

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Unterscheidung von nicht-melanozytären Hautkrebsarten
mittels optischer Kohärenztomographie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sebastian Tobias Batz

aus Forchheim

Datum der Promotion: 25.11.2022

Vorwort

Grundlage dieser Publikationsdissertation sind die hier aufgeführten Veröffentlichungen, welche im Folgenden als Publikation 1-4 zitiert werden:

Publikation 1:

Batz S, Wahrlich C, Alawi A, Ulrich M, and Lademann J, **Differentiation of Different Nonmelanoma Skin Cancer Types Using OCT**. Skin Pharmacol Physiol, 2018. **31**(5): p. 238-245.

Publikation 2:

Wahrlich C, Alawi SA, Batz S, Fluhr JW, Lademann J, and Ulrich M, **Assessment of a scoring system for Basal Cell Carcinoma with multi-beam optical coherence tomography**. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29**(8): p. 1562-9.

Publikation 3:

Alawi SA, Kuck M, Wahrlich C, Batz S, McKenzie G, Fluhr JW, Lademann J, and Ulrich M, **Optical coherence tomography for presurgical margin assessment of non-melanoma skin cancer - a practical approach**. Exp Dermatol, 2013. **22**(8): p. 547-51.

Publikation 4:

Alawi SA, Batz S, Rowert-Huber J, Fluhr JW, Lademann J, and Ulrich M, **Correlation of optical coherence tomography and histology in microcystic adnexal carcinoma: a case report**. Skin Res Technol, 2015. **21**(1): p. 15-7.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AK	aktinische Keratose, engl. actinic keratosis
BCC	Basaliom, engl. basal cell carcinoma
BS	Berlin-Score
HD-OCT	hochauflösende OCT, engl. high-definition OCT
HFUS	Hochfrequenz-Ultraschall, engl. high-frequency ultrasound
MAC	mikrozystisches Adnexkarzinom, engl. microcystic adnexal carcinoma
NMSC	nicht-melanozytäre Hautkrebsarten, engl. non-melanoma skin cancer
OCT	optische Kohärenztomographie, engl. optical coherence tomography
sBCC	superfizielles Basaliom, engl. superficial basal cell carcinoma
SCC	Plattenepithelkarzinom, engl. squamous cell carcinoma
SV-OCT	Speckle Varianz OCT, engl. speckle-variance OCT
US	Ultraschall, engl. ultrasound

INHALTSVERZEICHNIS

I. ZUSAMMENFASSUNG	1
1. Abstrakt/Abstract	1
1.1 Deutsches Abstrakt.....	1
1.2 English Abstract.....	3
2. Einleitung	6
2.1 Zielsetzung der Arbeiten	7
3. Material und Methodik.....	9
3.1 OCT-Gerät	9
3.2 Unterscheidung von nicht-melanozytären Hautkrebsarten (NMSC) mittels OCT	9
3.3 Entwicklung eines auf OCT basierten Bewertungssystems für Basalzellkarzinome (Publikation 2)	10
3.4 Die praktische Anwendbarkeit von OCT zur präoperativen Tumorgrenz- bestimmung bei nicht-melanozytären Hauttumoren (NMSC).....	11
3.5 Korrelation von OCT und Histologie beim Mikozystischen Adnexkarzinom (MAC).....	11
4. Ergebnisse	11
4.1 Unterscheidung von nicht-melanozytären Hautkrebsarten (NMSC) mittels OCT	11
4.2 Entwicklung eines auf OCT basierten Bewertungssystems für Basalzellkarzinome	13
4.3 Die praktische Anwendbarkeit von OCT zur präoperativen Tumorgrenz- bestimmung bei nicht-melanozytären Hauttumoren (NMSC).....	13
4.4 Korrelation von OCT und Histologie beim Mikozystischen Adnexkarzinom (MAC).....	13
5. Diskussion	14
6. Referenzen	17
II. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	20
III. ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATIONEN.....	21
IV. DRUCKEXEMPLARE DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATIONEN.....	23
V. LEBENS LAUF	47
VI. KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE	50
VII. DANKSAGUNG	51

I. Zusammenfassung

1. Abstrakt/Abstract

1.1 Deutsches Abstrakt

Hintergrund: Die Früherkennung der verschiedenen nicht-melanozytären Hautkrebsarten stellt bis heute eine Herausforderung in der Dermatologie dar. Neben dem bis dato etablierten und gültigen Goldstandard, der histologischen Begutachtung von entnommenen Gewebeproben, spielen auch immer mehr sogenannte nicht-invasive Untersuchungsverfahren wie die Optische-Kohärenztomographie (OCT) eine Rolle. Die OCT bietet als nicht-invasive, cross-sectionale Echtzeittechnik die Möglichkeit, Areale von circa 6 x 6 mm bei einer maximalen Scantiefe von annähernd 2 mm zu untersuchen. Im klinischen Alltag kann die Anwendung der OCT in der Diagnostik und Unterscheidung von nicht-melanozytären Hautkrebsarten (NMSC) sinnvoll sein. Ebenso könnte der therapeutische Einsatz zur präoperativen Tumorgrenzbestimmung zu einem gewebesparenden Operationsverfahren, bei gleicher R0-Resektionsrate, führen.

Zielsetzung: Das Ziel der folgenden Studien ist es, neben der Formulierung von morphologischen Kriterien für das Mikrozystische Adnexkarzinom (MAC), die Anwendbarkeit des OCT zur präoperativen Tumorgrenzbestimmung bei NMSC zu beschreiben und Korrelationen zwischen den mittels OCT detektierten Tumorcharakteristika und den unterschiedlichen NMSC aufzuzeigen und zu evaluieren.

Methode: Bei der Tumorgrenzbestimmung wurden bei 18 Patienten mit insgesamt 19, zur Exzision geplanten Läsionen, die Tumorgrenzen präoperativ bestimmt und nach erfolgter Exzision durch die Ex-vivo Markierung unter dem Mikroskop auf Tumorfreiheit untersucht. Im Bezug auf die OCT-gestützte Beschreibung des MAC erfolgte die zentrale Untersuchung der Läsion, die Ergebnisse wurden postoperativ anhand der erhaltenen Histologie verglichen und korreliert. Die Entwicklung des OCT-basierten Bewertungssystems für Basalzellkarzinome beruht auf zwei Studienphasen. In der ersten Studienphase erfolgte die Akquisition der

Studienteilnehmer mit einer Gesamtzahl von 130 Patienten. Hierunter befanden sich 100 Patienten mit histologisch gesicherten Basalzellkarzinomen und 30 Patienten mit anderen NMSC und Hautkrankheiten. Aufgrund mangelnder Bildqualität wurden nachträglich 3 Patienten aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Nach Auswertung von Studienphase 1 wurden streng definierte morphologische Beschreibungskriterien entwickelt, welche in Studienphase 2 an einem neuen Patientenkollektiv von 50 Patienten mit verschiedenen NMSC angewandt und validiert wurden. Bei der Unterscheidung von NMSC mittels OCT wurde eine Studienpopulation von insgesamt 25 Fällen, jeweils 5 Fälle der jeweiligen 5 Tumorentitäten Basalzellkarzinom (Basal Cell Carcinoma; BCC), superfizielles Basalzellkarzinom (superficial Basal Cell Carcinoma; sBCC), Aktinische Keratose (Actinic Keratosis; AK), Plattenepithelkarzinom (Squamous Cell Carcinoma; SCC) und Morbus Bowen untersucht. Die entsprechenden Läsionen wurden sowohl zentral als auch peripher im Multislice-Modus eines kommerziell erhältlichen OCTs des Typs Vivosight der Firma Michelson Diagnostics UK durchgeführt. Sämtliche OCT Dateien wurden verblindet, randomisiert und von zwei im Umgang mit den OCT erfahrenen Medizinern nach klar definierten Kriterien ausgewertet.

Resultate: Bei der OCT gestützten Tumorgrenzbestimmung wurden insgesamt 61 Grenzpunkte sowie 5 komplette Tumorgrenzen aus einem Patientenkollektiv von 18 Patienten mit 19 Läsionen analysiert. In 16 Fällen (84%) zeigten sich die lateralen Grenzen „in sano“ reseziert, zudem konnte eine Tumorfreiheit bezüglich der Tiefenausdehnung von 95% erreicht werden. Die visuell vom Operateur gesetzten Tumorgrenzen unterschritten in keinem Fall die OCT-definierten Grenzen. Ohne die Rate an R0-Resektionen zu senken war eine deutliche Gewebersparnis möglich. Ebenso konnten beim mikrozystischen Adnexkarzinom (MAC) Kriterien beschrieben werden, welche dem erhaltenen histologischen Korrelat entsprachen. Die Entwicklung eines OCT basierten Bewertungssystems für Basalzellkarzinome konnte, nach der Anwendung in Studienphase 2, einen Anstieg der Sensitivität auf 96,6% (95% CI 80,4 - 99,8) wie auch der Spezifität auf 75% (95% CI 52,5 – 90,9) erzielen. Hierbei wurden 88% aller Diagnosen richtig klassifiziert und histopathologisch bestätigt. Bei der Auswertung der Ergebnisse bezüglich der Unterscheidung von NMSC mittels OCT stand ein Patientenkollektiv von 25 Patienten zur Verfügung. Jeweils 5 Fälle der jeweiligen Tumorentitäten

Basalzellkarzinom, superfizielles Basalzellkarzinom, Aktinische Keratose, Plattenepithelkarzinom und Morbus Bowen wurden anhand häufig auftretender Tumorcharakteristika i.e. Akanthose, Dark Border, Parakeratose, hypo- und hyperreflektiver Nester analysiert um Korrelationen zu detektieren. Hierbei zeigte sich das Vorliegen des Charakteristikums "Parakeratose" negativ assoziiert mit der Tumorentität des BCC (Phi-Wert -0,579, p-Wert 0,004) ebenso mit dem Charakteristikum der "generalisierten Akanthose" (Phi-Wert -0,750, p-Wert < 0,001). Eine positive Assoziation konnte beim sBCC und dem Charakteristikum der "fokalen Akanthose" nachgewiesen werden (Phi-Wert 0,500, p-Wert 0,012). Für das Charakteristikum der "multilokulären Akanthose" konnte sowohl eine positive Korrelation zum SCC (Phi-Wert 0,408, p-Wert 0,041) als auch zum Morbus Bowen (Phi-Wert 0,408, p-Wert 0,041) wie auch eine negative Assoziation zum BCC (Phi-Wert -0,612, p-Wert 0,002) nachgewiesen werden. Signifikant positiv korrelierten ovoide hyporeflektive Nester mit der Anwesenheit des BCC (Phi-Wert 0,729, p-Wert < 0,001). Hyperreflektive Nester zeigen eine signifikant positive Assoziation zum SCC (Phi-Wert 0,590, p-Wert 0,003). Auch das immer wiederkehrende Charakteristikum "Dark Border" korrelierte signifikant positiv mit dem sBCC (Phi-Wert 0,458, p-Wert 0,022) wie auch mit dem BCC (Phi-Wert 0,667, p-Wert 0,001). Aufgrund des erfolgten Chi-Quadrat Test konnten sowohl Positiv- wie auch Negativtrends formuliert werden.

Schlussfolgerung: Unsere Studien konnten belegen, dass eine Tumorgrenzbestimmung bei NMSC effizient mittels OCT durchführbar ist, ohne die Anzahl an R0-Resektionen zu senken. Desweiteren stellten sich die morphologischen OCT-Beschreibungen, im Bezug auf das MAC, zu den histomorphologischen Korrelat als kongruent dar. Außerdem konnte bewiesen werden, dass es anhand häufig auftretender Tumorcharakteristika möglich ist, Korrelationen zu den einzelnen NMSC herzustellen.

1.2 English Abstract

Background: Early detection of the various types of non-melanoma skin cancer (NMSC) has been a challenge in dermatology to date. Non-invasive examination procedures such as optical coherence tomography (OCT) play an increasingly

important role besides the established and valid gold standard of histological tissue sample analysis. OCT is a non-invasive, cross-sectional, real-time technique used to examine areas of approx. 6 mm x 6 mm at a maximum scan depth of approx. 2 mm. Usage of OCT in the clinical routine can be helpful in diagnosing and differentiating NMSC. Moreover, therapeutic usage in preoperative tumor boundary detection might enable a tissue-saving surgical procedure while achieving the same R0 resection rate.

Objective: The objective of the following studies is to formulate morphological criteria for microcystic adnexal carcinoma (MAC) as well as to describe the usability of OCT for preoperative tumor boundary detection in NMSC patients and demonstrate and evaluate correlations between OCT-detected tumor characteristics and the different types of NMSC.

Method: For tumor boundary detection, the tumor boundaries in 18 patients with a total of 19 lesions scheduled for excision were preoperatively determined and, after excision, examined for absence of tumor by ex-vivo marking under the microscope. For the OCT-aided MAC description, the lesion was examined in the center and the results were postoperatively compared and correlated based on the histology obtained. The OCT-based evaluation system for basal cell carcinoma was developed based on two study phases. The first study phase comprised the acquisition of a total of 130 patients to participate in the study, including 100 patients with histologically confirmed basal cell carcinomas and 30 patients with other NMSC and skin diseases. Three patients were retrospectively excluded from the cohort due to inadequate image quality. Strictly defined morphological description criteria were developed based on the evaluation of study phase 1. In study phase 2, these criteria were applied and validated in a new cohort of 50 patients with various types of NMSC. OCT-aided NMSC differentiation was performed by examining a study population that consisted of 25 cases in total: 5 cases, each, of the relevant 5 tumor entities basal cell carcinoma (BCC), superficial basal cell carcinoma (sBCC), actinic keratosis (AK), squamous cell carcinoma (SCC) and Bowen's disease. The relevant lesions were scanned both centrally and peripherally in the multi-slice mode with the commercially available OCT scanner Vivosight of Michelson Diagnostics UK. All

OCT files were blinded, randomized and evaluated according to clearly defined criteria by two physicians experienced in OCT.

Results: In all, 61 boundary points and 5 complete tumor boundaries from a patient cohort of 18 patients with 19 lesions were analyzed in OCT-aided tumor boundary detection. The lateral boundaries were found to be resected “in sano” in 16 cases (84%). In addition, absence of tumor regarding 95% depth extension was achieved. The visual tumor boundary markers placed by the surgeon were in no case smaller than the OCT-defined boundaries. Significant tissue saving was achieved without reducing the R0 resection rate. Likewise, it was possible to describe criteria for MAC that corresponded to the obtained histological correlate. After application in study phase 2, the developed OCT-based evaluation system for basal cell carcinomas resulted in an increase in sensitivity to 96.6% (95% CI 80.4 - 99.8) and in specificity to 75.2% (95% CI 52.5 - 90.9). The diagnoses were correctly classified and histopathologically confirmed in 88% of all cases. The evaluation of the results regarding OCT-aided NMSC differentiation was performed on a cohort of 25 patients. Five cases, each, of the above mentioned relevant tumor entities BCC, sBCC, AK, SCC and Bowen’s disease were analyzed based on recurring tumor characteristics such as acanthosis, dark border, parakeratosis and hypo- and hyperreflective nests to determine correlations. The present characteristic “parakeratosis” was found to be negatively associated with the BCC tumor entity (phi-value -0.579, p-value 0.004) and with the characteristic “generalized acanthosis” (phi-value -0.750, p-value <0.001). Positive association was recorded for sBCC and the characteristic “focal acanthosis” (phi-value 0.500, p-value 0.012). Positive correlation with SCC (phi-value 0.408, p-value 0.041) and with Bowen’s disease (phi-value 0.408, p-value 0.041) and negative association with BCC (phi-value - 0.612, p-value 0.002) was recorded for the characteristic “multilocal acanthosis”. Ovoid, hyporefective nests significantly positively correlated with the presence of BCC (phi-value 0.729, p-value <0.001). Hyperreflective nests showed significant positive association with SCC (phi-value 0.590, p-value 0.003). The recurring characteristic “dark border” also significantly positively correlated with sBCC (phi-value 0.458, p-value 0.022) and with BCC (phi-value 0.667, p-value 0.001). Both positive and negative trends were described based on the performed Chi-square Test.

Conclusion: Our studies demonstrated that tumor boundary detection in NMSC can be efficiently performed by means of OCT without reducing the number of R0 resections. Moreover, in respect of MAC, the morphological OCT descriptions showed to be congruent with the histo-morphological correlate. In addition, it was proven that correlations with the individual types of NMSC can be established based on recurring tumor characteristics.

2. Einleitung

In den letzten Jahrzehnten konnte ein rapider Anstieg der nicht-melanozytären Hautkrebsarten (NMSC) beobachtet werden. Dieser Anstieg betrifft vor allem Menschen in der Altersgruppe von 60 Jahren und älter. Ebenso konnte in Studien belegt werden, dass Männer bei weitem häufiger als Frauen von diesem Trend betroffen sind. Bis zum heutigen Tage stellt die sowohl aufwändige als auch kostenintensive Probeentnahme und histopathologische Aufarbeitung und Färbung den Goldstandard in der Diagnostik der verschiedenen NMSC-Arten dar. Jedoch gewinnen in letzter Zeit die nicht invasiven optischen Diagnoseverfahren immer mehr an Bedeutung und zeigen zunehmend ihr Potenzial, den bis dato vorherrschenden Goldstandard zu ersetzen. So konnten sich bereits Verfahren wie z.B. die Dermatoskopie, der Hochfrequenz Ultraschall (US) und die konfokale Mikroskopie ihren Platz in der Früherkennung der NMSC-Arten sichern (1-3). Ein anderes erfolgversprechendes Verfahren, das immer mehr an Bedeutung gewinnt, ist die optische Kohärenztomographie (OCT). Die OCT ist, wie die bereits genannten Verfahren, eine leicht anzuwendende, nicht invasive Echtzeit-Technik, welche auf der „low-coherence interferometry“ basiert (4). Seit der ersten praktischen Beschreibung der OCT im Jahr 1991 von Huang et al. (5) unterlag die OCT nicht nur einem stetigen Prozess der Verbesserung und Weiterentwicklung, sondern wird mittlerweile auch vielseitig angewendet.

So ist die OCT nicht nur fest etabliertes Untersuchungsinstrument in den Fachbereichen Dermatologie und Ophthalmologie (6-8), sondern ist in allen Gebieten der Medizin in Erprobung und Einsatz. Beispielsweise wird die OCT bereits in der Gastroenterologie genutzt, um sowohl maligne Veränderungen des Gastrointestinaltrakts wie auch eventuelles Therapieansprechen in der daraus

folgenden Krebstherapie zu detektieren (9-11). Ebenso wurden bereits die Einsatzmöglichkeiten der OCT im Bezug auf Brustkrebs in der Gynäkologie erforscht (12, 13). Erstaunlich ist der Einsatz der OCT in der Neurologie. Hier lassen sich mittels OCT nicht nur die Auswirkungen einer intrakraniellen Hypertension beobachten, sondern auch bereits vor Auftreten neurologischer Symptome die Aktivität demyelinisierender Erkrankungen aufzeigen (14, 15).

Ein anderes Fachgebiet, in dem die OCT und ihre Anwendungsbereiche bereits seit langem erforscht werden, ist die Dermatologie. Seit den ersten Untersuchungen menschlicher Haut im Jahr 1997 zu Studien mit komplexeren Fragestellungen, wie der Anwendbarkeit der OCT bei Wundheilungsprozessen oder der Festlegung chirurgischer Resektionsgrenzen, haben sich sowohl die OCT, als auch deren Anforderungen stetig verändert (4, 16, 17). Die aufwändigste und schwierigste Bestrebung gilt der Anwendbarkeit der OCT in der NMSC-Diagnostik. Hierbei widmeten sich bereits einige Studien der Fragestellung, einheitliche Detektionskriterien für die verschiedenen NMSC-Arten zu schaffen (3, 18-23). Für aktinische Keratosen wie auch Basaliome konnten bereits erfolgreich Kriterien formuliert und deren Korrelation erforscht werden. Was übrige Tumorentitäten betrifft, war eine Umsetzung bis dato eher schwierig. In dieser Studie wurde mittels OCT versucht, Korrelationen zwischen Detektionskriterien und den verschiedenen NMSC-Arten aufzuzeigen (1).

2.1 Zielsetzung der Arbeiten

Vorrangiges Ziel der verschiedenen Arbeiten war es, einerseits die diagnostische Anwendbarkeit der OCT in der Früherkennung der verschiedenen Hautkrebsarten / Tumorerkrankungen, andererseits die praktische Anwendbarkeit vor und während therapeutischer Maßnahmen zu überprüfen.

Unterscheidung von nicht-melanozytären Hautkrebsarten (NMSC) mittels OCT (Publikation 1)

Primär sollte die Unterscheidung der nicht-melanozytären Hautkrebsarten mittels OCT untersucht werden. Wie bereits in mehreren Studien belegt, zeigen die NMSC-Arten spezifische, wiederkehrende, mittels OCT nachweisbare Tumorcharakteristika. Im Unterschied zu den im ‚Berlin-Score‘ (BS) untersuchten Tumorcharakteristika

beschränkten sich die in dieser Studie untersuchten Tumorcharakteristika nicht nur auf die Tumorart des Basalzellkarzinoms (BCC) und dessen Untertypen. In dieser Studie wurden die immer wiederkehrenden Kriterien der Parakeratose, Akanthose, der hypo- wie auch hyperreflektiven Nester und der nicht komprimierbaren dunklen Ränder unterhalb der Läsionen anhand der fünf häufigsten NMSC-Tumorarten, i.e. Basalzellkarzinom (BCC), superfizielles Basalzellkarzinom (sBCC), aktinische Keratose (AK), Plattenepithelkarzinom (SCC) und Morbus Bowen untersucht.

Entwicklung eines auf OCT basierten Bewertungssystems für Basalzellkarzinome (Publikation 2)

In dieser Arbeit wurde die Diagnosestellung der verschiedenen Basalzellkarzinom-Arten mittels OCT unter Zuhilfenahme eines eigens dafür entwickelten Punktesystems, dem ‚Berlin-Score‘ (BS) untersucht. Anhand von fünf vorher festgelegten Kriterien, wie das Vorhandensein von Zysten, dunkler Ränder unterhalb des Tumors, runder Strukturen, Aufhebung des dermo-epidermalen Übergangs bzw. von hyporeflektiven Regionen, erfolgte die Auswertung der OCT-Aufnahmen. Zudem wurde der jeweilige Ausprägungsgrad der einzelnen Kriterien analysiert und die Verteilung des BS bezüglich der jeweiligen BCC-Subtypen untersucht.

Praktische Anwendbarkeit der OCT zur präoperativen Tumorgrenzbestimmung bei nicht-melanozytären Hauttumoren (NMSC) (Publikation 3)

Intention dieser Studie war es, sowohl die Effektivität der von der OCT vorher bestimmten Tumorgrenzen bei nicht-melanozytären Hauttumoren als auch die Anwendbarkeit der OCT bei der Tumorgrenzbestimmung zu evaluieren. Der Einsatz der OCT im therapeutischen Bereich der präoperativen Grenzbestimmung könnte die Zahl der R0-Resektionen erhöhen, die Zahl wiederholter Nachresektionen signifikant senken sowie zu einem gewebesparenden operativen Verfahren beitragen.

Korrelation von OCT und Histologie beim Mikrozystischen Adnexkarzinom (MAC) (Publikation 4)

Mehrere bereits durchgeführte Studien konnten belegen, dass die OCT-Morphologie verschiedener Hauttumorarten kongruent zur jeweiligen Histologie ist. Viele Arbeiten

konnten das Auftreten spezifischer Tumorcharakteristika bei den verschiedenen Hauttumorarten aufzeigen. Um jedoch für eine noch effizientere Diagnosestellung und Differentialdiagnostik mittels OCT zu sorgen, ist es wichtig, auch für seltene Hauttumorarten wie dem MAC Kriterien zu beschreiben und deren Korrelationen zu untersuchen.

3. Material und Methodik

Die Untersuchungen erfolgten an Patienten zwischen dem 18. und 90. Lebensjahr, welche sich aufgrund von Hautveränderungen in ambulanter bzw. stationärer Abklärung oder kurz vor der chirurgischen Sanierung von Hautveränderungen befanden. Alle Patienten wurden umfassend über die Durchführung und Art der Studien aufgeklärt und erst nach schriftlicher Einverständniserklärung in das Patientenkollektiv aufgenommen. Sämtliche Studien wurden im Vorfeld durch die Ethik-Kommision der Charite – Universitätsmedizin Berlin (EA1/061/09) genehmigt und unterlagen der Deklaration von Helsinki. Ausschlusskriterien/Abbruchkriterien waren u.a. Schwangerschaft, Minderjährigkeit, gesetzliche Betreuung wie auch Personen, die in den zu untersuchenden Arealen metallische Implantate aufwiesen.

3.1 OCT-Gerät

Bei sämtlichen Publikationen wurde ein OCT-Gerät (VivoSight, Michelson Diagnostics, Kent, UK) verwendet, welches mit einem Laser der Wellenlänge im Bereich von 1305 ± 150 nm (HLS-2000, Santec Corp, Komaki, Aichi, Japan) arbeitet. Das OCT kann Bilder mit einer axialen, optischen Auflösung < 10 μ m bei einer lateralen Auflösung von fast 7,5 μ m erzeugen. Zudem beträgt die Penetrationstiefe bis zu 2 mm bei einer maximalen Tastweite von 6x6 mm.

3.2 Unterscheidung von nicht-melanozytären Hautkrebsarten (NMSC) mittels OCT (Publikation 1)

Insgesamt 35 Patienten (16 männliche, 19 weibliche) mit den verschiedensten, nicht melanozytären Tumorentitäten und Läsionen wurden mittels OCT untersucht. Sämtliche Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt der Messungen entweder bereits für eine chirurgische Exzision ihrer Läsion oder für eine Verifikationsbiopsie

vorgesehen. Nach erster Auswertung der histopathologischen Ergebnisse sowie Qualitätsprüfung der OCT-spezifischen Aufnahmen nahm das Patientenkollektiv der Studie um 10 Fälle ab, da entweder die Aufnahmen den Qualitätskriterien nicht genügten oder die histologischen Resultate der Probenbiopsien nicht den in der Studie eingeschlossenen Tumorentitäten entsprachen. So konnten letztlich 25 Patienten (15 männliche, 10 weibliche) mit einem Durchschnittsalter von 69 Jahren (Bandbreite 32-88 Jahre) in die Studie eingeschlossen und ausgewertet werden. Alle untersuchten Läsionen der Studienteilnehmer wurden jeweils zentral wie auch peripher im Multislice Modus der OCT gescannt. Ebenfalls wurde zur besseren Vergleichbarkeit nicht betroffene Haut an der kontralateralen Seite mitgescannt. Sämtliche OCT-Bilddateien wurden verblindet, randomisiert und von zwei im Umgang mit der OCT erfahrenen Medizinern untersucht und bewertet.

3.3 Entwicklung eines auf OCT basierten Bewertungssystems für Basalzellkarzinome (Publikation 2)

Die Durchführung dieser Studie erfolgte in zwei Phasen. In Phase 1 wurde eine Gesamtzahl von 130 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 68,1 Jahren (58 Frauen, 72 Männer) mit nicht melanozytären Hauttumoren, darunter 100 histologisch gesicherte Basalzellkarzinome und 30 andere Hautkrankheiten, sowie anderer nicht-melanozytärer Hauttumoren wie z.B. Morbus Bowen untersucht. Aufgrund mangelnder Bildqualität oder anderer histologischer Resultate wurden drei Patienten nachträglich aus der Studie ausgeschlossen. Voraussetzung für die Teilnahme waren unter anderem die klinische Untersuchung, Dermatoskopie und die anschließende chirurgische Sanierung der nicht voroperierten, nicht exulzerierten Läsionen. Auf dieser Grundlage wurde der ‚Berlin-Score‘ von Medizinstudenten entwickelt.

Nach Abschluss von Phase 1 wurde ein neues Patientenkollektiv von 27 Frauen und 23 Männern mit einem Durchschnittsalter von 62,8 Jahren analysiert. Darunter befanden sich 29 Basalzellkarzinome, 9 Plattenepithelkarzinome, 7 Fälle von Morbus Bowen und 5 Fälle mit aktinischer Keratose. Anhand dieser Daten sollten die im ‚Berlin-Score‘ erhobenen Kriterien und die Differenzierung zwischen BCC und anderer NMSC validiert werden. Die Auswertung in Phase 2 erfolgte durch einen Facharzt für Dermatologie und weitere OCT-Experten.

3.4 Die praktische Anwendbarkeit von OCT zur präoperativen Tumorgrenzbestimmung bei nicht-melanozytären Hauttumoren (NMSC) (Publikation 3)

Insgesamt wurden 18 Patienten, davon 12 Männer und 6 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 74 Jahren (Bandbreite 47-86 Jahren) und einer Anzahl von 19 Läsionen untersucht. 13 Patienten aus diesem Kollektiv wurden mit einer punktförmigen Messmethode, vier Patienten mit Messung der kompletten Tumorgrenze im sogenannten ‚Free-run-Modus‘ und zwei Patienten mit der kombinierten Messmethode untersucht. Vorher durch das OCT bestimmte Grenzpunkte wurden präoperativ mit einem wasserfesten Stift (Edding®) markiert. Die operative Sanierung erfolgte durch unterschiedliche Operateure entsprechend ihrer klinischen Beurteilung und Erfahrung. Nach erfolgter Exzision wurden die OCT Grenzpunkte dauerhaft auf den Präparaten mittels Tätowierungen und Markierungsnähten versehen. In der weiteren histologischen Aufarbeitung wurden sowohl die Resektionsränder wie auch die OCT-definierten Grenzpunkte auf Tumorfreiheit untersucht.

3.5 Korrelation von OCT und Histologie beim Mikrozystischen Adnexkarzinom (MAC) (Publikation 4)

Im Fall einer 81jährigen Patientin mit Rezidiv eines vorab histologisch gesicherten mikrozystischen Adnexkarzinoms erfolgte die präoperative Untersuchung mittels OCT. Klinisch zeigte sich bei der Patientin eine circa 2x2 cm messende Läsion im Bereich der linken Wange. Die präoperativ erfolgten OCT-Messungen wurden nach histologischer Aufarbeitung den jeweiligen histologischen Schnitten zugeordnet.

4. Ergebnisse

4.1 Unterscheidung von nicht-melanozytären Hautkrebsarten (NMSC) mittels OCT (Publikation 1)

Bei der Auswertung der Ergebnisse konnte auf ein Patientenkollektiv von 25 Patienten zugegriffen werden, wobei es sich um 15 männliche und 10 weibliche Patienten handelte. Der Kolmogorow-Smirnow Test zeigte eine Normalverteilung des

Patientenalters, welches im Durchschnitt bei 69 Jahren lag. Der ebenfalls bezüglich des geschlechterspezifischen Auftretens der Tumorcharakteristika bei den einzelnen Entitäten durchgeführte Chi-Quadrat Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern. Bezüglich der einzelnen Charakteristika bezogen auf die verschiedenen Tumorentitäten zeigten sich folgende Resultate:

Das Auftreten des spezifischen Charakteristikums der "Parakeratose" war negativ assoziiert mit der Tumorentität des Basalzellkarzinoms. Hier ergab sich ein Phi-Wert von -0,579 und p-Wert von 0,004.

Negativ assoziiert war auch das Basalzellkarzinom mit dem Charakteristikum der "generalisierten Akanthose", mit einem Phi-Wert von -0,750 und p-Wert von < 0,001.

Anders verhielt es sich bei der "fokalen Akanthose" und bei der Tumorentität des superfiziellen Basalzellkarzinoms. Hierbei zeigte sich eine signifikant positive Assoziation mit einem Phi-Wert von 0,500 und p-Wert von 0,012.

Beim Charakteristikum der "multilokulären Akanthose" konnte sowohl eine signifikant positive Korrelation zum Plattenepithelkarzinom (Phi-Wert 0,408, p-Wert 0,041) als auch zum Morbus Bowen (Phi-Wert 0,408, p-Wert 0,041) gezeigt werden. Im Gegensatz dazu stellte sich eine negative Signifikanz zum Basalzellkarzinom (Phi-Wert -0,612, p-Wert 0,002) als auch zum superfiziellen Basalzellkarzinom (Phi-Wert -0,408, p-Wert 0,04) dar.

Mittels Chi-Quadrat Tests konnten ebenso Trends bezüglich der Charakteristika aufgezeigt werden. So zeigte sich, dass das Kriterium der "ovoiden hyporeflektiven Nester" einen Negativtrend sowohl für die Tumorentitäten des Morbus Bowen (Phi-Wert -0,343, p-Wert 0,086) als auch der aktinischen Keratose (Phi-Wert -0,343, p-Wert 0,086) darstellt. Signifikant positiv korrelierte die Anwesenheit der ovoiden, hyporeflektiven Nester mit der Tumorentität des Basalzellkarzinoms (Phi-Wert 0,729, p-Wert <0,001).

Bezüglich des Kriteriums der "hyperreflektiven Nester" konnte eine signifikant positive Assoziation zum Plattenepithelkarzinom (Phi-Wert 0,590, p-Wert 0,003) beobachtet werden.

Das letzte, immer wiederkehrende Charakteristikum, der sogenannte "Dark border" korrelierte signifikant positiv sowohl mit dem superfiziellen Basalzellkarzinom (Phi-Wert 0,458, p-Wert 0,022) als auch mit dem Basalzellkarzinom (Phi-Wert 0,667 p-Wert 0,001) und wies zu den restlichen drei Tumorentitäten Negativtrends auf, i.e.

Plattenepithelkarzinom (Phi-Wert -0,375, p-Wert 0,061), Morbus Bowen (Phi-Wert -0,375, p-Wert 0,061) und aktinische Keratose (Phi-Wert 0,375 p-Wert 0,061).

4.2 Entwicklung eines auf OCT basierten Bewertungssystems für Basalzellkarzinome (Publikation 2)

Nach der ersten Studienphase ergab die Anwendung des ‚Berlin-Score‘ durch Studenten eine Sensitivität von 92,8% (95% CI 85,4 – 96,8) und Spezifität von 24,1% (95% CI 11,0 – 43,4) bei Erreichen des unteren Grenzwertes $BS \geq 8$. Die häufigsten Subtypen des Basalzellkarzinoms waren oberflächliche (28,7%) und noduläre (22,6%) BCC. In Phase 2 der Studie wurde ein Anstieg der Sensitivität auf 96,6% (95% CI 80,4 – 99,8) und der Spezifität auf 75,2% (95% CI 52,5 – 90,9) erzielt, wobei 88% aller Diagnosen richtig klassifiziert und durch die Histopathologie bestätigt wurden.

4.3 Die praktische Anwendbarkeit von OCT zur präoperativen Tumorgrenzbestimmung bei nicht-melanozytären Hauttumoren (NMSC) (Publikation 3)

Analysiert wurden insgesamt 61 durch das OCT bestimmte Grenzpunkte sowie 5 komplette Tumorgrenzen von einem Patientenkollektiv aus insgesamt 18 Patienten mit 19 Läsionen. Diese Läsionen beinhalteten 12 Basalzellkarzinome (63%), 3 Plattenepithelkarzinome (16%) sowie 4 andere Tumorentitäten (21%), wie z.B. Morbus Bowen und Aktinische Keratose. In 16 Fällen entsprechend 84% zeigten sich die lateralen Grenzen ‚in sano‘ reseziert, wobei auch eine Tumorfreiheit bezüglich der Tiefenausdehnung von 95% erreicht werden konnte. Ebenso wurde beobachtet, dass die visuell gesetzten Tumorgrenzen des Operators in keinem Fall die OCT-definierten Grenzen unterschritten. Es konnte gezeigt werden, dass die Nutzung von OCT eine Zuordnung von suspekten NMSC-Arten erlaubt und sich zudem eine Gewebersparnis bei Resektionen suspekter Befunde erreichen lässt, ohne die Rate an R0-Resektionen zu senken.

4.4 Korrelation von OCT und Histologie beim Mikrozystischen Adnexkarzinom (MAC) (Publikation 4)

Mittels OCT war es möglich, charakteristische Kriterien beim mikrozystischen Adnexkarzinom (MAC) darzustellen und zu beschreiben. Diese Kriterien wurden je nach Lokalisation in superfizielle und sub-epidermale Kriterien unterteilt. Bei den superfiziellen Kriterien stellte sich die superfizielle Schicht mit unregelmäßigen, hügeligen wie auch glatten Anteilen dar. Sonstige Gebilde, abgesehen von Haarfollikeln, waren kaum nachweisbar. Die sub-epidermale Schicht bestach vor allem mit runden, scharf abgrenzbaren, homogenen Bereichen mit hyporeflektiven Streifen, deren histologisches Korrelat die Keratinzysten waren. Desweiteren konnte eine Zunahme an runden, duktalem Strukturen mit zentral hyporeflektiven Bereichen festgestellt werden.

5. Diskussion

Mittels OCT lassen sich eindeutig benigne von malignen Hautläsionen voneinander unterscheiden, wie bereits in früheren Studien gezeigt werden konnte. Wenngleich die Unterscheidung einzelner NMSC-Arten aktuell noch erschwert erscheint, könnten weitere Studien und Beschreibungen tumorspezifischer Charakteristika zusätzlichen Nutzen bringen (23-26). In der vorliegenden, rein deskriptiven Arbeit konnte gezeigt werden, dass fast alle Tumorentitäten immer wiederkehrende Charakteristika aufweisen, welche eine Unterscheidung mittels OCT in Zukunft möglich machen könnten.

Einen nicht zu vernachlässigenden Faktor stellen ebenfalls die sogenannten Trends dar, welche in einer größeren Studienpopulation mit höheren Fallzahlen durchaus signifikant sein und ebenfalls zur besseren Unterscheidung der einzelnen Tumorarten beitragen könnten.

Jedoch bestehen auch Nachteile im Umgang mit dem hier in der Studie verwendeten OCT und dessen Auswertbarkeit. So ist die Anwendbarkeit auf Körperareale begrenzt, bei denen eine ausreichende Kontaktfläche zwischen Scaneinheit und Hautoberfläche gewährleistet wird. Daraus resultiert eine erschwerte Nutzung beispielsweise an Akren oder knöchernen Strukturen. Ebenso wirkt sich die Erfahrung des Untersuchers sowohl im Umgang mit der OCT auf die erreichte Bildqualität als auch bei der Auswertung des erhaltenen Bildmaterials auf die jeweiligen Ergebnisse aus und stellt damit eine nicht zu unterschätzende mögliche Fehlerquelle dar. Bei jeder Auswertung der OCT-Images ist es zwingend erforderlich, gesunde Haut der

kontralateralen Seite zur Begutachtung mit heranzuziehen, da selbst gesunde Hautstellen der natürlichen Hautalterung, Noxen sowie Sonnenexposition ausgesetzt sind und so selbst Grund für Pathologien und Fehlinterpretationen sein können.

Im Berlin-Score von Wahrlich et al. (23) konnte anhand festgelegter Kriterien mittels OCT eine schnelle Interpretation der Daten und gleichzeitig korrekte Klassifizierung aufgezeigt werden. Zudem zeigte sich eine richtige Zuordnung einiger BCC zu ihren jeweiligen Sub-Typen, i.e. das Kriterium "Zysten" erlaubte eine Zuordnung zum nodulären BCC, ebenso konnte der Sub-Typ sklerosierendes BCC richtig zugeordnet werden. Schwierigkeiten bereitet nach wie vor die Unterscheidung zwischen den Tumorentitäten BCC und SCC. So stellt sich das SCC nach wie vor als häufigste falsch positive Diagnose dar. Im Gegensatz zu vorherigen Studien konnten im Rahmen des Berlin-Scores Aktinische Keratosen sowie Morbus Bowen richtig detektiert werden (24). Obwohl der BS in Phase 2 eine Sensitivität von 96,6% (95% CI 80,4 – 99,8) und eine Spezifität von 75,2% (95% CI 52,5 – 90,9) erzielte, sowie 88% aller Diagnosen richtig klassifizierte, zeigte sich eine Zuordnung der BCC zu Ihren Sub-Typen als nicht aussagekräftig genug (23).

Die schnelle, einfache und nicht invasive Bildgebung mittels OCT bietet aber nicht nur eine sinnvolle Alternative in der Diagnostik der verschiedenen NMSC-Arten, sondern zeigte bereits klar seine Vorteile in der Tumorgrenzbestimmung. Derzeit stellt die geringe Eindringtiefe von 2 mm noch einen limitierenden Faktor der OCT dar, jedoch konnte in der Arbeit von Alawi et al. (3) gezeigt werden, dass die Rate erfolgreicher R0-Resektionen dadurch nicht gemindert wurde. In keinem Fall unterschritten die durch den Operateur festgelegten Tumorgrenzen die vorab von der OCT definierten Tumorgrenzen. Problematisch gestaltete sich hier noch die genaue Lokalisierung des gescannten Gewebes. Abhilfe schafft die Benutzung von Steri-Strips (3M Steri Strip, 3M GmbH, Neuss, Germany) als Marker. Hierdurch kann nach Auftreten des Markers in den einzelnen OCT-Bildern das Gewebe genau lokalisiert und zugeordnet werden. Ein computergestütztes, in das OCT integriertes Markierungsverfahren würde eine beachtliche Zeitersparnis und Vereinfachung des Verfahrens bewirken (4). Neben der Beschreibung der NMSC-Arten ist auch eine Beschreibung seltener Tumorarten wie des MAC wichtig, da diese eine wichtige Rolle in der Differentialdiagnostik von NMSC-Arten spielen und zumeist mit einer schlechteren Prognose und erhöhten Rezidivgefahr verbunden sind. Jedoch müssen hier weitere Studien und Beschreibungen bezüglich der tumorspezifischen Charakteristika erfolgen (4).

Der bis dato gültige Goldstandard in der Früherkennung der verschiedenen NMSC-Arten ist, neben der klinischen Untersuchung und Dermatoskopie, immer noch die aufwändige, invasive und teure Probeentnahme, histopathologische Aufarbeitung und Auswertung der gewonnenen Präparate. Obwohl ein alleiniger Einsatz der OCT in der Früherkennung der NMSC-Arten heute aufgrund technischer Grenzen noch nicht möglich ist, bietet diese und andere, nicht-invasive Echtzeittechniken in Zukunft die Möglichkeit einer schnellen, leicht anzuwendenden, kosteneffektiven und schmerzfreien Alternative. Vor allem neuere Entwicklungen wie das HD-OCT (high-definition OCT), das SV-OCT (speckle-variance OCT), die konfokale Mikroskopie oder der Hochfrequenz-Ultraschall (HFUS) versprechen weitere Vorteile (4, 27-31). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Kombination aus mehreren, nicht invasiven Untersuchungstechniken die Diagnostik signifikant erleichtern und den bisherigen Goldstandard möglicherweise bald ablösen könnte.

6. Referenzen

1. Krutmann J, Berking C, Berneburg M, Diepgen TL, et al., **New Strategies in the Prevention of Actinic Keratosis: A Critical Review**. *Skin Pharmacol Physiol*, 2015. **28**(6): p. 281-9.
2. Samarasinghe V and Madan V, **Nonmelanoma skin cancer**. *J Cutan Aesthet Surg*, 2012. **5**(1): p. 3-10.
3. Wassef C and Rao BK, **Uses of non-invasive imaging in the diagnosis of skin cancer: an overview of the currently available modalities**. *Int J Dermatol*, 2013. **52**(12): p. 1481-9.
4. Alawi SA, Kuck M, Wahrlich C, Batz S, et al., **Optical coherence tomography for presurgical margin assessment of non-melanoma skin cancer - a practical approach**. *Exp Dermatol*, 2013. **22**(8): p. 547-51.
5. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, et al., **Optical coherence tomography**. *Science*, 1991. **254**(5035): p. 1178-81.
6. Lasave AF, **Current interpretation of optical coherence tomography in the posterior pole**. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2015. **91**(1): p. 3-9.
7. Siedlecki D, Kowalik W and Kasprzak H, **Optical Coherence Tomography as a Tool for Ocular Dynamics Estimation**. *Biomed Res Int*, 2015. **2015**: p. 293693.
8. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, Huang D, et al., **In vivo retinal imaging by optical coherence tomography**. *Opt Lett*, 1993. **18**(21): p. 1864-6.
9. Adler DC, Zhou C, Tsai TH, Lee HC, et al., **Three-dimensional optical coherence tomography of Barrett's esophagus and buried glands beneath neosquamous epithelium following radiofrequency ablation**. *Endoscopy*, 2009. **41**(9): p. 773-6.
10. Kirtane TS and Wagh MS, **Endoscopic Optical Coherence Tomography (OCT): Advances in Gastrointestinal Imaging**. *Gastroenterol Res Pract*, 2014. **2014**: p. 376367.
11. Xiong H, Guo Z, Zeng C, Wang L, et al., **Application of hyperosmotic agent to determine gastric cancer with optical coherence tomography ex vivo in mice**. *J Biomed Opt*, 2009. **14**(2): p. 024029.
12. Grieve K, Mouslim K, Assayag O, Dalimier E, et al., **Assessment of Sentinel Node Biopsies With Full-Field Optical Coherence Tomography**. *Technol Cancer Res Treat*, 2015. **15**(2): p. 266-74.
13. South FA, Chaney EJ, Marjanovic M, Adie SG, et al., **Differentiation of ex vivo human breast tissue using polarization-sensitive optical coherence tomography**. *Biomed Opt Express*, 2014. **5**(10): p. 3417-26.
14. Knier B, Berthele A, Buck D, Schmidt P, et al., **Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination**. *Mult Scler*, 2015. **22**(7): p. 893-900.
15. Nolan RC, Narayana K, Galetta SL and Balcer LJ, **Optical Coherence Tomography for the Neurologist**. *Semin Neurol*, 2015. **35**(5): p. 564-77.

16. Kuck M, Strese H, Alawi SA, Meinke MC, et al., **Evaluation of optical coherence tomography as a non-invasive diagnostic tool in cutaneous wound healing.** *Skin Res Technol*, 2014. **20**(1): p. 1-7.
17. Welzel J, Lankenau E, Birngruber R and Engelhardt R, **Optical coherence tomography of the human skin.** *J Am Acad Dermatol*, 1997. **37**(6): p. 958-63.
18. Boone MA, Norrenberg S, Jemec GB and Del Marmol V, **Imaging of basal cell carcinoma by high-definition optical coherence tomography: histomorphological correlation. A pilot study.** *Br J Dermatol*, 2012. **167**(4): p. 856-64.
19. Boone MA, Norrenberg S, Jemec GB and Del Marmol V, **Imaging actinic keratosis by high-definition optical coherence tomography. Histomorphologic correlation: a pilot study.** *Exp Dermatol*, 2013. **22**(2): p. 93-7.
20. Coleman AJ, Richardson TJ, Orchard G, Uddin A, et al., **Histological correlates of optical coherence tomography in non-melanoma skin cancer.** *Skin Res Technol*, 2013. **19**(1): p. 10-9.
21. Hussain AA, Themstrup L and Jemec GB, **Optical coherence tomography in the diagnosis of basal cell carcinoma.** *Arch Dermatol Res*, 2015. **307**(1): p. 1-10.
22. Mogensen M, Thrane L, Jorgensen TM, Andersen PE, et al., **OCT imaging of skin cancer and other dermatological diseases.** *J Biophotonics*, 2009. **2**(6-7): p. 442-51.
23. Wahrlich C, Alawi SA, Batz S, Fluhr JW, et al., **Assessment of a scoring system for Basal Cell Carcinoma with multi-beam optical coherence tomography.** *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015. **29**(8): p. 1562-9.
24. Mogensen M, Joergensen TM, Nurnberg BM, Morsy HA, et al., **Assessment of optical coherence tomography imaging in the diagnosis of non-melanoma skin cancer and benign lesions versus normal skin: observer-blinded evaluation by dermatologists and pathologists.** *Dermatol Surg*, 2009. **35**(6): p. 965-72.
25. Schuh S, Kaestle R, Sattler E and Welzel J, **Comparison of different optical coherence tomography devices for diagnosis of non-melanoma skin cancer.** *Skin Res Technol*, 2016. **22**(4): p. 395-405.
26. Themstrup L, Banzhaf CA, Mogensen M and Jemec GB, **Optical coherence tomography imaging of non-melanoma skin cancer undergoing photodynamic therapy reveals subclinical residual lesions.** *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2014. **11**(1): p. 7-12.
27. Boone M, Suppa M, Miyamoto M, Marneffe A, et al., **In vivo assessment of optical properties of basal cell carcinoma and differentiation of BCC subtypes by high-definition optical coherence tomography.** *Biomed Opt Express*, 2016. **7**(6): p. 2269-84.
28. Cao T and Tey HL, **High-definition optical coherence tomography - an aid to clinical practice and research in dermatology.** *J Dtsch Dermatol Ges*, 2015. **13**(9): p. 886-90.

29. De Carvalho N, Ciardo S, Cesinaro AM, Jemec G, et al., **In vivo micro-angiography by means of speckle-variance optical coherence tomography (SV-OCT) is able to detect microscopic vascular changes in naevus to melanoma transition.** J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(10): p. e67-e68.
30. Marneffe A, Suppa M, Miyamoto M, Del Marmol V, et al., **Validation of a diagnostic algorithm for the discrimination of actinic keratosis from normal skin and squamous cell carcinoma by means of high-definition optical coherence tomography.** Exp Dermatol, 2016. **25**(9): p. 684-7.
31. Marvdashti T, Duan L, Aasi SZ, Tang JY, et al., **Classification of basal cell carcinoma in human skin using machine learning and quantitative features captured by polarization sensitive optical coherence tomography.** Biomed Opt Express, 2016. **7**(9): p. 3721-3735.

II. Eidesstattliche Versicherung

"Ich, Sebastian Tobias Batz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Unterscheidung von nicht-melanozytären Hautkrebsarten mittels optischer Kohärenztomographie**“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und dass ich keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst."

Datum

Unterschrift

III. Anteilserklärung an den ausgewählten Publikationen

Herr Sebastian Tobias Batz hatte Anteil an den folgenden Publikationen:

1. Batz S, Wahrlich C, Alawi A, Ulrich M, and Lademann J, **Differentiation of Different Nonmelanoma Skin Cancer Types Using OCT**. Skin Pharmacol Physiol, 2018. **31**(5): p. 238-245.

Erstellung des wissenschaftlichen Konzeptes in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Lademann und Frau Dr. med. Martina Ulrich. Alleinige Erstellung des Manuskripts, Datenerhebung sowie Auswertung. Selbstständige Literatursuche und Anfertigung der verwendeten Darstellungen. Diskussionsleitung mit den Koautoren und alleinige Durchführung von Korrekturarbeiten.

2. Wahrlich C, Alawi SA, Batz S, Fluhr JW, Lademann J, and Ulrich M, **Assessment of a scoring system for Basal Cell Carcinoma with multi-beam optical coherence tomography**. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29**(8): p. 1562-9.

Gemeinschaftliche Datenerhebung- und Auswertung. Gemeinsame Auswahl, Bearbeitung und Bewertung von Bildmaterial. Diskussionen mit der Hauptautorin und den Co-Autoren, Durchführung von Korrekturarbeiten.

3. Alawi SA, Kuck M, Wahrlich C, Batz S, McKenzie G, Fluhr JW, Lademann J, and Ulrich M, **Optical coherence tomography for presurgical margin assessment of non-melanoma skin cancer - a practical approach**. Exp Dermatol, 2013. **22**(8): p. 547-51.

Gemeinschaftliche Datenerhebung- und Auswertung. Gemeinsame Auswahl, Bearbeitung und Bewertung von Bildmaterial. Diskussionen mit den Hauptautoren und den Co-Autoren, Durchführung von Korrekturarbeiten.

4. Alawi SA, Batz S, Rowert-Huber J, Fluhr JW, Lademann J, and Ulrich M, **Correlation of optical coherence tomography and histology in microcystic adnexal carcinoma: a case report.** Skin Res Technol, 2015. **21**(1): p. 15-7.

Gemeinschaftliche Datenerhebung- und Auswertung. Gemeinsame Auswahl, Bearbeitung und Bewertung von Bildmaterial. Diskussionen mit den Hauptautoren und den Co-Autoren, Durchführung von Korrekturarbeiten.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

IV. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Differentiation of Different Nonmelanoma Skin Cancer Types Using OCT.

<https://doi.org/10.1159/000489269>

Assessment of a scoring system for Basal Cell Carcinoma with multi-beam optical coherence tomography.

<https://doi.org/10.1111/jdv.12935>

Optical coherence tomography for presurgical margin assessment of non-melanoma skin cancer - a practical approach.

<https://doi.org/10.1111/exd.12196>

Correlation of optical coherence tomography and histology in microcystic adnexal carcinoma: a case report.

<https://doi.org/10.1111/srt.12149>

V. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

VI. Komplette Publikationsliste

Batz S, Wahrlich C, Alawi A, Ulrich M, and Lademann J, **Differentiation of Different Nonmelanoma Skin Cancer Types Using OCT**. Skin Pharmacol Physiol, 2018. **31**(5): p. 238-245.

(Impact Factor: 1,974)

Wahrlich C, Alawi SA, Batz S, Fluhr JW, Lademann J, and Ulrich M, **Assessment of a scoring system for Basal Cell Carcinoma with multi-beam optical coherence tomography**. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29**(8): p. 1562-9.

(Impact Factor: 3,029)

Alawi SA, Kuck M, Wahrlich C, Batz S, McKenzie G, Fluhr JW, Lademann J, and Ulrich M, **Optical coherence tomography for presurgical margin assessment of non-melanoma skin cancer - a practical approach**. Exp Dermatol, 2013. **22**(8): p. 547-51.

(Impact Factor: 4,115)

Alawi SA, Batz S, Rowert-Huber J, Fluhr JW, Lademann J, and Ulrich M, **Correlation of optical coherence tomography and histology in microcystic adnexal carcinoma: a case report**. Skin Res Technol, 2015. **21**(1): p. 15-7.

(Impact Factor: 1,776)

VII. Danksagung

Als erstes möchte ich ganz besonders Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Lademann danken, der sich mir und meiner Forschungsarbeit annahm. Ohne die immense Unterstützung, Aufsicht meiner wissenschaftlichen Arbeit und sein außergewöhnliches Engagement wäre es mir nicht möglich gewesen, diese Dissertation erfolgreich abzuschließen.

Ebenso gilt mein Dank allen Mitwirkenden sowie meinen Mitdoktorand/inn/en Caroline Wahrlich und Seyed Arash Alawi, deren Mitarbeit und kritische Anmerkungen meine Forschung vorangetrieben haben.

Ferner sei allen nicht namentlich genannten Kolleginnen und Kollegen für die gute Kooperation in den vergangenen Jahren gedankt.

Auch möchte ich hier die Gelegenheit nutzen, mich bei Dr. med. Roland Sauer zu bedanken, der mir immer in allen Belangen mit Rat zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie danken, die mich Zeit meines Lebens unterstützte und mir stets die nötige Kraft und Liebe schenkte, alle Herausforderungen zu meistern. Ohne die Aufopferungsbereitschaft und Großherzigkeit meiner Eltern wäre es mir nie möglich gewesen, das Medizinstudium zu beginnen und erfolgreich abzuschließen.

Abschließend möchte ich diese Arbeit meinem kürzlich verstorbenen Vater widmen, welcher leider den erfolgreichen Abschluss meiner Arbeit und meinen weiteren persönlichen Werdegang nicht mehr miterleben konnte.