus rodens* sind die Schmerzlosigkeit und der harte perlartige Randsaum mit Teleangiectasien [174]. Beim *Basalioma terebrans* oder *Ulcus terebrans* handelt es sich um ein zur Destruktion führendes BCC, dessen Wachstum nicht auf das Korium beschränkt bleibt, sondern auch tiefere Gewebeschichten erfasst. So können auch Knorpel und Knochen angegriffen werden und zu massiven Mutilationen führen. Diese tief ulzerierenden Tumoren neigen zu Blutungen und sitzen vorzugsweise im Gesicht oder am Kapillitium [15; 34; 97].

Ein weiterer Basalzellkarzinomtyp, der eine typische Morphe zeigt, ist das sklerodermiforme BCC, das bevorzugt an Nase, Stirn oder Wangen auftritt. Dem induriert tastbaren, planen weißlich-gelben Tumor fehlen meist die klinisch richtungsweisenden Kriterien und er lässt sich schwer von Narben abgrenzen [34]. Das sklerodermiforme BCC weist durch unterschiedlich stark ausgeprägte Fibrose eine narbenartig derbe Konsistenz auf. Das Wachstum dieser Tumoren ist lateralwärts orientiert und überschreitet oft die sichtbare Ausdehnung. Nur selten treten Blutungen und Ulzerationen auf [15; 93; 97; 174]. Rumpfhaut-basalzellkarzinome (superfizielle BCC) imponieren meist als rötlich-brauner, gelegentlich juckender, scharf begrenzter flacher Plaque mit oberflächlich häufig vorkommender feiner Schuppung oder kleiner Krustenbildung. Die meist am Stamm lokalisierten multiplen Tumoren sind oft durch einen diskreten filiformen, bräunlichen Randsaum charakterisiert [34; 174]. Klinisch abzugrenzen ist das Rumpfhautbasalzellkarzinom vom nummulären Ekzem, von einer Psoriasis und vom Morbus Bowen durch den harten perlschnurartigen Randsaum [93; 97; 174].

Zu den Sonderformen des BCCs zählt das Basalzellnävussyndrom oder Gorlin-Goltz-Syndrom. Das autosomal-dominant vererbliche Syndrom ist charakterisiert durch das Auftreten von multiplen BCC [174]. Die Erkrankung gliedert sich in zwei Stadien. In der nävöiden Phase, die in der Kindheit beginnt, entwickeln

sich viele, zunächst benigne Tumoren im Gesicht, Nacken und Stamm. Jenseits der Pubertät beginnt das tumoröse Stadium, das durch invasives Wachstum gekennzeichnet ist. Das Auftreten von unterschiedlichen klinischen BCC ist häufig assoziiert mit Skelettveränderungen, Ovarialfibromen, intrakraniellen Verkalkungen, Hypertelorismus und palmoplantaren Dyskeratosen [15; 30; 174].

Die Diagnose eines BCCs wird in der Regel klinisch gestellt. Vor Durchführung therapeutischer Maßnahmen wird mittels Gewebebiopsie oder primärer Exzision die Verdachtsdiagnose verifiziert.

Histologisch charakteristisch sind die von der Basalzellreihe der Epidermis ausgehenden proliferativen, basaloiden Tumorzellen. Das BCC weist meist eine ausgeprägte Basophilie der Tumorzellnester auf, die scharf zum Bindegewebe abgegrenzt sind (Abb.6). Durch die großen ovalen, basophilen Zellkerne erinnern die Tumorzellen an die Zellen der Basalzellreihe. Die Zellen sind von einem kaum sichtbaren schmalen Zytoplasmasaum umgeben und erscheinen sehr uniform. Mitosen und auffällige Kernformationen kommen häufig vor. Typisch für BCC ist die palisadenartige Aufreihung der Basalzellkarzinomzellen in den äußeren Zelllagen der Tumorzellverbände, während die inneren Zellen ungeordnet liegen. Das peritumorale bindegewebige Stroma ist in parallelen Bündeln um die Tumornester angeordnet und zum Teil fibrosiert. Zwischen Tumorzellen und Tumorstroma lässt sich häufig ein fixationsbedingter Spalt beobachten, der diagnostisch wegweisend ist. Das Tumorstroma weist eine entzündliche Reaktion mit Ödem auf [15; 85].

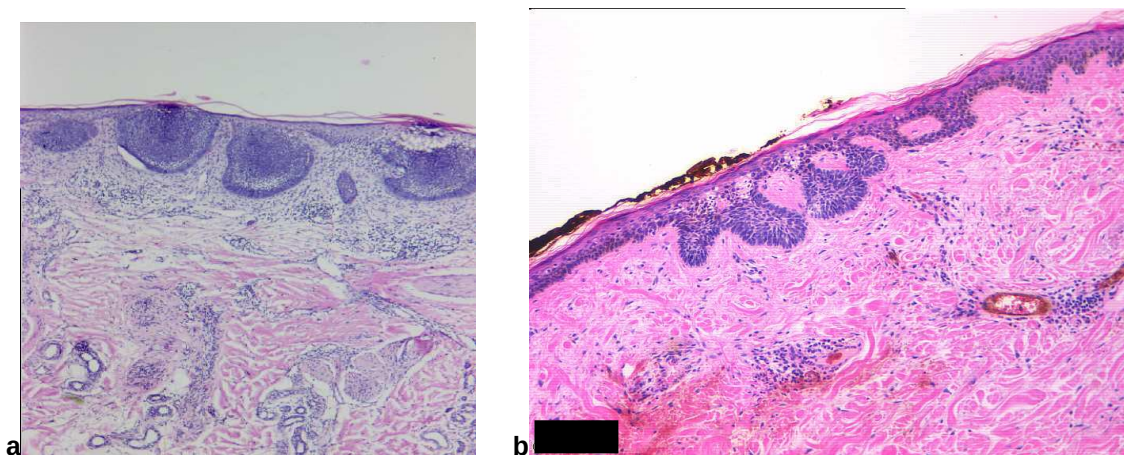


Abb. 6a/b : Histologische Darstellung von Basalzellkarzinomen

- a:** Tumorzellnester mit Palisadenstellung der BCCzellen in den äußeren Zelllagen
- b:** Tumorzellaggregate mit Palisadenstellung der BCCzellen

Anhand der Histologie unterscheidet man solide, multizentrische, sklerodermiforme BCC sowie den Pinkustumor und das infundibulozystische BCC.

Das solide BCC zeigt einen asymmetrischen knotigen Aufbau mit unterschiedlich großen, basophilen scharf begrenzten Tumorzellverbänden mit peripherer Palisadenstellung in der Dermis. Die Zellkerne sind groß, basophil und liegen innerhalb der Tumorzellnester ungeordnet vor [85].

Das oberflächliche, multizentrische BCC oder auch Rumpfhautbasalzellkarzinom zeichnet sich durch seine multifokal imponierenden, knospenartigen Proliferationen basaloider Zellverbände aus. Das Stroma ist fibrös umgewandelt und begleitet von lymphoidzelligem Infiltrat [85].

Die unscharfe Begrenzung, die fibrosierende Stromareaktion und die schmalen basaloiden Zellverbände sind typische histologische Merkmale des sklerodermiformen BCCs. Die schmalen kleinen Zellverbände umfassen oft nur eine Zellschicht und zeigen charakteristische hirschgeweiartige Verzweigungen, die tief in die Dermis infiltrieren. Oft fehlt die Palisadenstellung der Tumorzellverbände [85]. Infundibuläre zystische Strukturen und basaloide Zellverbände finden sich beim infundibulozystischen BCC. Das fibroepitheliale BCC nach Pinkus zeichnet sich durch einen fenestrierten knotigen Tumor mit prominentem Stromaanteil aus [85].

Gegenwärtig ist die Histologie Goldstandard in der Diagnostik epithelialer Tumoren und in der Sicherstellung vollständiger Tumorexzision. Insbesondere BCC neigen zu subepitheliale Wachstum, das die klinische Abgrenzung durch den Operateur erschwert. Folge können schnittrandbildende operierte Tumoren mit oft hohen Nachresektionsfrequenzen sein.

Zur Therapie des BCCs stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, die je nach Größe und Lokalisation zum Einsatz kommen. Auch das Alter des Patienten spielt eine entscheidende Rolle bei der Wahl des Therapieverfahrens [149].

Die radikale und vollständige Exzision eines BCCs ist als Therapie der ersten Wahl anzusehen. Sie ist das am häufigsten eingesetzte Verfahren bei der Behandlung von BCC. Die Tumoren werden mit einem Sicherheitsabstand exzidiert und primär verschlossen. Bei größeren Karzinomen kommen zum Teil plastisch-chirurgische Maßnahmen zur Defektdeckung zum Einsatz. Vorteil der operativen Methode ist die histologische Sicherung der vollständigen

Tumorentfernung und ein meist gutes kosmetisches Ergebnis. Das Rezidivrisiko nach radikaler Operation beträgt 2 – 5% [93; 147; 174].

Bei schwer abgrenzbaren BCC, bei BCC in Problemlokalisationen wie im Gesicht und Halsbereich sowie bei Rezidivtumoren wird häufig die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie angewendet. Zwar ist die Methode sehr aufwendig, weist aber nur eine Rezidivquote von 0,3 – 2,5% auf [93; 144; 147; 159; 174].

Die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff stellt eine Therapiealternative zur Operation bei älteren Patienten mit kleinen oder oberflächlichen BCC dar. Sie gilt als Therapie der zweiten Wahl. Eine vorausgehende histologische Sicherung der Diagnose ist nötig. Die Kryotherapie ist wegen auftretender Hyperpigmentierungen und der nicht überprüfbaren Tumoreradikation in den seltensten Fällen geeignet [149; 163]. Die Behandlung von BCC mit dem CO₂- oder Er:YAG-Laser kann alternativ bei oberflächlichen BCC verwendet werden. Zu den Nebenwirkungen zählen unter anderem Hypo- und Hyperpigmentierungen, hypertrophe Narben und ein erhöhtes Rezidivrisiko bei fehlender Histologie.

Des Weiteren stellt die Strahlentherapie vor allem bei älteren Patienten oder nach inkompletter Exzision eine Therapieoption dar [147]. Die Strahlenqualität und Dosierung richtet sich hier nach Größe, Lokalisation und dem klinischen Bild. Zum Einsatz kommen hauptsächlich Röntgenweichstrahlen, seltener β -Strahlen oder schnelle Elektronen. Letztere werden vor allem bei Knorpel- oder Knochenbefall genutzt [149]. Vorteil dieser Behandlungsoption ist die hohe Remissionsrate und das gute kosmetische Ergebnis des Radioderms [30; 163]. Ebenfalls eine schonende Variante für flache oder vorbehandelte (Planierung) BCC ist die PDT. Hierbei werden Photosensibilisatoren wie zum Beispiel 5-ALA lokal auf die Tumoroberfläche aufgetragen. Protoporphyrine wie 5-ALA reichern sich bedingt durch den gesteigerten Metabolismus vermehrt in Tumorzellen beziehungsweise an den Plasmamembranen der Tumorzellen an. Voraussetzung für die Zytotoxizität der PDT ist Sauerstoff. Durch eine intensive Lichtbestrahlung mit einer energiereichen Lichtquelle und einer schmalen Wellenlänge kommt es dann zu phototoxischen Reaktionen [135; 148]. Zum einen reagiert der durch das Licht exzitierter Photosensibilisator direkt mit dem Gewebe, zum anderen kommt es zur Bildung von hochenergetischen

Sauerstoffradikalen. Die PDT führt selektiv zur Zerstörung von Tumorzellen und der tumorversorgenden Gefäßendothelien [89; 104; 111]. Die Tiefenwirksamkeit der PDT ist auf circa 2 – 3mm limitiert. Daher findet die PDT vor allem bei großen oder multiplen oberflächlichen BCC ihre Anwendung [58; 103]. Als relevante Nebenwirkung werden sehr häufig Schmerzen während der Therapie beschrieben. Die Effektivität der photodynamischen Therapie ist mit der Kryotherapie bei besserem kosmetischen Ergebnis vergleichbar. Die Remissionsraten liegen bei oberflächlichen BCC zwischen 87 - 90% [30; 34; 149; 174]. Auch die PDT ist durch den fehlenden nicht-invasiven Nachweis vollständiger Tumoreradikation deutlich limitiert.

In den letzten Jahren wurden immunmodulatorische Ansätze zur Therapie der BCC etabliert. Hierzu zählt die topische Applikation von Imiquimod 5% in Cremegrundlage. Die Anwendung bei oberflächlichen BCC erfolgt fünfmal pro Woche und führt nach sechs Wochen zu Remissionsquoten von 70 – 90%. Die Rezidivrate liegt bei 8%. Zu den Begleiterscheinungen der Behandlung zählen Erosion, Krustenbildung und Erytheme [30; 34; 93; 149; 174]. Der Einsatz moderner Immunmodulatoren ist ebenfalls durch den fehlenden nicht-invasiven Nachweis vollständiger Tumoreradikation eingeschränkt.

I.2 Nicht-invasive diagnostische Verfahren in der Dermatoonkologie

I.2.1 Hochfrequenzsonographie epithelialer Hauttumoren

Eines der wichtigsten nicht-invasiven schnittbildgebenden Diagnostikverfahren in der Dermatologie stellt bisher die hochfrequente Sonographie dar.

Zum Einsatz kommen für die Untersuchung der menschlichen Haut Geräte mit Frequenzen von 20 MHz aufwärts. Mit diesen Frequenzen ist eine geeignete Darstellung der Haut und Hautanhangsgebilde bis in die Subkutis möglich. Bei einer axialen Auflösung von 200µm und einer lateralen von 80µm gelingt die Darstellung von Strukturen bis 7mm Tiefe. Eindringtiefe und Auflösung hängen von der gewählten Frequenz ab. Mit Zunahme der Frequenz bessert sich das

Auflösungsvermögen, die Eindringtiefe der Schallwellen sinkt aber [3; 9; 38; 57; 87; 126; 165].

Experimentell wurden bereits Prototypen der 500 MHz-Sonographie in einzelnen Labors eingesetzt, die aber lediglich die oberflächlichen Anteile der Epidermis darstellen.

Die Hochfrequenzsonographie basiert auf dem Prinzip der Impuls-Echo-Methode. Longitudinale Ultraschallwellen werden ausgesendet und an den Grenzflächen des Gewebes abhängig von dessen Eigenschaft unterschiedlich reflektiert. Mit Hilfe der zeitlich verzögerten empfangenen Echos können Entfernungen zu den reflektierenden Strukturen berechnet werden. Um eine optimale Qualität der sonographischen Bilder zu erreichen, wird destilliertes Wasser als Vorlaufstrecke genutzt [127].

Im B-Bild erfolgt die bildliche Darstellung der Messungen im Echtzeitverfahren [5; 57; 87; 117; 126]. Das Resultat sind axiale Schnittbilder der Haut.

Seit den neunziger Jahren wird die nebenwirkungsarme, hochauflösende 20 MHz-Sonographie als diagnostisches Routineverfahren in der Dermatologie zur präoperativen Tumordickenmessung eingesetzt [38; 39; 57; 77; 87; 117; 118]. Anwendung findet die Hochfrequenzsonographie weiterhin bei der Verlaufsbeobachtung entzündlicher und sklerosierender Hauterkrankungen wie der Sklerodermie und der Psoriasis sowie bei der Beurteilung von therapeutischen Maßnahmen. Mikromorphologische Aussagen sind nur sehr eingeschränkt möglich [3; 21; 57; 87; 126; 160].

Etabliert hat sich die 20 MHz-Sonographie bei der Untersuchung von benignen und malignen Hauttumoren [21; 67; 124; 126]. Der Einsatz beschränkt sich hierbei auf die präoperative Tumordickenbestimmung und das Festlegen des lateralen Tumorrandes beim malignen Melanom, PECA, BCC und anderen epithelialen Tumoren [57]. Differentialdiagnostische mikromorphologische Darstellungen sind nicht möglich [21; 38; 67; 96; 134; 166]. Hoffmann et al. 1999 konnten belegen, dass eine gute Korrelation zwischen histologischer und sonographisch ermittelter Tumordicke besteht [73].

Präkanzerosen, epitheliale und melanozytäre Tumoren stellen sich in der Hochfrequenzsonographie ebenso wie entzündliche Dermatosen fast immer als echoarme Strukturen dar (Abb.7). Ausnahmen bilden stark reflektierende Keratineinschlüsse zum Beispiel bei seborrhoischen Keratosen und Kalzifikatio-

nen [3; 38; 73]. Die echoarmen Strukturen lassen sich gut von der echoreichen Dermis, nicht aber untereinander abgrenzen.

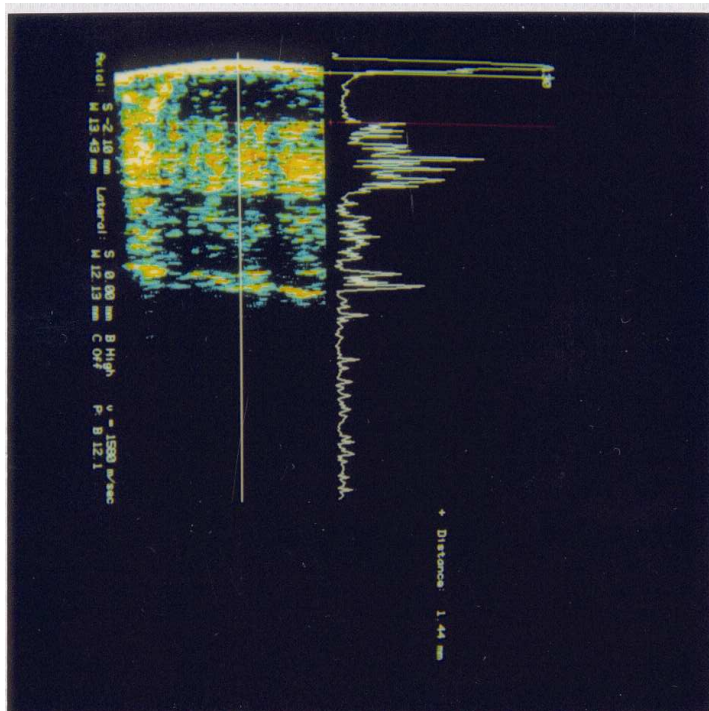


Abb. 7 : 20 MHz-Sonographie eines BCCs

Die Epidermis hingegen wird durch das echoreiche Eintrittsecho der Schallwellen überlagert und entzieht sich somit der Beurteilung [3; 39; 87]. Eine Abgrenzung der papillären von der retikulären Dermis ist mit der erreichten Auflösung möglich. Aussagen zur Epidermis sind aber wesentlich, um in der Epidermis entstehende Präkanzerosen von über die Epidermis hinausgehenden Tumoren abzugrenzen. Das Eintrittsecho entsteht durch Reflexion der Schallwellen an der Grenzfläche zwischen Stratum corneum und der Wasservorlaufstrecke. In der 20 MHz-Sonographie stellen sich die Präkanzerosen sowie das BCC echoarm mit teilweise scharfen Rändern dar, die von einem echoreichen Corium umgeben werden [3; 18; 21; 39; 87; 124].

Zusammenfassend lassen sich mit den gängigen 20 MHz-Geräten zuverlässige präoperative Aussagen zur Tumordicke machen. Differentialdiagnostische Aussagen bezüglich der Tumorentitäten sind mit gegenwärtig verfügbaren Hochfrequenz-Sonographiegeräten der Haut nicht möglich (Tab.1).

Tab. 1 : Grunddaten der 20 MHz-Sonographie

Prinzip	Detektion reflektierter Schallwellen
Auflösungsvermögen	200µm axial x 80µm lateral
Eindringtiefe	7mm
Schnittbilder	axiale Schnittbilder
Verfahrensart	nicht-invasiv, Echtzeitverfahren
Darstellung der Haut	mikromorphologische Darstellung des Stratum corneums, der Epidermis, der Reteleisten und Hautanhangsgebilde nicht möglich

Mit der Weiterentwicklung der hochfrequenten Sonographie durch die experimentelle Anwendung von Schallköpfen mit Frequenzen von 50 - 100 MHz konnte die in vivo Auflösung von 200µm axial und 80µm lateral deutlich verbessert werden. Gegenüber der 20 MHz- Sonographie liegt die Auflösung der 50 MHz- Sonographie bei 40µm axial und 120µm lateral, die der 100 MHz- Sonographie bei 9 x 27µm [67; 83]. Durch die höhere Auflösung gelingt eine genauere Abbildung der epidermalen mikromorphologischen Strukturen [38; 39; 83; 94; 126].

Nachteil der höheren Frequenzen ist die Abnahme der Gewebepenetrationstiefe, sodass bei 100 MHz dermale Anteile nicht mehr dargestellt werden [3; 38; 67; 72; 87; 127].

I.2.2 Konfokale Lasermikroskopie

Die konfokale Lasermikroskopie ist ein weiterer neuer Ansatz nicht-invasiver Diagnostik in der Dermatologie [105; 122].

Das Prinzip dieses hochauflösenden diagnostischen Verfahrens basiert auf dem Einsatz einer monochromatischen punktförmigen Lichtquelle, die einen Punkt in der interessierenden Ebene des zu untersuchenden Objektes fokussiert. Das von diesem Punkt emittierte Licht wird anschließend detektiert. Durch Unterdrückung der nicht fokussierten Ebenen verbessert sich die Bildqualität deutlich. Indem Punkt für Punkt der Fokusebene abgescannt wird, werden transversale in vivo Schnittbilder der Haut erzeugt. Transversale Schnittfolgen können durch Variation der Fokusebene generiert werden. Mittels Computer ist eine dreidimensionale Rekonstruktion übereinander liegender Ebenen möglich. Als Lichtquelle dienen heute Laser definierter Wellenlängen und Leistungen [36; 62; 63; 122; 133].

Seit 1995 kommt die konfokale Lasermikroskopie zur Untersuchung der Haut zum Einsatz [62]. Üblicherweise werden hierzu Laser mit einer Wellenlänge von 830nm genutzt, mit denen es möglich ist, die Haut bis zu einer Tiefe von 200 – 250µm bei einer axialen Auflösung von 3 – 5µm und einer lateralen von 0,5 – 1µm darzustellen. Um eine optimale Qualität der Bilder zu erreichen, wird meistens destilliertes Wasser als Kopplungsmedium verwendet [5; 62].

Mit einer Eindringtiefe von 200 – 250µm gelingt die Darstellung der mikromorphologischen Architektur der Haut stellenweise bis zur oberflächlichen Schicht der Dermis (Stratum papillare), der Hautanhangsgebilde sowie der Blutgefäße [26; 62; 164]. Studien belegen eine gute Korrelation zwischen Histologie und konfokalen Bildern [105].

Vorteil der konfokalen Lasermikroskopie im Vergleich zu anderen nicht-invasiven Verfahren ist die hohe Auflösung, mit der einzelne Zellen und Zellkerne dargestellt werden können [62; 105; 133].

Anwendung findet diese Untersuchungsmethode in der Beurteilung von entzündlichen Hauterkrankungen sowie deren Verlaufskontrolle. Typische histologische Korrelate zeigten sich bei der Darstellung der Psoriasis und der allergischen Kontaktdermatitis [133]. Bei der Unterscheidung der allergischen von der irritativen Kontaktdermatitis kann die konfokale Lasermikroskopie helfen

zu differenzieren [146]. Auch bei Onychomykosen, Tinea pedis und Follikulitis konnten mit diesem Untersuchungsverfahren charakteristische histologische Aspekte gefunden werden [63].

Für die Tumordiagnostik stellt die konfokale Lasermikroskopie einen weiteren Ansatz der nicht-invasiven diagnostischen Verfahren dar [96; 118; 124].

Die starke Reflektion von Melanin bei der konfokalen Lasermikroskopie gibt die Möglichkeit, pigmentierte Läsionen gut abzubilden [63]. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten typische Charakteristika der malignen Melanome herausstellen und zwischen benignen und malignen Läsionen unterscheiden [19; 22; 27; 105; 133].

Bei der Untersuchung von BCC konnten Veränderungen des Stromas und Parenchyms wie zum Beispiel die charakteristischen Tumorzellnester oder die Palisadenstellung der Basaliomzellen dargestellt werden [62; 63; 157]. Dies gilt aufgrund der limitierenden Eindringtiefe nur für die oberflächlichen Strukturen der Tumoren.

Auch bei den AK lassen sich mit der konfokalen Lasermikroskopie die typischen histologischen Merkmale wie Hyperkeratose, die Epidermisatrophie sowie der Verlust der Histoarchitektur beschreiben [62; 133].

Starke Hyperkeratose verschlechtert jedoch die Bildqualität und schränkt die Eindringtiefe weiter ein [2; 62; 63].

Insgesamt gesehen bietet die konfokale Lasermikroskopie als nicht-invasives diagnostisches Verfahren die Möglichkeit, einzelne mikromorphologische Aspekte der Haut in Echtzeit zu betrachten [62; 63]. Nachteile sind allerdings der hohe technische Aufwand und die sehr zeitintensiven Untersuchungen [5]. Durch die geringe Eindringtiefe von 200 – 250µm kann die dermo-epidermale Junktionszone nicht abgebildet werden. Eine Differenzierung zwischen Präkanzerosen und initial invasiven Hauttumoren ist nicht möglich [133]. Die transversalen Schnittbilder limitieren zudem die Beurteilung über erfolgreiche therapeutische Verfahren, da axiale Schnittbilder analog zur Histologie besser beurteilbar sind [62; 63].

Tab. 2 : Grunddaten der konfokalen Lasermikroskopie bei einer Laserwellenlänge von 830nm

Prinzip	Laserscanner detektiert reflektiertes Licht einer transversalen Ebene
Auflösungsvermögen	axial 3 – 5µm x lateral 0,5 – 1µm
Eindringtiefe	200 – 250µm
Schnittbilder	transversale Schnittbilder
Verfahrensart	nicht-invasiv, zeitintensiv kostenintensiv hoher technischer Aufwand
Darstellung der Haut	sehr gute mikromorphologische Darstellung bis zum Stratum papillare einzelne Zellen darstellbar dermo-epidermale Junktionszone nicht darstellbar

I.2.3 Hochauflösende Magnetresonanztomographie

Die hochauflösende Magnetresonanztomographie (MR-Mikroskopie) stellt einen experimentellen Ansatz in der schnittbildgebenden nicht-invasiven Diagnostik der Haut dar [96; 140].

Durch den Einsatz hoher magnetischer Feldstärken kann das Gewebe im mikroskopischen Maßstab untersucht werden. Das Prinzip der MR-Mikroskopie basiert auf der Kombination eines homogenen Magnetfeldes mit starken Gradientenfeldern. Mit den üblicherweise eingesetzten Geräten lässt sich eine Auflösung von 40 x 40 x 300µm in einem 1cm³ Gewebestück erreichen [38-40; 136]. Die meisten vorliegenden Untersuchungen wurden aufgrund der technischen Konstruktion in vitro vorgenommen [5; 140]. Neben der bildlichen Darstellung können mit der MR-Mikroskopie Protonrelaxationszeiten gemessen werden, die Auskunft über den Wassergehalt eines Gewebes geben. Mit Hilfe

dieser Zeiten besteht die Möglichkeit, zwischen verschiedenen Geweben zu differenzieren [38-40; 136].

Mit der hochauflösenden Magnetresonanztomographie können die drei Hautschichten Epidermis, Subkutis und Dermis sowie Hautanhangsgebilde wie Haarfollikel und Talgdrüsen abgebildet werden. Das Stratum corneum ist allerdings nicht abzugrenzen. Hautdickemessungen korrelieren zudem nicht mit der Histologie [140].

In der Tumordiagnostik stellen sich BCC, maligne Melanome, seborrhoische Keratosen und Nävuszellnävi als signalreiche Strukturen dar, deren Form mit den histologischen Präparaten korreliert. Abgebildet wird auch das tumoröse Begleitinfiltrat. Insgesamt gesehen sind solide Tumore sowohl zur Tiefe als auch nach lateral gut abgrenzbar [38-40]. Eine Tumordifferenzierung ist in einigen Fällen u.a. mit Hilfe der Protonrelaxationszeiten möglich [40; 94]. Beim BCC stellen sich die Tumorzellnester gut dar [38-40].

Die hochauflösende Magnetresonanztomographie wird im Moment noch nicht als Routineverfahren eingesetzt, da es sich hierbei um ein sehr aufwendiges und kostenintensives Verfahren handelt [181] .

Einschränkend ist, dass in vivo Untersuchungen der Haut wegen der gebräuchlichen hohen Feldstärken von 9 Tesla nicht möglich sind.

Tab.3 : Grunddaten der hochauflösenden Magnetresonanztomographie

Prinzip	magnetische Feldstärken detektieren dreidimensionales Areal
Auflösungsvermögen	40 x 40 x 300µm in einem 1cm ³ Gewebeblock
Verfahrensart	nicht-invasiv, kostenintensiv, sehr aufwendig experimentelles Verfahren, meist in vitro-Messungen
Darstellung der Haut	Epidermis, Dermis, Subkutis sowie Hautanhangsgebilde abgrenzbar keine Darstellung des Stratum corneums

I.2.4 Fazit

Gemeinsames Ziel der geschilderten innovativen nicht-invasiven diagnostischen Verfahren ist die mikromorphologische Darstellung der Hautarchitektur und der Hautanhangsgebilde in vivo. Wesentliche Hindernisse und Gegenstand aktueller Forschung bei den in Entwicklung befindlichen diagnostischen Techniken sind entweder die nicht ausreichend hohe Auflösung oder die fehlende nötige Abbildungstiefe der Haut.

Ein entscheidendes Problem in der dermatologischen Onkologie ist, wie in der vorausgehenden Darstellung erläutert, die fehlende nicht-invasive Abgrenzungsmöglichkeit der Präkanzerosen von initial invasiven Tumoren. Zudem sind innovative nicht-invasive therapeutische Strategien entweder nur für Präkanzerosen oder für ausschließlich oberflächliche epitheliale Tumoren zugelassen.

Eine weitere bedeutsame Schwierigkeit ist, dass zur Diagnosesicherung und zum Nachweis einer erfolgreichen nicht-invasiven Tumorthérapie vor Beginn und nach Ende der Behandlung meist mehrere invasive Proben erforderlich sind.

Die Anforderungen an eine effektive nicht-invasive Diagnostik sind daher eine hohe räumliche Auflösung im mikroskopischen Bereich sowie eine hohe Abbildungstiefe mit der Darstellung der Epidermis, Dermis und bestenfalls Anteilen des angrenzenden subkutanen Fettgewebes. Wichtig sind auch niedrige Bildgenerationszeiten und das Vermeiden von Verwacklungsartefakten.

Das Verfahren sollte Echtzeituntersuchungen ermöglichen, kostengünstig und flexibel einsetzbar sein.

Seit Mitte der neunziger Jahre besteht mit der optischen Kohärenztomographie (OCT) ein Verfahren zur mikromorphologischen nicht-invasiven und berührungsfreien in vivo Untersuchung der Haut, das den oben genannten Anforderungen sehr nahe zu kommen scheint [1; 167-169; 171-173].

Bei der OCT werden niederkohärente Lichtwellen einer Superlumineszenzdiode zur Abbildung der Hautschnittbilder eingesetzt. Wegen der enorm hohen Ausbreitungsgeschwindigkeit von Licht können die von der Haut reflektierten Photonen nur mit Hilfe der Michelson-Interferometrie detektiert werden [39; 75].

Im Gegensatz zur Sonographie bietet die OCT mit $15 \times 12\mu\text{m}$ eine höhere Auflösung und stellt bei einer Abbildungstiefe von 2,6mm für die Tumordiagnostik wichtige Strukturen wie die Epidermis dar. Bei der Hochfrequenzsonographie wird die Epidermis größtenteils vom Eintrittssignal der Schallwellen überlagert.

Vorteil gegenüber der konfokalen Lasermikroskopie ist die Herstellung von axialen Schnittbildern, die gut mit histologischen Schnitten korrelieren. Die en face Darstellung der konfokalen Lasermikroskopie hat eine sehr limitierte Abbildungstiefe von $300\mu\text{m}$.

Gegenüber der hochauflösenden Magnetresonanztomographie handelt es sich bei der OCT um ein kostengünstiges, flexibel einsetzbares Verfahren, mit dem in vivo Messungen möglich sind. Im Vergleich zur MR-Mikroskopie liefert die OCT zudem eine höhere Auflösung [38; 39].

I.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)

I.3.1 Grundlagen der OCT

Bei der optischen Kohärenztomographie (OCT) handelt es sich um ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, mit dem zweidimensionale mikroskopische Schnittbilder von biologischem Gewebe in vivo erzeugt werden können. Im Gegensatz zu anderen nicht-invasiven mikromorphologischen Untersuchungsmethoden wird für die Erzeugung der OCT-Schnittbilder Licht, das heißt elektromagnetische Strahlen im nahen Infrarotbereich verwendet. Durch den Einsatz von Licht kommt die OCT ohne Strahlenbelastung aus. Für die Herstellung der Schnittbilder werden Laufzeitunterschiede von reflektierten Anteilen einer eingestrahlten Lichtwelle genutzt.

Mit einer Detektionstiefe von 1,5 – 2,6mm gelingt es, Strukturen in tiefen Gewebeschichten darzustellen. Die räumliche Auflösung ist im Unterschied zur Hochfrequenzsonographie und anderen nicht-invasiven diagnostischen Verfahren deutlich höher. Dadurch können zusätzliche Informationen über die

Gewebestruktur gewonnen werden. Die Erstellung der Schnittbilder erfolgt in Echtzeit und ist berührungslos. Vorteile der OCT sind die Darstellung von schwer zugänglichen Stellen und die Möglichkeit, viele Aufnahmen in kurzer Zeit zu erzeugen.

Physikalische Grundlagen, auf denen die Technik der OCT aufbaut, sind die Prinzipien der Kohärenz und Interferenz. Unter Kohärenz versteht man Lichtwellen, die in ihrer Frequenz übereinstimmen und in einer festen konstanten Phasenbeziehung zueinander stehen. Interferenz lässt sich nur bei kohärenten Wellen beobachten. Dies ist der Fall, wenn sich kohärente Wellen überlagern.

Die Kohärenzlänge ist der Weglängenunterschied, den zwei Lichtwellen derselben Lichtquelle haben dürfen, um noch interferenzfähig zu sein.

I.3.2 Prinzip der Michelson-Interferometrie

Das Verfahren der optischen Kohärenztomographie basiert auf dem Prinzip eines Michelson-Interferometers.

Durch die hohe Ausbreitungsgeschwindigkeit von Licht kann das optische Echo nicht direkt gemessen werden, das heißt eine zeitaufgelöste Detektion ist nicht möglich. Daher kommt die Technik der niedrigkohärenten Interferometrie zur Anwendung.

Licht einer niedrigkohärenten Lichtquelle mit breitem Wellenspektrum wird durch einen Strahlenteiler in einen Referenzstrahl und einen Probenstrahl geteilt. Der Probenstrahl wird auf das zu untersuchende Gewebe gerichtet, der Referenzstrahl auf einen beweglichen Referenzspiegel, der elektromechanisch periodisch in Strahlenrichtung hin und her bewegt wird. Das reflektierte Licht aus dem Gewebe und der vom Referenzspiegel zurückgestreute Strahl kehren zum Strahlenteiler zurück und interferieren miteinander (Abb.8).

Zur Interferenz der beiden Anteile kommt es nur dann, wenn der Abstand der Probe zum Strahlenteiler dem Abstand des Referenzspiegels zum Strahlenteiler

entspricht und sich die Anteile innerhalb der Kohärenzlänge des Lichtes treffen.

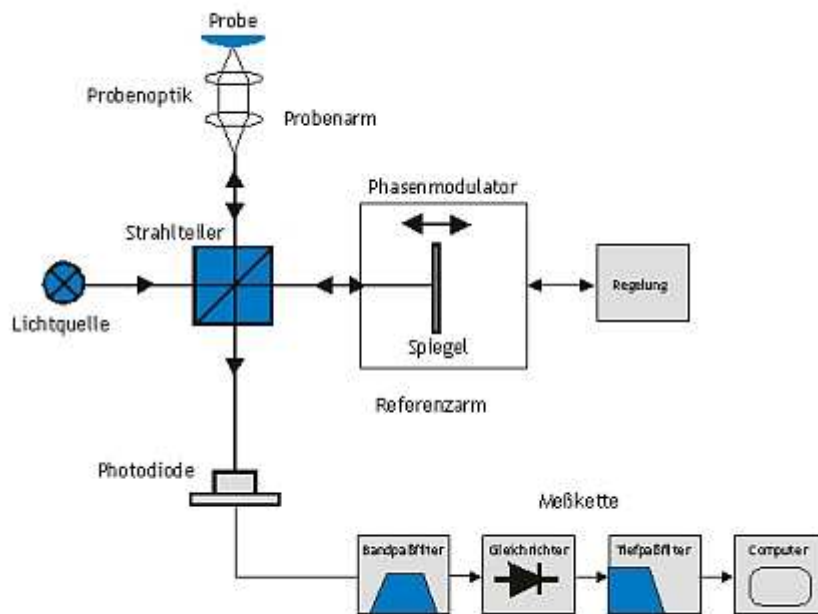


Abb. 8 : Aufbau der OCT basierend auf dem Prinzip der Michelson-Interferometrie

Die Interferenz, also der Vergleich der beiden Strahlenanteile, gibt Informationen über die Weglänge des Probenstrahls und die Detektionstiefe, die von den optischen Eigenschaften des Gewebes wie Streuung und Absorption abhängt. Da das Gewebe aus mehreren Schichten besteht und das Licht deshalb an verschiedenen Grenzflächen reflektiert wird, kommen mehrere Interferenzechos zustande.

Die axiale Auflösung wird durch die Kohärenzlänge der Lichtquelle bedingt, die laterale durch das optische Linsensystem. Der zeitliche Abstand der Signalimpulse entspricht dem räumlichen Abstand der Schichten.

Mehrfach reflektierte Streustrahlen werden mit räumlich und zeitlich verfälschten Informationen bei der Michelson-Interferometrie nicht berücksichtigt, da Interferenzsignale nur bei direkt reflektierten Photonen auftreten. Als Lichtquelle dient eine Superlumineszenzdiode (SLD), ein optoelektrisches Halbleiterbauelement mit einer kurzen Kohärenzlänge von 15 – 20µm. Diese kurze Kohärenzlänge favorisiert die SLD für die Bildgebung in der OCT.

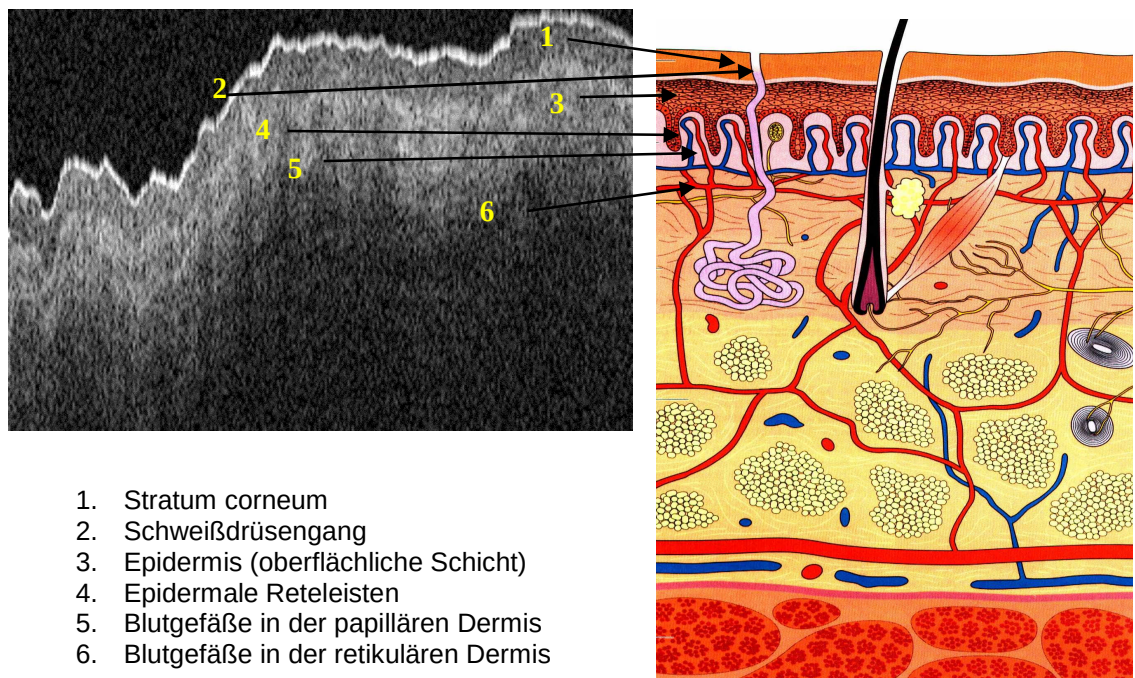


Abb. 9 : In vivo OCT-Tomogramm der gesunden palmaren Haut sowie schematische Querschnittsdarstellung der mikromorphologischen Hautarchitektur

Die entstandenen Interferenzsignale werden zunächst in elektrische Signale und anschließend in zweidimensionale Schnittbilder umgewandelt. Ein Tomogramm besteht aus mehreren zusammengesetzten axialen Scans. Die zweidimensionalen Tomogramme ähneln B-Bildern beim Ultraschall. Durch eine logarithmische Grauwert- oder Farbskala können die OCT-Bilder dargestellt werden (Abb. 9).

Für die Berechnung von Entfernungen oder Höhen von Peaks kann der A-Scan genutzt werden, der über eine Fläche gemittelt wird. Der A-Scan zeigt die Amplituden- und Phaseninformationen der Signalantwort eindimensional an. Wichtig ist die Berücksichtigung des Brechungsindex der einzelnen Schichten bei der Berechnung von Abständen. Für die Haut liegt er bei 1,4.

I.3.3 Geschichte der optischen Kohärenztomographie

I.3.3.1 Allgemeine Entwicklung

Die OCT kam erstmals ab 1988 in der Augenheilkunde als neue nicht-invasive Untersuchungsmöglichkeit des menschlichen Auges zunächst in vitro zur Anwendung [42; 43; 68-70; 75]. Voraussetzung für die OCT als diagnostisches Instrument in der Medizin war die Entwicklung der Superlumineszenzdiode als neue Lichtquelle.

Der Grund für die gute Eignung des Verfahrens in der Augenheilkunde liegt darin, dass Licht am Auge physiologischerweise ungehindert eindringen kann, kaum absorbiert und wenig gestreut wird.

So gelingt mittlerweile in vivo die Darstellung tiefer Gewebsstrukturen, wie beispielsweise der Netzhaut.

In der Ophthalmologie zählt die OCT inzwischen zur Routinediagnostik.

Mittels dieser Technik wird die Papille untersucht und vermessen, die Makula, der Kammerwinkel, die Hintergrundgefäße können dargestellt und die Korneadicke bestimmt werden. Auch pathologische Veränderungen der Retina können mit der OCT gezeigt werden. In der Glaukomdiagnostik spielt diese neue Untersuchungsmethode inzwischen eine wichtige Rolle [42; 43; 68-70; 75; 76; 116; 129; 145].

In den letzten Jahren wurden experimentelle Untersuchungen an verschiedenen Organsystemen vorgenommen. Durch die Integration der OCT in Endoskope können Schleimhäute des Gastrointestinaltraktes dargestellt werden. Auch in der Urologie, Gynäkologie, Chirurgie, Rheumatologie und Neurochirurgie wird der Einsatz von OCT untersucht [11; 12; 71; 115; 123; 152-155].

Die Kombination mit Endoskopen ermöglicht die Darstellung von Plaque und Blutgefäßen im kardiovaskulären System [16; 17; 60; 112; 119]. Erste experimentelle Untersuchungen der Schilddrüse und des Respirationstraktes mit der OCT wurden beschrieben [110; 175].

I.3.3.2 Entwicklung in der Dermatologie

Die Entwicklung der OCT an der Haut begann etwa fünf Jahre nach den ersten erfolgreichen in vivo Anwendungen in der Ophthalmologie.

Probleme, die bei der Darstellung von lichtundurchlässigen Strukturen wie der Haut auftreten, sind die durch das Makrorelief der Haut bedingte diffuse Lichtstreuung und die starke Lichtabsorption durch Melanozyten, Hämoglobin und Gewebswasser [131; 137; 138; 151; 162].

Bei einer Wellenlänge von 700 – 1300nm (diagnostisches Fenster) kommt es zu wenig Absorption. Das Licht gelangt vergleichsweise tief in die Haut. Die optimale Gewebeeindringtiefe des Lichtes in die Haut wird mit einer Wellenlänge von 1300nm erreicht. Hier ist die Absorption am geringsten.

Durch Lichtbrechung am Makrorelief der Haut entsteht Streustrahlung, die durch räumlich und zeitlich verfälschte Information zu Artefakten bei der Bilddarstellung führt. Durch das Interferieren der vom Referenzspiegel reflektierten Strahlen und der vom Gewebe zurückgeworfenen Strahlen werden störende Streustrahlen ausgeblendet. Nur direkt von der Haut reflektierte Photonen führen zur Interferenz [109; 128].

Zwischen 1995 und 2000 wurden erste experimentelle Tomogramme der Haut bei einer Auflösung von 15µm gefertigt. Mit diesen Bildern konnte der Aufbau der Haut dargestellt werden, das heißt zwischen Stratum corneum, Epidermis, Dermis, Subkutis, Hautanhangsgebilden und Blutgefäßen differenziert werden [41; 47-49; 61; 74; 108; 120; 130].

Auch pathologische Veränderungen der Haut wie Hyperkeratose, Parakeratose, Zysten, Nekrosen und Entzündungszeichen ließen sich mit den Aufnahmen erkennen [167-173].

Erste Fallbeschreibungen von epithelialen Tumoren und Präkanzerosen erfolgten mittels OCT [107; 142]. Die Tumordicke ließ sich bei superfiziell spreitenden Melanomen bis 1mm Dicke präoperativ mittels optischer Kohärenztomographie bestimmen. Mit in vivo aufgenommenen OCT-Tomogrammen kann nicht zwischen einem Melanom und einem benignen Nävus unterschieden werden. OCT-Tomogramme an AK konnten charakteristische mikromorphologische Merkmale dieser aufzeigen [7; 8; 50; 51; 53]. Insgesamt gesehen ist es mittels OCT gelungen, verschiedene Strukturen

voneinander abzugrenzen. Allerdings ist die Darstellung einzelner Zellen beziehungsweise der Basalmembran, die bei der Ausbreitungsbeurteilung von Tumoren eine bedeutende Rolle spielt, mit der kommerziell erhältlichen Technik bisher nicht möglich.

II. Material und Methoden

II.1 Das OCT-Gerät im Rahmen der Studie

Bei dem verwendeten OCT-Gerät der Firma 4optics AG (Lübeck, Deutschland) handelt es sich um eine konventionelle stationäre OCT-Einheit (OCT-Basisgerät sirius713), die routinemäßig in der Ophthalmologie eingesetzt wird. Für die Nutzung in der Hautheilkunde wurde dieses Gerät mit einem flexiblen Dermatologiehandstück versehen (Abb.10). Der dermatologische Applikator besitzt einen integrierten, abnehmbaren Abstandshalter, sodass eine berührungslose Messung möglich ist und der notwendige Abstand zwischen Haut und Probenkopf eingehalten wird. Das Handstück besteht des Weiteren aus einer Optik, welche den Probenstrahl auf die Haut fokussiert. Vorteil des flexiblen Handstücks ist die Möglichkeit, an schwer zugänglichen Lokalisationen Messungen vorzunehmen.



Abb. 10 : OCT-Gerät der Firma 4optics AG bestehend aus dem Basisgerät sirius713 und dem flexiblen Dermatologiehandstück

Bei dem im Rahmen der Untersuchungen verwendeten OCT-Gerät dient eine Superlumineszenzdiode mit einer Kohärenzlänge von 15µm und einer Wellenlänge von 1300nm als Lichtquelle. Innerhalb von 6 Sekunden erfolgt die Erstellung eines Tomogramms mit einer Auflösung von ungefähr 15µm axial und 12µm lateral. Die Detektionstiefe in die Haut beträgt etwa 2,69mm bei einer maximalen lateralen Scanbreite von 6mm.

Die entstandenen Tomogramme können mit dem Programm OCTeval1.0 (4optics AG, Lübeck, Deutschland) bearbeitet, Kontraste verändert und Messungen vorgenommen werden. Außerdem lässt sich zwischen verschiedenen Anzeigemodi (Farbe/Graustufen) variieren. Zudem können an verschiedenen Regionen des B-Bildes A-Scans berechnet werden.

Pro Messvorgang ist die Erstellung von 29 Tomogrammen möglich.

II.2 Erfassung und Auswahl der Patienten

Im Rahmen der Studie wurden Patienten der Universitätsklinik der RWTH Aachen im Zeitraum von Dezember 2003 bis Juli 2004 untersucht.

Die Patienten stellten sich entweder in der Tumorsprechstunde der Klinik vor oder hielten sich stationär in der Klinik auf.

Eingeschlossen in die Studie waren Patienten über 18 Jahre mit Hauttumoren oder deren Vorstufen (Präkanzerosen). Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten mit Verdacht auf BCC, AK und Morbus Bowen untersucht, die zur operativen Sanierung oder zur Gewebeprobeentnahme einbestellt waren.

Insgesamt wurden bei 27 Patienten, davon 18 männlichen und 9 weiblichen Geschlechts, Tomogramme mit dem OCT-Gerät erstellt. Das Alter der Patienten lag zwischen 38 und 96 Jahren. Durchschnittlich ergibt sich ein Lebensalter von 75,3 Jahren.

Häufig wiesen diese Patienten multiple Tumoren oder Präkanzerosen auf, die vor allem zentropfazial (das heißt Nase, Wange, Schläfe, Augenwinkel, Mund, Stirn), am Oberkörper (Hals, Sternum, Schulter) oder am Kapillitium lokalisiert waren.

Bei den 27 Patienten wurden 43 klinisch diagnostizierte Hauttumoren im Rahmen dieser Studie analysiert.

Nach Sicherung der Histologie wurden von den 27 Personen 23 in die Auswertung miteinbezogen. Bei den restlichen vier Patienten lag in zwei Fällen keiner der in die Studie eingeschlossenen epithelialen Tumore vor. Hierbei handelte es sich um Compoundnävi. Die übrigen zwei Patienten mussten ausgeschlossen werden, da es im Rahmen der histologischen Aufarbeitung zu Überfärbungen kam und die Beurteilung der Schnitte somit stark limitiert wurde. Von den 23 Patienten wiesen 5 Patienten einen Morbus Bowen, 6 Patienten ein BCC und 11 Patienten eine AK auf. Bei einem Patienten konnte neben einem Morbus Bowen noch eine AK festgestellt werden. Insgesamt wurden von den 43 Hauttumoren 39 berücksichtigt.

Von den in die Auswertung einbezogenen 23 Studienpatienten waren 16 männlichen und 7 weiblichen Geschlechts bei einem Alter von 38 bis 96 Jahren, also durchschnittlich von 76,5 Jahren.

Der Einsatz von OCT am Menschen wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät zur Prüfung vorgelegt und zustimmend bewertet.

II.3 Studienablauf

Nach der Aufklärung der Patienten über die bevorstehende Untersuchung mit dem OCT-Gerät wurden die zu untersuchenden Stellen zunächst in der zentralen Fotoabteilung des Universitätsklinikums der RWTH Aachen fotografiert. Übersichts- und Detailaufnahmen dienten der Dokumentation der auffälligen Hautstellen. Anschließend erfolgten die Aufnahmen mit der OCT. Präoperativ wurde die Tomographieebene mit Tusche markiert und der makroskopische Zuschnitt für die Histologie der Tomographie-richtung angepasst.

Die Entfernung der Strukturen erfolgte operativ in der Hautklinik des Universitätsklinikums der RWTH Aachen, die anschließende histologische

Aufarbeitung und Diagnosesicherung wurde im Rahmen der Routineversorgung in der histologischen Funktionseinheit der Hautklinik vorgenommen.

Für die Auswertung der Untersuchungsergebnisse wurden die OCT-Aufnahmen bearbeitet. Mit Hilfe des Programms OCTeval wurden Farbunterschiede und Kontraste herausgestellt, die Bildqualität optimiert und Messungen an den Tomogrammen vorgenommen.

Um die OCT-Bilder mit den histologischen Gewebeschnitten zu korrelieren, wurden sowohl die Histologien als auch die Tomogramme mit dem Programm CorelDraw11 (CorelCoperation, 2002, Ottawa, Ontario, Kanada) bearbeitet und maßstabsgetreu angepasst. Die Bildmaße der OCT-Bilder liegen bei 6 x 2,15mm, die der Histologien bei 2 x 1,5mm.

Es wurden im Studienverlauf 39 Hauttumoren analysiert, von denen 5 in der zugrunde liegenden Dissertation nicht berücksichtigt werden konnten. Dies lag zum einen an der Bildqualität der OCT-Tomogramme sowie zum anderen an dem Fehlen einer gemeinsamen Schnittebene in der Histologie und im Tomogramm. Im Rahmen dieser Studie kommen somit 34 Bildpärchen zur Auswertung, davon 10 BCC, 14 AK und 10 Morbus Bowen. Es erfolgte pro Tumor die Auswahl eines Tomogramms aus durchschnittlich 11,6 Tomogrammen, welches mit der korrespondierenden Histologie verglichen wurde.

II.4 Kriterien zur Auswertung und Beurteilung der Daten

Die Auswertung der OCT-Tomogramme erfolgte anhand der unterschiedlichen Signalintensitäten, die auf die optischen Eigenschaften der Strukturproteine unterschiedlicher Gewebe zurückzuführen sind. In den B-Scan-Abbildungen kommen Signalunterschiede in Falschfarbentechnik in verschiedenen Graustufen zur Darstellung. Auch ist eine standardisierte Abbildung der Signalunterschiede in Pseudofarben möglich, die im Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit gewählt wurde.

Da melanozytäre Läsionen ein hohes Maß an Absorption aufweisen und kaum zur Reflektion der Photonen führen, wurden in dieser Arbeit ausschließlich epitheliale Präkanzerosen und Tumoren auf ihre Signaleigenschaften in den B-Scan-Tomogrammen untersucht.

Die mikroskopisch erkennbaren Merkmale der Tomogramme wurden für 10 Morbus Bowen, 10 BCC und 14 AK auf charakteristische Eigenschaften verglichen.

Die Korrelation mit der Histologie hat dabei einen orientierenden Stellenwert. Die gefundenen mikromorphologischen Merkmale wurden in Serienuntersuchungen der einzelnen Tomogramme analysiert. Ein Vergleich mit Fallbeschreibungen der Literatur ist erfolgt.

Trotz präoperativer Tuschemarkierung der gemessenen Tomogrammebene und nachfolgendem histologischen Zuschnitt in Anlehnung an diese Markierung sind bei hundertstel Millimetern dünner Tomogramm- und histologischer Schnittebene exakt korrespondierende Untersuchungsebenen nicht erreichbar. Der Vergleich stellt daher eine Annäherung dar. Die korrespondierende Histologie ist für die Beschreibung präoperativer tomographischer Merkmale dennoch eine unerlässliche Hilfe.

III. Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Stellenwert der optischen Kohärenztomographie als ein nicht-invasives diagnostisches in vivo Verfahren für die präoperative Diagnostik epithelialer Tumoren und Präkanzerosen zu untersuchen.

Geprüft wird, ob anhand der optischen Eigenschaften des Tumorgewebes Kriterien zur präoperativen Charakterisierung der Tumorentitäten ermittelt werden können und ob eine histologische Korrelation der mikromorphologischen OCT-Kriterien gelingt.

Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit bildet die Betrachtung der sehr häufigen Präkanzerosen (Aktinische Keratose und Morbus Bowen) und des häufigsten epithelialen Tumors des Menschen, dem BCC.

IV. Ergebnisse

IV.1 Aktinische Keratose

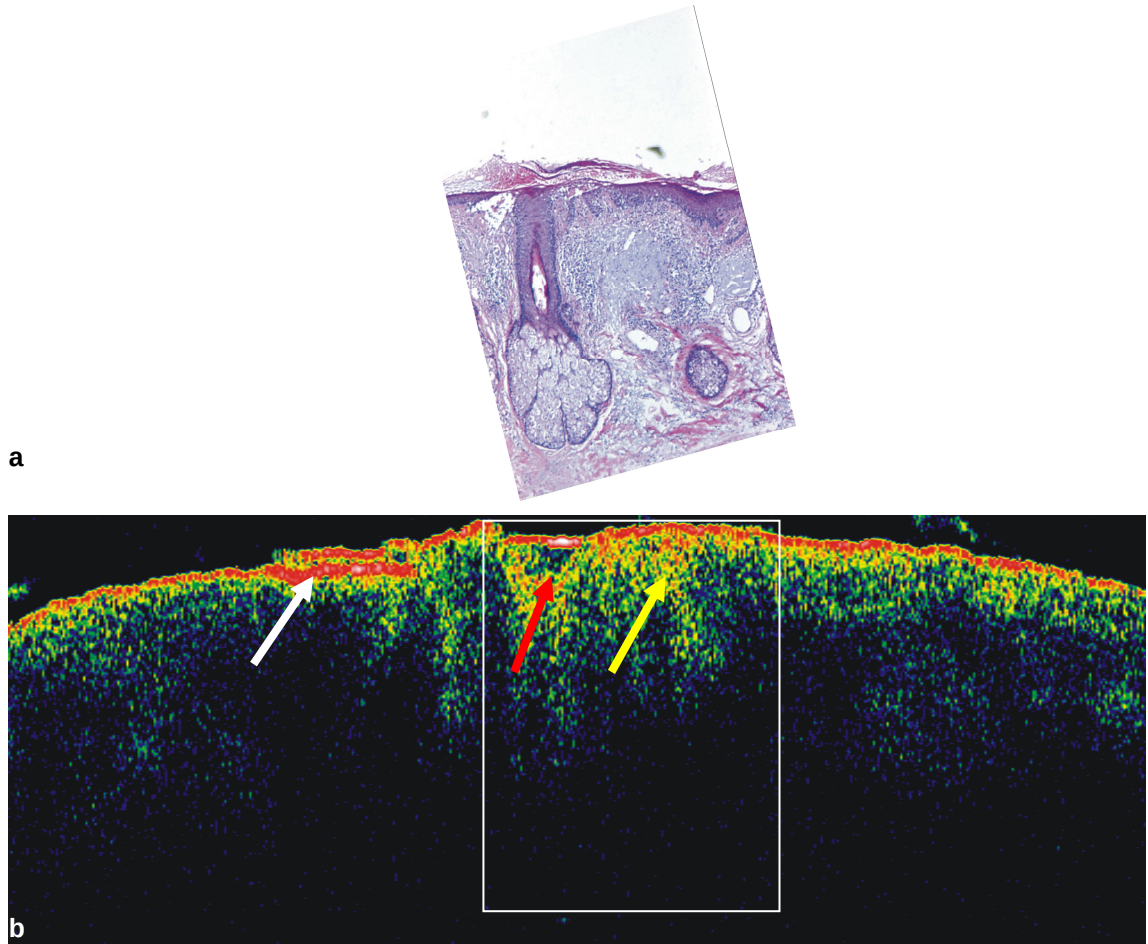


Abb. 11a/b : KHK, 72 Jahre männlich; AK an der Stirnmitte

a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm

b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Abbildung 11 zeigt das OCT-Tomogramm einer AK an der Stirnmitte mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm.

Die deutlich erkennbare signalintensive Hyperkeratose des Stratum corneums kommt in dem Tomogramm als rötliches Band zur Darstellung (s. weißer Pfeil). Darunter erscheint signalärmer die verbreiterte Epidermis entsprechend der tumorinduzierten Akanthose als gelbliches Signalmuster (s. gelber Pfeil). Das Stratum corneum bildet sich entsprechend der korrelierten Histologie zerklüftet ab. Die Dermis zeigt sich in der OCT mit einem bläulichen Signalmuster. Der in der Histologie dargestellte Haarfollikel kommt in der OCT ebenfalls zur Darstellung (s. roter Pfeil).

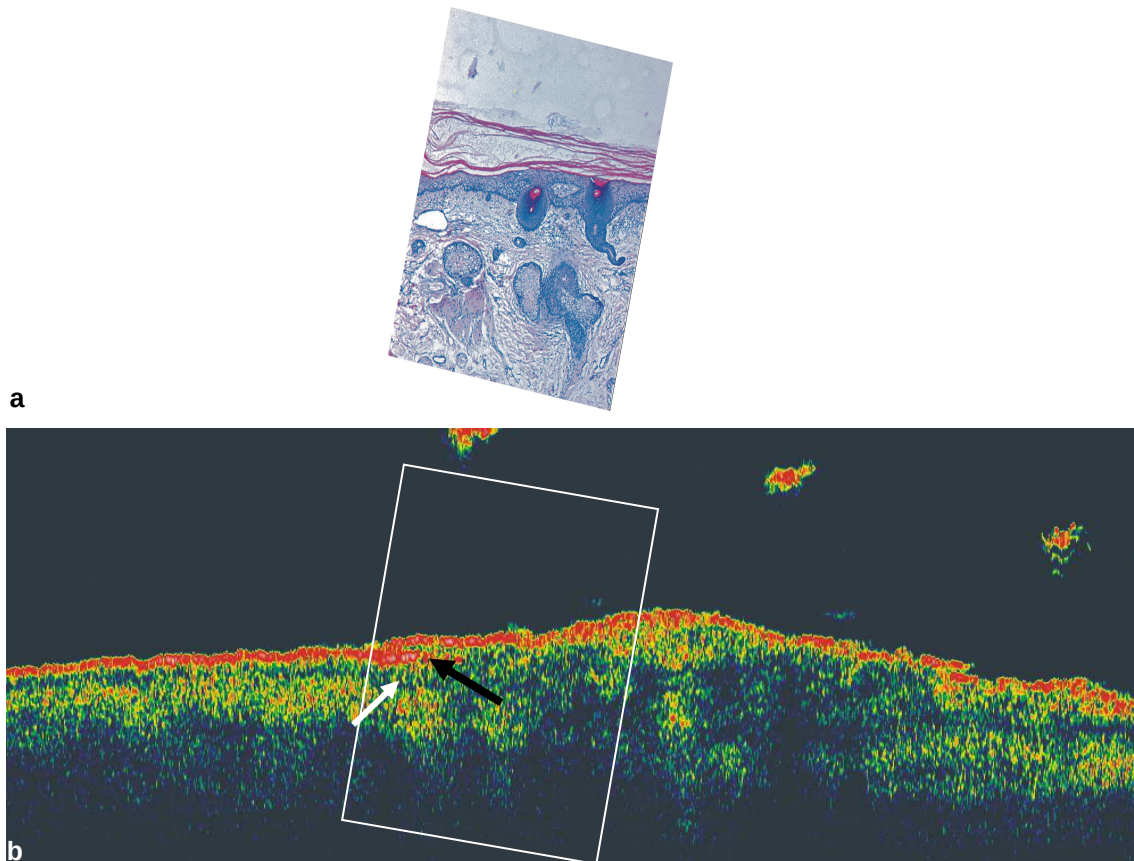


Abb. 12a/b : JC, 71 Jahre männlich; AK an der Stirn links

a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm

b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

In dem OCT-Tomogramm der Abbildung 12 kommt eine AK an der Stirn links bei einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm zur Darstellung.

Unter der signalintensiven, rötlichen Hyperkeratose des Stratum corneums wird die tumorinduzierte Akanthose der Epidermis als homogen gelbliches Band abgebildet. Das Stratum corneum stellt sich als uneben und zerklüftet dar. Innerhalb dieser Schicht sind einzelne signalintensivere Stellen zu erkennen (s. schwarzer Pfeil).

Zwischen der Epidermis und dem Stratum corneum zeigt sich ein signalarmes Band (s. weißer Pfeil). Die Dermis wird in einem bläulichen Signalmuster dargestellt.

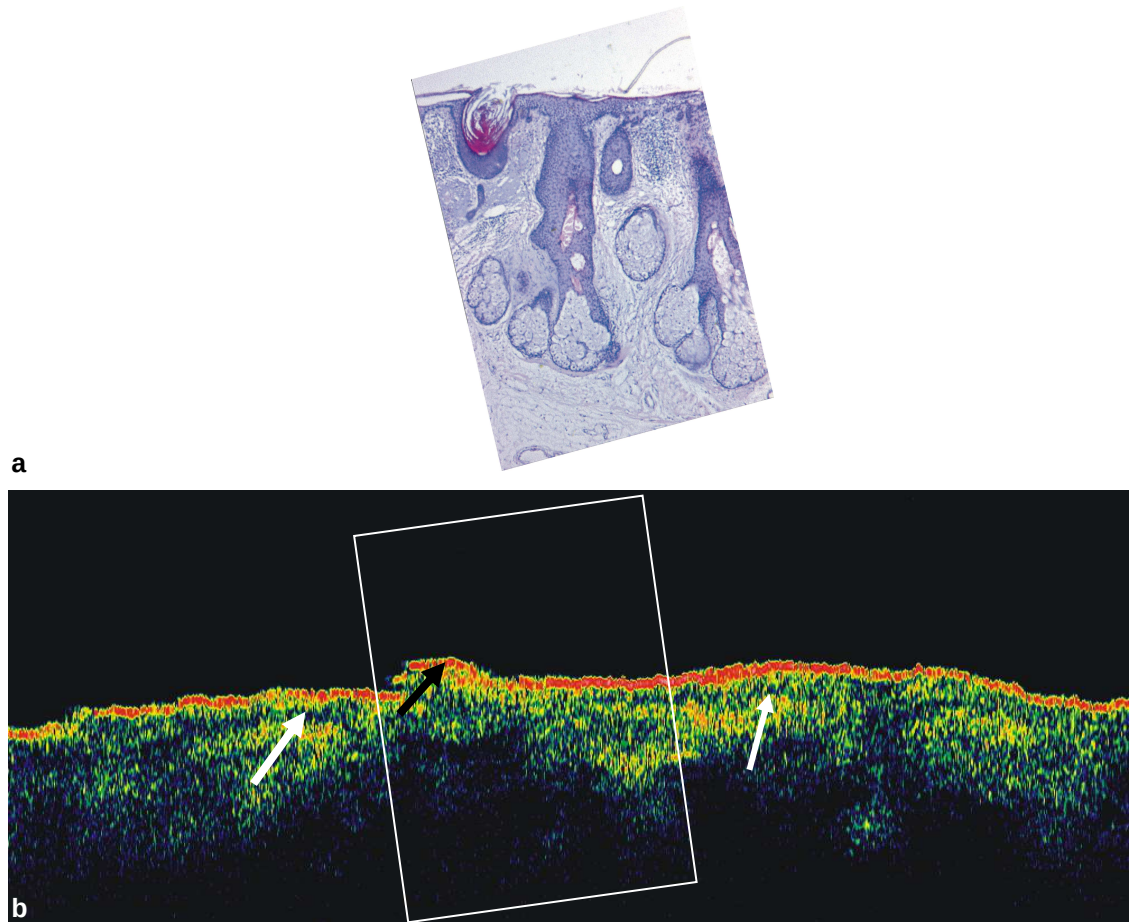


Abb. 13a/b : WW, 71 Jahre männlich; AK an der Stirn rechts
a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Das OCT-Tomogramm der AK in Abbildung 13 wurde mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einem Scanbereich von 6 x 2,15mm hergestellt.

Die Verbreiterung der Epidermis, die tumorinduzierte Akanthose, lässt sich als gelbliches, homogenes Signalmuster erkennen. Über der gelblichen Epidermis kommt das zerklüftete Stratum corneum zur Darstellung. Die deutlich sichtbare signalintensive Hyperkeratose wird als rötliches Band abgebildet.

Die Oberfläche weist lose Schuppen (s. schwarzer Pfeil) auf, die in der darunter liegenden Epidermis einen Schatten hervorrufen.

Zwischen Stratum corneum und Epidermis zeigt sich ein signalarmes Band (s. weiße Pfeile).

Die Dermis wird in dem vorliegenden Tomogramm bläulich, signalärmer dargestellt.

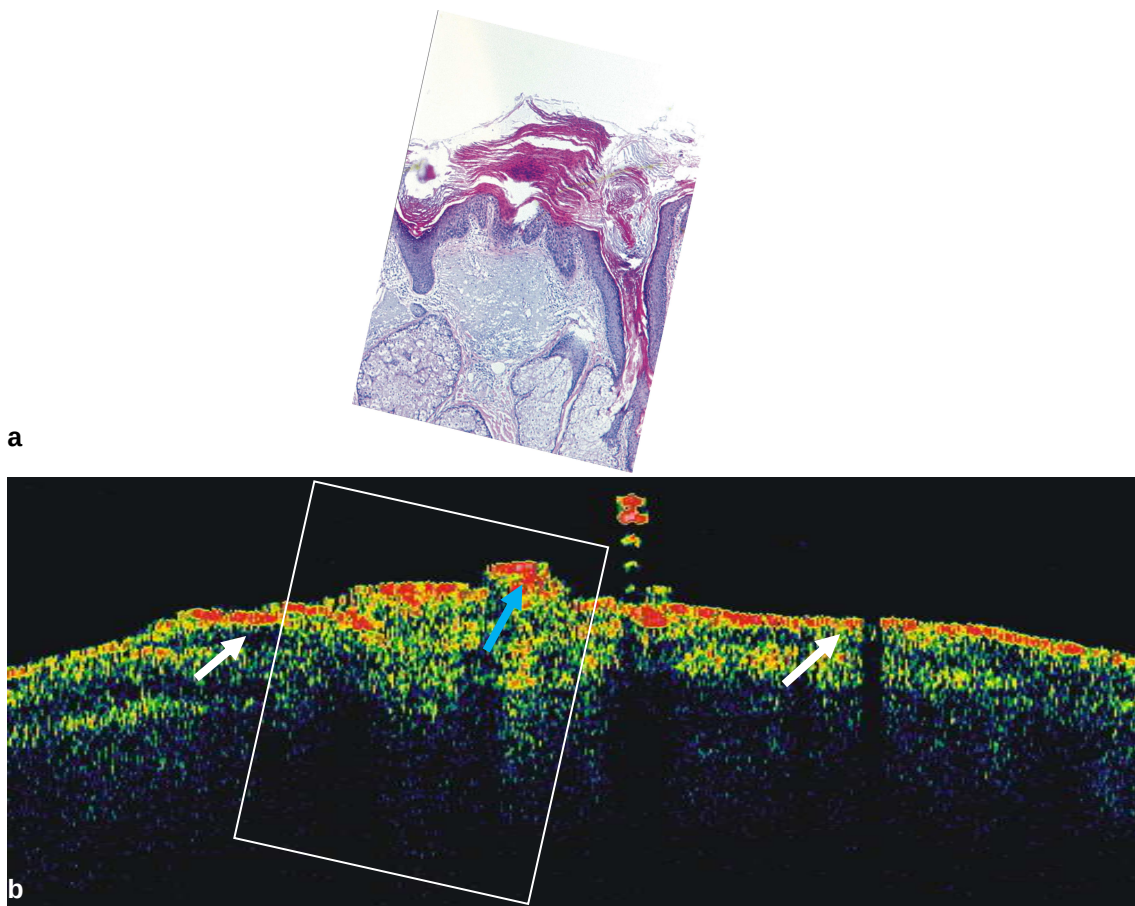


Abb. 14a/b : HB, 76 Jahre männlich; AK an der Stirnmitte

a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm

b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Abbildung 14 zeigt das OCT-Tomogramm einer AK mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm.

Die für aktinische Keratosen charakteristische Hyperkeratose kommt als signalintensives, rötliches Band zur Darstellung. Die Oberfläche des Tumors wird zerklüftet und uneben abgebildet. Einzelne Schuppen lassen sich in dem OCT-Tomogramm erkennen (s. blauer Pfeil), die in der darunter liegenden Epidermis eine starke Reflektion verursachen.

Die Epidermis wird deutlich verbreitert und als gelbliches Signalmuster entsprechend der tumorinduzierten Akanthose abgebildet.

Ein signalarmes Band kommt zwischen Stratum corneum und Epidermis zur Darstellung (s. weiße Pfeile).

Unter der Epidermis lässt sich die Dermis als bläuliche Struktur erkennen.

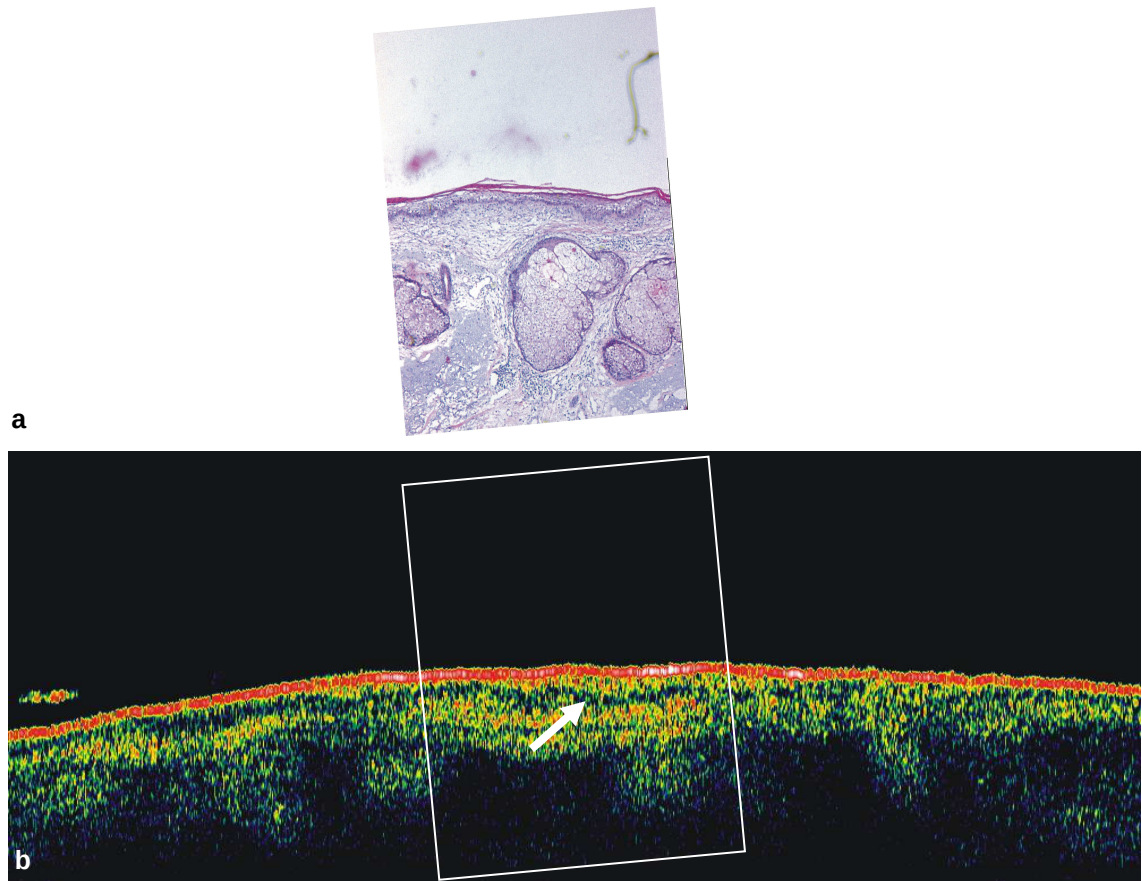


Abb. 15a/b : LL, 81 Jahre männlich; AK hochparietal links

- a:** histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

In der Abbildung 15 ist die OCT einer AK mit korrespondierender Histologie zu sehen.

Mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm zeigt sich in dem Tomogramm die signalintensive Hyperkeratose des Stratum corneums als rötliches, homogenes Band. Die deutlich verbreiterte Epidermis kommt als signalintensives, gelbliches Muster unter dem Stratum corneum zur Darstellung.

Zwischen Stratum corneum und Epidermis zeigt sich ein signalarmes Band (s. Pfeil).

Die Dermis wird unter der Epidermis bläulich dargestellt.

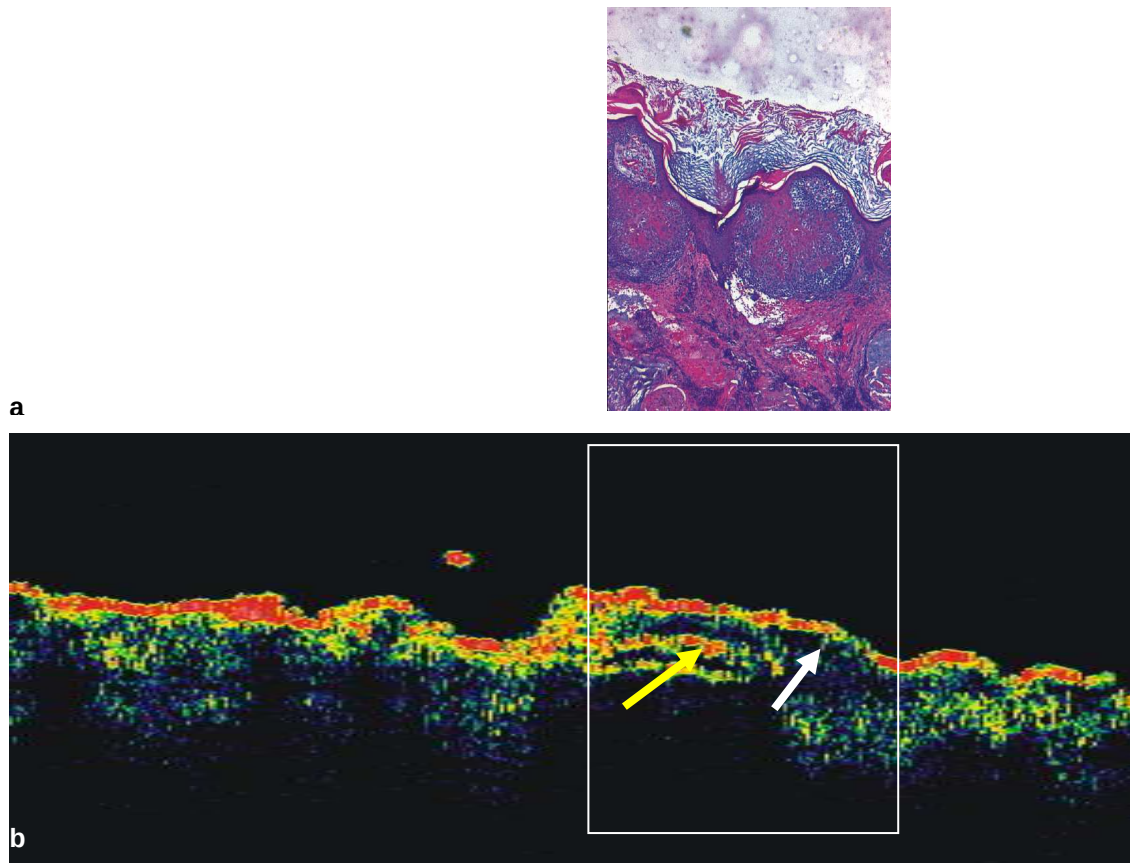


Abb. 16a/b : AR, 93 Jahre männlich; AK an der Stirn kaudal

a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm

b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Das OCT-Tomogramm in Abbildung 16 wurde mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einem Scanbereich von 6 x 2,15mm hergestellt.

Das Stratum corneum mit der tumortypischen Hyperkeratose lässt sich in dem Tomogramm als rötliches Band erkennen. Insgesamt wirkt die Hornschicht stark zerklüftet und uneben.

Innerhalb des Stratum corneums kommen einzelne Schuppen zur Darstellung, unter denen ein signalarmer Bereich zu sehen ist (s. gelber Pfeil). Durch die starke Lichtreflektion in den oberen Zellschichten wird die Epidermis in diesem Bereich nicht deutlich abgebildet und vom Stratum corneum überlagert. In den Randbezirken des Tomogramms zeigt sich als gelbliches Muster die tumorinduzierte Akanthose der Epidermis. Die Dermis wird als bläuliche Struktur abgebildet.

Zwischen Stratum corneum und Epidermis erkennt man ein signalarmes Band (s. weißer Pfeil).

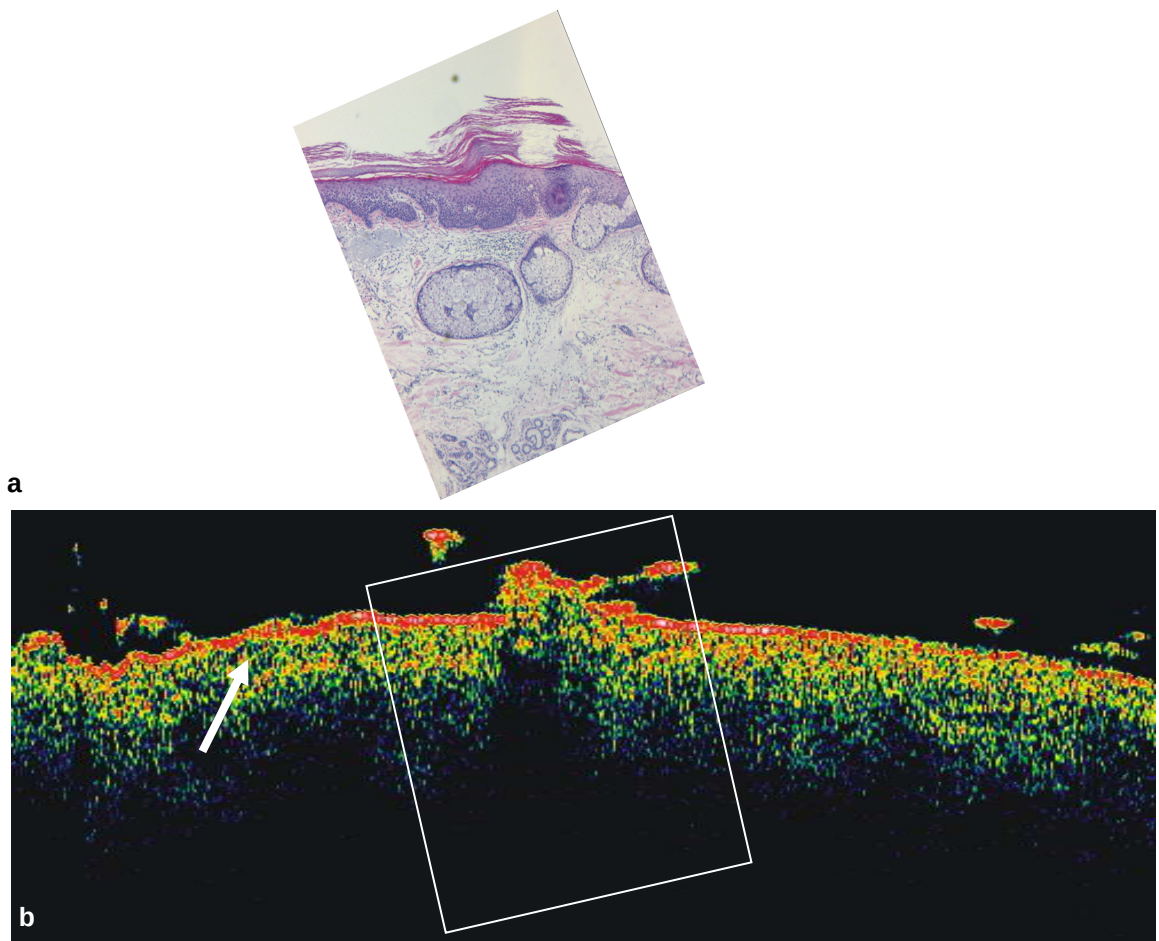


Abb. 17a/b : KHB, 77 Jahre männlich; AK an der Stirn links
a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Abbildung 17 zeigt das OCT-Tomogramm einer AK an der linken Stirn mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm.

Die für die AK charakteristische Verbreiterung der Epidermis entsprechend der tumorinduzierten Akanthose wird als gelbliches, homogenes Muster abgebildet. Darüber kommt die tumorspezifische Hyperkeratose des Stratum corneums als rötliches Band zur Darstellung. Das Stratum corneum wirkt zerklüftet. Es lassen sich einzelne Schuppen erkennen.

Zwischen Stratum corneum und Epidermis ist ein signalarmes Band angedeutet (s. Pfeil).

Die Dermis zeigt sich als bläuliche Struktur unter der gelblichen Epidermis.

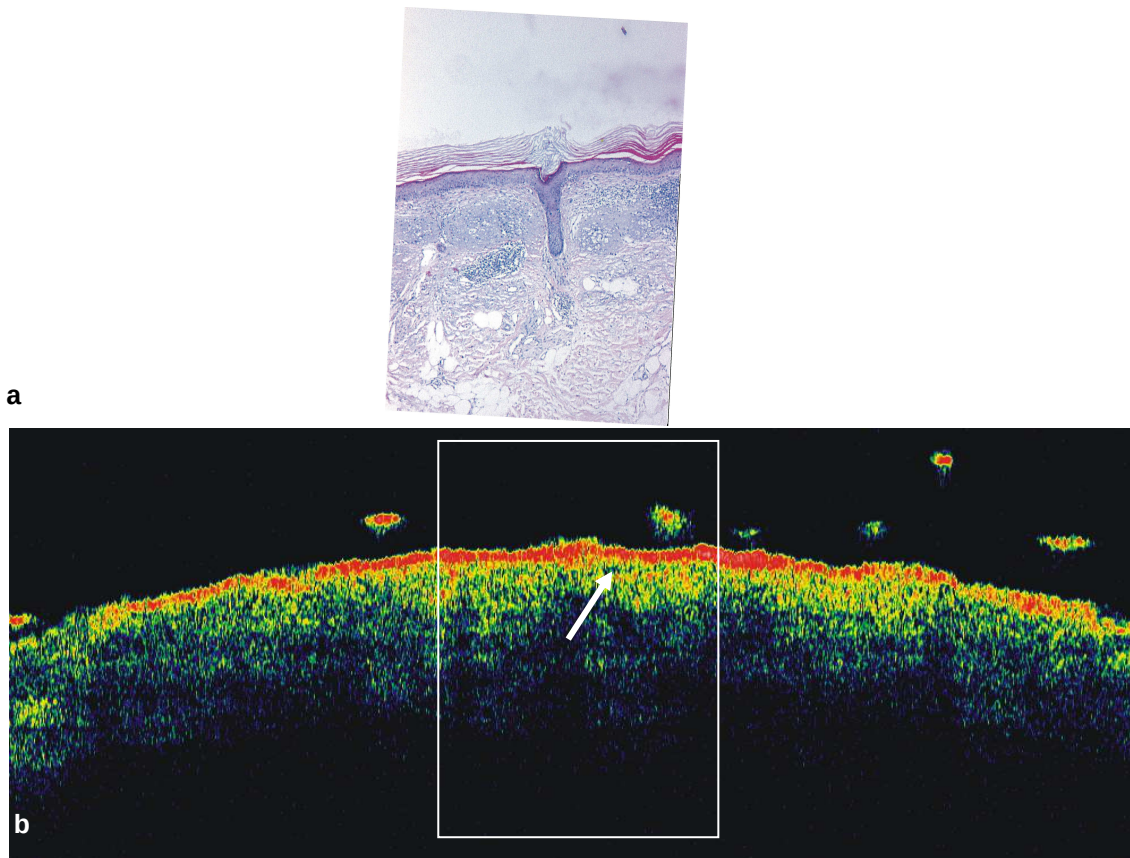


Abb. 18a/b : MS, 80 Jahre weiblich; AK an der Schläfe links

a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm

b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

In der Abbildung 18 ist die OCT einer AK an der linken Schläfe mit korrespondierender Histologie zu sehen. Mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm zeigt sich in dem Tomogramm eine signalintensive, rötliche Hyperkeratose des Stratum corneums.

Die deutlich verbreiterte Epidermis kommt signalärmer als gelbliches Band unter dem Stratum corneum im Sinne der tumorinduzierten Akanthose zur Darstellung.

Zwischen Epidermis und Stratum corneum lässt sich ein signalarmer Spalt andeutungsweise erkennen (s. weißer Pfeil).

Das Korium wird als bläuliche, signalärmere Struktur abgebildet.

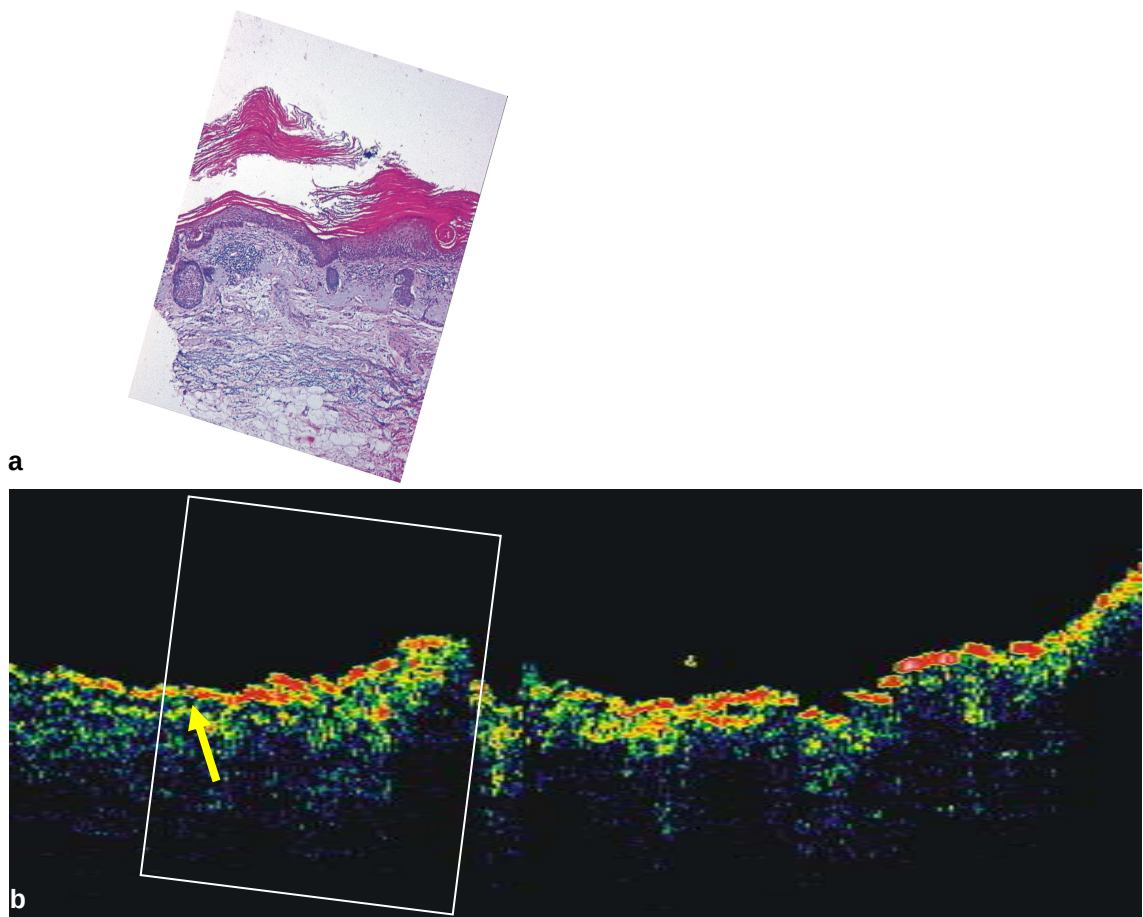


Abb. 19a/b : AN, 78 Jahre weiblich; AK am linken Jochbogen

a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm

b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Das OCT-Tomogramm der AK in Abbildung 19 wurde mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einem Scanbereich von 6 x 2,15mm hergestellt.

Das Stratum corneum mit der tumortypischen Hyperkeratose lässt sich in dem Tomogramm als rötliches Band erkennen. Insgesamt wirkt die Hornschicht stark zerklüftet und uneben.

Durch die starke Lichtreflektion der Hyperkeratose kommt die darunter liegende Epidermis nicht vollständig zur Darstellung.

Die tumortypische Akanthose der Epidermis zeigt sich als gelbliches Band. Zwischen Epidermis und Stratum corneum wird ein signalarmes Band abgebildet (s. Pfeil).

Die Dermis weist ein bläuliches Signalmuster auf.

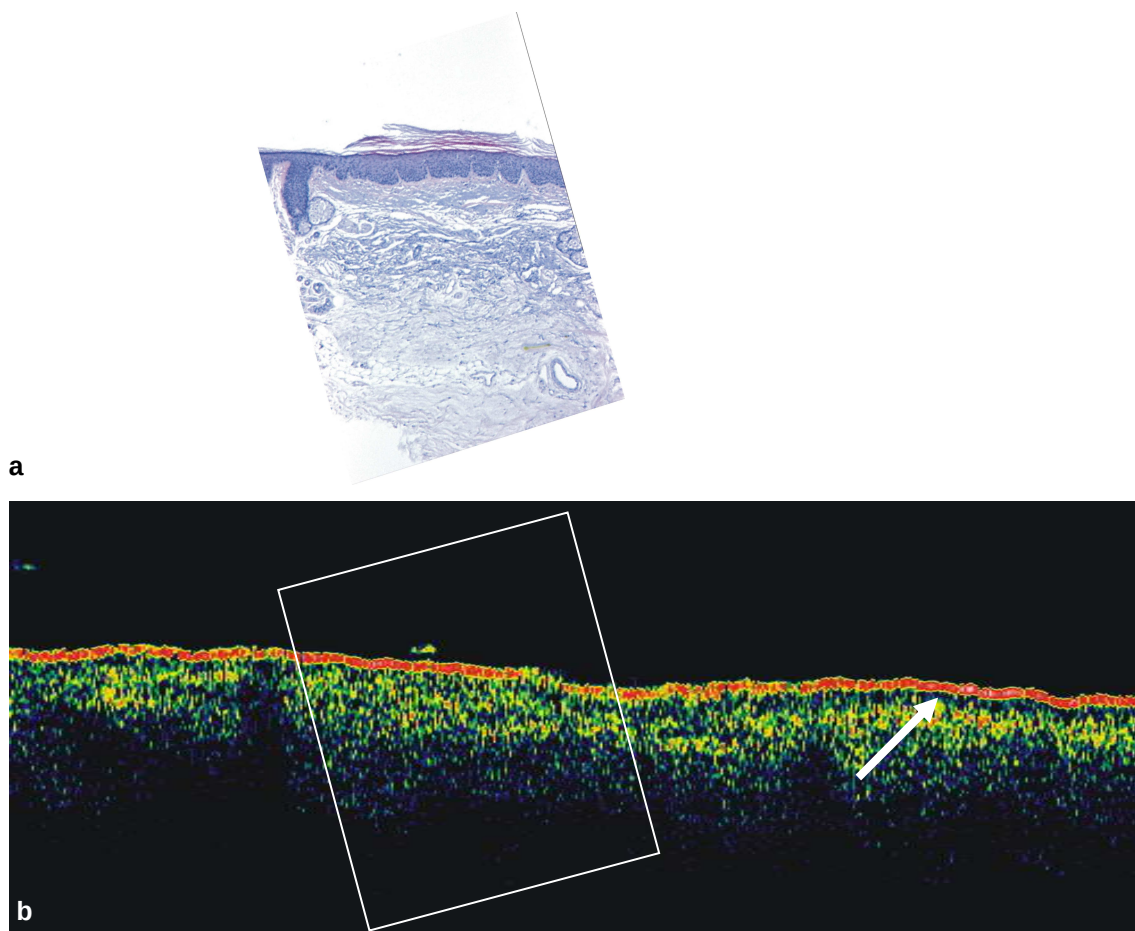


Abb. 20a/b : GO, 81 Jahre männlich; AK an der Stirnmitte

a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm

b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Abbildung 20 zeigt das OCT-Tomogramm einer AK mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm.

Die für aktinische Keratosen charakteristische Hyperkeratose kommt als signalintensives, rötliches Band zur Darstellung. Insgesamt erscheint die Hyperkeratose nicht so prominent.

Die Epidermis wird deutlich verbreitert und als gelbliches Signalmuster entsprechend der tumorinduzierten Akanthose abgebildet.

Ein signalarmes Band kommt zwischen Stratum corneum und Epidermis zur Darstellung (s. Pfeil).

Unter der Epidermis lässt sich die Dermis als bläuliche Struktur erkennen.

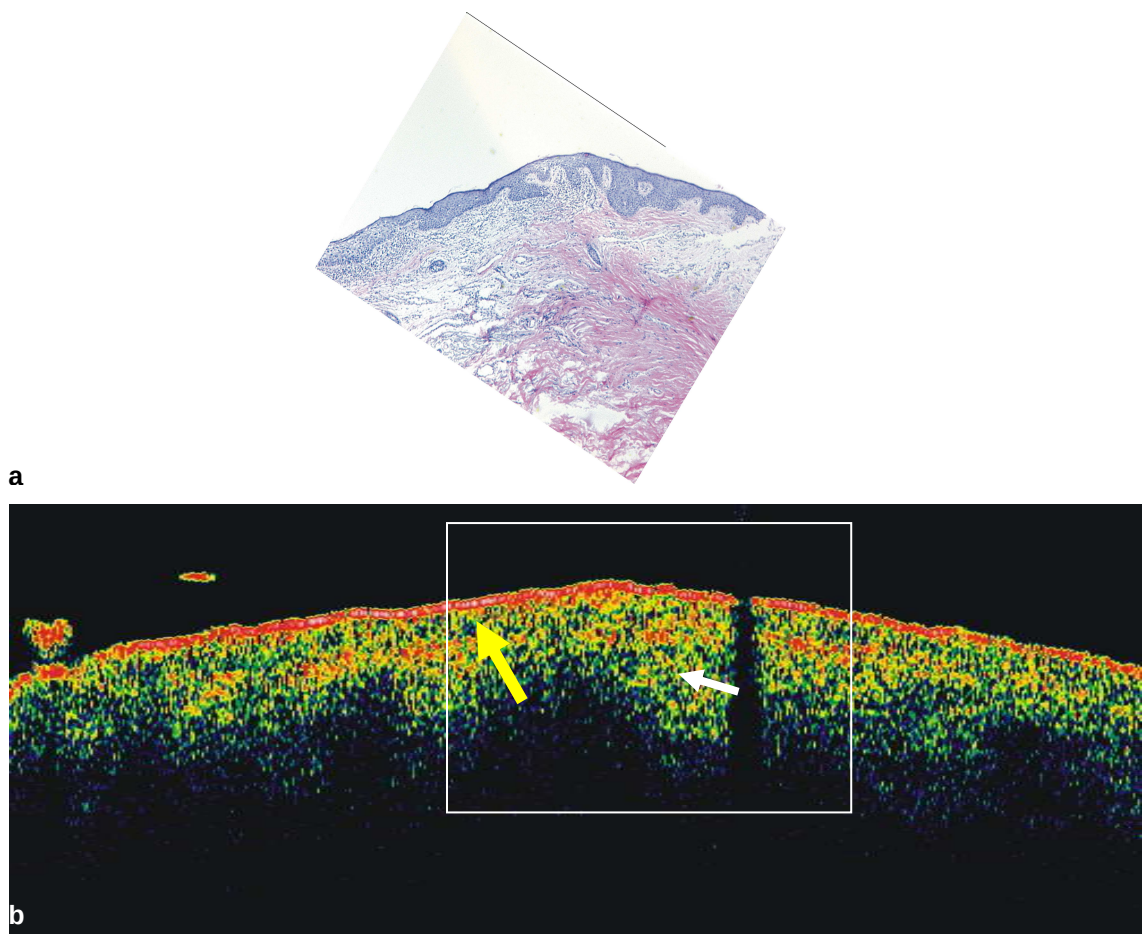


Abb. 21a/b : HS, 75 Jahre männlich; AK an der Stirn links
a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

In der Abbildung 21 ist die OCT einer AK mit korrespondierender Histologie zu sehen. Mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm zeigt sich in dem Tomogramm die Hyperkeratose des Stratum corneums als rötliches, signalintensives Band.

Die verbreiterte Epidermis kommt als gelbliches Muster unter dem rötlich abgebildeten Stratum corneum entsprechend der tumorinduzierten Akanthose zur Darstellung (s. weißer Pfeil).

Das sich unter der Epidermis befindliche Korium wird als bläuliches, signalärmeres Muster abgebildet.

Zwischen Stratum corneum und den oberen Zellschichten der Epidermis lässt sich ein signalarmes Band erkennen (s. gelber Pfeil).

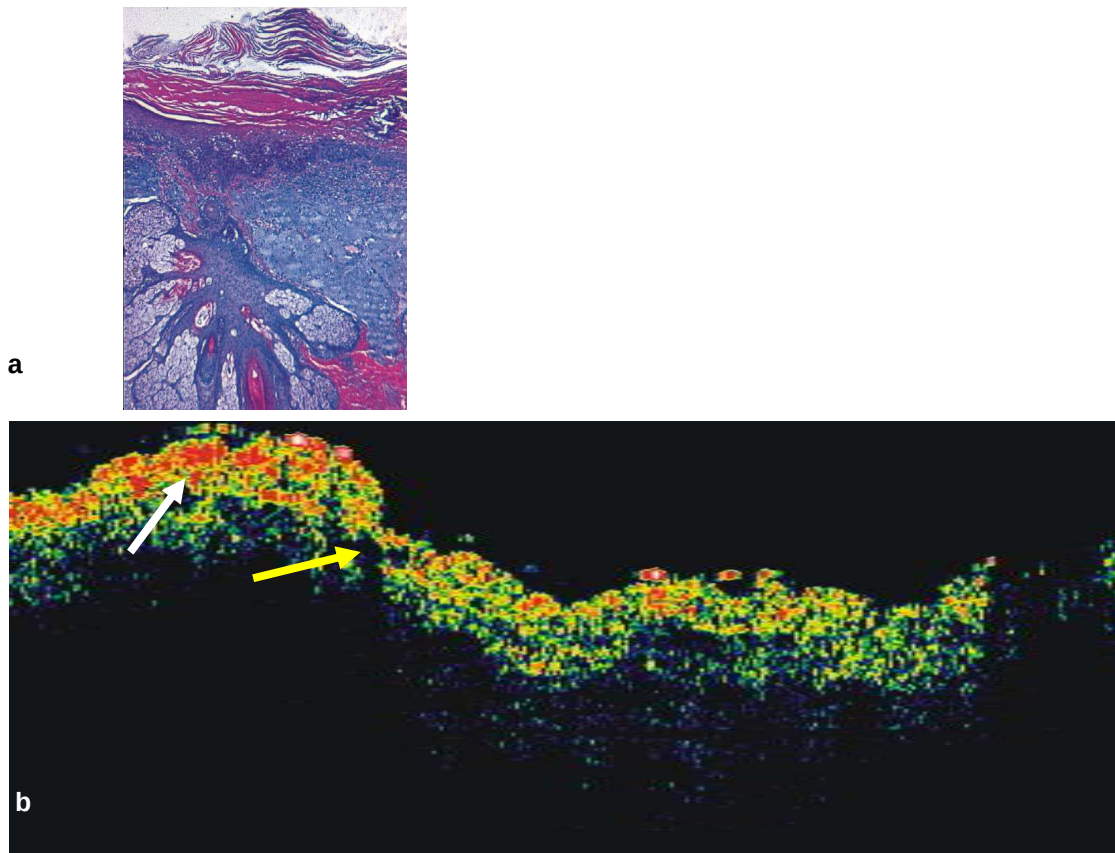


Abb. 22a/b : PW, 86 Jahre männlich; AK occipital

a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm

b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Das OCT-Tomogramm der AK in Abbildung 22 wurde mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einem Scanbereich von 6 x 2,15mm hergestellt.

Das Stratum corneum mit der tumortypischen Hyperkeratose lässt sich in dem Tomogramm als rötliches, signalintensives Band erkennen. Insgesamt wirkt die Hornschicht stark zerklüftet und uneben (s. weißer Pfeil).

Durch die starke Lichtreflektion der Hyperkeratose kommt die darunter liegende Epidermis nicht vollständig zur Darstellung.

Die tumortypische Akanthose der Epidermis zeigt sich als gelbliches Band im Zentrum des Tomogramms. Zwischen Epidermis und Stratum corneum wird ein signalarmes Band abgebildet (s. gelber Pfeil). Die Dermis weist ein bläuliches Signalmuster auf.

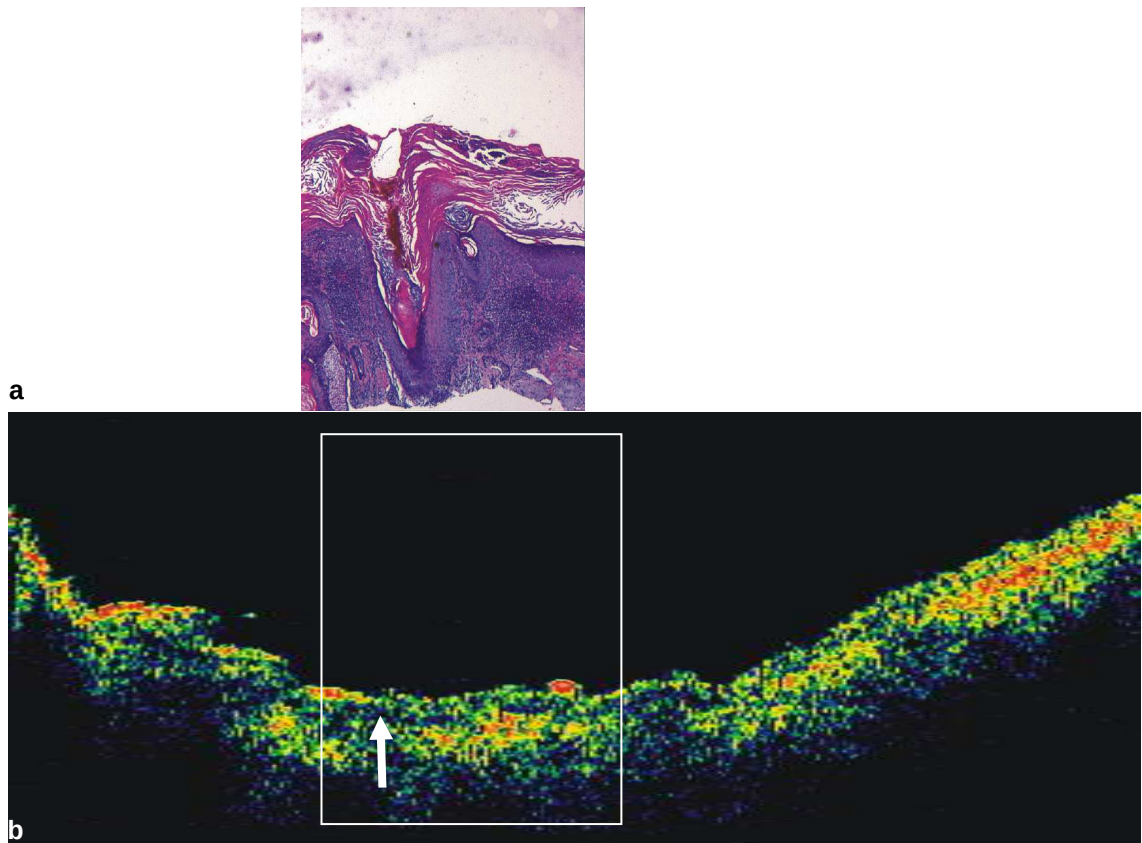


Abb. 23a/b : PW, 86 Jahre männlich; AK Wange links

a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm

b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Abbildung 23 zeigt das OCT-Tomogramm einer AK mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm.

Die für die AK charakteristische Verbreiterung der Epidermis, die tumorinduzierte Akanthose, lässt sich in dem Tomogramm als gelbliches Band erkennen.

Darunter kommt die oberflächliche Dermis mit einem bläulichen Signalmuster zur Darstellung. Die in der korrespondierenden Histologie deutlich sichtbare Hyperkeratose des Stratum corneums wird in der OCT nicht so prominent abgebildet. Die rötlichen Strukturen weisen auf das Stratum corneum hin. Zwischen diesem und der Epidermis ist ein signalarmer Spalt zu sehen (s. Pfeil).

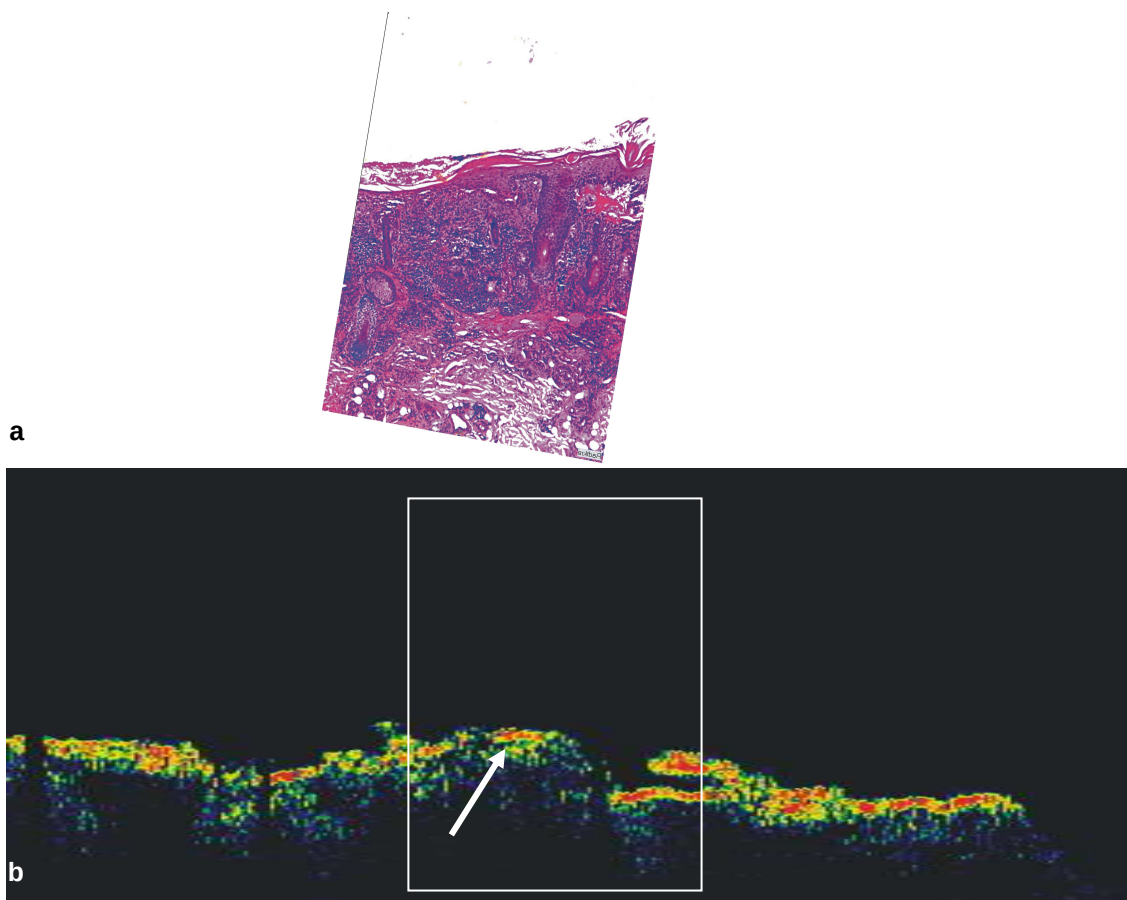


Abb. 24a/b : AR, 93 Jahre männlich; AK an der Stirn kranial

- a:** histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
- b:** korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

In der Abbildung 24 ist die OCT einer AK an der Stirn kranial mit korrespondierender Histologie zu sehen. Mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm zeigt sich in dem Tomogramm die charakteristische signalintensive, rötliche Hyperkeratose des Stratum corneums. Das Stratum corneum ist zerklüftet und uneben.

Die in der Histologie deutlich sichtbare Acanthose der Epidermis kommt in dem Tomogramm nicht so prominent zur Darstellung.

Zwischen Epidermis und Stratum corneum lässt sich ein signalarmer Spalt andeutungsweise erkennen (s. Pfeil).

Das Korium wird als bläuliche, signalärmere Struktur angedeutet.

IV.2 Morbus Bowen

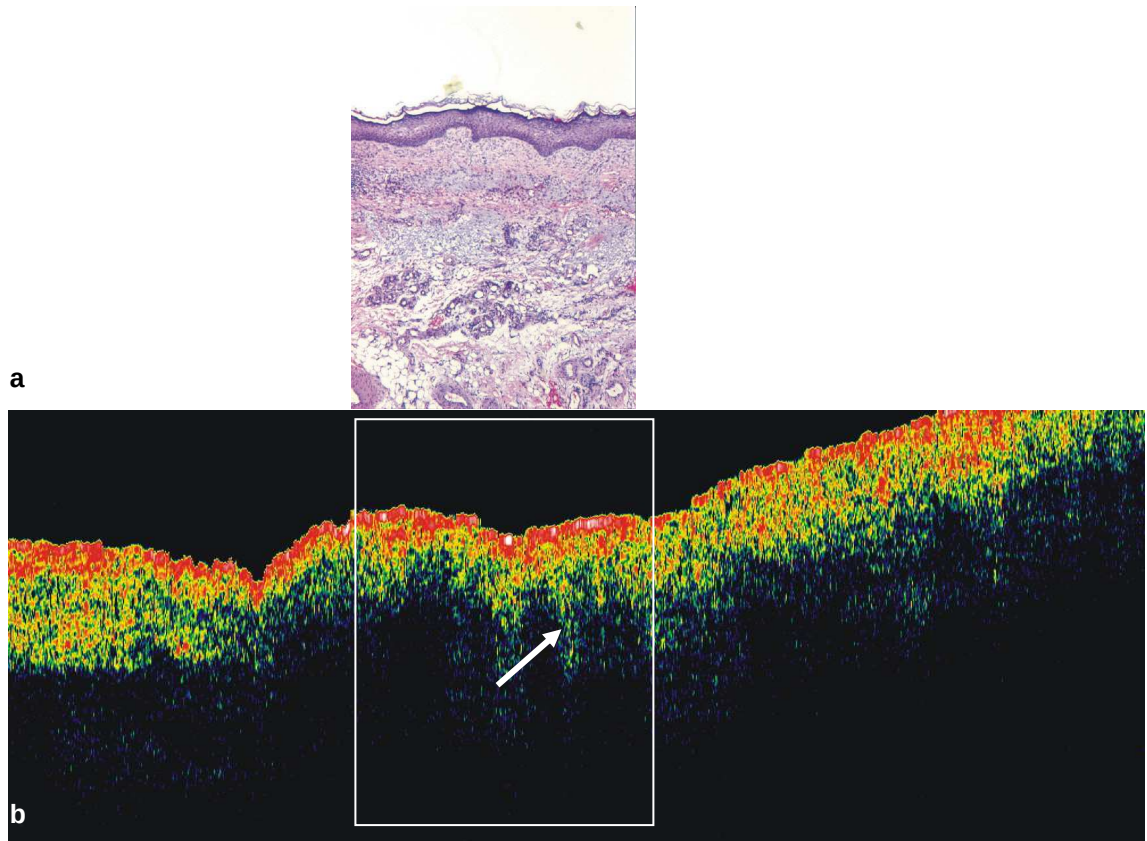


Abb. 25 a/b : HF, 96 Jahre weiblich; Morbus Bowen Stirnmitte cranial

a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung; Originalausschnitt 2 x 1,5mm

b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

In der Abbildung 25 ist die OCT eines Morbus Bowen mit korrespondierender Histologie zu sehen. Mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm zeigt sich in dem Tomogramm die für den Morbus Bowen charakteristische Hyperkeratose des Stratum corneums als rötliches, signalintensives Band.

Die Acanthose der Epidermis, ein weiteres charakteristisches histopathologisches Kriterium des Morbus Bowen, wird in dem OCT-Tomogramm als gelbliches, homogenes Signalmuster unterhalb des Stratum corneums dargestellt.

Die verlängerten Reteleisten, die von der Basis der Epidermis ausgehen, sind ebenfalls gelblich abgebildet und entsprechen in ihrer Signalintensität der Epidermis (s. Pfeil). Die dermalen Papillarkörper stellen sich zwischen den Reteleisten dunkelblau, signalarm dar.

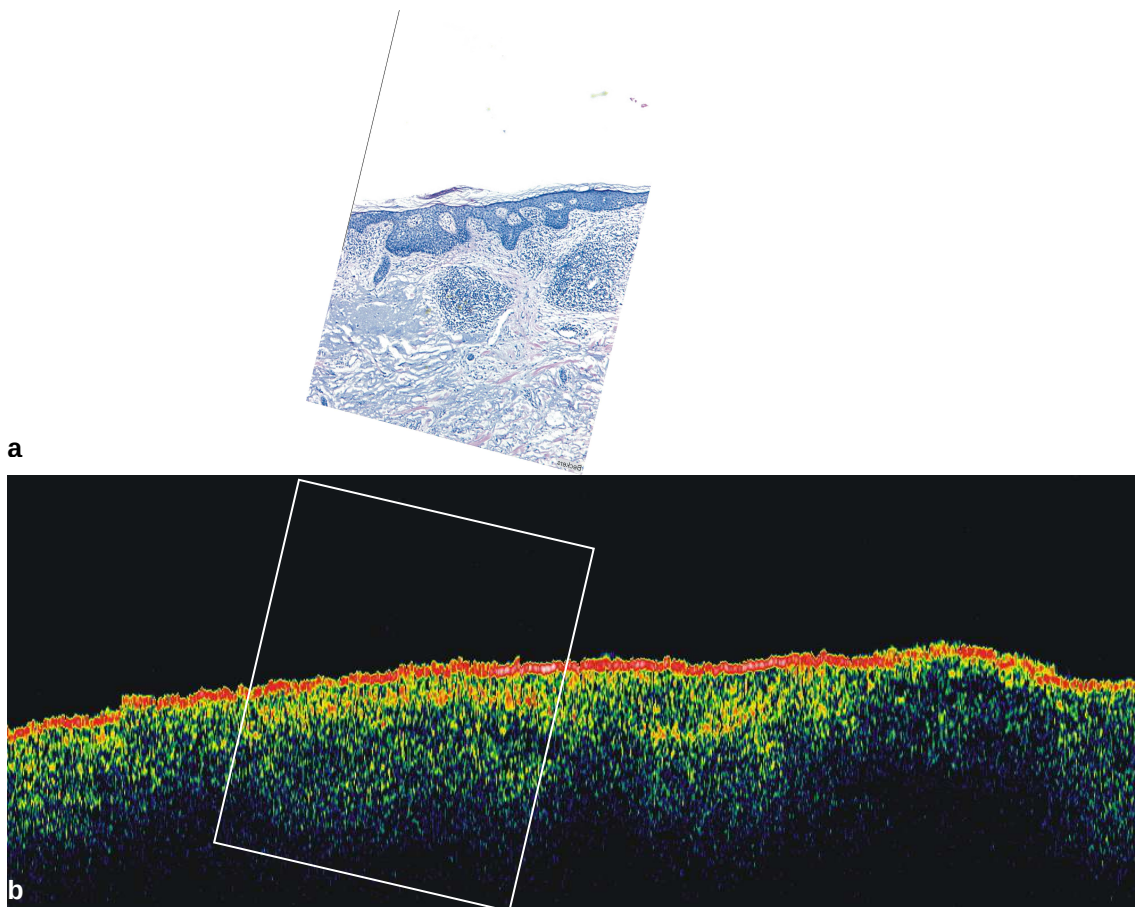


Abb. 26a/b : MB, 73 Jahre männlich; Morbus Bowen an der Stirn rechts

a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm

b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Abbildung 26 zeigt das OCT-Tomogramm eines Morbus Bowen an der rechten Stirn mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm. Im Tomogramm kommt die signalintensive Hyperkeratose des Morbus Bowen als rötliches Band zur Darstellung. Sie bildet die Oberfläche des Tumors. Darunter sieht man signalärmer die deutlich verbreiterte Epidermis mit homogen, gelbem Signalmuster entsprechend der tumorinduzierten Akanthose. Die von der Basis der Epidermis ausgehenden für den Morbus Bowen charakteristischen Elongationen der Reteleisten entsprechen in ihrer Signalintensität der Epidermis und sind ebenfalls gelblich abgebildet. Die verplumpten und verbreiterten dermalen Signalkörper kommen zwischen den Reteleisten signalarm und dunkelblau zur Darstellung. Wichtige mikroskopische Kriterien des Tumors werden somit von der OCT abgebildet.

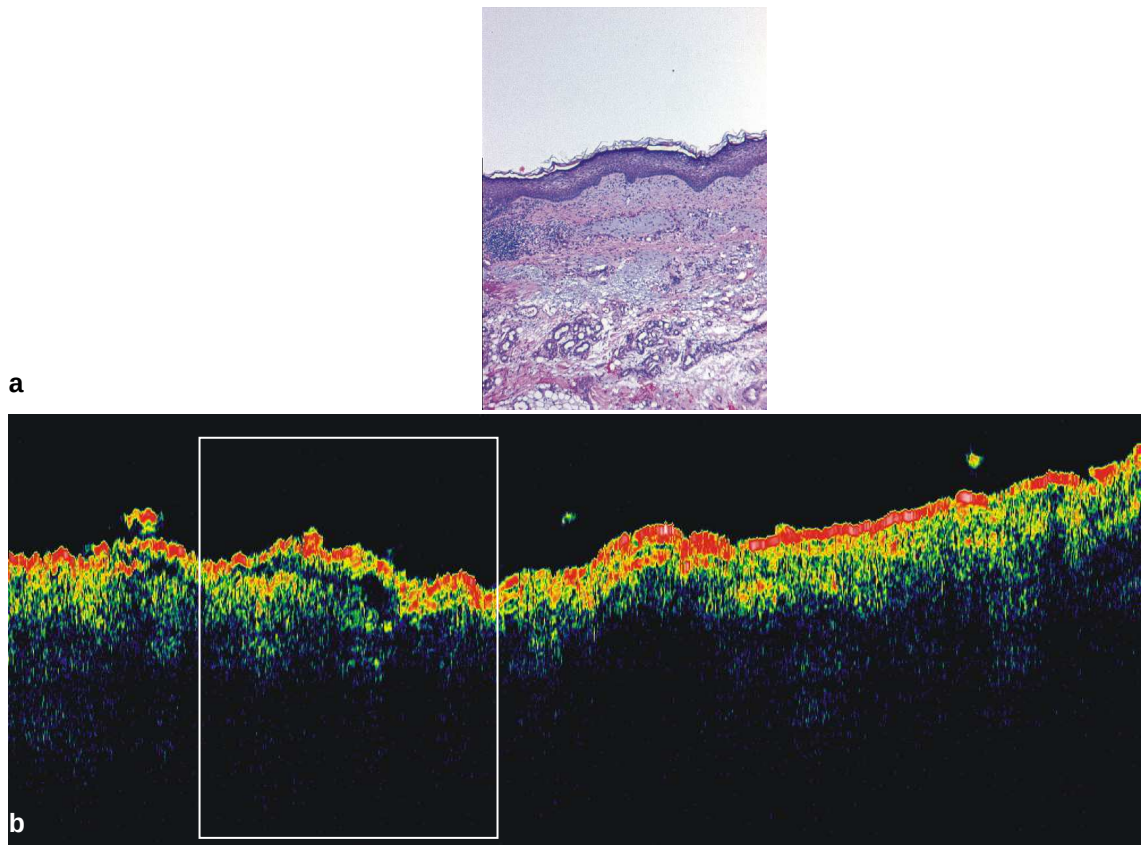


Abb. 27a/b : HF, 96 Jahre weiblich; Morbus Bowen Stirnmitte caudal

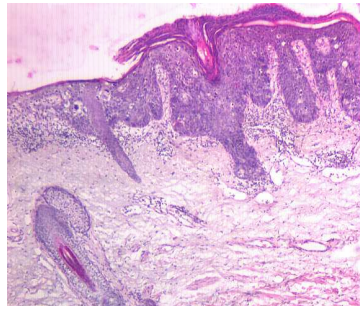
- a:** histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
- b:** korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

In der Abbildung 27 ist das OCT-Tomogramm eines Morbus Bowen an der Stirnmitte caudal mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm abgebildet. Unter der rötlich dargestellten, signalintensiven Hyperkeratose des Stratum corneums kommt die Akanthose der Epidermis als homogenes, signalärmeres, gelbliches Band zur Darstellung.

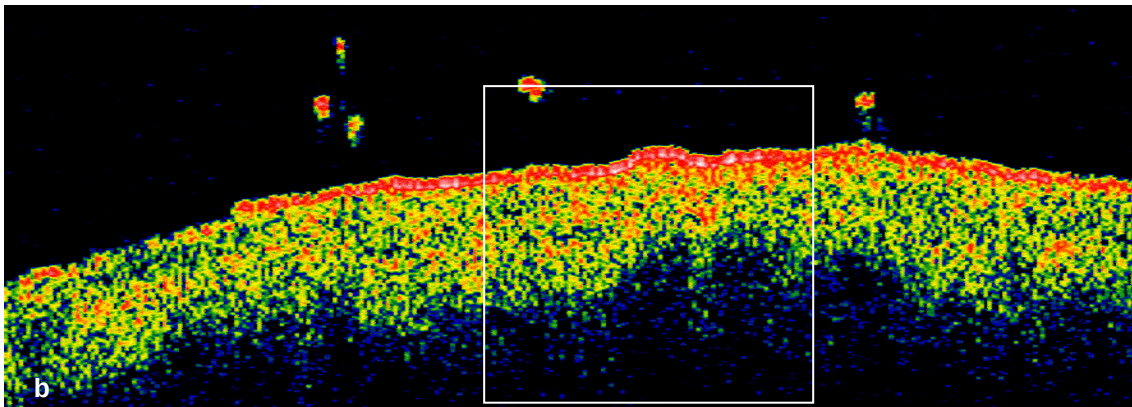
Zwischen der Hyperkeratose und der Epidermis sieht man einen Spalt, der sich auch im histologischen Korrelat widerspiegelt.

Die von der Basis der Epidermis ausgehenden für den Morbus Bowen typischen Elongationen der Reteleisten entsprechen in ihrer Signalintensität der Epidermis und stellen sich ebenfalls gelblich dar.

Zwischen den Reteleisten kommen signalarm und dunkelblau die dermalen Papillarkörper zur Darstellung.



a



b

Abb. 28a/b : AB, 75 Jahre weiblich; Morbus Bowen

- a:** histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
- b:** korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

In dem OCT-Tomogramm der Abbildung 28 kommt ein Morbus Bowen mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm zur Darstellung. Die Hyperkeratose des Stratum corneums bildet die Oberfläche des Tumors und zeigt sich als signalintensives, rötliches Band.

Darunter lässt sich die verbreiterte Epidermis, entsprechend der tumorinduzierten Akanthose, als homogenes, gelbliches Signalmuster erkennen.

Die von der Basis der Epidermis ausgehenden für den Morbus Bowen charakteristischen Elongationen der Reteleisten werden ebenfalls gelblich abgebildet und entsprechen in ihrer Signalintensität der Epidermis.

Zwischen den Reteleisten kommen signalarm und dunkelblau die verplumpten und breiten dermalen Papillarkörper zur Darstellung.

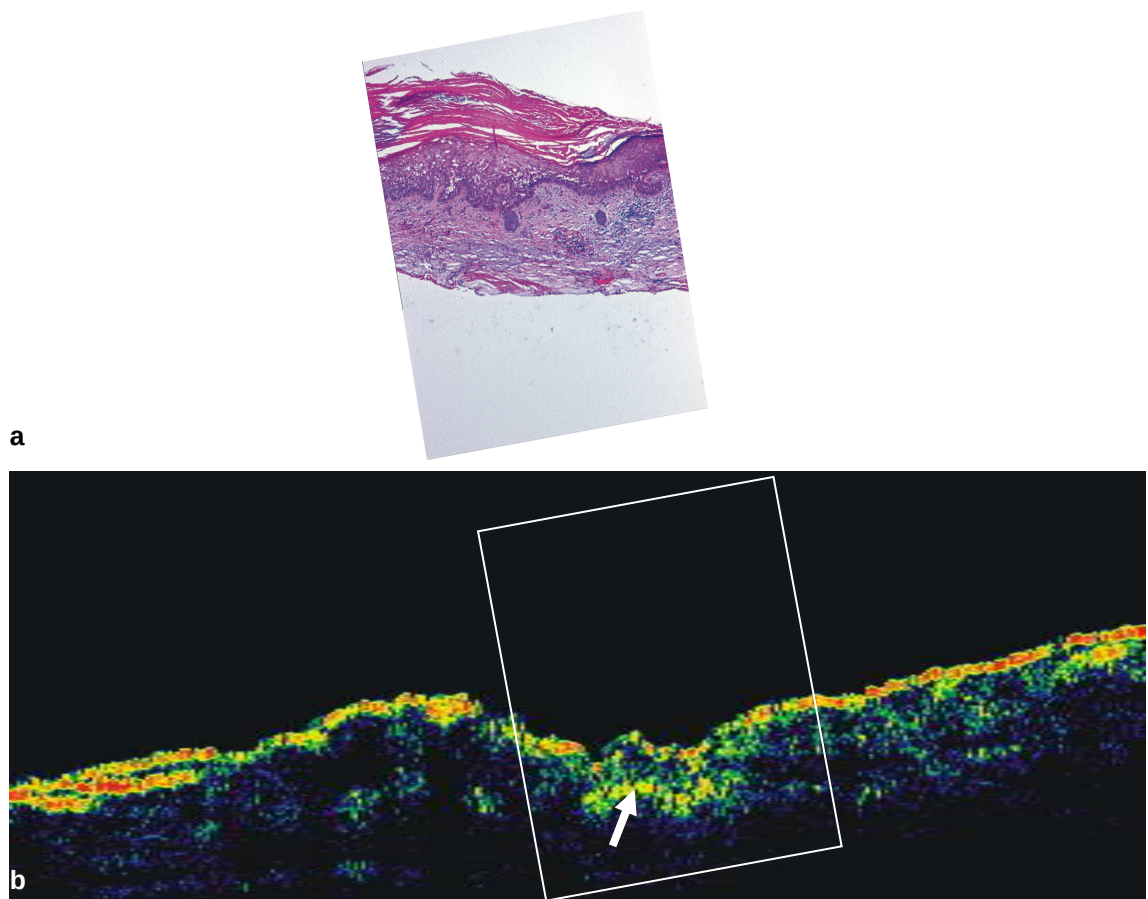


Abb. 29a/b : HF, 82 Jahre männlich; Morbus Bowen Capillitium

- a:** histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
- b:** korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Abbildung 29 zeigt das OCT-Tomogramm eines Morbus Bowen am Capillitium mit einer Auflösung von 15 x 12µm. Die für den Morbus Bowen typische verbreiterte Epidermis entsprechend der tumorinduzierten Akanthose wird als homogenes, gelbliches Signalmuster abgebildet. Von der Basis der Epidermis gehen die charakteristischen Elongationen der Reteleisten aus, die ebenfalls gelblich dargestellt werden (s. Pfeil). Zwischen den Reteleisten zeigen sich dunkelblau die verbreiterten Papillarkörper der Dermis.

Bei dem korrespondierenden Bildpärchen ist die Hyperkeratose des Stratum corneums in der gewählten histologischen Schnittebene prominenter als in der gewählten OCT-Ebene.

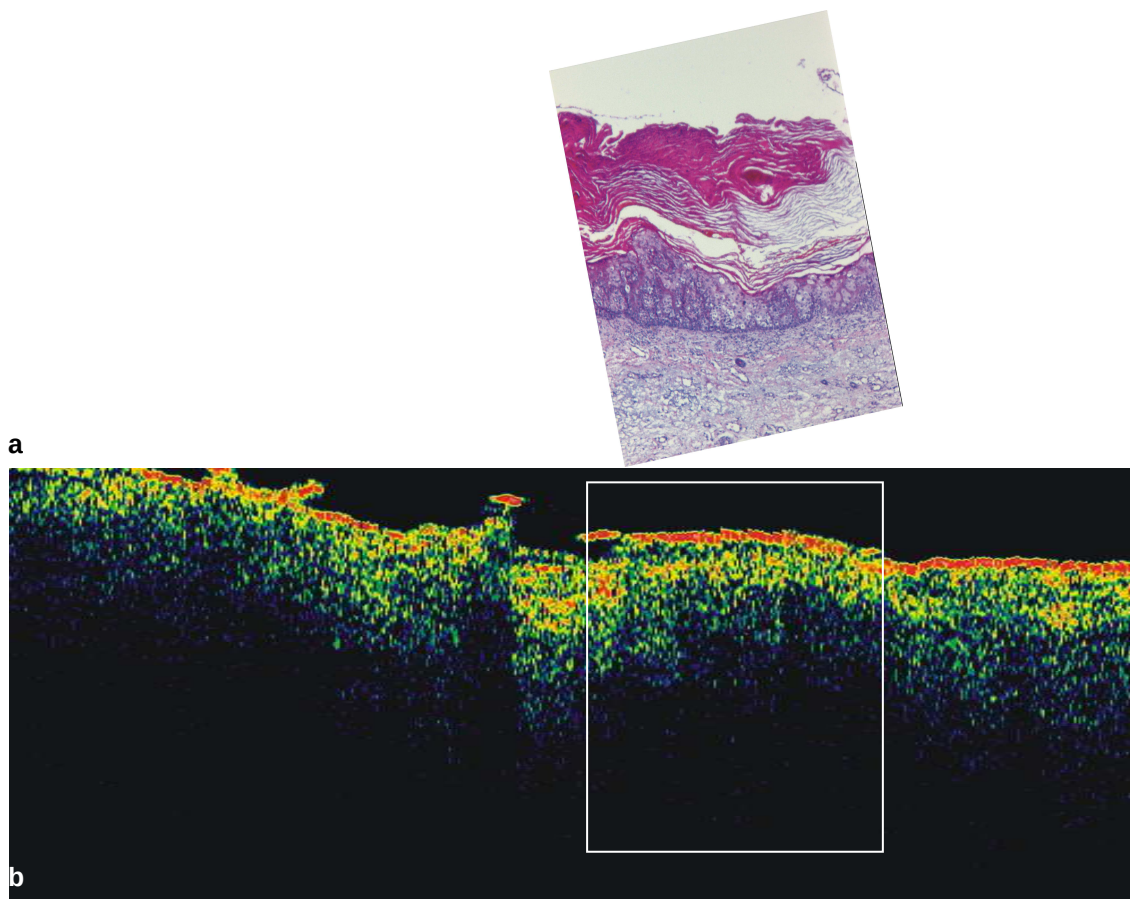


Abb. 30a/b : GP, 89 Jahre weiblich; Morbus Bowen prätibial rechts cranial

a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm

b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Das OCT-Tomogramm wurde mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm hergestellt.

Die Verbreiterung der Epidermis, die tumorinduzierte Akanthose, lässt sich als gelbliches, homogenes Signalmuster erkennen. Unter der Epidermis wird das Stratum papillare mit den Papillarkörpern der Dermis bläulich dargestellt. Bei dem korrespondierenden Bildpaar ist die Hyperkeratose in der gewählten histologischen Schnittebene prominenter als in der gewählten OCT-Ebene. Die Hyperkeratose kommt als rötliches, signalintensives Band zur Darstellung. Das OCT zeigt auch in dieser Abbildung die tumorcharakteristischen Kriterien des Morbus Bowen.

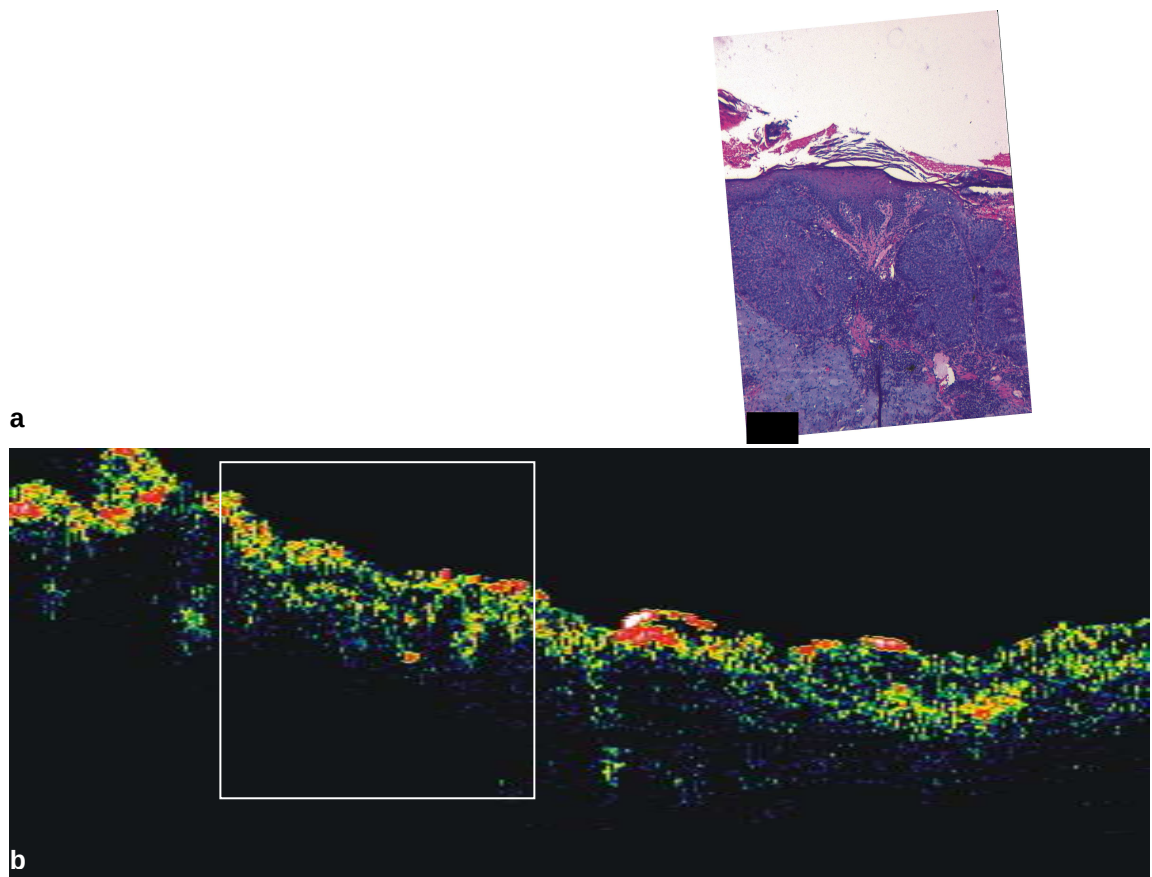


Abb. 31a/b : PW, 86 Jahre männlich; Morbus Bowen Hals links

a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm

b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Abbildung 31 zeigt das OCT-Tomogramm eines Morbus Bowen mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm.

In der OCT lässt sich die für den Morbus Bowen typisch verbreiterte Epidermis, die tumorinduzierte Akanthose, als gelbliche Band erkennen. Die von der Basis der Epidermis ausgehenden typischen Elongationen der Reteleisten sind ebenfalls gelblich abgebildet und entsprechen der Signalintensität der Epidermis. Die zwischen den Reteleisten dermalen Papillarkörper zeigen sich in der OCT als bläuliche, signalarme Strukturen.

Die in der korrespondierenden Histologie abgebildete Hyperkeratose des Stratum corneums stellt sich in der OCT nicht so prominent dar und erscheint rötlich.

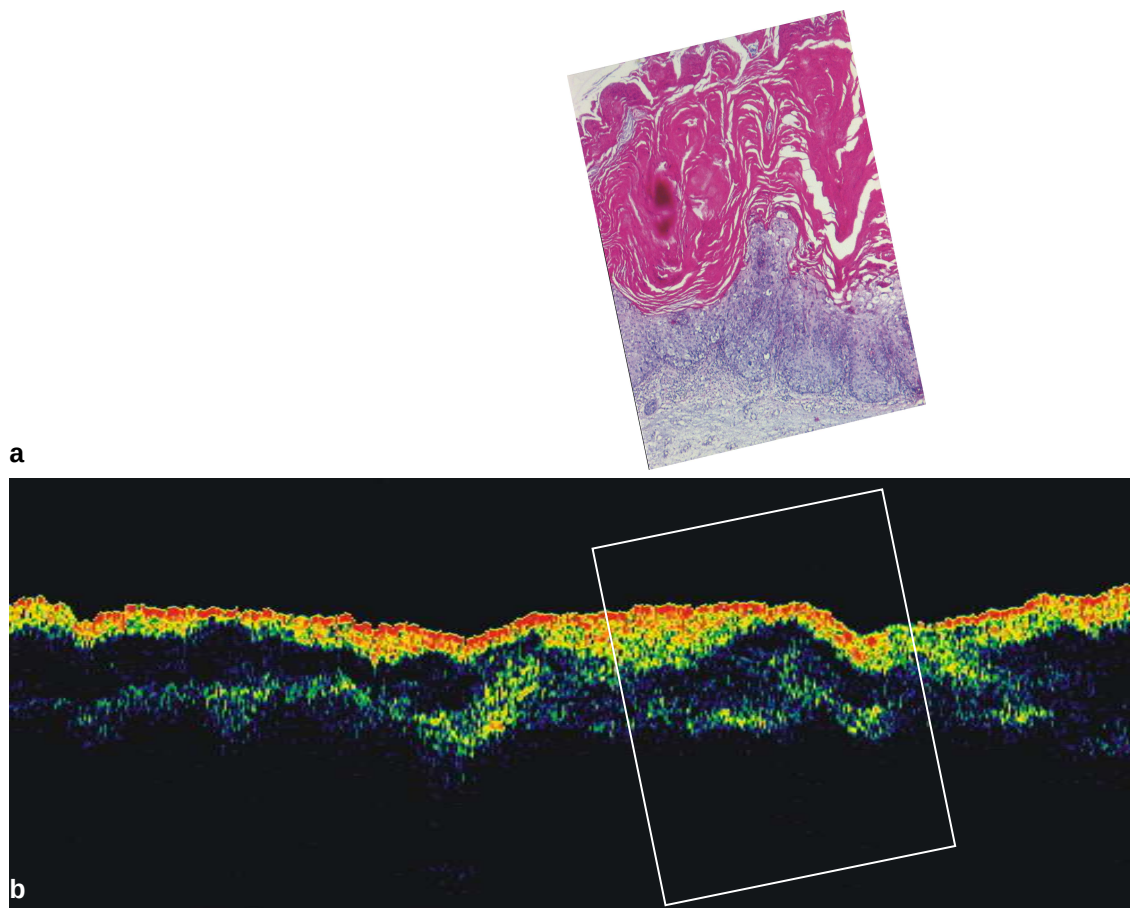


Abb. 32a/b : GP, 89 Jahre weiblich; Morbus Bowen prätibial rechts caudal

a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm

b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Der in der Abbildung 32 mittels OCT dargestellte Morbus Bowen lässt die charakteristischen histopathologischen Kriterien des Tumors erkennen. Die in dem histologischen Gewebeschnitt deutlich breitere Hyperkeratose des Stratum corneums kommt in dem OCT-Tomogramm als rötliches, signalintensives Band zur Darstellung. Darunter wird die verbreiterte Epidermis als gelbliches, homogenes Signalmuster abgebildet.

Wie in der Histologie zu erkennen, liegt bei diesem Morbus Bowen eine ausgeprägte Hyperkeratose vor. Diese stellt sich in der gewählten OCT-Ebene nicht so prominent dar.

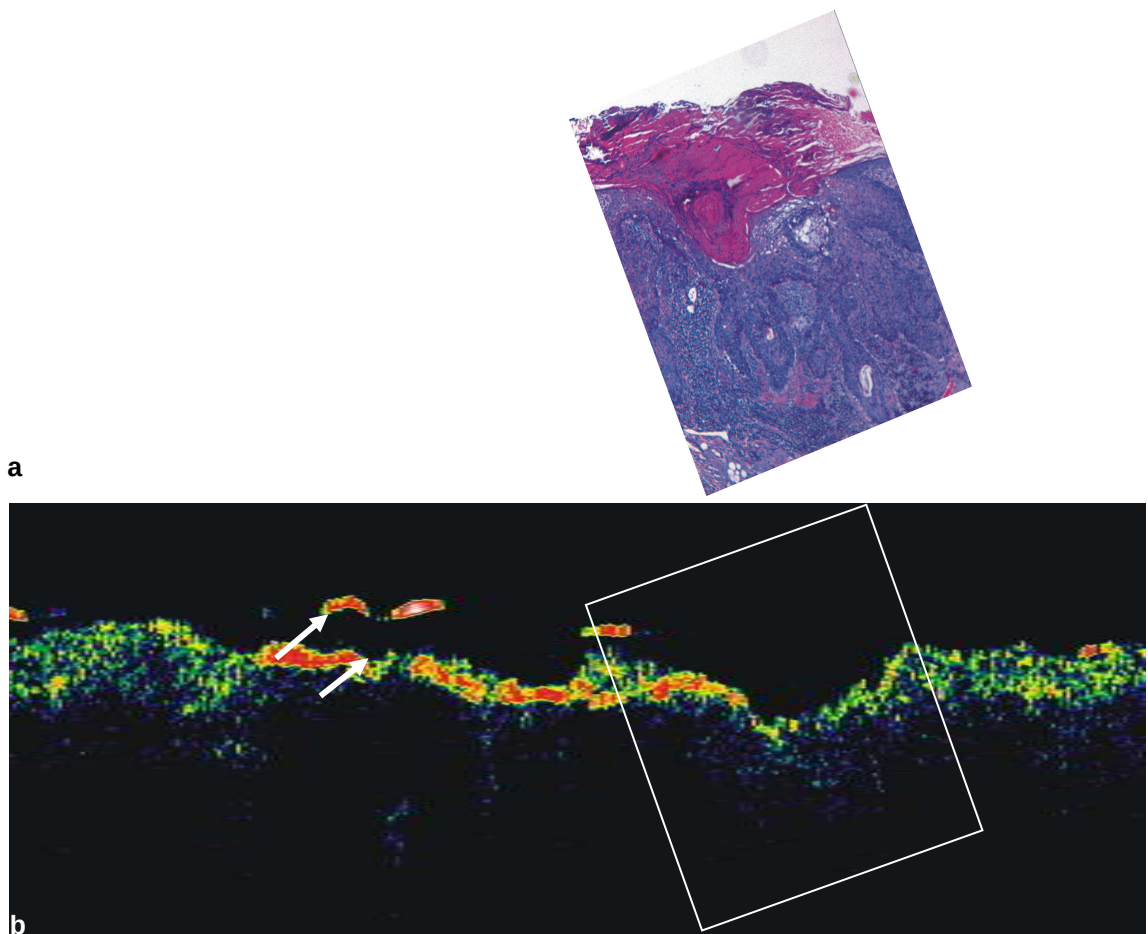
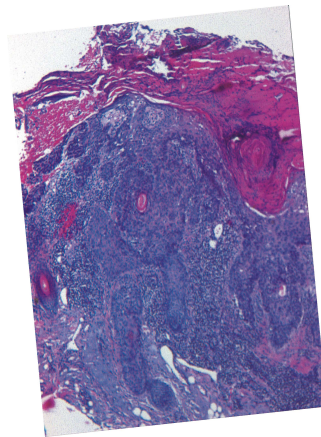


Abb. 33a/b : PW, 86 Jahre männlich; Morbus Bowen Schläfe cranial
a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

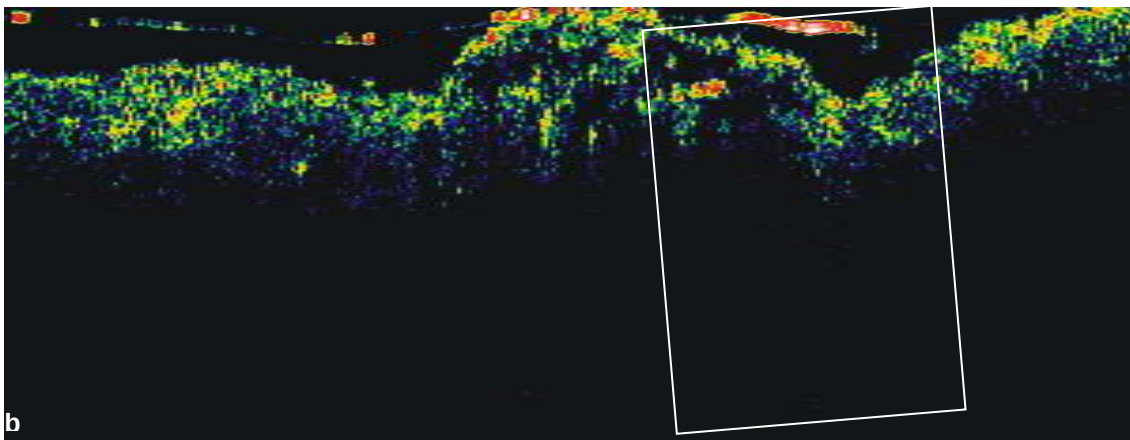
In der Abbildung 33 ist das OCT-Tomogramm eines Morbus Bowen mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm zu sehen. Die in dem histologischen Gewebeschnitt sehr ausgeprägte Parakeratose ist in der OCT zentral als breites rötliches, signalintensives Band erkennbar (s. Pfeile). Unterhalb des Stratum corneums kommt es in der Epidermis zur Abschwächung des Signals.

Die Epidermis mit den typischen Elongationen der Reteleisten stellt sich gelblich dar.

Die tumorassoziierte Akanthose ist nur an den Tomogrammrandern als gelblich-grünes Band zu erkennen. Zwischen den Reteleisten zeigen sich dunkelblau die verbreiterten Papillarkörper der Dermis.



a



b

Abb. 34a/b : PW, 86 Jahre männlich; Morbus Bowen Schläfe caudal

a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm

b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Abbildung 34 zeigt das OCT- Tomogramm eines Morbus Bowen mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm. Die für den Morbus Bowen typische Verbreiterung der Epidermis, die tumorinduzierte Akanthose, lässt sich als gelbliches, homogenes Signalmuster erkennen. Die von der Basis der Epidermis ausgehenden für den Morbus Bowen typischen Elongationen der Reteleisten entsprechen in ihrer Signalintensität der Epidermis und stellen sich ebenfalls gelblich dar.

Zwischen den Reteleisten kommen signalarm und dunkelblau die dermalen Papillarkörper zur Darstellung.

Die in der Histologie deutliche Hyperkeratose stellt sich in der korrespondierenden OCT als nicht so prominent dar und wird als rötliche Struktur abgebildet.

IV.3 Basalzellkarzinom

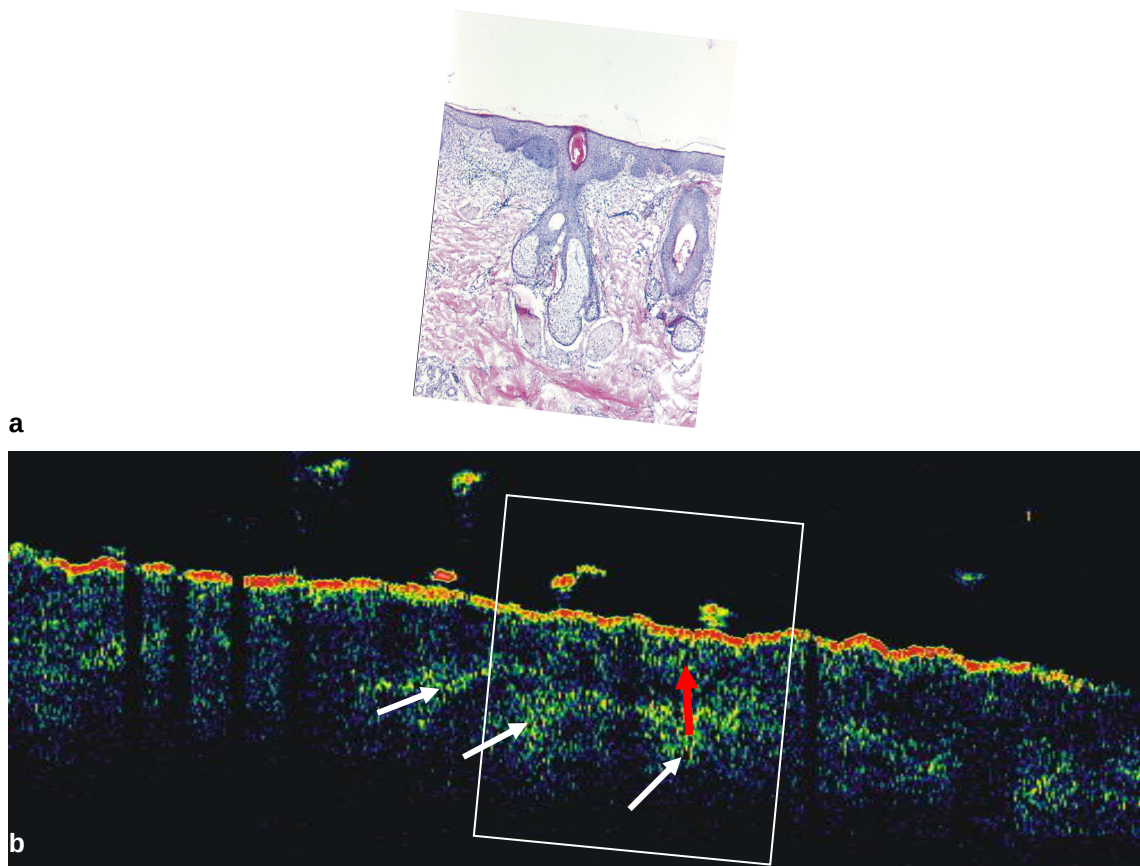


Abb. 35a/b : AA, 38 Jahre männlich; oberflächlich, multizentrisches BCC an der Stirn rechts
a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Abbildung 35 zeigt das OCT-Tomogramm eines oberflächlich, multizentrischen BCCs mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm. Das Stratum corneum kommt als rötliches Band zur Darstellung. Darunter sieht man signalärmer die Epidermis mit einem gelblichen Signalmuster. Die für das oberflächlich multizentrische BCC charakteristischen Tumorzellknospen, die von der Epidermis ausgehen und in Verbindung zu den unteren Epidermisschichten stehen, zeichnen sich durch eine stärkere gelbliche Signalintensität wie die Epidermis aus (s. weiße Pfeile). Die palisadenartige Aufreihung der BCC-Zellen in den äußeren Tumorzellverbänden kommt im Vergleich zu den inneren Zelllagen signalärmer und dunkler zur Darstellung. Der rote Pfeil kennzeichnet den in der Histologie dargestellten Haarfollikel. In der OCT kommen die typischen mikromorphologischen Kriterien des Tumors zur Abbildung.

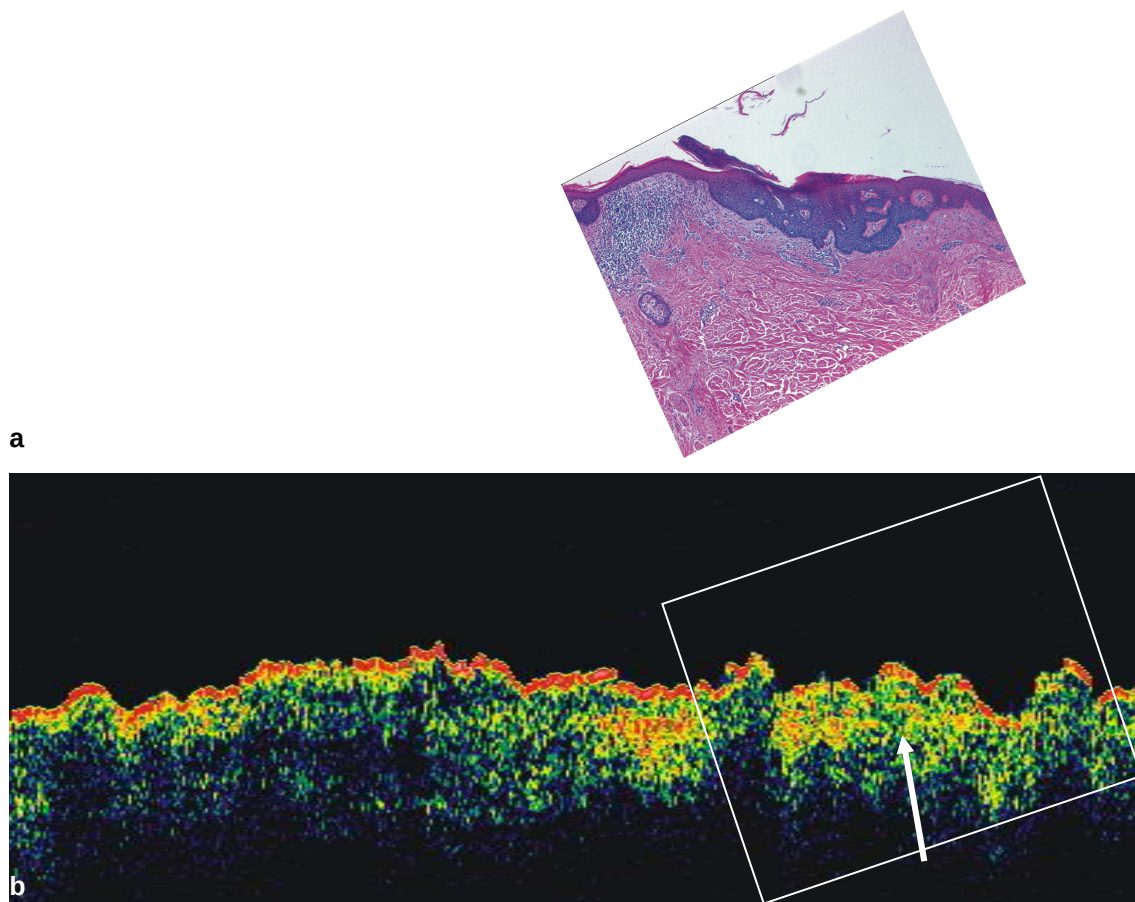


Abb. 36a/b : BB, 57 Jahre weiblich; oberflächlich, multizentrisches BCC an der BWS rechts
a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

In der Abbildung 36 ist die OCT eines oberflächlich, multizentrischen BCCs mit korrespondierender Histologie zu sehen. Mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm zeigen sich in dem Tomogramm von der Epidermis ausgehende Basalzellknospungen, die in das oberflächliche Korium vordringen und miteinander verschmelzen. Die Epidermis kommt als signalintensives, gelbliches Band unter dem rötlichen Stratum corneum zur Darstellung. Die von den unteren Zellschichten der Epidermis ausgehenden Tumorzellknospen (s. Pfeil) entsprechen in ihrer Farbgebung der Epidermis, zeichnen sich aber durch eine höhere Signalintensität aus. Die palisadenartig gestellten äußeren Tumorzellen lassen sich gegenüber den inneren Zellen als signalärmere Zone abgrenzen. Umgeben werden die Tumorzellknospen vom signalärmer abgebildeten, peritumoralen Stroma. Das oberflächliche Korium, in das die Tumorzellnester ragen, wird als bläuliche Struktur abgebildet.

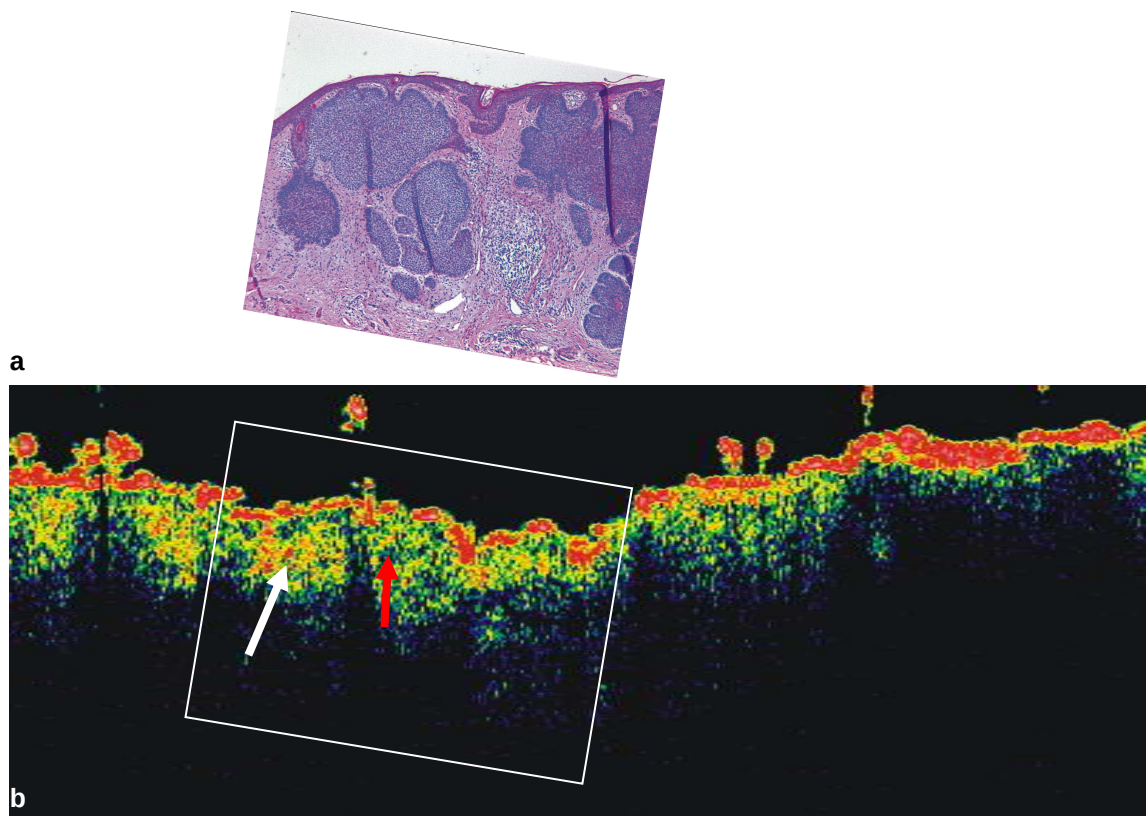


Abb. 37a/b : BB, 56 Jahre weiblich; noduläres BCC an der Schläfe rechts
a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Das in Abbildung 37 mittels OCT dargestellte BCC lässt die charakteristischen mikromorphologischen Strukturen des Tumors wiedererkennen.

Unter dem rötlich abgebildeten Stratum corneum wird die Epidermis als gelbliches, signalärmeres Band dargestellt. Die von den unteren Zellschichten der Epidermis ausgehenden Tumorzellnester kommen in der OCT in einer höheren Signalintensität als die Epidermis zur Abbildung (s. weißer Pfeil). Die zur Peripherie der Tumorzellaggregate abnehmende Signalintensität entspricht der Palisadenstellung der äußeren Tumorzellen.

Der rote Pfeil zeigt das zwischen den Tumorzellnestern liegende peritumorale, echoärmere Stroma.

Die bläulichen Areale entsprechen dem oberflächlichen Korium, in das der Tumor knotig vorwächst.

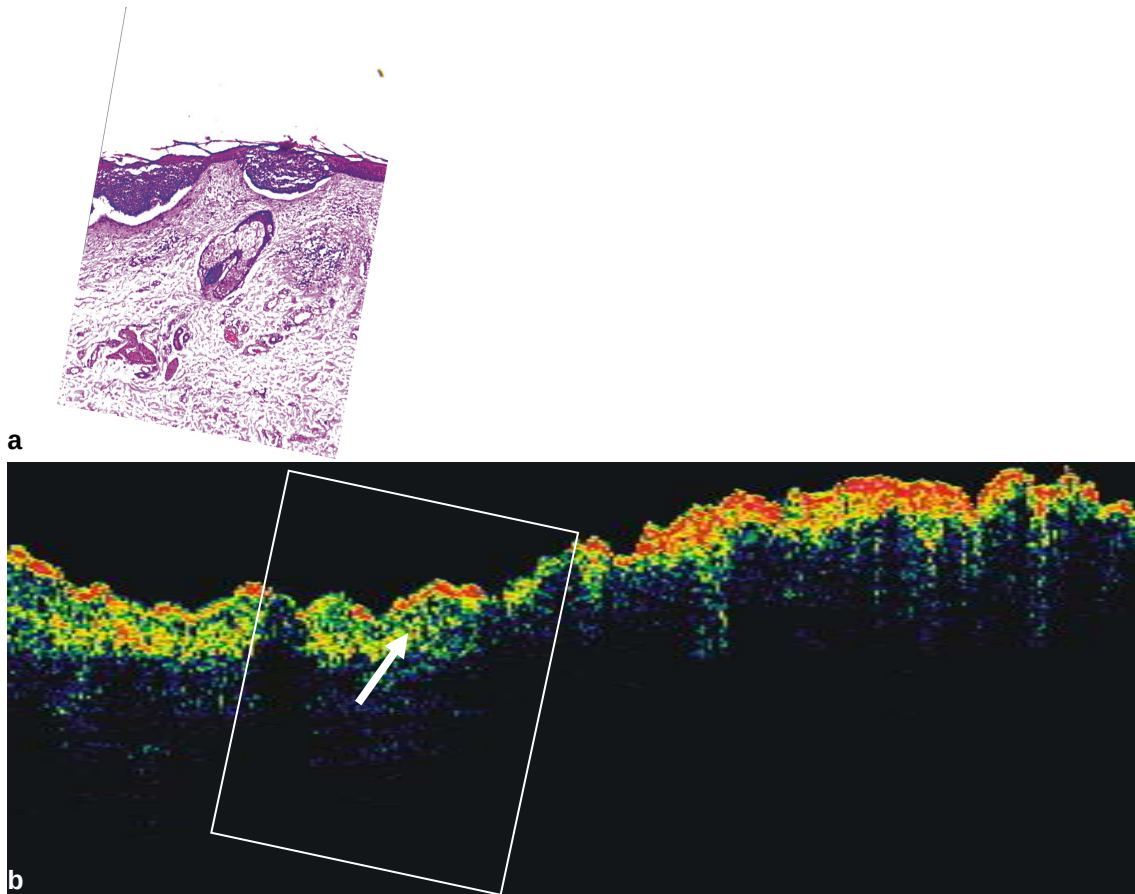


Abb. 38a/b : KHG, 72 Jahre männlich; solides BCC supraclaviculär links
a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

In der Abbildung 38 ist die OCT eines solide wachsenden BCCs mit korrespondierender Histologie zu sehen. Mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm zeigen sich in dem Tomogramm von der Epidermis ausgehende Basalzellknospungen, die in das oberflächliche Korium vordringen. Die Epidermis kommt als signalintensives, gelbliches Band unter dem rötlichen Stratum corneum zur Darstellung. Die von den unteren Zellschichten der Epidermis ausgehenden Tumorzellknospen (s. Pfeil) entsprechen in ihrer Farbgebung der Epidermis, weisen aber eine höhere Signalintensität auf. Im Gegensatz zu den inneren Zellen der Tumorzellnester werden die palisadenartig angeordneten äußeren Zellen signalärmer abgebildet. Das oberflächliche Korium, in das die Tumorzellnester ragen, wird als bläuliche Struktur abgebildet.

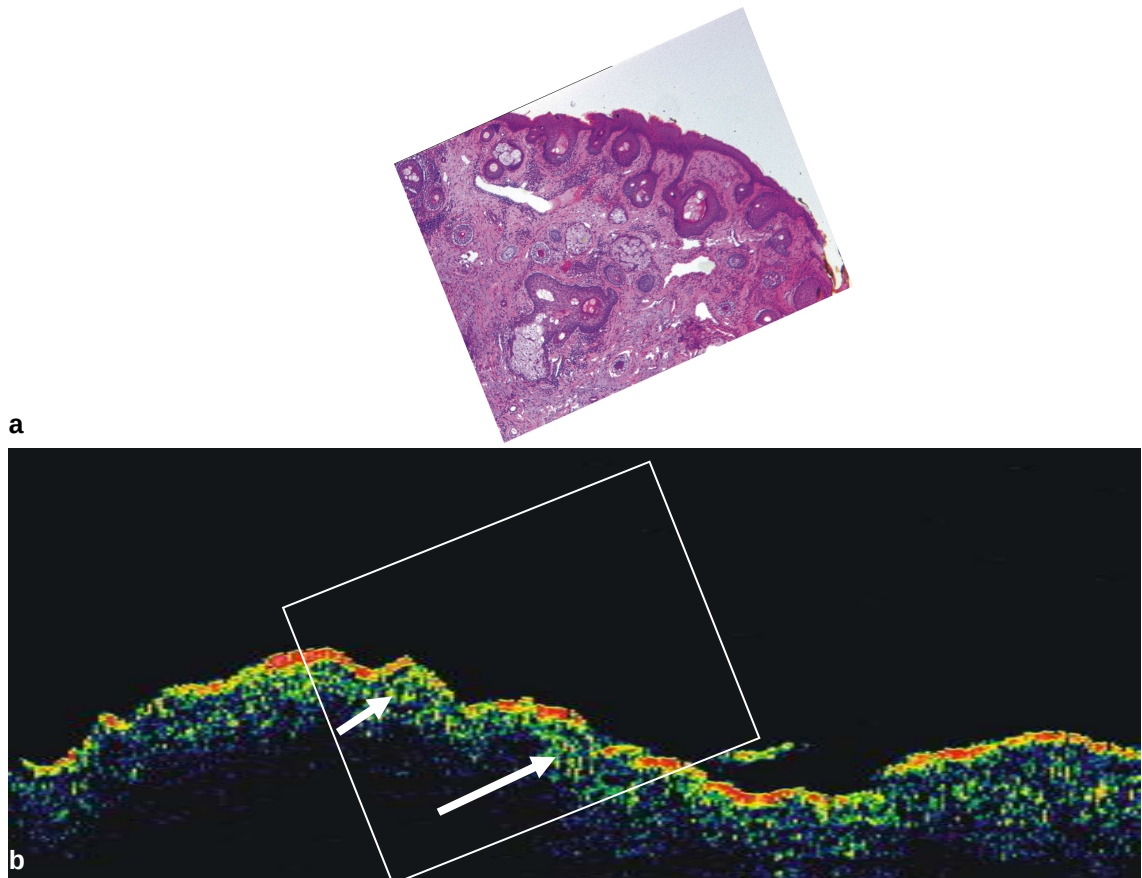


Abb. 39 a/b : KF, 75 Jahre männlich; noduläres BCC am Augeninnenwinkel rechts
a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Abbildung 39 zeigt das OCT-Tomogramm eines nodulären BCCs mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm. Die Epidermis sieht man als homogenes, gelbes Signalmuster, das sich unter dem rötlich abgebildeten Stratum corneum befindet. Von den unteren Zellschichten der Epidermis gehen kleine knotige Tumoren aus, die ihrer Signalintensität stärker als die der Epidermis imponieren und ebenfalls gelblich dargestellt werden (s. Pfeile).

Die in der Histologie zu erkennende Palisadenstellung der äußeren Zellschichten der Tumoraggregate erscheinen in der korrespondierenden OCT nicht so prominent.

Zwischen den Tumorzellnestern kommen das peritumorale Stroma sowie das oberflächliche Korium, hier bläulich zu sehen, zur Darstellung.

Die OCT bildet so charakteristische mikroskopische Kriterien des Tumors ab.

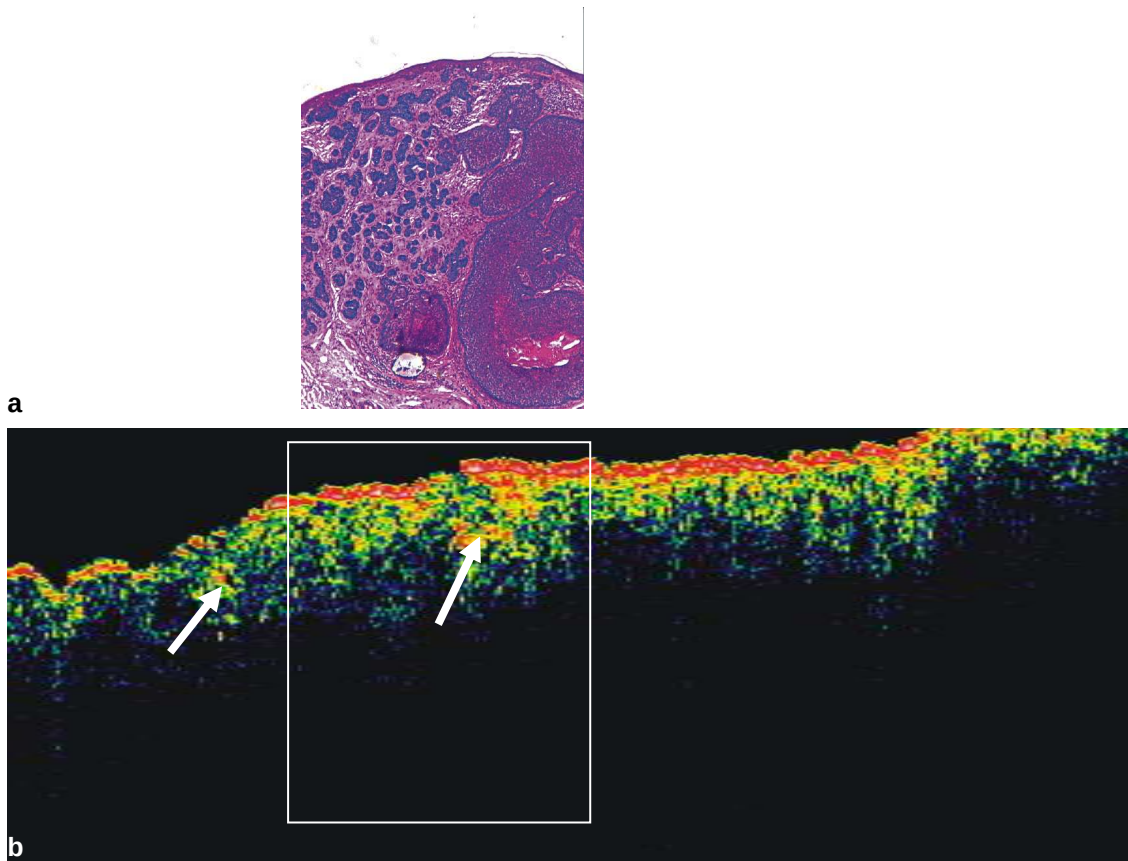


Abb. 40a/b : KHG, 72 Jahre männlich; solides BCC infraorbital links

a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm

b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

In der Abbildung 40 ist die OCT eines solide wachsenden BCCs mit korrespondierender Histologie zu sehen. Mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm zeigen sich in dem Tomogramm von der Epidermis ausgehende Tumorzellaggregate, die knotig in die Dermis hineinwachsen (s. Pfeile). Die Epidermis kommt als signalintensives, gelbliches Band unter dem rötlichen Stratum corneum zur Darstellung. Die von den unteren Zelllagen der Epidermis ausgehenden Tumorzellknospen weisen eine höhere Signalintensität als die Epidermis auf. Die palisadenartig angeordneten Tumorzellen der äußeren Zelllagen lassen sich durch eine verminderte Signalintensität gegenüber den inneren ungeordnet liegenden Tumorzellen abgrenzen.

Das oberflächliche Korium, in das die Tumorzellnester ragen, wird als bläuliche Struktur abgebildet.

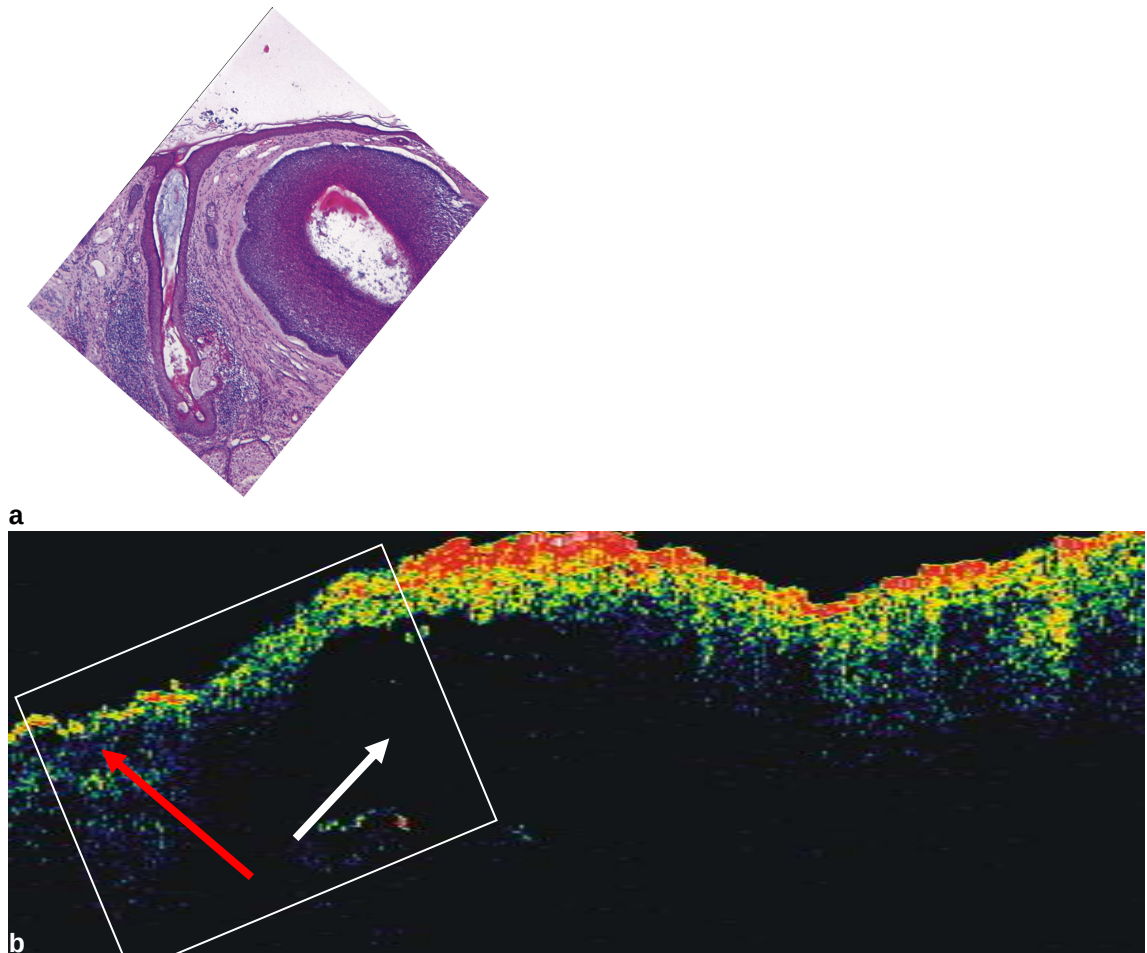


Abb. 41a/b : KHG, 72 Jahre männlich; solides, zystisches BCC nasal rechts
a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Abbildung 27 zeigt das OCT-Tomogramm eines soliden, zystisch wachsenden BCCs mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm. Das Stratum corneum kommt als rötliches Band zur Darstellung. Darunter sieht man signalärmer die Epidermis mit einem gelblichen Signalmuster. Der in der Histologie prominente Tumorherd mit einer zystischen Struktur in der Mitte kommt in dem Tomogramm als echoarme Struktur zur Abbildung (s. weißer Pfeil). Der von der Epidermis ausgehende Tumor entspricht in seiner Signalintensität der Epidermis. In der OCT lassen sich die epidermisnahen Strukturen nicht von dieser abgrenzen. Der Rest des Tumorzellaggregats liegt in der Dermis, die bläulich erscheint und aufgrund der limitierenden Eindringtiefe der OCT nur ansatzweise dargestellt ist. In dem histologischen Gewebeschnitt lässt sich am linken Bildrand ein Haarfollikel erkennen. Dieser entspricht in der OCT der dreieckig erscheinenden Struktur am linken Bildrand (s. roter Pfeil).

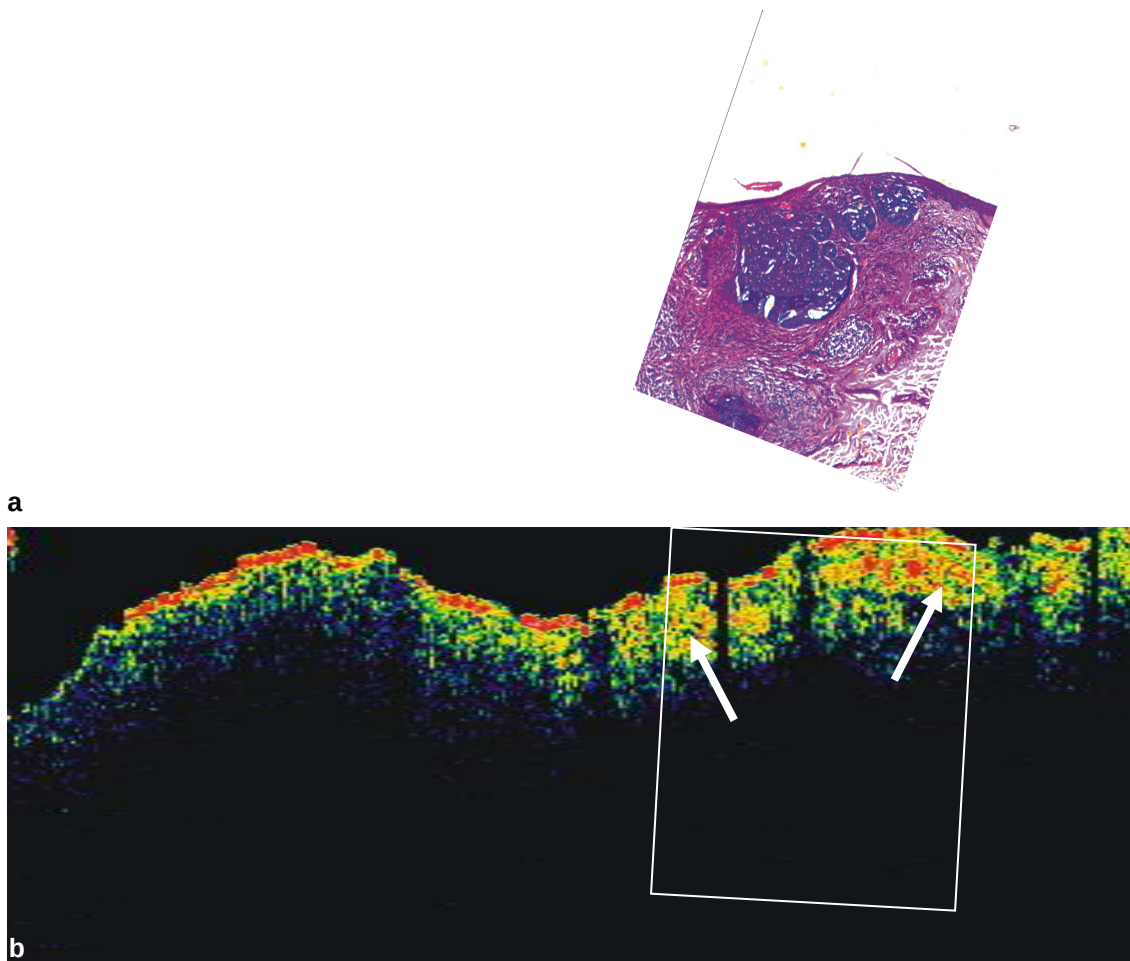


Abb. 42a/b : KHG, 72 Jahre männlich; solides BCC parasternal rechts
a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Das in Abbildung 42 mittels OCT dargestellte solide BCC lässt die charakteristischen mikromorphologischen Strukturen des Tumors wiedererkennen. Mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm wird unter dem rötlich abgebildeten Stratum corneum die Epidermis als gelbliches, signalärmeres Band dargestellt. Von den unteren Zellschichten der Epidermis gehen die Tumorzellknospen aus, die eine stärkere Signalintensität als die Epidermis aufweisen (s. Pfeile). Die zur Peripherie der Tumorzellaggregate abnehmende Signalintensität entspricht der Palisadenstellung der äußeren Tumorzellen. Zwischen den Tumorzellnestern kommen das peritumorale Stroma sowie das oberflächliche Korium, hier bläulich zu sehen, zur Darstellung.

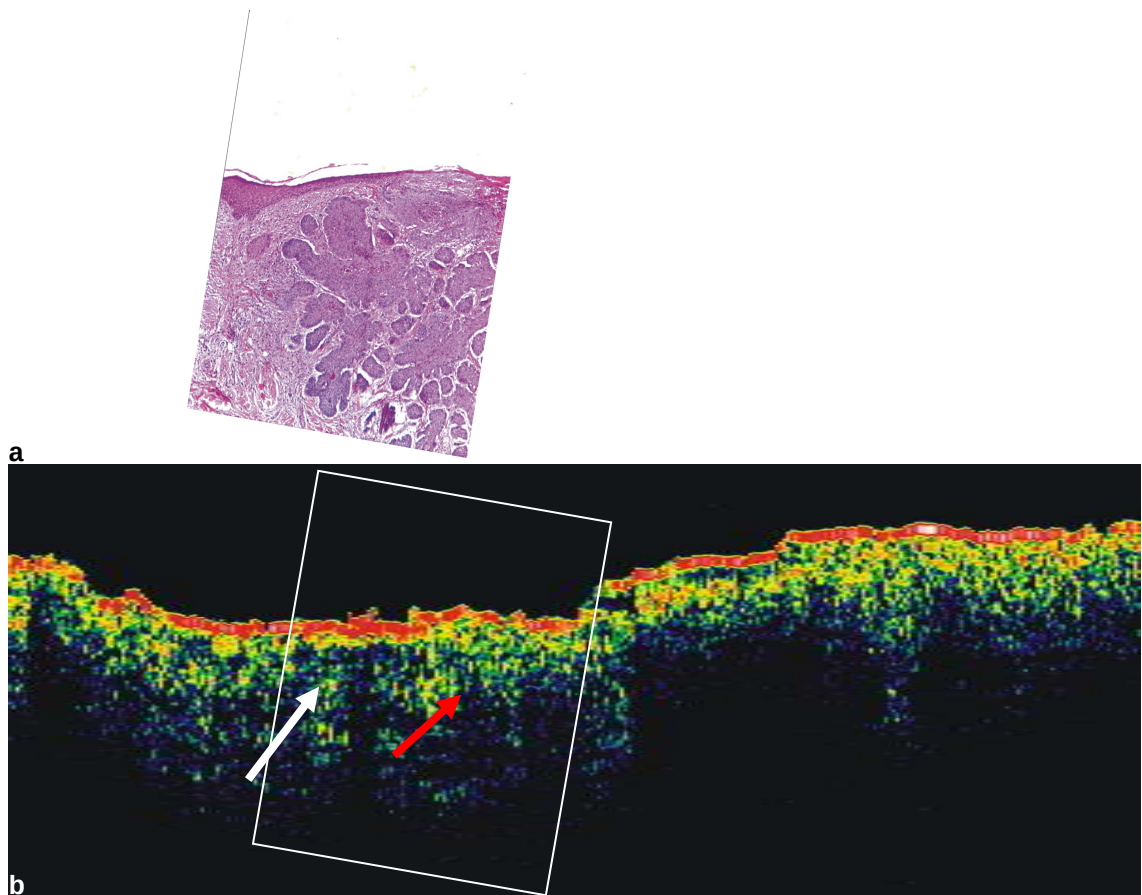


Abb. 43a/b : HL, 80 Jahre männlich; solides BCC an der linken Wange
a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

In der Abbildung 43 ist die OCT eines solide wachsenden BCCs mit korrespondierender Histologie zu sehen. Mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm zeigen sich in dem Tomogramm von der Epidermis ausgehende Tumorzellaggregate, die knotig in die Dermis hineinwachsen (s. weißer Pfeil). Die Epidermis kommt als signalintensives, gelbliches Band unter dem rötlich abgebildeten Stratum corneum zur Darstellung. Die von den unteren Zellschichten der Epidermis ausgehenden Tumorzellknospen weisen eine höhere gelbliche Signalintensität als die Epidermis auf. Die um die Tumorzellaggregate liegenden echoärmeren Regionen zeigen das peritumorale Stroma (s. roter Pfeil).

Das oberflächliche Korium, in das die Tumorzellnester ragen, wird als bläuliche Struktur abgebildet.

Die in der Histologie sichtbaren Tumorzellnester in der Dermis stellen sich in der OCT nicht so prominent dar, da die Eindringtiefe der OCT ihre Abbildung limitiert.

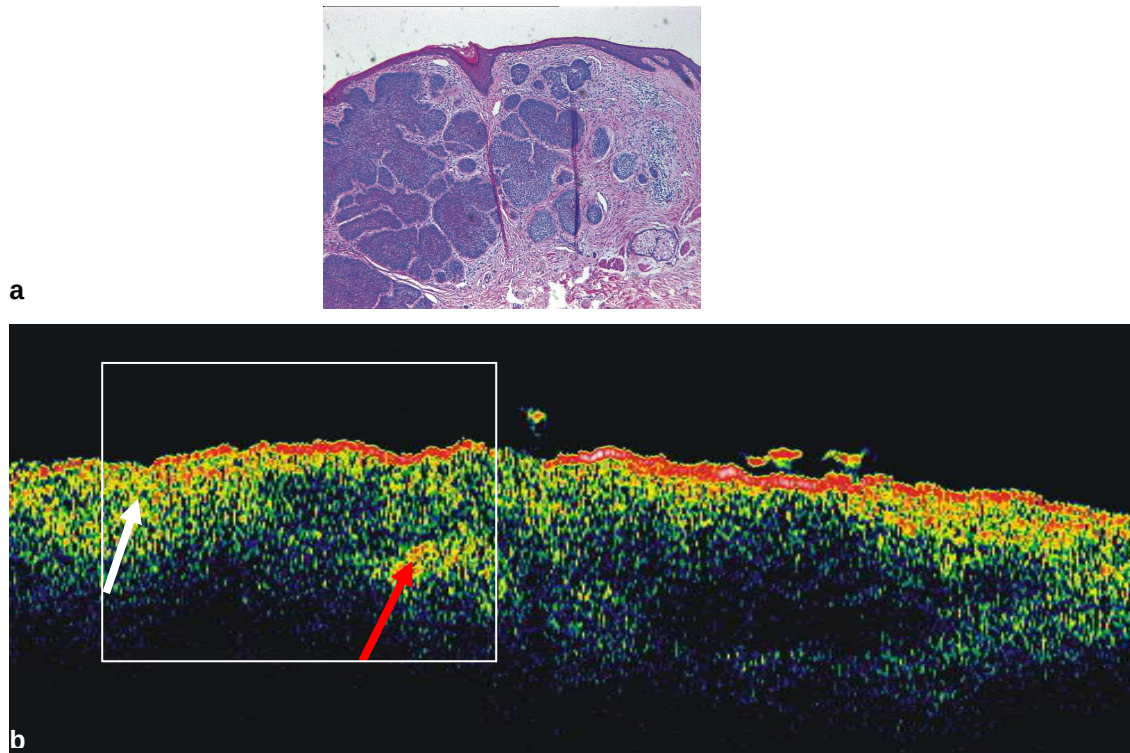


Abb. 44a/b : GN, 81 Jahre weiblich; noduläres BCC am rechten Hals
a: histologischer Schnitt, 40fache Vergrößerung, Originalausschnitt 2 x 1,5mm
b: korrespondierende OCT, Auflösung 15 x 12µm, Scandimension 6 x 2,15mm

Abbildung 44 zeigt das OCT-Tomogramm eines nodulären BCCs mit einer Auflösung von 15 x 12µm und einer Scandimension von 6 x 2,15mm. Die Epidermis sieht man als homogenes, gelbes Signalmuster, das sich unter dem rötlich abgebildeten Stratum corneum befindet. Von den unteren Zellschichten der Epidermis gehen kleine knotige Tumoren ab, die im Gegensatz zur Epidermis signalintensiver erscheinen und ebenfalls gelblich dargestellt werden (s. weißer Pfeil). Die Tumorzellverbände reichen bis in die Dermis, die in der OCT bläulich erscheint (s. roter Pfeil).

Die zur Peripherie der Tumorzellaggregate abnehmende Signalintensität entspricht der Palisadenstellung der äußeren Tumorzellen.

Bei den signalärmeren Regionen um die Tumorzellnester handelt es sich um das peritumorale Stroma. In der OCT kommen die typischen mikromorphologischen Kriterien des Tumors zur Abbildung.

IV. 4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Anhand der ausgewerteten Bildpärchen konnten tumorspezifische Charakteristika in den Tomogrammen aufgezeigt werden.

Insgesamt wurden 14 AK untersucht. In allen Tomogrammen stellte sich die Hyperkeratose des Stratum corneums als signalintensives, rötliches, stark zerklüftetes Band dar. Darunter konnte die für die AK typische Akanthose der Epidermis als breites gelbliches Signalmuster identifiziert werden. Zudem zeigte sich in fast allen Tomogrammen ein signalarmes Band zwischen Stratum corneum und Epidermis.

Bei den 10 untersuchten Morbus Bowen konnten ebenfalls tumortypische mikromorphologische Charakteristika nachgewiesen werden. Alle Tomogramme zeigten neben dem signalintensiven, rötlichen Band, das der Hyperkeratose des Stratum corneums entspricht, die als breites gelbliches Signalmuster dargestellte Akanthose der Epidermis. Zudem lassen sich die Elongationen der Reteleisten als von der Epidermis ausgehende gelbliche Signalmuster erkennen. Dazwischen kommen die bläulich dargestellten, signalärmeren Papillarkörper zur Darstellung.

Alle 10 untersuchten BCC zeigten in den OCT-Tomogrammen ähnliche Charakteristika. Das Stratum corneum entspricht dem signalintensiven, rötlichen Band, darunter wird die Epidermis als homogenes, gelbliches Band abgebildet. Fast alle Tomogramme weisen innerhalb dieses Bandes signalintensivere, gelbliche Strukturen auf, die den von der Epidermis ausgehenden Tumorzellaggregaten entsprechen. Innerhalb der Tumorzellnester können Intensitätsunterschiede festgestellt werden, die die Pallisadenstellung der Tumorzellen widerspiegeln. Die peripher gelegenen Tumorzellen wirken signalärmer als die zentralen.

Tab. 4 : Zusammenfassung der ausgewerteten Tomogramme

	OCT - Tomogramme	Histologie
Aktinische Keratose	1. signalintensives, rötliches Band, stark zerklüftet 2. breites gelbliches Signalmuster 3. signalarmes Band zwischen der Epidermis und dem Stratum corneum	1. Hyperkeratose des Stratum corneums 2. Akanthose der Epidermis
Morbus Bowen	1. signalintensives, rötliches Band, zerklüftet 2. breites gelbliches Signalmuster 3. Ausläufer des gelben Signalbandes, dazwischen blaue, signalarme Muster	1. Hyperkeratose des Stratum corneums 2. Akanthose der Epidermis 3. Elongation der Reteleisten und dazwischen liegende dermale Papillarkörper
Basalzellkarzinom	1. signalintensives, rötliches Band 2. gelbliches, homogenes Band 3. bläuliches Signalmuster 4. gelbliche, signalintensive Strukturen, innerhalb dieser Strukturen zum Teil Intensitätsunterschiede	1. Stratum corneum 2. Epidermis 3. oberflächliche Schichten der Dermis 4. Tumorzellaggregate, die von der Epidermis ausgehen, Palisadenstellung der Tumorzellen

V. Diskussion und Ausblick

V.1 Diskussion der Methodik

In der vorliegenden Studie wurde anhand von 10 BCC, 10 Morbus Bowen und 14 AK der Stellenwert der OCT zur präoperativen Charakterisierung von Tumorentitäten untersucht.

Um sich in den OCT-Tomogrammen zu orientieren, wurden diese mit korrespondierenden histologischen Gewebeschnitten verglichen. Dazu wurde präoperativ die Tomographierichtung markiert und der makroskopische Zuschnitt der Histologien der Messrichtung angepasst. Durch dieses Verfahren sollte in der Studie eine hohe Übereinstimmung der Gewebeschnitte mit den Tomogrammen erreicht werden.

Trotz Markierung und Zuschnitt der Histologien entlang der Messrichtung sind die histologischen Charakteristika der Tumoren zum Teil nicht reproduzierbar. Der histopathologische Zuschnitt erfolgte in einer Dicke von 4mm. Daher konnte zwischen den hundertstel Millimetern dicken Tomogrammen und den histologischen Schnitten keine exakt korrespondierende Untersuchungsebene erreicht werden. Auch in anderen Studien zeigt sich keine vollständige Übereinstimmung zwischen Histologie und OCT-Tomogramm [8; 51; 53].

Zudem kommt es durch die histologische Aufarbeitung der Gewebeschnitte zur Bildung von Schrumpfungartefakten in 15% der Fälle. Dadurch wird die Vergleichbarkeit der histologischen Schnittbilder mit den Tomogrammen limitiert. Dieses Phänomen wird auch in anderen Studien beschrieben und wird dort als Begründung für unterschiedliche Messwerte angegeben [8; 53; 75]. Trotz der eingeschränkten Vergleichbarkeit der histologischen Schnitte mit den in der Studie erstellten OCT-Tomogrammen ist die Histologie für die Beschreibung der tomographischen Merkmale eine unerlässliche Hilfe. Die Histologie stellt im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine Annäherung dar. Mit einer Anzahl von 34 Tumoren in dieser Studie ist eine Aussage über die Darstellbarkeit charakteristischer mikromorphologischer Kriterien möglich. Um die in der Arbeit beschriebenen Übereinstimmungen zwischen histologischen Gewebeschnitten und OCT-Tomogrammen objektivieren zu können, ist es in weiterführenden Arbeiten nötig, Messungen vorzunehmen. Eine Messung der

Epidermisdicke oder der Hyperkeratose sowie typischer Bildstrukturen könnte zu einer objektiveren Beurteilung der Tomogramme im Vergleich zu den histologischen Schnitten führen.

In Arbeiten anderer Studiengruppen wurden Messungen durchgeführt, um die OCT-Tomogramme besser mit den histologischen Schnitten vergleichen zu können. Gambichler et al. 2005 konnten allerdings nur eine geringe Übereinstimmung zwischen Histologien und Tomogrammen aufzeigen. Die Arbeitsgruppe begründet dies u.a. mit der Schrumpfungartefaktbildung während der histologischen Präparation [53]. Andere Studien dagegen kommen zu ähnlichen Messergebnissen in den histologischen Gewebeschnitten und der OCT [8].

Um eine Verbesserung der Darstellungsqualität zu erreichen, sollte in nachfolgenden Studien Glycerin als Kopplungsmittel eingesetzt werden. Das Glycerin die Bildqualität steigert, wurde von Vargas et al. 1999 beschrieben, denn Glycerin vermindert die Lichtstreuung [162].

V.2 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit sollten Kriterien zur präoperativen Charakterisierung von Tumorentitäten mittels optischer Kohärenztomographie ermittelt werden. Zudem wurde geprüft, ob mit der OCT eine Abgrenzung des Tumorstromas von gesunder Haut möglich ist. Schwerpunkt wurde in der Arbeit auf die Betrachtung des BCCs sowie des Morbus Bowen und der AK gelegt.

Bei der Betrachtung des BCCs können anhand der OCT-Tomogramme typische mikromorphologische Kriterien des Tumors charakterisiert werden. In den 10 Bildpärchen lassen sich das Stratum corneum, die Epidermis als homogenes gelbliches Band und die bläulich abgebildete oberflächliche Dermis voneinander abgrenzen. Die von der Epidermis ausgehenden Tumorzellknospen werden ebenfalls gelblich abgebildet, erscheinen jedoch signalintensiver. Im Gegensatz dazu beschreibt die Arbeitsgruppe Olmedo et al. 2006 eine äquivalente Signalintensität der Epidermis und der Tumorzellaggregate [107]. Die Form und

Größe einiger Tumorzellaggregate sowie typische Strukturen innerhalb der histologischen Gewebeschnitte lassen sich in den korrelierten OCT-Tomogrammen wiederfinden. Eine Abgrenzung der peripheren palisadenartig angeordneten Tumorzellen von den zentral gelegenen ungeordneten Zellen innerhalb der Tumorzellnester kann in der Studie wie auch in vergleichenden Arbeiten an einigen Aufnahmen demonstriert werden (s. Abb. 35 - 38) [8; 18; 50; 168]. Wie bei Olmedo et al. 2006 zeigt sich in der vorliegenden Studie die periphere Palisadenstellung signalärmer als der Rest der Tumorzellaggregate [107]. Bechara et al. 2004 beschreiben die Tumorzellaggregate als echoreiche Strukturen, die zur Peripherie hin von einem echoarmen Band umgeben sind [8]. Insgesamt gesehen ist durch die Darstellung der Haut bis zu einer Detektionstiefe von 2mm eine detailreiche Beurteilung, wie auch in anderen Studien bewiesen, möglich [8; 107]. Tiefliegende Tumoranteile konnten von Bechara et al. 2004 ebenfalls nicht detektiert werden [8].

Der Einsatz von Polarisations-sensitiver OCT, ein ähnliches Verfahren, das das Phänomen der Doppelbrechung von Kollagen nutzt, um die Bildqualität der OCT zu erhöhen, ermöglichte die Unterscheidung zwischen invasiv wachsendem BCC und gesundem Gewebe. Strasswimmer et al. 2004 begründeten die Abgrenzung durch den Verlust der Doppelbrechung [116; 142].

Mit dem in der Studie eingesetzten OCT-Gerät kann zwischen Tumorzellstroma und gesunder Haut anhand der vorliegenden Tomogramme am Beispiel der BCCs auch ohne den Gebrauch der Polarisations-sensitiven OCT differenziert werden. Das Tumorzellstroma zeigt sich signalärmer als der Rest des Gewebes. Auch Olmedo et al. 2006 und Welzel et al. 2001 konnten mit einem üblich eingesetzten OCT-Gerät zwischen Tumorzellstroma und gesunder Haut unterscheiden [107; 169].

In der Studie kann zwischen einem multizentrisch wachsenden und einem nodulären Karzinom abgegrenzt werden. Beim multizentrischen, oberflächlichen BCC erkennt man in den Tomogrammen den bestehenden Bezug der Tumorzellnester zur Epidermis, während die Tumorzellknospen des nodulären BCCs bis in die oberflächliche Dermis reichen. Olmedo et al. 2006 konnten in ihrer Studie ebenfalls eine Differenzierung der verschiedenen Basalzellkarzinomarten zeigen [107]. In der OCT wies das oberflächliche BCC Tumorzellknospen auf, die in Verbindung mit der Epidermis stehen. Beim

nodulären Karzinom konnten Olmedo et al. 2006 Tumorzellaggregate in der Dermis bis 1mm Tiefe nachweisen [107]. Auch Gambichler et al. 2007 versuchten in ihrer Studie, anhand von Tomogrammen zwischen den Subtypen des BCCs zu differenzieren. Zwar konnten histomorphologische Merkmale des BCCs in den Tomogrammen beschrieben, statistisch signifikante Aussagen bezüglich des Subtyps jedoch nicht getroffen werden [52].

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten 14 AK weisen in den mittels OCT erstellten Tomogrammen typische mikromorphologische Strukturen auf, die sich in den korrelierten histologischen Schnitten widerspiegeln.

Unter der signalintensiven, rötlich dargestellten Hyperkeratose des Stratum corneums zeigt sich die Epidermis als homogenes, gelbliches Muster. Insgesamt stellt sich die Epidermis im Sinne einer tumorinduzierten Akanthose stark verbreitert dar. Das hyperkeratotische Stratum corneum wirkt in der OCT stark zerklüftet und uneben. Im Vergleich zu gesunder Haut kommt das Stratum corneum deutlich signalintensiver zur Abbildung. Begründen lässt sich diese Tatsache mit der Parakeratose des Stratum corneums. Zwar kann die Akanthose deutlich erkannt, einzelne Zellen sowie die Basalmembran können aber nicht differenziert werden. Die oberflächliche Dermis wird bläulich dargestellt.

Im Gegensatz zu den anderen Tumoren weisen die Tomogramme der AK ein typisches signalarmes Band zwischen Stratum corneum und Epidermis auf. Auch bei Barton et al. 2003 zeigte sich diese Struktur bei allen AK [7]. Als Ursache des signalarmen Bandes sieht die Arbeitsgruppe die Bildung von Keratindpots bei den AK im Unterschied zur gesunden Haut [7]. Zu den Gründen für die Variation des klinischen Erscheinungsbildes der AK zählen laut Barton et al. 2003 die Breite und die Inhomogenität der Keratinozytenschicht [7]. Eine weitere Studie konnte ebenfalls einige tumorspezifische Charakteristika der AK herausarbeiten. Korde et al. 2007 fanden Unterschiede zwischen AK und gesunder sonnenexponierter Haut. Auch bei dieser Arbeitsgruppe ist aber eine endgültige differenzialdiagnostische Aussage noch nicht möglich [86].

In einigen Tomogrammen imponieren lockere Schuppen auf der Oberfläche des Tumors zum Teil mit Schattenbildung in den darunter liegenden Schichten. Auch andere Studien beschreiben Schallschattenphänomene bei der

Darstellung AK mittels OCT [7; 18]. Durch die häufig gesehene starke Hyperkeratose des Stratum corneums und der damit verbundenen Lichtreflektion in der oberflächlichen Hornschicht kommt es in den Tomogrammen zum Teil zur Abschwächung des Signals in der Epidermis, sodass die gelblich-grüne Akanthose kaum abgebildet wird.

In den untersuchten Tomogrammen des Morbus Bowen lassen sich ebenfalls typische mikromorphologische Charakteristika des Tumors wiedererkennen. Unter der signalintensiven, rötlichen Hyperkeratose des Morbus Bowen zeigt sich die tumorinduzierte Akanthose der Epidermis als gelblich breites Signalmuster. Die für den Morbus Bowen von der Basis der Epidermis ausgehenden charakteristischen Elongationen der Reteleisten werden in der gleichen Signalintensität wie die der Epidermis abgebildet. Zwischen den Reteleisten imponieren die verplumpten dermalen Papillarkörper, die bläulich erscheinen. In einigen Tomogrammen führt die kompakte rötliche Hyperkeratose des Stratum corneums aufgrund der Lichtreflektion in der oberflächlichen Hornschicht zur Abschwächung des Signals in der Epidermis, sodass die unter der Hyperkeratose liegende Akanthose nicht abgebildet wird. Dieses Phänomen wurde in verschiedenen Arbeiten beschrieben [74].

Zwar lassen sich in den Tomogrammen mikroskopische Kriterien des Morbus Bowen zeigen, eine Differenzierung zwischen präinvasivem Morbus Bowen und initial invasivem Bowenkarzinom ist jedoch nicht möglich.

Insgesamt gesehen konnten in der Studie typische mikromorphologische Charakteristika der untersuchten Tumoren dargestellt werden. Durch die fehlende Darstellung der Basalmembran sowie die fehlende Visualisierung einzelner Zellschichten ist eine präoperative Diagnosestellung nur teilweise möglich. Eine Aussage zur Abgrenzung zwischen invasivem und präinvasivem Tumor lässt sich anhand der erstellten Tomogramme nicht treffen. Anhand einzelner Tomogramme konnte zwischen Tumorstroma und gesundem Gewebe ansatzweise unterschieden werden. Eine definitive Aussage ist aber mit dem eingesetzten OCT-Gerät nicht möglich.

Im Gegensatz zu Olmedo et al. 2006 konnte in der vorliegenden Studie aber zwischen BCC, AK und Morbus Bowen in den meisten Tomogrammen unterschieden werden, da jeder dieser Tumoren charakteristische mikromorphologische Kriterien in der OCT aufweist.

Anhand dieser tumorspezifischen Charakteristika können mit den erstellten Tomogrammen ansatzweise differenzialdiagnostische Aussagen bezüglich der Tumorentität getroffen werden. Wie in Tabelle 4 ersichtlich, weist jede Tumorentität typische Bildmerkmale auf. Alle untersuchten Tumore zeigen ein signalintensives, rötliches Stratum corneum, gefolgt von der gelblich dargestellten Epidermis. Sowohl beim Morbus Bowen als auch bei der AK wird im Vergleich zum BCC diese Schicht, die der tumorspezifischen Akanthose entspricht, verbreitert abgebildet. Alle Tomogramme lassen unterhalb der Epidermis die oberflächliche Schicht der Dermis, die bläulich dargestellt wird, erkennen. Beim Morbus Bowen zeigen sich zudem die charakteristischen Elongationen der Reteleisten, beim BCC zum Teil die bis in die Dermis reichenden Tumorzellnester. Durch die Untersuchung mehrerer Tumorentitäten in einer Studie lassen sich die verschiedenen Tumoren anhand der erhobenen Kriterien vergleichen und Unterschiede herausarbeiten, die in Tabelle 4 zusammengefasst sind. Eine endgültige differenzialdiagnostische Aussage ist aber noch nicht möglich.

Gambichler et al. 2007 konnten in einer ähnlich angelegten Studie ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten benignen melanozytären Nävi und dem malignem Melanom herausarbeiten [54].

Im Vergleich zu anderen nicht-invasiven diagnostischen Verfahren können mit der OCT für die Tumordiagnostik wichtige Strukturen visualisiert werden. Während in der 20 MHz-Sonographie die Beurteilung von Präkanzerosen durch die fehlende epidermale Darstellung nur unzureichend erfolgt, lässt sich die Epidermis mit der OCT gut erkennen [117]. Schwierigkeiten bereitet sonographisch auch die Abgrenzung von Tumoren, die die Korium-Subkutis-Grenze überschreiten, da das Fettgewebe nur wenig echogebende Strukturen besitzt. Der in der Dermatologie angestrebte nicht-invasive in vivo Nachweis vollständiger Tumoreradikation nach nicht-invasiver Therapie ist mit den bisher erreichten sonographischen Auflösungen ebenfalls noch nicht gelungen [3; 38; 39; 57; 72; 79]. Im Gegensatz zur konfokalen Lasermikroskopie können mit der OCT tiefer liegende Strukturen besser dargestellt werden. Zwar sind mit der konfokalen Lasermikroskopie einzelne Zellen erkennbar, da allerdings die dermoepidermale Junktionszone sowie die Basalmembran nicht in einem Schnittbild abgebildet werden können, ist auch nach Rekonstruktion über

mehrere Schnittebenen eine Differenzierung zwischen Präkanzerose und invasivem Wachstum nicht möglich [7]. Verglichen mit der hochauflösenden Magnetresonanztomographie kann mit der OCT das Stratum corneum beurteilt werden [38-40]. Zudem liefert die OCT eine höhere Auflösung.

Die Kombination der OCT mit diesen nicht-invasiven diagnostischen Verfahren wird in einigen Studien als revolutionäres Verfahren in der Dermatologie eingestuft. Bechara et al. 2004 beschreiben den Einsatz von OCT mit konfokaler Lasermikroskopie als guten Ansatz zur Diagnostik des BCCs [8]. Die höhere Eindringtiefe und die Darstellung axialer Schnittbilder der OCT kombiniert mit der Abbildung einzelner Zellen in transversalen Schnittbildern könnte laut Barton et al. 2003 ein neuer Ansatz in der Tumordiagnostik sein [7]. Auch andere Studien beschreiben die Kombination der OCT mit anderen nicht-invasiven Verfahren als Fortschritt in der nicht-invasiven Diagnostik [7]. Eine Kombination von OCT und hochauflösender Sonographie verspricht eine hohe Auflösung sowohl oberflächennaher Strukturen durch die OCT als auch die Darstellung der tiefen Hautschichten mittels Ultraschall [7]. Im Gegensatz zum hochauflösenden Ultraschall zeichnet sich die OCT durch eine höhere Auflösung bei geringerer Eindringtiefe aus [18; 61; 108; 165]. Buchwald et al. 2003 konnten in ihrer Studie keinen Vorteil der OCT gegenüber der hochauflösenden Sonographie finden [18].

Mit der Studie kann gezeigt werden, dass die OCT einen viel versprechenden Ansatz zur präoperativen Diagnostik darstellt. Eine definitive Diagnose wird aber weiterhin auf dem jetzigen Entwicklungsstand nur die Histologie geben können. Auch die genaue Abgrenzung zwischen Tumorgewebe und gesundem Gewebe ist mit der konventionell eingesetzten OCT nicht möglich [50].

Um in Zukunft die OCT in der präoperativen Diagnostik epithelialer Hauttumoren und Präkanzerosen einsetzen zu können, ist es erforderlich, das Verfahren weiterzuentwickeln.

V.3 Ausblick

Durch den Einsatz der OCT ist es in den letzten Jahren gelungen, mikromorphologische Strukturen der Haut nicht-invasiv darzustellen.

Die kommerziell erhältlichen Geräte nutzen eine Superlumineszenzdiode als Lichtquelle. Mit den SLD-basierten Geräten wird bei einer Auflösung von $15 \times 12 \mu\text{m}$ und einer Scantiefe von 2,15mm die Darstellung der Hautschichten Stratum corneum, Epidermis und Dermis ermöglicht. Auch Blutgefäße und Schweißdrüsen können differenziert werden.

Beim Einsatz der OCT zur Charakterisierung von Präkanzerosen wie AK oder Morbus Bowen und epithelialen Tumoren wie dem BCC gelang es, tumortypische Merkmale zu demonstrieren. Es konnten neben der Hyperkeratose, Akanthose und Elongation der Reteleisten beim Morbus Bowen, die Palisadenstellung randständiger Tumorzellen beim BCC und die Hyperkeratose und Akanthose bei AK gezeigt werden. Die für die Beurteilung des Invasionsgrades der Hauttumoren wichtige Abbildung der Basalmembranzzone und die Darstellung einzelner Zellschichten oder kleinster Zellverbände innerhalb der Mikrostruktur der Haut blieben bisher mit SLD-basierter OCT bei einer axialen Auflösung von $12 \mu\text{m}$ erfolglos.

Da die axiale Auflösung der OCT maßgeblich von der Kohärenzlänge der gewählten Lichtquelle abhängt, wurde durch den Einsatz von extrem breitbandigen Lichtquellen wie modifizierten Femtosekundenlasern als Lichtquellen das axiale Auflösungsvermögen deutlich gesteigert. Mittels Femtosekundenlaser kommt es zur Generierung von ultrakurzen Lichtimpulsen von wenigen Femtosekunden (eine Femtosekunde entspricht einem Millionstel einer Milliardstel Sekunde) [6; 32; 138]. Durch eingesetzte Ti:Saphir-Femtosekundenlaser werden Auflösungen von unter $1 \mu\text{m}$ in Gewebe erzielt [31; 32; 161].

Die hochauflösende OCT (HA-OCT) wurde in verschiedenen Bereichen experimentell in vitro eingesetzt [13; 33]. So gelang mittels HA-OCT in der Gynäkologie die Darstellung des nicht verhornenden Epithels, der Basalmembranzzone und der Endozervixdrüsen an Exzidaten des weiblichen Genitaltraktes [115]. Pitris et al. 1999 wiesen u.a. auch den Verlust der Basalmembranzzone bei invasivem Karzinom mittels HA-OCT nach [115].

In der Dermatologie konnte durch die hochauflösende OCT die Epidermis, Dermis und die dermo-epidermale Junctionszone in verschiedenen Arbeitsgruppen ex vivo abgebildet werden [10].

Die Arbeitsgruppe Bouma et al. 1996 erreichte durch den Einsatz eines Cr:Forsterite-Femtosekundenlasers in dem Wellenlängenbereich von 1300nm eine axiale Auflösung von 5µm [14]. Rekordauflösungen von weniger als 3µm wurden in diesem Wellenlängenbereich durch die Verwendung eines Erbium-Faserlasers realisiert [10].

Das Institut für Halbleitertechnik der RWTH Aachen demonstrierte mit einem modifizierten Ti:Saphir-Femtosekundenlaser bei einer spektralen Bandbreite von 80µm eine axiale Auflösung von 3µm im Gewebe [133; 134]. Mit diesem Verfahren gelang anhand dreidimensionaler Hautäquivalente sowohl die Darstellung der Basalmembranzzone als auch die eines Keratinozyten-monolayers [137; 138]. Da das System mit einer Zentralwellenlänge von 800nm arbeitet und 6 Sekunden pro Tomogramm benötigt, ist es in der dermatologischen in vivo Diagnostik bisher nur eingeschränkt möglich. Für den in vivo Einsatz sind hohe Bildaufnahmeraten erforderlich, um Bewegungsartefakte zu vermeiden.

VI. Zusammenfassung

Durch stetig steigende Inzidenzraten in den letzten Jahren gewinnen die epithelialen Tumoren und Präkanzerosen zunehmend an Bedeutung.

Mit der Entwicklung verschiedener nicht-invasiver therapeutischer Verfahren wie der PDT, der Kryotherapie und der Immuntherapie mit 5-Fluorouracil gibt es Möglichkeiten, invasive Maßnahmen wie die Exzision von Tumoren zu vermeiden und nicht-invasiv zu therapieren.

Allerdings gilt bis heute die Histologie als Goldstandard für die Diagnostik epithelialer Tumoren. Sie stellt die einzige Möglichkeit dar, Präkanzerosen von invasiven Tumoren zu unterscheiden. Durch die Entwicklung verschiedener nicht-invasiver diagnostischer Verfahren wurde versucht, eine präoperative Diagnosestellung zu ermöglichen. Zu diesen Verfahren zählt neben der Hochfrequenzsonographie und der konfokalen Lasermikroskopie die OCT.

Die OCT nutzt Lichtwellen zur Herstellung von Schnittbildern basierend auf dem Prinzip der Michelson-Interferometrie, bei der Laufzeitunterschiede von reflektierten Anteilen einer eingestrahlten Welle zur Darstellung der Tomogramme verwendet werden. Im Gegensatz zur Hochfrequenzsonographie weist die OCT mit einer räumlichen Auflösung von $15 \times 12 \mu\text{m}$ eine höhere Auflösung auf, hat aber mit 2,6mm eine geringere Eindringtiefe. Nachteile der konfokalen Lasermikroskopie sind die Herstellung transversaler Schnittbilder und die geringere Eindringtiefe gegenüber der OCT.

In den letzten Jahren wird die OCT zunehmend in der Dermatologie eingesetzt. Mit den Tomogrammen konnte der Aufbau der Haut dargestellt werden. Auch pathologische Veränderungen der Haut wie Hyperkeratose, Parakeratose, Zysten, Nekrosen und Entzündungszeichen ließen sich mit den Aufnahmen erkennen.

Erste Untersuchungen mit epithelialen Tumoren und Präkanzerosen wurden beschrieben. Bisher ist es nicht gelungen, die Basalmembran und einzelne Zellen darzustellen. Eine Differenzierung zwischen einem invasiv wachsendem Tumor und Präkanzerosen ist noch nicht möglich.

In der vorliegenden Studie wurden BCC, AK und Morbus Bowen untersucht. Dazu wurden die Tomogramme mit den entsprechenden histologischen Gewebeschnitten verglichen. Für alle drei untersuchten Tumorentitäten konnten

typische mikromorphologische Charakteristika anhand der Tomogramme erarbeitet werden. Zwar lassen sich die einzelnen Tumoren voneinander unterscheiden, eine präoperative Diagnosestellung ist aber durch die fehlende Darstellung der Basalmembran und einzelner Tumorzellen nicht eindeutig möglich. In einzelnen Fällen konnte zwischen Tumorstroma und umliegendem gesunden Gewebe differenziert werden.

Insgesamt gesehen stellt die OCT einen vielversprechenden Ansatz in der nicht-invasiven Diagnostik epithelialer Tumoren und Präkanzerosen dar.

Durch die Weiterentwicklung der OCT kann es in der Zukunft gelingen, durch eine höhere Auflösung und detaillierte Darstellung der Strukturen zwischen invasiv wachsendem Tumor und Präkanzerose zu differenzieren. Hierzu müssen Laserverfahren zur Erzeugung der Schnittbilder eingesetzt werden.

VII. Literaturverzeichnis

- [1] Abuzahra, F., Baron, J. M.: 2006. Optical coherence tomography of the skin: a diagnostic light look. *Hautarzt* 57 (7):646-647.
- [2] Aghassi, D., Anderson, R. R., Gonzalez, S.: 2000. Confocal laser microscopic imaging of actinic keratoses in vivo: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 43 (1 Pt 1):42-48.
- [3] Altmeyer, P., el Gammal, S., Hoffmann, K.: 1992. *Ultrasound in Dermatology*. Berlin, Heidelberg, New York, London, Tokio: Springer.
- [4] Armstrong, B. K., Krickler, A.: 2001. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 63 (1-3):8-18.
- [5] Aspres, N., Egerton, I. B., Lim, A. C., Shumack, S. P.: 2003. Imaging the skin. *Australas J Dermatol* 44 (1):19-27.
- [6] Bartels, A., Newbury, N. R., Thomann, I., Hollberg, L., Diddams, S. A.: 2004. Broadband phase-coherent optical frequency synthesis with actively linked Ti:sapphire and Cr:forsterite femtosecond lasers. *Opt Lett* 29 (4):403-405.
- [7] Barton, J. K., Gossage, K. W., Xu, W., Ranger-Moore, J. R., Saboda, K., Brooks, C. A., Duckett, L. D., Salasche, S. J., Warneke, J. A., Alberts, D. S.: 2003. Investigating sun-damaged skin and actinic keratosis with optical coherence tomography: a pilot study. *Technol Cancer Res Treat* 2 (6):525-535.
- [8] Bechara, F. G., Gambichler, T., Stucker, M., Orlikov, A., Rotterdam, S., Altmeyer, P., Hoffmann, K.: 2004. Histomorphologic correlation with routine histology and optical coherence tomography. *Skin Res Technol* 10 (3):169-173.
- [9] Berson, M., Gregoire, J. M., Gens, F., Rateau, J., Jamet, F., Vaillant, L., Tranquart, F., Pourcelot, L.: 1999. High frequency (20 MHz) ultrasonic devices: advantages and applications. *Eur J Ultrasound* 10 (1):53-63.
- [10] Bizheva, K., Povazay, B., Hermann, B., Sattmann, H., Drexler, W., Mei, M., Holzwarth, R., Hoelzenbein, T., Wacheck, V., Pehamberger, H.: 2003. Compact, broad-bandwidth fiber laser for sub-2-microm axial resolution optical coherence tomography in the 1300-nm wavelength region. *Opt Lett* 28 (9):707-709.
- [11] Boppart, S. A.: 2003. Optical coherence tomography: technology and applications for neuroimaging. *Psychophysiology* 40 (4):529-541.
- [12] Boppart, S. A., Brezinski, M. E., Pitris, C., Fujimoto, J. G.: 1998. Optical coherence tomography for neurosurgical imaging of human intracortical melanoma. *Neurosurgery* 43 (4):834-841.
- [13] Boppart, S. A., Bouma, B. E., Pitris, C., Southern, J. F., Brezinski, M. E., Fujimoto, J. G.: 1998. In vivo cellular optical coherence tomography imaging. *Nat Med* 4 (7):861-865.
- [14] Bouma, B. E., Tearney, G. J., Bilinsky, B., Golubovic, J. G., Fujimoto, J. G.: 1996. Self - phase - modulated Kerrlens mode - locked Cr:forsterite laser source for optical coherence tomography. *Opt Lett* 21:1839 - 1841.
- [15] Braun - Falco, O., Plewig, G., Wolff, H. H.: 2005. *Dermatologie und Venerologie*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: Springer.
- [16] Brezinski, M. E.: 2002. Characterizing arterial plaque with optical coherence tomography. *Curr Opin Cardiol* 17 (6):648-655.

- [17] Brezinski, M. E., Tearney, G. J., Boppart, S. A., Swanson, E. A., Southern, J. F., Fujimoto, J. G.: 1997. Optical biopsy with optical coherence tomography: feasibility for surgical diagnostics. *J Surg Res* 71 (1):32-40.
- [18] Buchwald, H. J., Muller, A., Kampmeier, J., Lang, G. K.: 2003. [Optical coherence tomography versus ultrasound biomicroscopy of conjunctival and eyelid lesions]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 220 (12):822-829.
- [19] Busam, K. J., Charles, C., Lohmann, C. M., Marghoob, A., Goldgeier, M., Halpern, A. C.: 2002. Detection of intraepidermal malignant melanoma in vivo by confocal scanning laser microscopy. *Melanoma Res* 12 (4): 349-355.
- [20] Butani, A., Arbesfeld, D. M., Schwartz, R. A.: 2005. Premalignant and early squamous cell carcinoma. *Clin Plast Surg* 32 (2):223-235.
- [21] Cammarota, T., Pinto, F., Magliaro, A., Sarno, A.: 1998. Current uses of diagnostic high-frequency US in dermatology. *Eur J Radiol* 27 Suppl 2: S215-223.
- [22] Charles, C. A., Marghoob, A. A., Busam, K. J., Clark-Loeser, L., Halpern, A. C.: 2002. Melanoma or pigmented basal cell carcinoma: a clinical-pathologic correlation with dermoscopy, in vivo confocal scanning laser microscopy, and routine histology. *Skin Res Technol* 8 (4):282-287.
- [23] Christenson, L. J., Borrowman, T. A., Vachon, C. M., Tollefson, M. M., Otley, C. C., Weaver, A. L., Roenigk, R. K.: 2005. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *Jama* 294 (6):681-690.
- [24] Cockerell, C. J.: 2000. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 42 (1 Pt 2): 11-17.
- [25] Cockerell, C. J.: 2003. Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. *Br J Dermatol* 149 Suppl 66:34-36.
- [26] Corcuff, P., Gonnord, G., Pierard, G. E., Leveque, J. L.: 1996. In vivo confocal microscopy of human skin: a new design for cosmetology and dermatology. *Scanning* 18 (5):351-355.
- [27] Curiel-Lewandrowski, C., Williams, C. M., Swindells, K. J., Tahan, S. R., Astner, S., Frankenthaler, R. A., Gonzalez, S.: 2004. Use of in vivo confocal microscopy in malignant melanoma: an aid in diagnosis and assessment of surgical and nonsurgical therapeutic approaches. *Arch Dermatol* 140 (9):1127-1132.
- [28] Diepgen, T. L.: 2005. [Epidemiology of chronic UV-damage]. *J Dtsch Dermatol Ges* 3 Suppl 2:S32-35.
- [29] Diepgen, T. L., Mahler, V.: 2002. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 146 Suppl 61:1-6.
- [30] Dissemmond, J., Grabbe, S.: 2004. [Basal cell carcinoma -- An overview]. *Dtsch Med Wochenschr* 129 (42):2255-2260.
- [31] Drexler, W.: 1999. In vivo ultrahigh - resolution optical coherence tomography. *Opt Lett* 24 (17):1221-1223.
- [32] Drexler, W.: 2004. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 9 (1):47-74.
- [33] Drexler, W.: 2004. [Methodological advancements. Ultrahigh-resolution OCT]. *Ophthalmologe* 101 (8):804-812.
- [34] Dummer, R., Beyeler, M., Morcinek, J., Burg, G.: 2003. [Cutaneous neoplasms]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 92 (36):1470-1478.

- [35] Eaglstein, W., Weinstein, G. D., Frost, P.: 1970. Fluorouracil: mechanism of action in human skin and actinic keratoses. I. Effect on DNA synthesis in vivo. *Arch Dermatol* 101 (2):132-139.
- [36] Eberhardt, C., Percy, S. R., Branzan, A. L., Baumler, W., Szeimies, R. M., Calzavara-Pinton, P., Venturini, M., Sala, R.: 2004. Early detection of skin cancer (EDISCIM) through the use of non-invasive confocal imaging. *Stud Health Technol Inform* 103:279-286.
- [37] el Gammal, S., el Gammal, C., Happe, M., Altmeyer, P., Hoffmann, K.: 2000. Schnittbildgebende nicht-invasive Verfahren in der Dermatologie. *Akt Dermatol* 26:183-196.
- [38] el Gammal, S., el Gammal, C., Happe, M., Altmeyer, P., Hoffman, K.: 2000. Schnittbildgebende nicht-invasive Verfahren in der Dermatologie. *Akt Dermatol* 26:183-196.
- [39] el Gammal, S., Hoffmann, K., Stucker, M., Altmeyer, P.: 1997. [Imaging methods in dermatology]. *Hautarzt* 48 (6):432-450; quiz 448.
- [40] el Gammal, S., Hartwig, R., Aygen, S., Bauermann, T., el Gammal, C., Altmeyer, P.: 1996. Improved resolution of magnetic resonance microscopy in examination of skin tumors. *J Invest Dermatol* 106 (6):1287-1292.
- [41] Eter, N.: 2004. [Optical coherence tomography]. *Ophthalmologe* 101 (8):775-776.
- [42] Fercher, A. F.: 1988. Eye - length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett* 13 (3):186-188.
- [43] Fercher, A. F., Hitzengerger, C. K., Drexler, W., Kamp, G., Sattmann, H.: 1993. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 116 (1):113-114.
- [44] Freak, J.: 2005. Identification of skin cancers 1: benign and premalignant lesions. *Br J Community Nurs* 10 (1):8-12.
- [45] Frost, C., Williams, G., Green, A.: 2000. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J Invest Dermatol* 115 (2):273-277.
- [46] Fu, W., Cockerell, C. J.: 2003. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol* 139 (1):66-70.
- [47] Fujimoto, J. G.: 2003. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 21 (11):1361-1367.
- [48] Fujimoto, J. G., Pitris, C., Boppart, S. A., Brezinski, M. E.: 2000. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia* 2 (1-2):9-25.
- [49] Fujimoto, J. G., Brezinski, M. E., Tearney, G. J., Boppart, S. A., Bouma, B., Hee, M. R., Southern, J. F., Swanson, E. A.: 1995. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med* 1 (9):970-972.
- [50] Gambichler, T., Moussa, G., Sand, M., Sand, D., Altmeyer, P., Hoffmann, K.: 2005. Applications of optical coherence tomography in dermatology. *J Dermatol Sci* 40 (2):85-94.
- [51] Gambichler, T., Boms, S., Stucker, M., Kreuter, A., Sand, M., Moussa, G., Altmeyer, P., Hoffmann, K.: 2005. Comparison of histometric data obtained by optical coherence tomography and routine histology. *J Biomed Opt* 10 (4):44008-1-44008-6.
- [52] Gambichler, T., Orlikov, A., Vasa, R., Moussa, G., Hoffmann, K., Stucker, M., Altmeyer, P., Bechara, F. G.: 2007. In vivo optical coherence tomography of basal cell carcinoma. *J Dermatol Sci* 45 (3):167-173.

- [53] Gambichler, T., Boms, S., Stucker, M., Moussa, G., Kreuter, A., Sand, M. Sand, D., Altmeyer, P., Hoffmann, K.: 2005. Acute skin alterations following ultraviolet radiation investigated by optical coherence tomography and histology. *Arch Dermatol Res* 297 (5):218-225.
- [54] Gambichler, T., Regeniter, P., Bechara, F. G., Orlikov, A., Vasa, R., Moussa, G., Stucker, M., Altmeyer, P., Hoffmann, K.: 2007. Characterization of benign and malignant melanocytic skin lesions using optical coherence tomography in vivo. *J Am Acad Dermatol* 57 (4): 629-637.
- [55] Garbe, C.: 1997. Epidemiologie des Hautkrebses. In *Dermatologische Onkologie*, edited by Garbe, C., Dummer, R., Kaufmann, R., Tilgen, W. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: Springer.
- [56] Garbe, C.: 1997. Epidemiologie des Hautkrebses. In *Dermatologische Onkologie*, edited by Garbe, C., Dummer, R., Kaufmann, R., Tilgen, W. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: Springer.
- [57] Garbe, C.; Blum, A.: 1999. *Ultraschalldiagnostik der Haut und Lymphknoten*. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
- [58] Garcia-Zuazaga, J., Cooper, K. D., Baron, E. D.: 2005. Photodynamic therapy in dermatology: current concepts in the treatment of skin cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 5 (5):791-800.
- [59] Geller, A. C., Annas, G. D.: 2003. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Semin Oncol Nurs* 19 (1):2-11.
- [60] Gerckens, U., Buellesfeld, L., McNamara, E., Grube, E.: 2003. Optical Coherence Tomography (OCT). Potential of a new high-resolution intracoronary imaging technique. *Herz* 28 (6):496-500.
- [61] Gladkova, N. D., Petrova, G. A., Nikulin, N. K., Radenska-Lopovok, S. G., Snopova, L. B., Chumakov, Y. P., Nasonova, V. A., Gelikonov, V. M., Gelikonov, G. V., Kuranov, R. V., Sergeev, A. M., Feldchtein, F. I.: 2000. In vivo optical coherence tomography imaging of human skin: norm and pathology. *Skin Res Technol* 6 (1):6-16.
- [62] Gonzalez, S., Swindells, K., Rajadhyaksha, M., Torres, A.: 2003. Changing paradigms in dermatology: confocal microscopy in clinical and surgical dermatology. *Clin Dermatol* 21 (5):359-369.
- [63] Gonzalez, S., Gilaberte-Calzada, Y., Gonzalez-Rodriguez, A., Torres, A., Mihm, M. C. Jr.: 2004. In vivo reflectance-mode confocal scanning laser microscopy in dermatology. *Adv Dermatol* 20:371-387.
- [64] Green, A., Whiteman, D., Frost, C., Battistutta, D.: 1999. Sun exposure, skin cancers and related skin conditions. *J Epidemiol* 9 (6 Suppl):S7-13.
- [65] Green, A., Battistutta, D., Hart, V., Leslie, D., Weedon, D.: 1996. Skin cancer in a subtropical Australian population: incidence and lack of association with occupation. The Nambour Study Group. *Am J Epidemiol* 144 (11):1034-1040.
- [66] Greinert, R., Volkmer, B., Wende, A., Voss, S., Breitbart, E. W.: 2003. [Prevention of skin cancer. Necessity, implementation and success]. *Hautarzt* 54 (12):1152-1163.
- [67] Happe, M., Freitag, M., Stucker, M., Altmeyer, P., Hoffmann, K.: 1997. [High resolution 20 MHz ultrasound diagnosis in dermatology for noninvasive imaging of malignant melanomas]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 91 (4):347-353.
- [68] Hee, M. R., Puliafito, C. A., Wong, C., Reichel, E., Duker, J. S., Schuman, J. S., Swanson, E. A., Fujimoto, J. G.: 1995. Optical coherence

- tomography of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 120 (1):65-74.
- [69] Hee, M. R., Izatt, J. A., Swanson, E. A., Huang, D., Schuman, J. S., Lin, C. P., Puliafito, C. A., Fujimoto, J. G.: 1995. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 113 (3):325-332.
- [70] Hee, M. R., Puliafito, C. A., Wong, C., Reichel, E., Duker, J. S., Schuman, J. S., Swanson, E. A., Fujimoto, J. G.: 1995. Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology* 102 (5):748-756.
- [71] Herrmann, J. M., Pitris, C., Bouma, B. E., Boppart, S. A., Jesser, C. A., Stamper, D. L., Fujimoto, J. G.: 1999. High resolution imaging of normal and osteoarthritic cartilage with optical coherence tomography. *J Rheumatol* 26 (3):627-635.
- [72] Hoffmann, K., Happe, M.: 1997. [Ultrasound in dermatology]. *Hautarzt* 48 (9):698-701.
- [73] Hoffmann, K., Happe, M., Schuller, S., Stucker, M., Wiesner, M., Gottlober, P., Schwarz, M., Strahler, J., Neubauer, H., Jung, C., Petereit, S., Welzel, J., Brauttsch, N., Bohmeyer, J., Wohlrab, J., Freitag, M., Altmeyer, P.: 1999. [Ranking of 20 MHz sonography of malignant melanoma and pigmented lesions in routine diagnosis]. *Ultraschall Med* 20 (3):104-109.
- [74] Hoffmann, K., Happe, B.: 1998. Optical Coherence Tomography in der Dermatologie. In *Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie*, edited by C. R. Garbe, G. Berlin, Heidelberg, New York.
- [75] Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., Hee, M. R., Flotte, T., Gregory, K., Puliafito, C. A., et al.: 1991. Optical coherence tomography. *Science* 254 (5035):1178-1181.
- [76] Jaffe, G. J., Caprioli, J.: 2004. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 137 (1):156-169.
- [77] Jemec, G. B., Gniadecka, M., Ulrich, J.: 2000. Ultrasound in dermatology. Part I. High frequency ultrasound. *Eur J Dermatol* 10 (6):492-497.
- [78] Jorizzo, J., Stewart, D., Bucko, A., Davis, S. A., Espy, P., Hino, P., Rodriguez, D., Savin, R., Stough, D., Furst, K., Connolly, M., Levy, S.: 2002. Randomized trial evaluating a new 0.5% fluorouracil formulation demonstrates efficacy after 1-, 2-, or 4-week treatment in patients with actinic keratosis. *Cutis* 70 (6):335-339.
- [79] Jovanovic, D. L., Katic, V., Jovanovic, B.: 2005. Value of preoperative determination of skin tumor thickness with 20-MHz ultrasound. *Arch Dermatol* 141 (2):269-270.
- [80] Kalka, K., Merk, H., Mukhtar, H.: 2000. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 42 (3):389-413; quiz 414-416.
- [81] Karagas, M. R., Greenberg, E. R., Spencer, S. K., Stukel, T. A., Mott, L. A.: 1999. Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Int J Cancer* 81 (4):555-559.
- [82] Karrer, S., Szeimies, R. M.: 2007. [Photodynamic therapy: non-oncologic indications.]. *Hautarzt* 58 (7):585-596.
- [83] Kaspar, K., Vogt, M., Ermert, H., Altmeyer, P., el Gammal, S.: 1999. [100 MHz sonography in the visualization of the palmar stratum corneum after application of various creams and ointments]. *Ultraschall Med* 20 (3):110-114.

- [84] Katalinic, A., Kunze, U., Schafer, T.: 2003. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 149 (6):1200-1206.
- [85] Kerl, H., Garbe, C.: 2003. *Histopathologie der Haut*. Berlin, Heidelberg, New York u.a.: Springer.
- [86] Korde, V. R., Bonnema, G. T., Xu, W., Krishnamurthy, C., Ranger-Moore, J., Saboda, K., Slayton, L. D., Salasche, S. J., Warneke, J. A., Alberts, D. S., Barton, J. K.: 2007. Using optical coherence tomography to evaluate skin sun damage and precancer. *Lasers Surg Med* 39 (9):687-695.
- [87] Korting, H. C., Gottlöber, P., Schmid-Wendtner, M.-H., Peter, R. U.: 1999. *Ultraschall in der Dermatologie - Ein Atlas*. Berlin, Wien u.a.: Blackwell Wissenschafts-Verlag.
- [88] Krug, B., Kugel, H., Schulze, H. J., Krahe, T., Gieseke, J., Lackner, K.: 1998. High-resolution MR imaging of the cutis and subcutis. Histological correlation. *Acta Radiol* 39 (5):547-553.
- [89] Landthaler, M., Ruck, A., Szeimies, R. M.: 1993. [Photodynamic therapy of skin tumors]. *Hautarzt* 44 (2):69-74.
- [90] Lear, J. T., Harvey, I., de Berker, D., Strange, R. C., Fryer, A. A.: 1998. Basal cell carcinoma. *J R Soc Med* 91 (11):585-588.
- [91] Lebwohl, M.: 2003. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 149 Suppl 66:31-33.
- [92] Lebwohl, M., Dinehart, S., Whiting, D., Lee, P. K., Tawfik, N., Jorizzo, J., Lee, J. H., Fox, T. L.: 2004. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 50 (5): 714-721.
- [93] Lee, P. K.: 2004. Common skin cancers. *Minn Med* 87 (3):44-47.
- [94] Liffers, A., Vogt, M., Ermert, H.: 2003. In vivo biomicroscopy of the skin with high-resolution magnetic resonance imaging and high frequency ultrasound. *Biomed Tech (Berl)* 48 (5):130-134.
- [95] Lovatt, T. J., Lear, J. T., Bastrilles, J., Wong, C., Griffiths, C. E., Samarasinghe, V., Roebuck, J., Ramachandran, S., Smith, A. G., Jones, P. W., Fryer, A. A., Strange, R. C.: 2005. Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host characteristics, and rate of development of further tumors. *J Am Acad Dermatol* 52 (3 Pt 1):468-473.
- [96] Marghoob, A. A., Swindle, L. D., Moricz, C. Z., Sanchez Negron, F. A., Slue, B., Halpern, A. C., Kopf, A. W.: 2003. Instruments and new technologies for the in vivo diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 49 (5):777-797; quiz 798-799.
- [97] Marks, R., Motley, R. J.: 1995. Skin cancer. Recognition and treatment. *Drugs* 50 (1):48-61.
- [98] McIntyre, W. J., Downs, M. R., Bedwell, S. A.: 2007. Treatment options for actinic keratoses. *Am Fam Physician* 76 (5):667-671.
- [99] Memon, A. A., Tomenson, J. A., Bothwell, J., Friedmann, P. S.: 2000. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 142 (6):1154-1159.
- [100] Miller, D. L., Weinstock, M. A.: 1994. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol* 30 (5 Pt 1):774-778.

- [101] Miller, R. L., Gerster, J. F., Owens, M. L., Slade, H. B., Tomai, M. A.: 1999. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 21 (1):1-14.
- [102] Mogensen, M., Jemec, G. B.: 2007. Diagnosis of nonmelanoma skin cancer/keratinocyte carcinoma: a review of diagnostic accuracy of nonmelanoma skin cancer diagnostic tests and technologies. *Dermatol Surg* 33 (10):1158-1174.
- [103] Morton, C. A.: 2004. Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer-and more? *Arch Dermatol* 140 (1):116-120.
- [104] Morton, C. A., Brown, S. B., Collins, S., Ibbotson, S., Jenkinson, H., Kurwa, H., Langmack, K., McKenna, K., Moseley, H., Pearse, A. D., Stringer, M., Taylor, D. K., Wong, G., Rhodes, L. E.: 2002. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 146 (4):552-567.
- [105] Neerken, S., Lucassen, G. W., Bisschop, M. A., Lenderink, E., Nuijs, T. A.: 2004. Characterization of age-related effects in human skin: A comparative study that applies confocal laser scanning microscopy and optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 9 (2):274-281.
- [106] Ollstein, R. N.: 2004. Skin lesions in the elderly: precancer and cancer. *Care Manag J* 5 (2):107-111.
- [107] Olmedo, J. M., Warschaw, K. E., Schmitt, J. M., Swanson, D. L.: 2006. Optical coherence tomography for the characterization of basal cell carcinoma in vivo: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 55 (3):408-412.
- [108] Pagnoni, A., Knüttel, A.: 1999. Optical coherence tomography in dermatology. *Skin Res Technol* 5:83-87.
- [109] Pan, Y., Lankenau, E., Welzel, J., Birngruber, R., Engelhardt, R.: 1996. Optical coherence - gated imaging of biological tissues. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics* 2 (4):1029 - 1034.
- [110] Pantanowitz, L., Hsiung, P. L., Ko, T. H., Schneider, K., Herz, P. R., Fujimoto, J. G., Raza, S., Connolly, J. L.: 2004. High-resolution imaging of the thyroid gland using optical coherence tomography. *Head Neck* 26 (5):425-434.
- [111] Pass, H. I.: 1993. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use. *J Natl Cancer Inst* 85 (6):443-456.
- [112] Patel, N. A., Stamper, D. L., Brezinski, M. E.: 2005. Review of the ability of optical coherence tomography to characterize plaque, including a comparison with intravascular ultrasound. *Cardiovasc Intervent Radiol* 28 (1):1-9.
- [113] Persaud, A. N., Shamelova, E., Sherer, D., Lou, B., Singer, G., Cervera, C., Lamba, S., Lebwohl, M. G.: 2002. Clinical effect of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 47 (4):553-556.
- [114] Pierce, M. C., Strasswimmer, J., Park, B. H., Cense, B., de Boer, J. F.: 2004. Advances in optical coherence tomography imaging for dermatology. *J Invest Dermatol* 123 (3):458-463.
- [115] Pitris, C., Goodman, A., Boppart, S. A., Libus, J. J., Fujimoto, J. G., Brezinski, M. E.: 1999. High-resolution imaging of gynecologic neoplasms using optical coherence tomography. *Obstet Gynecol* 93 (1):135-139.
- [116] Puliafito, C. A., Hee, M. R., Lin, C. P., Reichel, E., Schuman, J. S., Duka, J. S., Izatt, J. A., Swanson, E. A., Fujimoto, J. G.: 1995. Imaging of

- macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 102 (2):217-229.
- [117] Rallan, D., Harland, C. C.: 2003. Ultrasound in dermatology--basic principles and applications. *Clin Exp Dermatol* 28 (6):632-638.
- [118] Rallan, D., Harland, C. C.: 2004. Skin imaging: is it clinically useful? *Clin Exp Dermatol* 29 (5):453-459.
- [119] Regar, E., Schaar, J. A., Mont, E., Virmani, R., Serruys, P. W.: 2003. Optical coherence tomography. *Cardiovasc Radiat Med* 4 (4):198-204.
- [120] Reiss, S.M.: 2001. Optical coherence tomography : Pushing a Promising Technology to Market. *Biophotonics International*.
- [121] Rivers, J. K., Arlette, J., Shear, N., Guenther, L., Carey, W., Poulins, Y.: 2002. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol* 146 (1):94-100.
- [122] Roderfeld, M., Matern, S., Roeb, E.: 2003. [Confocal laser scanning microscopy: a deep look into the cell]. *Dtsch Med Wochenschr* 128 (48):2539-2542.
- [123] Rollins, A. M., Sivak, M. V.: 2002. Emerging Clinical Applications of Optical Coherence Tomography. *Optics & Photonics News*:36-41.
- [124] Ruocco, E., Argenziano, G., Pellacani, G., Seidenari, S.: 2004. Noninvasive imaging of skin tumors. *Dermatol Surg* 30 (2 Pt 2):301-310.
- [125] Salasche, S. J.: 2000. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 42 (1 Pt 2):4-7.
- [126] Schmid-Wendtner, M. H., Burgdorf, W.: 2005. Ultrasound scanning in dermatology. *Arch Dermatol* 141 (2):217-224.
- [127] Schmid-Wendtner, M. H.: 2000. Sonographie der Haut und Subkutis einschließlich der Lymphknoten. In *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*, edited by G. D. Plewig, K. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer.
- [128] Schmitt, J. M.: 1999. Optical coherence tomography (OCT) : A Review. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics* 5 (4): 1205-1215.
- [129] Schmitt, J. M., Knüttel, A., Bonner, R. F.: 1993. Measurement of optical properties of biological tissues by low - coherence reflectometry. *Applied Optics* 32 (30):6032 - 6041.
- [130] Schmitt, J. M., Yadlowsky, M. J., Bonner, R. F.: 1995. Subsurface imaging of living skin with optical coherence microscopy. *Dermatology* 191 (2): 93-98.
- [131] Schmitt, J. M., Knüttel, A., Yadlowsky, M., Eckhaus, A.: 1994. Optical-coherence tomography of a dense tissue: statistics of attenuation and backscattering. *Phys Med Biol* 39 (10):1705-1720.
- [132] Schwartz, R. A.: 1997. The actinic keratosis. A perspective and update. *Dermatol Surg* 23 (11):1009-1019; quiz 1020-1021.
- [133] Selkin, B., Rajadhyaksha, M., Gonzalez, S., Langley, R. G.: 2001. In vivo confocal microscopy in dermatology. *Dermatol Clin* 19 (2):369-377, ix-x.
- [134] Serrone, L., Solivetti, F. M., Thorel, M. F., Eibenschutz, L., Donati, P., Catricala, C.: 2002. High frequency ultrasound in the preoperative staging of primary melanoma: a statistical analysis. *Melanoma Res* 12 (3):287-290.
- [135] Sidoroff, A.: 2007. [Photodynamic therapy of cutaneous epithelial malignancies. An evidence-based review]. *Hautarzt* 58 (7):577-584.

- [136] Song, H. K., Wehrli, F. W., Ma, J.: 1997. In vivo MR microscopy of the human skin. *Magn Reson Med* 37 (2):185-191.
- [137] Spöler, F., Först, M., Kurz, H., Bartels, A., Marquardt, Y., Frank, J., Abuzahra, F.: 2004. High-resolution optical coherence tomography for dermatological application. *OSA Biomedical Optics Topical Meetings on CD -Rom*.
- [138] Spöler, F., Först, M., Marquardt, Y., Hoeller, D., Kurz, H., Merk, H., Abuzahra, F.: 2005. High - resolution optical coherence tomography as a non - destructive monitoring tool for the engineering of skin equivalents. *Skin Res Technol* 11:1 - 7.
- [139] Steinmann, A., Liebl, B.: 2004. [Prevention and early detection of cancer of the skin]. *Gesundheitswesen* 66 Suppl 1:S37-42.
- [140] Stock, W., Maurer, J., Felix, R.: 1997. [Characteristics of normal cross-sectional anatomy of the skin in high resolution magnetic resonance tomography]. *Hautarzt* 48 (1):26-30.
- [141] Stockfleth, E., Meyer, T., Benninghoff, B., Salache, S., Papadopoulos, L., Ulrich, C., Christophers, E.: 2002. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol* 138 (11):1498-1502.
- [142] Strasswimmer, J., Pierce, M. C., Park, B. H., Neel, V., de Boer, J. F.: 2004. Polarization-sensitive optical coherence tomography of invasive basal cell carcinoma. *J Biomed Opt* 9 (2):292-298.
- [143] Stritt, A., Merk, H. F., Braathen, L. R., von Felbert, F.: 2008. Photodynamic Therapy in the Treatment of Actinic Keratosis. *Photochem Photobiol*.
- [144] Stulberg, D. L., Crandell, B., Fawcett, R. S.: 2004. Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinomas. *Am Fam Physician* 70 (8):1481-1488.
- [145] Swanson, E. A., Izatt, J. A., Hee, M. R., Huang, D., Puliavito, C. A., Schuman, J. S., Lin, C. P., Fujimoto, J. G.: 1993. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett* 18 (21):1864 - 1869.
- [146] Swindells, K., Burnett, N., Rius-Diaz, F., Gonzalez, E., Mihm, M. C., Gonzalez, S.: 2004. Reflectance confocal microscopy may differentiate acute allergic and irritant contact dermatitis in vivo. *J Am Acad Dermatol* 50 (2):220-228.
- [147] Syrigos, K. N., Tzannou, I., Katirtzoglou, N., Georgiou, E.: 2005. Skin cancer in the elderly. *In Vivo* 19 (3):643-652.
- [148] Szeimies, R. M., Krutmann, J.: 2007. [Photodynamic therapy]. *Hautarzt* 58 (7):576.
- [149] Szeimies, R. M., Karrer, S., Backer, H.: 2005. [Therapeutic options for epithelial skin tumors. Actinic keratoses, Bowen disease, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma]. *Hautarzt* 56 (5):430-440.
- [150] Szeimies, R. M., Karrer, S., Radakovic-Fijan, S., Tanew, A., Calzavara-Pinton, P. G., Zane, C., Sidoroff, A., Hempel, M., Ulrich, J., Proebstle, T., Meffert, H., Mulder, M., Salomon, D., Dittmar, H. C., Bauer, J. W., Kernland, K., Braathen, L.: 2002. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 47 (2):258-262.
- [151] Tearney, G. J., Brezinski, M., Southern, J. F., Bouma, B., Hee, M. R., Fujimoto, J. G.: 1995. Determination of the refractive index of highly

- scattering human tissue by optical coherence tomography. *Opt Lett* 20 (21):2258 - 2260.
- [152] Tearney, G. J., Brezinski, M., Southern, J. F., Bouma, B., Boppart, S. A., Fujimoto, J. G.: 1997. Optical biopsy in human gastrointestinal tissue using optical coherence tomography. *Am J Gastroenterol* 92 (10):1800-1804.
- [153] Tearney, G. J., Brezinski, M., Southern, J. F., Bouma, B., Boppart, S. A., Fujimoto, J. G.: 1997. Optical biopsy in human urologic tissue using optical coherence tomography. *J Urol* 157 (5):1915-1919.
- [154] Tearney, G. J., Brezinski, M., Southern, J. F., Bouma, B., Boppart, S. A., Fujimoto, J. G.: 1998. Optical biopsy in human pancreatobiliary tissue using optical coherence tomography. *Dig Dis Sci* 43 (6):1193-1199.
- [155] Tearney, G. J., Brezinski, M., Bouma, B., Boppart, S. A., Pitris, C., Southern, J. F., Fujimoto, J. G.: 1997. In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science* 276 (5321):2037-2039.
- [156] Testerman, T. L., Gerster, J. F., Imbertson, L. M., Reiter, M. J., Miller, R.L., Gibson, S. J., Wagner, T. L., Tomai, M. A.: 1995. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J Leukoc Biol* 58 (3):365-372.
- [157] Torres, A., Niemeyer, A., Berkes, B., Marra, D., Schanbacher, C., Gonzalez, S., Owens, M., Morgan, B.: 2004. 5% imiquimod cream and reflectance-mode confocal microscopy as adjunct modalities to Mohs micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 30 (12 Pt 1):1462-1469.
- [158] Tran, H., Chen, K., Shumack, S.: 2003. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 149 Suppl 66:50-52.
- [159] Tutrone, W. D., Saini, R., Caglar, S., Weinberg, J. M., Crespo, J.: 2003. Topical therapy for actinic keratoses, II: Diclofenac, colchicine, and retinoids. *Cutis* 71 (5):373-379.
- [160] Unholzer, A., Korting, H. C.: 2002. High-frequency ultrasound in the evaluation of pharmacological effects on the skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 15 (2):71-84.
- [161] Unterhuber, A., Povazay, B., Bizheva, K., Hermann, B., Sattmann, H., Stingl, A., Le, T., Seefeld, M., Menzel, R., Preusser, M., Budka, H., Schubert, C., Reitsamer, H., Ahnelt, P. K., Morgan, J. E., Cowey, A., Drexler, W.: 2004. Advances in broad bandwidth light sources for ultrahigh resolution optical coherence tomography. *Phys Med Biol* 49 (7):1235-1246.
- [162] Vargas, G., Chan, E. K., Barton, J. K., Rylander, H. G., Welch, A. J.: 1999. Use of an agent to reduce scattering in skin. *Lasers Surg Med* 24 (2):133-141.
- [163] Vargo, N.: 2003. Basal cell and squamous cell carcinoma. *Semin Oncol Nurs* 19 (1):12-21.
- [164] Veiro, J. A., Cummins, P. G.: 1994. Imaging of skin epidermis from various origins using confocal laser scanning microscopy. *Dermatology* 189 (1):16-22.
- [165] Vogt, M., Knüttel, A., Hoffmann, K., Altmeyer, P., Ermert, H.: 2003. Comparison of high frequency ultrasound and optical coherence tomography as modalities for high resolution and non invasive skin imaging. *Biomed Tech (Berl)* 48 (5):116-121.

- [166] Voit, C., Schoengen, A., Schwurzer-Voit, M., Weber, L., Ulrich, J., Sterry, W., Proebstle, T. M.: 2002. The role of ultrasound in detection and management of regional disease in melanoma patients. *Semin Oncol* 29 (4):353-360.
- [167] Welzel, J.: 1998. Optische Kohärenztomographie als ein neues Verfahren zur Darstellung oberflächennher Strukturen der Haut. In *Dermatologie - Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie*, edited by G. C. R. G. Berlin, Heidelberg, New York.
- [168] Welzel, J.: 2000. [Optical Coherence Tomography - A New Non-invasive Method for the Morphological Evaluation of the Skin. *Akt Dermatol* 26:174-177.
- [169] Welzel, J.: 2001. Optical coherence tomography in dermatology: a review. *Skin Res Technol* 7 (1):1-9.
- [170] Welzel, J., Bruhns, M., Wolff, H. H.: 2003. Optical coherence tomography in contact dermatitis and psoriasis. *Arch Dermatol Res* 295 (2):50-55.
- [171] Welzel, J., Lankenau, E., Birngruber, R., Engelhardt, R.: 1997. Optical coherence tomography of the human skin. *J Am Acad Dermatol* 37 (6):958-963.
- [172] Welzel, J., Lankenau, E., Birngruber, R., Engelhardt, R.: 1998. Optical coherence tomography of the skin. *Curr Probl Dermatol* 26:27-37.
- [173] Welzel, J., Reinhardt, C., Lankenau, E., Winter, C., and Wolff, H. H.: 2004. Changes in function and morphology of normal human skin: evaluation using optical coherence tomography. *Br J Dermatol* 150 (2):220-225.
- [174] Wong, C. S., Strange, R. C., Lear, J. T.: 2003. Basal cell carcinoma. *Bmj* 327 (7418):794-798.
- [175] Yang, Y., Whiteman, S., van Pittius, D. G., He, Y., Wang, R. K., Spiteri, M.A.: 2004. Use of optical coherence tomography in delineating airways microstructure: comparison of OCT images to histopathological sections. *Phys Med Biol* 49:1247 - 1255.
- [176] Zheng, S., Adachi, A., Shimizu, M., Shibata, S. I., Yasue, S., Sakakibara, A., Sugiura, M., Nagasaka, T., Tomita, Y.: 2005. Human papillomaviruses of the mucosal type are present in some cases of extragenital Bowen's disease. *Br J Dermatol* 152 (6):1243-1247.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Universitätsprofessor Dr. H. Merk, Direktor der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums der RWTH Aachen, herzlich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit danken. Ein ganz besonderer, herzlicher Dank gilt meinen Betreuern Frau Dr. Daniela Höller Obrigkeit und Herrn Dr. Faris Abuzahra. Ich danke sehr für die hilfreiche, kompetente und immer freundliche Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit.

Vielen Dank den Mitarbeitern des Instituts für Halbleitertechnik der RWTH Aachen, besonders Herrn Dr. Felix Spöler, für die Hilfestellungen bei den Messungen sowie bei technischen Problemen.

Den Mitarbeitern der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums danke ich für die Unterstützung bei der Datenerhebung. Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir während des ganzen Studiums moralisch und geistig zur Seite stand.

Erklärung zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten bei mir, Julia Duppelfeld, Jordanstraße 29, 40477 Düsseldorf hinterlegt sind.

Lebenslauf**Person**

Name	Julia Duppelfeld
Geburtsdatum	23.11.1980
Geburtsort	Warburg
Familienstand	ledig
Konfession	römisch-katholisch

Schulausbildung

08/1987 – 06/1991	Städtische Katholische Grundschule Westheim
08/1991 – 06/2000	Städtisches Gymnasium Marsberg
06/2000	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

Studium

10/2000 – 06/2007	Studium der Humanmedizin an der RWTH Aachen
04/2003	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
02/2006 – 01/2007	Praktisches Jahr, Evangelisches Krankenhaus Bethesda, Mönchengladbach
	Wahlfach: Gynäkologie
04/2007 – 06/2007	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Weiterbildung

seit 08/2007	Weiterbildung als Assistenzärztin im Fachgebiet der Gynäkologie und Geburtshilfe Klinik für spezielle operative Gynäkologie, Onkologie und Geburtshilfe Evangelisches Krankenhaus Bethesda, Mönchengladbach
--------------	---