

# Konfokale Line-Field-OCT: die eierlegende Wollmilchsau?

## Line-Field Confocal Optical Coherence Tomography: The Golden Goose?

### Autoren

C. Ruini<sup>1,2</sup>, E. Sattler<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München
- 2 Klinik Thalkirchnerstraße, Städtisches Klinikum München

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1072-7002> |

Akt Dermatol 2020; 46: 148–151

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Cristel Ruini, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Frauenlobstraße 9–11, 80337 München  
[Cristel.ruini@med.uni-muenchen.de](mailto:Cristel.ruini@med.uni-muenchen.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

Nicht invasive diagnostische Techniken wie optische Kohärenztomografie (OCT) und konfokale Laserscanmikroskopie (KLSM) haben in den letzten Jahren ihren hohen Stellenwert in der dermatologischen Forschung und im Klinikalltag bestätigt. OCT und KLSM zeigen eine hohe Spezifität und Sensitivität für die Diagnostik von nicht melanozytären Hauttumoren, während KLSM zusätzlich für die Differenzierung von Nävi und Melanomen erfolgreich angewendet werden kann. Beide Verfahren finden auch in einem breiten Spektrum von entzündlichen und infektiösen Hauterkrankungen Einsatz. Die konfokale Line-Field-OCT (LC-OCT) ist ein neues Verfahren, welches über eine zelluläre Auflösung

und Eindringtiefe bis zur tiefen Dermis verfügt, sodass nicht nur die Morphologie, sondern auch die Invasionstiefe zahlreicher Tumoren dadurch bestimmt werden kann. Die aktuell laufende präliminäre Studie zeigt ein hohes Potenzial v. a. in der Charakterisierung von aktinischen Keratosen und Feldkanzerisierung, von Basalzellkarzinomen und von Milbenerkrankungen. Weitere Studien sind nötig, um eine standardisierte Erfassung der diagnostischen Kriterien sowie Einsatzgebiete zu ermöglichen.

### ABSTRACT

Non-invasive diagnostic methods such as optical coherence tomography (OCT) and reflectance confocal microscopy (RCM) are nowadays widely used in dermatological research and daily clinical routine. OCT and RCM have demonstrated high sensitivity and specificity in the diagnosis of actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma, whereas RCM is also useful in distinguishing benign nevi from melanomas. Both methods can be used as an additional diagnostic tool for a wide spectrum of inflammatory and infectious skin diseases. Line-field confocal optical coherence tomography (LC-OCT) is a new device combining both cellular resolution and high penetration depth, so that not only tumor cell morphology but also tumor thickness can be evaluated in-vivo. Ongoing studies show promising results in the analysis of non melanoma skin cancer, field cancerization, and mites infestations. Further studies are needed to define standardized diagnostic criteria and fields of application.

### Einleitung

Die Welt der dermatologischen Diagnostik hat seit den 90er-Jahren enorme Fortschritte gemacht. Der Dermatoskopie ist zu verdanken, dass die Genauigkeit der In-vivo-Diagnose von hellem und schwarzem Hautkrebs deutlich verbessert werden konnte. Mittlerweile hat sich diese Methode auch bei anderen Indikationen wie Parasitosen, entzündlichen Erkrankungen oder Haarerkrankungen etabliert, sodass Dermatologen nicht mehr auf ihr Auflichtmikroskop verzichten können. Erst später entwickel-

ten sich weitere nicht invasive diagnostische Techniken, insbesondere die konfokale Laserscanmikroskopie (KLSM) und die optische Kohärenztomografie (OCT).

Beide Verfahren haben in den letzten Jahren zunehmend Einzug sowohl in die Kliniken als auch in die dermatologischen Praxen gehalten. Auch die Anzahl wissenschaftlicher Publikationen zu den beiden Techniken hat in den letzten Jahren massiv zugenommen.

Die KLSM konnte sich bereits für die Diagnostik melanozytärer Läsionen, die OCT für die Diagnostik von Basalzellkarzinomen und aktinischen Keratosen in der Routine etablieren. Beide

Methoden erhöhen – gegenüber der Dermatoskopie – die Sensitivität und Spezifität, dienen der Früherkennung und können in manchen Fällen helfen, Biopsien zu vermeiden.

Einige Schwachpunkte schränken die Anwendung der Verfahren jedoch ein:

Die KLSM bietet eine sehr hohe Auflösung ( $1\ \mu\text{m}$ ), jedoch bei limitierter Eindringtiefe (ca.  $250\ \mu\text{m}$ ). Daher erlaubt sie nur eine genauere Analyse der zellulären Strukturen bis zur oberflächigen Dermis. Im Gegensatz dazu kann die OCT auch die tiefere Dermis darstellen (Eindringtiefe  $1\text{--}2\ \text{mm}$ ) und ermöglicht eine dynamische Gefäßdarstellung, allerdings auf Kosten einer limitierten Auflösung (ca.  $5\text{--}7,5\ \mu\text{m}$ ) [1].

Die „Line-Field Confocal OCT“ (LC-OCT) wurde von einer französischen Start-up Firma (DAMAE-medical, Paris) entwickelt und soll die Vorteile der beiden o. g. diagnostischen Methoden kombinieren. Es handelt sich um ein optisches Verfahren, das auf einer Laser-Lichtquelle mit kontinuierlichem Spektrum basiert (Zentralband:  $800\ \text{nm}$  Wellenlänge). Das Gerätesystem besteht aus der LC-OCT-Sonde und einem stabilen Gerätewagen, PC mit Monitor und Tastatur, Ablagefläche und Laser-Einheit. Immersionsöl wird zwischen Haut und Sonde aufgetragen, um die Reflektion zu reduzieren und die Brechungsindizes anzugleichen. In der nächsten Generation ist zusätzlich eine Kamera vorgesehen, um ein auflichtmikroskopisches Bild der zu untersuchenden Läsion zu ermöglichen [2–4].

## Wie funktioniert die LC-OCT?

Die LC-OCT kombiniert die Prinzipien der OCT und der KLSM mit Linienlicht-Beleuchtungsmustern, Breitbandlaser und Line-Scan-Kamera.

Das Gerät misst die Zeitverzögerung und die Amplitude des Lichts, welches Mikrostrukturen der Haut zurückwirft. Der Fokus wird dynamisch adaptiert. Das vom Gewebe reflektierte Licht ermöglicht die Errechnung und Darstellung 2-dimensionaler Tiefenschnittbilder auf einem Monitor. Die Graustufenwerte entsprechen dabei der Intensität des reflektierten Lichts.

Die Methodik benötigt kein Kontrastmittel: Der Kontrast in den schwarz-weißen Bildern entsteht durch Unterschiede in der Stärke der Reflektion der natürlichen Chromophore in der Haut wie Keratin und Melanin. Der relativ hohe Brechungsindex im Vergleich zu Luft und Wasser zeigt pigmentierte Zellen als sehr hell, im Gegenteil z. B. zum dunklen Zytoplasma (wasserreich).

## Was sieht man mit LC-OCT?

Das Gerät ermöglicht eine sehr schnelle In-vivo-Visualisierung der Haut bis zur tiefen Dermis ( $500\ \mu\text{m}$  Eindringtiefe) und mit einer hohen Auflösung ( $1\text{--}2\ \mu\text{m}$ ). Der Anwender bewegt die Sonde auf dem zu untersuchenden Areal. Die Aufnahme-Software stellt in Echtzeit auf dem Monitor schwarz-weiße Bilder dar, die entweder vertikal (en coupe) oder horizontal (en-face) dargestellt werden. Die Modalität (vertikal/horizontal) sowie die Tiefe der horizontalen Aufnahme kann durch Knöpfe am Messkopf gewechselt werden. Konsekutive, horizontale Stapel-

bilder zunehmender Tiefe können ebenso aufgenommen werden. Auch eine Video-3D-Rekonstruktion der Areale ist möglich, welche allerdings erst nach der Messung mithilfe einer Zusatzsoftware beurteilbar ist. Alle Bilder können auf eine externe Festplatte exportiert werden.

## Wozu ist die Methodik geeignet?

Das Gerät für die LC-OCT ist noch nicht kommerziell erhältlich und befindet sich in einer experimentellen Phase, allerdings erscheint sie vielversprechend. Eine Hauptindikation der LC-OCT werden die nicht melanozytären Hauttumore, insbesondere Basalzellkarzinome (BZK) und aktinische Keratosen (AK), Bowen-Karzinome und spinozelluläre Karzinome sein. Grundsätzlich könnten zudem zahlreiche entzündliche und infektiöse Hauterkrankungen untersucht werden.

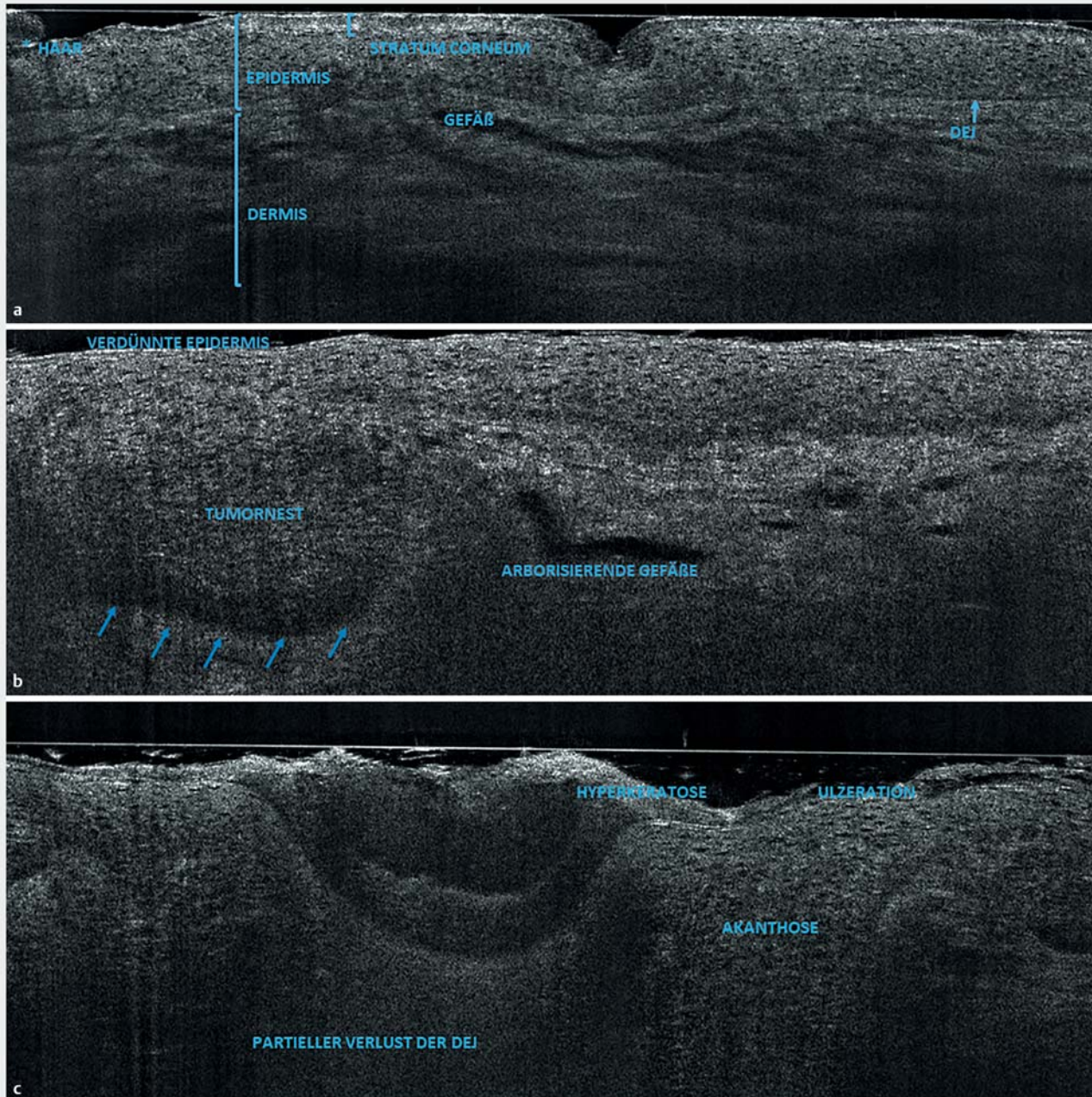
Ein vielversprechendes Anwendungsgebiet stellen die melanozytären Läsionen dar. Prinzipiell sind durch diese Methodik auch zelluläre Atypien nachweisbar, sodass Unterschiede zwischen benignen Nävi und Melanomen erkennbar sein müssten. Für diese Anwendungsgebiete steht eine solide Studienlage noch aus.

## Wie sieht die normale Haut in LC-OCT aus?

Die LC-OCT Bilder sind mit histologischen Grundkenntnissen interpretierbar.

Im vertikalen Modus ist ein direkter Vergleich mit einem histologischen Schnitt möglich. Man erkennt das breite Stratum corneum, unterbrochen von Schweißdrüsenausführungsgängen. Im Stratum granulosum/spinosum sind die einzelnen Keratinozyten darstellbar. Die dermo-epidermale Junktion, je nach Phototyp von unterschiedlicher Helligkeit, ist von der oberflächlichen Dermis getrennt. In der Dermis befinden sich hellere Kollagenfasern und dunklere, runde oder längliche Gefäße. In den Gefäßen sind bewegliche Blutzellen zu erkennen (► **Abb. 1 a**).

Die Interpretation der horizontalen Bilder ist etwas schwieriger, obwohl für die KLSM-Anwender intuitiver. Durch konsekutive Aufnahmen werden die verschiedenen Hautschichten abgebildet, wobei der Benutzer die Ebene durch die Knöpfe auf dem Messgerät bestimmt. In der Oberfläche werden zuerst die Korneozyten dargestellt: helle, nebeneinanderliegende, große, polygonale Strukturen. Darunter sind das Stratum granulosum und das Stratum spinosum zu erkennen, die aus gleich großen polygonalen Keratinozyten mit heller Kontur und schwarzem Zytoplasma bestehen. Auch in der LC-OCT ist ein regelmäßiges Honigwabennmuster darstellbar. Die dermo-epidermale Junktionszone wird wie in der KLSM abgebildet, mit horizontal angeschnittenen, dunklen, dermalen Papillen, die von helleren, pigmentierten, basalen Keratinozyten umgeben sind. In der Dermis sind helle Kollagenfasern sowie dunklere Gefäße darstellbar. Mit zunehmender Tiefe verliert das Gerät an Auflösung.



► **Abb. 1** **a** LC-OCT-Aufnahme der gesunden Haut am Arm. **b** LC-OCT-Aufnahme eines nodulären Basalzellkarzinoms mit verdünnter Epidermis und scharf begrenzten, vom dunklen Randsaum konturierten ovoiden Tumornestern (Pfeil). **c** LC-OCT-Aufnahme einer hypertrophen aktinischen Keratose mit Übergang in ein spinözelluläres Karzinom: Verdickung des Stratum corneum und der Epidermis und partieller Verlust der dermo-epidermalen Junktionszone.

## Wie sehen die wichtigsten pathologischen Befunde in LC-OCT aus?

Da das Gerät sich noch in der Entwicklungsphase befindet, fehlen noch systematische Studien. Wissenschaftliche Arbeiten über die diagnostischen Merkmale der Hauptpathologien sowie ihre korrekte Nomenklatur in Verbindung mit Daten über diagnostische Sensitivität und Spezifität werden erwartet.

Basalzellkarzinome werden im vertikalen Modus durch eine dünne Epidermis und scharf begrenzte, signalarme, ovoide oder runde Tumorknoten charakterisiert, teilweise mit zystischen Anteilen bei nodulären Formen. Alternativ sind bei oberflächlichen Formen lineare und ovoide Zapfen zu erkennen. Im horizontalen Modus sind ebenso typische Tumornester basaloider Zellen mit stromlinienförmiger Anordnung und Polarisierung der Zellen sichtbar; ein peripherer dunkler Randsaum



sowie eine hellere stromale Reaktion mit Kollagenablagerung können gezeigt werden (► **Abb. 1 b**).

Auch die Feldkanzerisierung erscheint mit LC-OCT gut darstellbar. Aktinische Keratosen zeigen Hyperkeratose und Parakeratose, in Verbindung mit einer akanthotischen Verdickung der restlichen Epidermis. Die zunehmende Atypie ist bei spinzellulären Karzinomen durch Strukturverlust der normalen epidermalen und junktionalen Struktur sichtbar (► **Abb. 1 c**). Die Tiefe der Infiltration kann eingeschätzt werden. Ähnliche pathologische Merkmale spiegeln sich im horizontalen Modus wider, z. B. durch unterschiedliche Atypie-Schweregrade des Honigwabemusters und Veränderungen der Kollagenfasern.

Die diagnostische Beurteilung pigmentierter Läsionen, d. h. die Unterscheidung benigner Nävi von Melanomen, wäre eine potenzielle Indikation für LC-OCT. Dafür wird die parallele Analyse der Gewebsarchitektur (regelmäßig vs. unregelmäßig) und der Zellularität (normal vs. atypisch) in der Läsion benötigt. Hauptmerkmale für maligne melanozytäre Läsionen wie Verlust der normalen Architektur, partielle Zerstörung der dermo-epidermalen Junktion, atypische melanozytäre Nester und pagetoide Ausbreitung der Melanozyten in die Epidermis sind auch in der LC-OCT erkennbar. Die Einschätzung der Tumordicke ist grundsätzlich bis in eine Tiefe von 500 µm denkbar.

## Fazit

Mittels LC-OCT kann auf nicht invasive Art eine Aussage über Ausdehnung, Struktur und mögliche Dignität einer tumorverdächtigen Hautveränderung getroffen werden, ohne dass invasiv eine Gewebeprobe entnommen werden muss. Das Gerät ermöglicht die Darstellung der Einzelzellen (Auflösung 1–2 µm) sowie der subkutanen Strukturen bis 500 µm (bis zur retikulären Dermis), sodass auch die Tumordinfiltrationstiefe bis in diese Tiefe eingeschätzt werden kann. Es handelt sich um einen entscheidenden Vorteil bei der nicht invasiven Diagnostik, da auch prognostische Informationen gewonnen werden können. Dies kann auch klinische Konsequenzen haben, wie z. B. die präoperative Festlegung des Sicherheitsabstandes. Weitere Anwen-

dungsgebiete sind Verlaufskontrollen, Beurteilung von Rezidiven und Erfolgskontrolle einer nicht invasiven lokalen Therapie. Vorteile dieser Methode sind die fehlende Strahlenbelastung, die rasche Verfügbarkeit, die zu KLSM und OCT vergleichbaren Anschaffungskosten und ein Zeitaufwand von nur wenigen Minuten. Vielversprechend ist die Möglichkeit, sowohl nicht melanozytäre als auch melanozytäre Läsionen untersuchen zu können. Zudem ermöglicht die Technologie die Visualisierung der verschiedenen Hautschichten in vertikalen Abschnitten, ähnlich der konventionellen Histologie, sodass der Vergleich mit dieser Methode logisch und direkt erfolgen kann.

Nachteile sind aktuell die nicht standardisierte Aufnahme (der Anwender bewegt sich auf der Läsion mit der Sonde) und das Fehlen eines Navigationssystems mit integrierter Kamera, was die Genauigkeit der Diagnose erschwert.

Um die vielfältigen Möglichkeiten des Gerätes nutzen zu können, sind weitere Studien notwendig.

## Interessenkonflikt

---

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

---

- [1] Welzel J, Schuh S. Nichtinvasive Diagnostik in der Dermatologie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15: 999–1017
- [2] Davis A, Levecq O, Azimani H et al. Simultaneous dual-band line-field confocal optical coherence tomography: application to skin imaging. *Biomed Opt Express* 2019; 10: 694–706
- [3] Dubois A, Levecq O, Azimani H et al. Line-field confocal optical coherence tomography for high-resolution noninvasive imaging of skin tumors. *J Biomed Opt* 2018; 23: 1–9
- [4] Dubois A, Levecq O, Azimani H et al. Line-field confocal time-domain optical coherence tomography with dynamic focusing. *Opt Express* 2018; 26: 33534–33542