

S1-Leitlinie

Bildgebende Diagnostik von Hauterkrankungen

AWMF-Register-Nr.: 013-076, 2024

ICD-10 Code: C43.* ; C44.* ; C76.* ; C80.* ; D03.* ; D04.* ; D22.9; L57.* ; I78.* ; L20.* ; L40*

Schlagworte: Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Haut, Malignes Melanom, Aktinische Keratose, Melanoma in situ, atopisches Ekzem, Psoriasis vulgaris, konfokale Laserscanmikroskopie, Optische Kohärenztomographie, Line-field konfokale Optische Kohärenztomographie, Optoakustik, Multispektralanalyse, Raman-Spektroskopie, Mikroelektrische Impedanzspektroskopie, Laser-induzierte Plasma Spektroskopie, CARS (coherent anti-Stokes Raman spectroscopy), Laser Speckle Contrast Imaging (LSI), Second Harmonic Autofluorescence Aging Index of Dermis (SAAID)

Zitation der Leitlinie: **XXX**

Stand: 01/10/2024

Gültig bis: 30/09/2029

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. Daniela Hartmann

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abkürzungen

Vorbemerkungen

1. Klinische Einleitung
2. Konfokale Lasermikroskopie
 - 2.1 Technik
 - 2.1.1. Geräte
 - 2.1.2 Untersuchungstechnik
 - 2.1.3 Indikationen
 - 2.1.3.1 Darstellung gesunder Haut
 - 2.1.3.2 Hauttumore
 - 2.1.3.2.1 Melanozytäre Läsionen
 - 2.1.3.2.1.1 Nävus/Malignes Melanom
 - 2.1.3.2.1.2 Lentigo maligna / Lentigo maligna Melanom
 - 2.1.3.2.2 Nicht-melanozytärer Hautkrebs
 - 2.1.3.2.2.1 Basalzellkarzinom
 - 2.1.3.2.2.2 Aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinom der Haut
 - 2.1.3.2.3 Weitere Tumore
 - 2.1.3.3 Infektiöse und parasitäre Dermatosen
 - 2.1.3.4 Entzündliche Dermatosen
 - 2.1.3.5 Konfokale Lasermikroskopie und Lasertherapie
 - 2.1.3.6 Photoaging und kosmetische Indikationen
 - 2.1.3.2.2.1 Basalzellkarzinom
 - 2.1.3.2.2.2 Aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinom der Haut
 - 2.1.3.2.3 Weitere Tumore
 - 2.1.3.3 Infektiöse und parasitäre Dermatosen
 - 2.1.3.4 Entzündliche Dermatosen
 - 2.1.3.5 Konfokale Lasermikroskopie und Lasertherapie
 - 2.1.3.6 Photoaging und kosmetische Indikationen
 - 2.1.3.2.1 Melanozytäre Läsionen
 - 2.1.3.1 Darstellung gesunder Haut
 - 2.1.4 Limitationen
 - 2.2 Ex vivo KLM
 - 2.2.2 Technik
 - 2.2.3 Ex vivo konfokale Mikroskopie: Indikationsspektrum
 - 2.2.4 Limitationen
 - 2.2.4.1 Physikalische Limitationen
 - 2.2.4.2 Artefakte
 - 2.2.4.3 Schwierigkeit der Bildinterpretation
 - 2.2.4.4 Limitationen, Aufwand und Messdauer bei spez. Färbungen
3. Optische Kohärenztomographie
 - 3.1 Technik
 - 3.2 Indikationen der (D-) OCT in der Diagnostik und Therapie von Hauterkrankungen
 - 3.3 Limitationen der (D-)OCT in der Diagnostik und Therapie von Hauterkrankungen
4. Line-field confocal OCT
 - 4.1 Technik
 - 4.2 Indikationen
 - 4.2.1. Klinische Indikationen
 - 4.2.1.1 Basalzellkarzinom
 - 4.2.1.2 Feldkanzerisierung
 - 4.2.1.3 Melanozytäre Läsionen
 - 4.2.1.4 Entzündliche Dermatosen
 - 4.2.1.5 Infektiöse Hautkrankheiten
 - 4.2.1.6 Diverse
 - 4.2.2. Experimentelle Indikationen
 - 4.3 Limitationen
5. Multiphotonentomographie
 - 5.1 Technik
 - 5.2 Tumore

- 5.2.1 Aktinische Keratose
 - 5.2.2 Plattenepithelkarzinom
 - 5.2.3 Basalzellkarzinom
 - 5.2.4 Malignes Melanom
- 5.3 Entzündliche Dermatosen
 - 5.3.1 Atopische Dermatitis
 - 5.3.2 Psoriasis vulgaris
- 5.4 Weitere Indikationen
- 5.5 Limitationen
- 6. Weitere Techniken
 - 6.1 Optoakustik
 - 6.2 Multispektralanalyse
 - 6.3 Raman-Spektroskopie
 - 6.4 Mikroelektrische Impedanzspektroskopie
 - 6.4.1 Technik
 - 6.4.2 Indikationen
 - 6.4.3 Limitationen
 - 6.5 Laser-induzierte Plasma Spektroskopie
 - 6.5.1 Technik
 - 6.5.2 Indikationen
 - 6.5.3 Limitationen
 - 6.6 CARS (coherent anti-Stokes Raman spectroscopy)
 - 6.7 Laser Speckle Contrast Imaging (LSI):
 - 6.8 Second Harmonic Autofluorescence Aging Index of Dermis (SAAID)
- 7 Methodenvergleich in einer Übersicht
- 8 Informationen zu dieser Leitlinie
 - 8.1 Projektdaten
 - 8.2 Expertenkommission und Methodengruppe
 - 8.3 Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie
 - 8.4 Finanzierung
 - 8.5 Umgang mit Interessenkonflikten
 - 8.6 Literaturrecherche
 - 8.7 Auswahl und Bewertung der Evidenz
 - 8.8 Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz
 - 8.9 Begutachtung der Leitlinie
 - 8.10 Aktualisierung der Leitlinie
 - 8.11 Verwertungsrechte
- 9 Referenzen
- 10 Vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Terminologie in der Beschreibung von BCC-typischen Morphologien in der OCT-Bildgebung

Tabelle 2: Morphologischen Kriterien der (D-)OCT zur Abgrenzung M. Bowen, AK und PEK

Tabelle 3: Übersicht der morphologischen Charakteristika und Anwendungsbeispiele der D-(OCT)

Tabelle 4: Sensitivitätsanalyse der LIPS Messung bei verschiedenen Tumorsubtypen

Tabelle 5 Methodenvergleich in einer Übersicht

Abkürzungen

AK	<i>Aktinische Keratose</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
BCC	<i>Basalzellkarzinom</i>
CO ₂	<i>Kohlenstoffdioxid</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>
cw	<i>Continuous wave</i>
D-OCT	<i>Dynamische OCT</i>
DEJ	<i>Dermo-epidermale Junktionszone</i>
EIS	<i>Elektrischer Impedanz Score</i>
FD-OCT	<i>Frequency domain OCT</i>
FFPE	<i>Formalinfixiertes Paraffin</i>
FLIM	<i>Fluorescence Lifetime Imaging</i>
FM	<i>Fluoreszenzmodus</i>
h	<i>Stunde</i>
HE	<i>Hämatoxylin-Eosin</i>
HPV	<i>Humanes Papilloma-Virus</i>
iBCC	<i>Infiltrierendes Basalzellkarzinom</i>
KI	<i>Künstliche Intelligenz</i>
KLM	<i>Konfokale Lasermikroskopie</i>
LC-OCT	<i>Linefield-confocal optische Kohärenztomographie</i>
LIPS	<i>Laser-induzierte Plasma Spektroskopie</i>
LM	<i>Lentigo maligna</i>
LMM	<i>Lentigo maligna Melanom</i>
MAL	<i>Methylamino-Lävulinsäure</i>
MB	<i>Morbus Bowen</i>
MF	<i>Mycosis fungoides</i>
MIS	<i>Mikroelektrische Impedanzspektroskopie</i>
MM	<i>Malignes Melanom</i>
MPT	<i>Multiphotonentomographie</i>
MPM	<i>Multiphotonenmikroskopie</i>
MSOT	<i>Multispektrale optoakustische Tomographie</i>
mW	<i>Milliwatt</i>
mm	<i>Millimeter</i>
nBCC	<i>Noduläres Basalzellkarzinom</i>
NADH	<i>Nicotinamidadenindinukleotid</i>
Nd	<i>Neodym</i>
nm	<i>Nanometer</i>
NMSC	<i>Non-melanoma Skin Cancer</i>
NPV	<i>Negativ prädiktiver Wert</i>
NNE	<i>Number needed to excise</i>
OAM	<i>Optoakustische Mikroskopie</i>
OCT	<i>Optische Kohärenztomographie</i>
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PDT	<i>Photodynamische Therapie</i>
PEK	<i>Plattenepithelkarzinom</i>
PPV	<i>Positiver prädiktiver Wert</i>
ps	<i>Picosekunde</i>
RI	<i>Reflexionsindex</i>
RM	<i>Reflexionsmodus</i>
RSOM	<i>Optoakustische Rasterscan-Mesoskopie</i>

<i>SAAID</i>	<i>Second Harmonic Autofluorescence Aging Index of Dermis</i>
<i>sBCC</i>	<i>Superfizielles Basalzellkarzinom</i>
<i>SCORAD</i>	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
<i>SD-OCT</i>	<i>Spectral domain OCT</i>
<i>SHG</i>	<i>Second harmonic generation</i>
<i>SLN</i>	<i>Sentinel Lymphknoten</i>
<i>SS-OCT</i>	<i>Swept source OCT</i>
<i>TD-OCT</i>	<i>Timedomain OCT</i>
<i>TEWL</i>	<i>Transepidermaler Wasserverlust</i>
<i>μm</i>	<i>Mikrometer</i>
<i>YAG</i>	<i>Yttrium-Aluminium-Granat</i>

Vorbemerkungen

Diese Leitlinie ist eine Aktualisierung der S1-Leitlinie „Konfokale Lasermikroskopie der Haut“ (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-076>) und soll um weitere inzwischen in der Routine etablierte nichtinvasive diagnostische Verfahren ergänzt werden.

Was ist neu?

Zur Früherkennung von Hautkrebs (insbesondere malignes Melanom, Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom/aktinische Keratose) sind nichtinvasive bildgebende oder physikalische Methoden wie die konfokale Lasermikroskopie (in vivo und ex vivo) sowie die optische Kohärenztomographie in der Routinediagnostik bereits in spezialisierten Kliniken und Praxen etabliert (jeweils > 50 Kliniken/Praxen in Deutschland). Um diese Methoden qualitätsgesichert einzusetzen, sind Kenntnisse der Technik, der Indikationen, der Evidenz und der Limitationen unerlässlich.

1 Klinische Einleitung

Nicht-invasive Bildgebungstechniken erlauben schnell und schmerzfrei einen diagnostischen Blick in die Haut, je nach angewandter Methode mit unterschiedlich hoher Auflösung und Eindringtiefe.

Schon seit Jahrzehnten aus dem Alltag nicht wegzudenken sind insbesondere die lang etablierten Methoden wie die Dermatoskopie und die hochauflösende Sonographie der Haut und Subkutis. Deren Anwendung und Indikationsspektren setzen wir als bekannt voraus. Für weitere Informationen zu diesen Techniken dürfen wir auf die aktuelle Literatur und gängige Lehrbücher hierzu verweisen. Ebenso erwähnenswert ist die Kapillaroskopie, die insbesondere bei der Differentialdiagnostik von Kollagenosen zum Einsatz kommt. Nähere Empfehlungen hierzu geben die ESVM guidelines (1).

Ergänzend haben weitere innovative Verfahren wie die optische Kohärenztomographie (OCT), die konfokale Lasermikroskopie (KLM) und die konfokale line-field-OCT (line-field confocal OCT, LC-OCT) Einzug in die klinische Routine gehalten, die eine Untersuchung der Haut mit sehr hoher Auflösung – bei den beiden letztgenannten mit quasi histologischer Auflösung – ermöglichen und mit der OCT zwar bei einer geringeren Auflösung aber eine höhere Eindringtiefe von bis zu 2 mm erlauben. Zusätzlich gelten als ebenfalls vielversprechende neuere Verfahren die Multiphotonentomographie sowie die optoakustische Bildgebung.

Neben den nicht-invasiven Verfahren, die in vivo direkt am Patienten zum Einsatz kommen, können die KLM und die LC-OCT auch ex vivo am exzidierten Frischgewebe zur Diagnostik angewendet werden. Hier ist zusätzlich zur Untersuchung am ungefärbten Gewebe auch die Darstellung von Zielstrukturen in der Haut mittels Fluoreszenzfarbstoffen möglich. Außerdem können die gewonnenen Daten auch künstlich mittels sog. digital staining für den Untersucher leichter erfassbar dargestellt werden.

Die bei allen Bildgebungsmethoden generierten Daten eignen sich hervorragend für die Anwendung von KI-basierten Algorithmen zur Erhöhung der diagnostischen Treffsicherheit und Unterstützung des erfahrenen Anwenders.

Alle genannten Verfahren haben entsprechend ihrer Stärken und Limitationen bevorzugte Indikationen, sowohl bei der Hauttumordiagnostik als auch bei inflammatorischen, infektiösen und parasitären Dermatosen. Im Folgenden wird ein Überblick über die verschiedenen Geräte und Techniken gegeben und für jede Methode detailliert die Funktionsweise und die aktuelle Studienlage zu Indikationen und Grenzen des jeweiligen Verfahrens dargelegt.

Die bildgebenden diagnostischen Methoden sollten in einen Gesamtkontext von diagnostischen Schritten eingesetzt werden. Sie ersetzen etablierte Methoden wie die Dermatoskopie und die Histopathologie in der Regel nicht, sondern ergänzen sie in bestimmten Konstellationen, in denen

beispielsweise der Befund klinisch und dermatoskopisch unklar ist, eine Verlaufsuntersuchung erforderlich ist oder Biopsien nicht sinnvoll sind, beispielsweise bei multiplen Läsionen oder problematischen Lokalisationen. Sehr hilfreich ist, wenn der Untersucher fundierte Kenntnisse in der Dermatoskopie und zumindest Grundkenntnisse in der Dermatopathologie besitzt. Dies erleichtert die Interpretation der Befunde und ermöglicht eine optimale Integration der Bildgebung in den diagnostischen Prozess.

2 Konfokale Lasermikroskopie

2.1 Technik

Die konfokale Lasermikroskopie (KLM) ist eine nicht invasive Methode zur hochauflösenden Diagnostik von Gewebe. Während konventionelle Mikroskope mit Durchlichttechnik arbeiten, bei der dünne Gewebeschichten von unten beleuchtet werden, arbeiten die für die Dermatologie konzipierten konfokalen Lasermikroskope mit einer Auflichttechnik. Hierbei wird jeweils Laserlicht einer ausgewählten Wellenlänge zur Ausleuchtung des zu untersuchenden Hautabschnittes herangezogen. Der Laserstrahl wird zunächst auf eine Ebene innerhalb der Haut fokussiert, wo das Licht an Grenzflächen mit hohem Brechungsindex reflektiert und dann auf einen Detektor geleitet wird. Eine vorgeschaltete Lochblende ermöglicht, dass ausschließlich Signale aus der vorab definierten horizontalen Ebene zur Bildgebung herangezogen werden. Strukturen mit hoher Reflexion in der Haut sind vor allem Keratin, Melanin und Kollagen beziehungsweise Grenzflächen mit sehr unterschiedlichen Brechungsindices. Dadurch ist die Methode vor allem zur Diagnostik melanozytärer und epithelialer Hauttumoren geeignet (2). Während diese Vorgehensweise einerseits die hochauflösende Darstellung oberflächennaher Veränderungen mit mikroskopischer Auflösung von 1 bis 3 μm in horizontaler Schnittführung erlaubt, bedingt sie gleichermaßen die Limitierung der Eindringtiefe in die Haut. Die konfokale Lasermikroskopie erlaubt so neue Möglichkeiten zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung in der Dermatologie. Dies gilt insbesondere für die Untersuchung dynamischer Veränderungen. Die Technik lässt sich jedoch auch ex vivo an frisch exzidiertem Gewebe im Sinne einer Schnellschnittdiagnostik einsetzen. Letzteres ist insbesondere für den Bereich der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie von Hauttumoren interessant. Bei Einsatz monochromatischen Laserlichts und geeigneter Filter kann neben der Reflexion auch eine Fluoreszenz zur Bildgebung genutzt werden. Hierfür muss die Haut von außen oder durch eine intradermale Injektion mit Fluoreszenzfarbstoffen gefärbt werden.

2.1.1. Geräte

Für die konfokale Lasermikroskopie werden Geräte mit einem oder mehreren Lasern als Lichtquelle eingesetzt, die sowohl zur in vivo als auch ex vivo Untersuchung der Haut herangezogen werden

können. Die Laserenergie auf Gewebsebene beträgt weniger als 30 mW, daher besteht keine Gefahr für das zu untersuchende Gewebe oder das menschliche Auge (Laserklasse I).

2.1.2 Untersuchungstechnik

Da Bewegungsartefakte aufgrund der hohen Auflösung der Methode möglichst minimiert werden müssen und die Messung einige Minuten dauert, sollte die Untersuchung am liegenden Patienten in entspannter Position durchgeführt werden. Zunächst wird ein klinisches und ein dermatoskopisches Bild aufgenommen, dann wird ein vorgefertigtes viereckiges transparentes Fenster (ältere Gerätegeneration Magnetring mit Fenster) auf die zu untersuchende Läsion geklebt, die vorher mit einem Tropfen Immersionsöl benetzt wird, um die Reflexion der Hautoberfläche zu minimieren. Der große Messkopf wird an das Fenster (bzw. den Magnetring), der vorher mit Ultraschallgel zur Ankoppelung der Linse befüllt wurde, fixiert und die Hautoberfläche mit dem Linsensystem fokussiert. Es folgen standardisierte Aufnahmen der Läsion in mindestens drei Ebenen (sogenannten Mosaiken oder Blocks) in Höhe der Epidermis, der dermoepidermalen Junktion und der oberen Dermis in x-y-Richtung. Die Fläche der Ebenen kann bis zu einer Größe von 8 mm x 8 mm frei gewählt werden. Dann werden an mindestens drei ausgesuchten Einzelbildern aus dem Zentrum der Läsion konsekutive Scans in der Größe von 500 µm x 500 µm in engen Schichten in die Tiefe in z-Richtung gefahren (sogenannte Stacks). Die exakte Position der Stacks und der Ebenen wird in dem Dermatoskopiebild angezeigt, in dem man auch navigieren kann. Die Messung geschieht in Echtzeit, so dass man beispielsweise in den Blutgefäßen die Blutzellen fließen sieht. Zur Dokumentation dynamischer Vorgänge kann auch eine kleine Videosequenz aufgenommen werden. Die gesamte Aufnahme-prozedur dauert geräteabhängig etwa acht bis zehn Minuten – durch Weiterentwicklungen kann bei den Geräten der neuesten Generation die Aufnahmedauer auf vier bis fünf Minuten verkürzt werden. Im Anschluss werden der Messkopf abgekoppelt, das Klebefenster bzw. der Magnetring entfernt, die Haut vom Öl gereinigt und die Bilder ausgewertet.

Für Läsionen in Hautfalten und an gewölbten Oberflächen kann ein kleines, leichte Handstück herangezogen werden, welches lediglich mit den Händen fixiert wird. Die Gesamtdauer der mobilen Messung mit dem Handstück beträgt nur wenige Minuten.

2.1.3 Indikationen

2.1.3.1 Darstellung gesunder Haut

Bei der Untersuchung gesunder Hautareale kommt zuoberst das Stratum corneum zur Darstellung (3). Die polygonalen kernlosen Korneozyten bilden einen kohäsiven, stark refraktilen Zellverband mit der für normale Haut typischen Felderung, Fältelung und Furchung, die als dunkle Linien zwischen den

aggregierten Korneozyten erscheinen. Individuelle Korneozyten stellen sich in der KLM mit einer Größe von 20 bis 30 µm dar (3, 4). Darunter kommt das Stratum granulosum zur Darstellung, bestehend aus 2 bis 4 Zellschichten mit einer Einzelzellgröße zwischen 20 und 25 µm. Die Zellkerne zeigen sich zentral als dunkle, oval-rundliche Strukturen, umgeben von einem schmalen Ring hellen Zytoplasmas mit granulärem Erscheinungsbild. Die nächste Schicht ist das Stratum spinosum mit polygonalen Zellen mit einer Größe von 15 bis 20 µm. Diese sind in einem charakteristischen Honigwabemuster angeordnet, welches an einigen Stellen die ersten pigmentierten Basalzellen über den Papillenspitzen erahnen lässt, wodurch sich ein pflastersteinartiges Muster ergeben kann. Die Basalzellschicht selbst besteht aus mehr oder weniger stark refraktilen Zellen, entsprechend dem unterschiedlichen Melaningehalt der Lichttypen nach Fitzpatrick. Hierbei korreliert der Melaningehalt mit der entsprechenden Reflektivität und somit der Bildhelligkeit (5-7). Die Zellgröße liegt zwischen 10 und 12 µm. In der dermoepidermalen Junctionszone bilden die Basalzellen helle Ringe um die zentral stehenden, dunklen Papillen. Innerhalb der Papillenspitzen kann meist der Blutfluss oberflächlicher Kapillargefäße dargestellt werden. Unterhalb der Junctionszone zeigen sich die retikulären Bündel des dermalen Bindegewebes, wobei hier topographische und altersabhängige Unterschiede in der Anordnung, Dichte und Reflektivität bestehen. Hautanhangsgebilde wie Haarfollikel, Talgdrüsen und Ausführungsgänge ekkriner Drüsen können ebenfalls mit Hilfe der KLM dargestellt werden. Hierbei erscheinen ekkrine Ausführungsgänge als spiralartige helle Struktur in der Epidermis; Talgdrüsen erscheinen als rundliche, spulenartige Formation, mit einem zentral stehenden Haar, welches sich als lineare, hell reflektierende Struktur darstellt und eine charakteristische Schichtung aufweist. Weitere topographische Unterschiede bestehen zwischen der Felderhaut und der Leistenhaut von Handflächen und Fußsohlen. Letztere weist nicht zuletzt eine wesentlich dickere Hornschicht auf, welche mit Hilfe eines Mikrometers messbar ist, und zeigt die regelhafte Verteilung von porenartigen Öffnungen der ekkrinen Drüsen, die in der KLM dunkel erscheinen (3).

2.1.3.2 Hauttumore

Die konfokale Lasermikroskopie wurde bereits während der ersten Entwicklungsphasen zur Untersuchung neoplastischer Hautveränderungen herangezogen, wobei das Hauptaugenmerk auf der Untersuchung des malignen Melanoms sowie dessen Unterscheidung von benignen melanozytären Proliferationen lag. Ein weiterer Schwerpunkt lag bei der Untersuchung des hellen Hautkrebses, mit Definition der KLM-Kriterien von aktinischen Keratosen, des Basalzellkarzinoms sowie verwandter Erkrankungsbilder wie z.B. dem Morbus Bowen (6, 8-37).

2.1.3.2.1 Melanozytäre Läsionen

2.1.3.2.1.1 Nävus/Malignes Melanom

Das maligne Melanom ist am meisten Gegenstand systematischer Studien mit KLM gewesen, da melanozytäre Läsionen sich aufgrund des starken endogenen Kontrastes von Melanin sehr gut darstellen lassen.

Zuerst wurden definierte, bildmorphologische Charakteristika von melanozytären Läsionen erarbeitet (38, 39), deren Nomenklatur allerdings noch nicht standardisiert wurde (40). In diesem Zusammenhang gelten Aufhebung der normalen Epidermisarchitektur (atypisches Honigwabemuster), der normalen DEJ-Struktur (abrupte DEJ), fehlende Abgrenzbarkeit der dermalen Papillen (sog. non-edged papillae), das Vorhandensein von großen, hochrefraktilen Zellen mit prominentem Nukleus in höheren Epidermislagen (runde und dendritische pagetoide Zellen), irreguläre Nester atypischer Melanozyten (dichte und schütterere Nester, zerebriforme Nester) sowie kleine, hochrefraktile Partikel (inflammatorische Partikel) als wichtigste Melanomkriterien. Bei amelanotischen Melanomen ist die Diagnose auch mittels KLM erschwert, allerdings gelten asymmetrische, pigmentierte Follikel, ≥ 3 atypische Zellen in fünf Feldern, und fokale follikuläre Ausdehnung der atypischen Zellen bei der DEJ als Schlüsselkriterien für die Unterscheidung von anderen Hauttumoren (41).

Zahlreiche Studien zeigen, dass die KLM zu einer Verbesserung der Spezifität in der Melanomdiagnostik im Vergleich zur Dermatoskopie allein führt, insbesondere bei unklaren Läsionen und auch in einem randomisierten, kontrollierten Setting (42-45). Letztendlich führt die Anwendung von KLM zu einer Reduktion der unnötigen Exzisionen und zur Früherkennung auch dünner Melanome. Zudem kann durch die KLM die sog. „number needed to excise“ (NNE), signifikant verringert werden (45, 46), und somit die Kosten für das Gesundheitssystem reduziert werden (46). In letzter Zeit wurde die Anwendung der KLM auch bei pädiatrischen Patienten als nützlich betrachtet (47).

2.1.3.2.1.2 Lentigo maligna / Lentigo maligna Melanom

Die Lentigo maligna (LM) ist eine prämaligne Hauterkrankung mit einer geringen Progressionsrate zum Lentigo maligna Melanom (LMM). Ihre subtile Pigmentierung macht die Abgrenzung zur gesunden Umgebung gerade in lichtgeschädigter Haut zur Herausforderung (48, 49). Die LM beruht pathologisch auf einer Proliferation atypischer Melanozyten, die sich im der konfokalen Lasermikroskopie (KLM) hervorragend visualisieren lassen. Folgerichtig zeigen Studien regelmäßig eine hohe Korrelation zwischen KLM und Histologie (50).

In der Primärdiagnostik der Lentigo maligna attestieren mittlerweile zwei Metaanalysen der KLM einen Vorteil gegenüber der Dermatoskopie mit höherer Spezifität und relativ höherer Sensitivität (51, 52). Untersuchungen aus dem Vereinigten Königreich sprechen zudem für eine Kosten-Effektivität dieses Vorgehens (53).

Zur Behandlung einer LM wird die vollständige Exzision mit Sicherheitsabstand nach histologischer Sicherung durch eine Biopsie empfohlen (48). Die Konfokalmikroskopie und ihre hohe Übereinstimmung mit der Histologie im Hinblick auf das LM bzw. LMM kann helfen, die geeignete Biopsiestelle in vivo festzulegen (54).

Die Ausbreitung der LM ist subtil und eine präoperative Tumorkartierung mittels Dermatoskopie fällt häufig falsch negativ aus, was die hohe Rezidivneigung dieses Tumors erklärt (55). Dabei attestieren zwei aktuelle systematische Übersichtsarbeiten zur KLM-gestützten Kartierung der LM eine Überlegenheit in der Ausdehnungsdiagnostik gegenüber der Dermatoskopie und Wood-Licht Untersuchung (50, 56). Prospektive Untersuchungen von Pellacani et al. zeigen beispielhaft eine präoperative Tumorfreiheit der LM in 91% der Fälle nach KLM-gestützter- gegenüber 26% bei Dermatoskopie-gestützter Kartierung (57). Einer anderen prospektiven Studie zufolge, gehen die histologisch gesicherten Tumorgrenzen sogar in fast der Hälfte der Fälle über die dermatoskopisch festgelegten Grenzen hinaus (55). Eine aktuelle Metaanalyse untermauert weiter den Vorteil einer KLM-gestützten Operation und weist eine deutliche Reduktion der Lokalrezidive im Vergleich zum herkömmlichen Operationsverfahren nach (58). Daten aus dem Vereinigten Königreich („*National Health Service*“) aus dem Jahr 2014 attestieren den KLM-gestützten Operationen eine Kosten-Effektivität gegenüber dem herkömmlichen Vorgehen (53).

Aufgrund der Vorteile sollte – soweit verfügbar – die KLM zur präoperativen Randbestimmung der LM und des LMM in Betracht gezogen werden.

2.1.3.2.2 Nicht-melanozytärer Hautkrebs

2.1.3.2.2.1 Basalzellkarzinom

Schon früh in der Etablierung der in vivo konfokalen Mikroskopie wurden die Charakteristika von Basalzellkarzinomen dargestellt (11, 16, 32, 59-62).

Dabei wurden folgende fünf Hauptkriterien beschrieben: elongierte, monomorphe Zellkerne, Polarisierung dieser Zellen entlang einer Achse, ausgeprägtes Entzündungsinfiltrat, vermehrte sowie dilatierte Gefäße und Verlust der epidermalen Honigwabenstruktur (63). Als charakteristisch gelten zudem Inseln von Tumorzellen mit peripherer Palisadenstellung in der Dermis, die sich vom Bindegewebe durch einen dunklen Spalt abgrenzen. Diese optische Spaltbildung entspricht histologisch der Ansammlung von Muzin (64).

In einer großen Multicenter-Studie konnte eine hohe Sensitivität der KLM von 100% und Spezifität von 88,5% in der Diagnostik des Basalzellkarzinoms gezeigt werden (64).

Durch die technische Weiterentwicklung hat sich die Untersuchung mit dem Handgerät zur Untersuchung ebenfalls etabliert, mittels dessen die Diagnostik unter geringerem Zeitaufwand möglich ist, auch schwierige Lokalisationen erreicht werden können bzw. eine Ausbreitungsdiagnostik erfolgen kann (12, 13). Eine Metaanalyse zeigte eine Sensitivität von 92% sowie eine Spezifität von 93%, wobei auf die Heterogenität der analysierten Studien verwiesen wird (65). In neueren Studien wurden zudem die morphologischen Charakteristika der verschiedenen Basalzellkarzinomsubtypen analysiert (22, 30). Erste Studien beschreiben zudem die Anwendung von künstlicher Intelligenz/“*Deep learning*“ in der konfokalen Bildanalyse (66).

2.1.3.2.2 Aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinom der Haut

In der KLM sind aktinische Keratosen durch einen Verlust der normalen Honigwabenstruktur mit Atypien und Pleomorphismus epidermaler Keratinozyten, Parakeratose, losgelöste Keratinozyten im Stratum corneum und solarer Elastose sowie Blutgefäßdilatation gekennzeichnet (19, 34, 67-69).

Morbus Bowen/plattenepitheliale Karzinomata in situ zeigen neben der atypischen Honigwabenstruktur Dyskeratosen und typischerweise glomeruläre Gefäße (70, 71).

Mögliche aufliegende kompakte Hyperkeratosen können die Visualisierung tiefer liegender Strukturen in einigen Fällen deutlich erschweren. Dies bedingt auch die Einschränkung der KLM in der Diagnostik invasiver Plattenepithelkarzinome, da hier häufig eine starke Hyperkeratose die Evaluation limitiert (72, 73).

Neben dem Einsatz zur Diagnose bzw. Differentialdiagnose der aktinischen Keratosen, eignet sich die konfokale Mikroskopie zur Verlaufskontrolle topischer Therapien bzw. zur Verlaufskontrolle nach Therapie (74-78).

2.1.3.2.3 Weitere Tumore

Die KLM wird zunehmend in der Diagnostik kutaner T-Zell-Lymphome und deren Variante Mycosis fungoides (MF) propagiert (79-81). Gerade in der klinisch schwer zu diagnostizierenden, frühen MF kann die KLM das Auffinden einer geeigneten Biopsiestelle vereinfachen (82).

Diagnostische KLM-Kriterien der MF wurden erstmals in einer Pilotstudie bereits 2007 beschrieben (83) aber in einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit nochmals präzisiert ("Interface Dermatitis", epidermale Lymphozyten und Störung der epidermalen Architektur). Basierend auf diesen Merkmalen wurde ein Grading-System vorgeschlagen (80), das sich zudem als klinisch relevanter Prädiktor des Krankheitsverlaufs der MF eignet (84). Jedoch fehlen derzeit noch systematische Studien, die die Anwendbarkeit dieser konfokalmikroskopischen Merkmale bzw. Kriterien gerade im Hinblick auf die klinische Differentialdiagnose von Ekzemerkrankungen untersuchen (85).

Neben der MF liegen eine Vielzahl von Beschreibungen weiterer Tumoren und benigner Proliferationen sowie vaskulärer Läsionen vor (10, 35, 86-93), wobei im Einzelfall charakteristische KLM Merkmale definiert werden konnten. Eine systematische Aufarbeitung der jeweiligen Daten in größer angelegten Studien und verblindeten Analysen liegen derzeit allerdings noch nicht vor.

2.1.3.3 Infektiöse und parasitäre Dermatosen

Die nicht-invasive Bildgebung der Haut zeigt aufgrund der hohen Korrelation mit histopathologischen Merkmalen auch bei entzündlichen und infektiösen Hauterkrankungen vielversprechende Ergebnisse (94, 95).

Bei infektiösen Erkrankungen wie Mykosen und parasitären Dermatosen eignet sich die KLM zur direkten Erregerdiagnostik. Gerade oberflächliche Mykosen wie die Tinea corporis, cruris und manuum und sogar bei der klinisch schwierig einzuordnenden Tinea incognita gelingt häufig der Direktnachweis mykotischen Materials innerhalb der Epidermis mittels KLM (96-99). Neben Trichophyten-Infektionen wurden auch mittels KLM in befallenen Regionen auch Candida-Pseudofilamente und Konidien (94) und Malassezia-Spezies mit typischen „Spaghetti und Fleischbällchen“-Äquivalenten nachgewiesen (95).

Im Falle der Onychomykose ist die gute Darstellbarkeit des Mycels und/oder der Sporen selbst in tieferen Nagelbereichen gewährleistet, da die optische Beschaffenheit des Nagels eine höhere Eindringtiefe erlaubt. Hyphen und Sporen stellen sich als hell reflektierende Strukturen mit typischer Morphologie dar (97, 100). So erzielt die KLM in der Onychomykose-Diagnostik einen hohen prädiktiven Wert und eine hohe Spezifität (101) und zeigt sich in vergleichenden Studien vielen konventionellen Nachweismethoden teilweise sogar überlegen (97, 100, 102).

Auch parasitäre Milben wie *Sarcoptes scabiei* oder *Demodex folliculorum* sind visuell identifizierbar. Im Fall der Skabies ermöglicht die KLM zum Beispiel eine schnelle Diagnostik mit hoher Sensitivität und Spezifität (103-106). Im Rahmen des Therapie-Monitorings der Rosazea ermöglicht die KLM eine der Histologie überlegenen Quantifizierung der Milbendichte (106, 107) und bietet sich zudem zur Diagnostik anderer Demodex-assoziiertes Erkrankungen wie der Demodex-Blepharitis an (108).

Der Direktnachweis von Bakterien mittels KLM ist – mit Ausnahme großer Bakterien wie *Treponema pallidum* (109) – aufgrund der Auflösung nicht möglich. Allerdings gehen bakterielle Hautinfektionen in der KLM-Darstellung häufig mit der sichtbaren Ansammlungen neutrophiler Granulozyten einher (110).

Virale Infektionen lassen sich nur indirekt durch die Morphologie der Entzündungsreaktion darstellen. Zu den viralen Erkrankungen, deren Diagnostik bei unklarer Klinik durch Anwendung der

Konfokalmikroskopie unterstützt werden können, zählen HPV-assoziierte Verrucae vulgares und - planae und Condylomata acuminata, Herpes Virus assoziierte Erkrankungen wie Herpes simplex oder - zoster sowie Molluscum contagiosum (95, 111-116).

2.1.3.4 Entzündliche Dermatosen

Die Diagnose entzündlicher Hauterkrankungen bedarf bei Abwesenheit charakteristischer klinischer Merkmale einer Biopsie zur histologischen Sicherung. Die Befunde der KLM stimmen in hohem Maße mit den histologischen Merkmalen entzündlicher Krankheiten überein und bieten in diesem Fall eine neue Möglichkeit der Diagnosestellung ohne Probeentnahme in klinisch unklaren Fällen (117). Eine aktuelle „Multicenter“ Studie etablierte jüngst eine effiziente Methode zur konfokal-mikroskopischen Einordnung entzündlicher Erkrankungen in die drei Hauptgruppen "psoriasiforme Dermatitis", "Interface-Dermatitis" und "spongiotische Dermatitis" anhand eines Entscheidungsalgorithmus (118). Zudem wurde ein Scoring-System zur weiteren Differenzierung der Erkrankungen vorgestellt. Die Aussagekraft der KLM ist jedoch aufgrund ihrer Eindringtiefe begrenzt und verhindert Aussagen zu treffen über tiefer liegende entzündliche Krankheitsprozesse wie z.B. bei Pannikulitiden (119).

Die psoriasiforme Dermatitis ist stark mit einer Verdickung der Epidermis assoziiert, während die spongiotische Dermatitis die typischen KLM-Merkmale einer epidermalen Spongiose und Bläschenbildung aufweist. Prototypische Erkrankungen der psoriasiformen Dermatitis wie der Plaque-Psoriasis und die seborrhoischen Dermatitis können auf Basis ihrer morphologischen Unterschiede noch weiter differenziert werden (118, 120). Größere Untersuchungen zur Sensitivität und Spezifität liegen derzeit allerdings noch nicht vor.

Zu den typischen Vertretern der spongiotischen Dermatitis zählten die irritative und die allergische Kontaktdermatitis. Beide können mittels KLM - durch Beurteilung der Reaktion des Stratum corneums, dem Vorliegen epithelialer Nekrosen und unterschiedlicher Kinetiken – voneinander abgegrenzt werden (121-123). Unklare Ergebnisse im Epikutantest lassen sich so experimentell ohne die Entnahme von Biopsien sicher zuordnen (121, 124-126).

Die Interface-Dermatitis wird in der KLM durch eine Unschärfe der DEJ Grenzzone charakterisiert (118). Typische Erkrankungen vom Typ „Interface-Dermatitis“ sind der Lichen planus und der diskoide Lupus erythematodes. Auch hier kann die KLM für eine weitere Differenzierung hilfreich sein – auch wenn Daten aus größeren Studien zur Sensitivität und Spezifität noch nicht vorliegen (118).

Zur Differenzierung zwischen psoriasiformer- und Interface Dermatitis wurde jüngst ein auf künstlicher Intelligenz basierendes Unterscheidungsmodell von KLM Bildern publiziert, das eine Genauigkeit von 97,78% erreichte (127). Dies ist insbesondere von Bedeutung, da die Interface-Dermatitis häufig mit systemischen Erkrankungen in Verbindung gebracht wird (128).

Es existieren mittlerweile Fallberichte zu fast allen wichtigen entzündlichen Hauterkrankungen, auf die hier nicht im Einzelnen eingegangen werden kann. Klinisch wichtig ist hier neben der Erwähnung der Vitiligo, deren KLM-basierte Untersuchung - neben der diagnostischen Abgrenzung zu Differentialdiagnosen (129, 130) - eine klinisch bedeutsame Einordnung in eine stabile und aktive Phase ermöglicht (131) auch die Analyse der Graft-versus-Host-Reaktion, in der die schnelle Diagnose und Therapieüberwachung bei der Patientenversorgung Vorteile verschaffen kann (115, 132, 133).

Darüber hinaus liegen bereits konfokalmikroskopische Beschreibungen für die wichtigsten vernarbenden Formen der Alopezie vor (134, 135), die eine klinisch wichtige Abgrenzung zu den nicht-vernarbenden Formen ermöglicht (136). Ein KLM-basierter Algorithmus kann die weitere Differenzierung in einzelnen Krankheitsentitäten erleichtern (137).

2.1.3.5 Konfokale Lasermikroskopie und Lasertherapie

Ablative Laserverfahren gewinnen im Bereich der Behandlung oberflächlicher und nicht-aggressiver Basalzellkarzinom-Subtypen an Bedeutung und stellen häufig eine Alternative zur chirurgischen Exzision dar (138, 139). Die KLM mit ihrer hohen Auflösung wertet die ablative Laserbehandlung des Basalzellkarzinoms durch verbesserte prä-ablative oder eine direkte post-ablative Erfolgs- sowie Verlaufskontrollen weiter auf (138-141). Ein präablative oder eine direkte postablative KLM Bildgebung bietet dem Therapeuten eine Visualisierung der 3D Topographie eines Basalzellkarzinoms, sodass mittels ablativer Laserverfahren mit minimalem Gewebsschaden an umgebender unebener Haut behandelt werden kann (140, 141).

Nachbeobachtungsstudien konnten zeigen, dass mittels KLM post-ablative Basalzellkarzinomrezidive frühzeitig diagnostiziert werden können (139, 142, 143). Zukünftig können so Systeme entwickelt werden, die automatisiert und mit Hilfe künstlicher Intelligenz das Basalzellkarzinom kartographieren und anschließend zielgenau behandeln. Man erhofft sich so langfristig Behandlungskosten dieses häufigen Tumors bei verbessertem kosmetischem Ergebnis zu senken (66, 140).

Weiter ermöglicht die KLM aufgrund der Darstellbarkeit von Vaskularisierung des oberen dermalen Bindegewebes eine Erfolgs- und Verlaufskontrolle nicht-ablativer Laserverfahren wie Farbstoff-, Rubin- und nicht-ablativer fraktionierter CO₂-Laser Behandlungen (88, 111, 144-148).

Letztere lieferten beispielhaft wichtige Erkenntnisse über die Wundheilung, die Reaktion des Bindegewebes, die Reaktion des Kollagens auf die feinen Lasertraumata sowie Verlaufs- und Erfolgskontrollen bei der Behandlung von Narben und Keloiden (149, 150), Striae distensae (151) und der topischen immunmodulatorischen oder auch anti-proliferativen Kombinationstherapie von Basalzellkarzinomen (138, 152, 153).

Andere experimentelle Einsatzgebiete der KLM stellen die Therapieverlaufskontrollen bei kosmetischen Behandlungen, im Rahmen der Hautverjüngung bzw. der Prävention von Hautkrebs auf lichtgealterter Haut dar (154-156).

2.1.3.6 Photoaging und kosmetische Indikationen

Lichtalterung (Photoaging) begünstigt die Entwicklung von Hautkrebs und Ihre frühzeitige Diagnose ermöglicht Präventions- und Therapiemaßnahmen (157).

Typische KLM-Deskriptoren der Hautalterung umfassen neben Veränderungen im Kollagenaufbau der Dermis, eine unregelmäßige Wabenstruktur und fleckige Pigmentierung sowie polyzyklische papilläre Konturen innerhalb der Epidermis (158, 159). Diese Deskriptoren korrelieren mit klinisch sichtbaren Merkmalen der Hautalterung, wie aktinischen und seborrhoischen Keratosen, Lentiginositas, Teleangiektasien und verstärkter Faltenbildung (158).

Der Grad der Veränderungen der epidermalen Wabenstruktur wird dabei als Prädiktor für aktinische Keratosen bzw. spinözelluläre Karzinome und die Ausprägung der Irregularität melanozytärer Zellarchitektur als Prädiktor für Lentigo maligna vermutet (160).

Basierend auf diesen und anderen KLM-Merkmalen wurden zwei teils überlappende Scoring-Systeme zur Quantifizierung der Hautalterung beschrieben (158, 161). Letzteres zeigte eine gute Übereinkunft mit einem klinischen Scoring-System und dem chronologischen Alter (158). Diese Bewertungssysteme werden aktuell weiter validiert (162) und zum Teil mit Elementen des maschinellen Lernens verknüpft (162, 163).

2.1.4 Limitationen

Generell erfordert die KLM detaillierte histologische Kenntnisse der Histologie und Pathologie der Haut zur korrekten Interpretation der Bilder, so dass diese Technik unbedingt in Form von Trainingskursen erlernt werden sollte. Es gibt zudem die Möglichkeit einer Vernetzung mit Experten in der KLM, die für eine Zweitbegutachtung zur Verfügung stehen. Anders als in der klassischen Histopathologie mit Tiefschnittbildern erfolgt die Diagnostik an horizontalen Bildern. Die Fusion mit der ebenfalls horizontal betrachtenden Dermatoskopie erleichtert allerdings wiederum die Zuordnung von pathologischen Veränderungen in der KLM. Die in vivo KLM zeigt zwar eine nahezu mikroskopische Auflösung einzelner Zellen, diese sind allerdings nur aufgrund ihres Reflexionsverhaltens und ihrer Form zuzuordnen. Melanozyten und Langerhanszellen sind beide stark reflektierend und haben lange Dendriten, so dass diese beiden Zelltypen meist lediglich anhand ihrer Position innerhalb der Epidermis zu unterscheiden sind. Hierdurch können allerdings Fehlinterpretierungen geschehen, da bei Melanomen pagetoid aufsteigende Melanozyten auch in höheren Lagen der Epidermis zu finden sind.

Bei Tumoren und Entzündungen ist oft die dermo-epidermale Junktionszone verwaschen und schlecht zu definieren, so dass die Zuordnung der Veränderungen zu einer bestimmten anatomischen Schicht schwerfällt. Hier ist die Tiefenangabe der Ebenen in Bezug auf den zuvor definierten Nullpunkt an der Hautoberfläche hilfreich. Eine vertikale Dickenmessung von Tumoren ist in den horizontalen Bildern nicht möglich und kann allenfalls an geschichteten Bildern (sogenannten Stacks) versucht werden. Die größte Limitation der KLM ist ihre geringe Eindringtiefe bis in das Stratum papillare der Dermis. So entgehen alle tieferen dermalen Veränderungen wie bei nodulären Melanomen, knotigen Basalzellkarzinomen oder Pannikulitiden der konfokalen Diagnostik. Sie eignet sich dafür nur für die Diagnostik von Erkrankungen und Tumoren, die in der Epidermis und oberen Dermis ihre charakteristischen Veränderungen zeigen. Ebenso können die relativ lange Messdauer und das kleine Messfeld zu Limitationen führen. Patienten müssen in der Lage sein, einige Minuten still zu halten. Stark gewölbte, eingesunkene, keratotische oder nässende Hautveränderungen sind schwierig zu messen, weil die Oberfläche nicht plan in eine Ebene zu bringen ist oder Oberflächenveränderungen zu Artefakten und Signalschatten führen. Eine Aufnahme mehrerer Läsionen oder gar die Untersuchung eines ganzen Hautfeldes ist allenfalls punktuell mit einem mobilen Handstück möglich.

2.2 Ex vivo KLM

2.2.1 Technik

Die ex vivo KLM eignet sich insbesondere zur Untersuchung von frischen Gewebeexzidaten im Rahmen der Schnellschnittdiagnostik (61) und hat dabei weniger Limitationen bezüglich der Eindringtiefe, da die Proben mit der jeweiligen Schnittfläche aufgelegt werden, sodass das Gewebe von unten beleuchtet werden kann (164, 165). Das Gewebe wird innerhalb weniger Minuten hochauflösend gescannt, indem ein Laser im nahen Infrarotbereich über eine Zwischenoptik auf die Probe gesendet und die Reflexion detektiert wird (166-168). Strukturen werden dabei umso heller dargestellt, je höher der jeweilige Brechungsindex (RI) ist: z.B. Melanin 1,72; Keratin 1,51; Kollagen 1,43 und Wasser 1,33 (169). Für den ergänzenden Fluoreszenzmodus (FM) wird neben der o.g. natürlichen Kontrastverstärkung zusätzlich ein Fluoreszenzfarbstoff vor der Messung aufgetragen (119). Die emittierte Fluoreszenz erzeugt einen Kontrast, der von der histologischen Struktur und den Eigenschaften des eingesetzten Fluorophors geprägt ist.

Es wurden bislang zahlreiche Fluoreszenzfarbstoffe beschrieben (170); allerdings hat sich in der Praxis Acridinorange aufgrund eines guten Kern-Zytoplasma-Kontrasts und einer geringen Ausbleichung bewährt (171, 172). Neuere Geräte kombinieren Gewebereflexion und Fluoreszenzfärbung in einem mikroskopischen Bild (173). Aufgenommene Bilder können im Anschluss softwareseitig in eine der Hämatoxylin-Eosin-Färbung ähnliche „digitale HE-Färbung“ konvertiert werden (174).

2.2.2 Ex vivo konfokale Mikroskopie: Indikationsspektrum

Die ex vivo KLM erlaubt innerhalb von Minuten eine feingewebliche Untersuchung der Haut ohne die nachfolgende konventionelle histologische Untersuchung zu beeinträchtigen.

Die Strukturen gesunder Haut sowie anhängendem Fett, Knorpel und Muskelgewebe können mithilfe einer digitalen Färbung nahezu identisch zur konventionellen HE-Färbung dargestellt werden (175).

Eine Ausnahme bilden Pigmente und pigmentierte Zellen, die aufgrund der stärkeren Reflexion stark pink angefärbt erscheinen (175). Die Differenzierung von Entzündungszellen gelingt mittels ex vivo KLM nur teilweise (176). Daher muss die Eignung der Technik zur Diagnostik für jede Indikation separat evaluiert werden.

Basalzellkarzinom

Die ex vivo KLM ist hervorragend zur feingeweblichen Diagnostik von Basalzellkarzinomen geeignet. Die Darstellung der Tumorzellproliferate in der digitalen Färbung ist morphologisch identisch zur klassischen HE-Färbung (177).

Dies kann sowohl bei der bioptischen Sicherung als auch zur Schnittrandkontrolle genutzt werden.

Aufgrund der kurzen Dauer bis zum feingeweblichen Bild stellt die ex vivo KLM eine Alternative zur Schnellschnittdiagnostik dar. Im Gegensatz zum klassischen Schnellschnitt entsteht bei der ex vivo KLM kein Gewebeverlust. Die Sensitivität der Methode wird in mehreren Studien mit 73-100%, die Spezifität mit über 90% angegeben (173, 178-180). Soweit nicht anders angegeben, entstammen die aufgeführten Daten aus Studien, die mit dem VivaScope® 2500 Gerät durchgeführt wurden. Die Studie von Peters et al. Erfolgte mittels Histolog Scanner.

Plattenepithelkarzinom, Morbus Bowen und aktinische Keratosen

Die Darstellung von kutanen Plattenepithelkarzinomen mittels ex vivo KLM mit digitaler Färbung ist ähnlich zum konventionellen HE-Schnitt; die Tumorzellen erscheinen jedoch weniger eosinophil und Verhornungen führen zu einer stärkeren Reflektion. Die Kernfärbung mit Acridinorange erlaubt die Erkennung von Kernpleomorphien und atypischen Mitosefiguren. Ein invasives Wachstumsmuster ist gut zu erkennen (171).

Grundsätzlich eignet sich ex vivo KLM damit zur diagnostischen Sicherung inklusive Ulzerationsstatus, Invasionstiefe, Grading und Schnittrandkontrolle von kutanen Plattenepithelkarzinomen; die Datenlage ist zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch limitiert. Eine Untersuchung zur Schnittrandkontrolle bei oralen Plattenepithelkarzinomen konnte an 70 Präparaten eine Sensitivität von 99,1% und eine Spezifität von 95,3% zeigen (181).

Aktinische Keratosen und der Morbus Bowen sind aufgrund der detaillierten Darstellung der Kernpleomorphien und atypischen Mitosefiguren morphologisch identisch zum HE-Schnitt erkennbar und lassen sich vom Plattenepithelkarzinom gut unterscheiden (182).

Melanozytäre Tumore

Die Parameter zur Einordnung melanozytärer Tumore wurden bereits 2017 analog der in vivo KLM definiert (168).

Insgesamt erscheint die Beurteilung aufgrund der starken Reflektion des Melanins schwierig, sodass man nicht-pigmentierte melanozytäre Nävi durchaus als solche erkennen kann (165), die Technik insgesamt jedoch (noch) nicht zur sicheren Differenzierung zwischen Melanomen und Nävi geeignet ist.

Seltene Tumore:

Da bisher nur Einzelfallberichte zur Darstellung von Dermatofibrosarcoma protuberans und Merkelzellkarzinom mittels ex vivo KLM existieren, sollte die Anwendung in diesen Indikationen noch Studien vorbehalten bleiben.

Entzündliche Dermatosen

Auch wenn Lymphozyten mittels ex vivo KLM erkennbar sind, ist eine vollständige Differenzierung des Entzündungszellinfiltrates nicht analog der HE-Färbung möglich.

Trotzdem kann die Technik durch Anwendung der „*pattern analysis*“ nach Ackermann (183) eine grob orientierende Einschätzung entzündlicher Dermatosen innerhalb weniger Minuten liefern. Dazu wird die Anordnung des Entzündungszellinfiltrates in der Dermis (superfiziell, tief, perivaskulär, perifollikulär, interstitiell, lichenoid) oder im Fettgewebe (septale versus lobuläre Pannikulitis) beurteilt (176).

Weitere Merkmale entzündlicher Dermatosen wie z.B. die Spongiose oder die Akanthose lassen sich ebenfalls gut erkennen (176). Bei blasenbildenden Dermatosen kann zwischen intra- und subepidermaler Blasenbildung unterschieden werden. Perspektivisch kann die Technik auch für direkte Immunfluoreszenzuntersuchungen am Nativpräparat genutzt werden (184). Die so untersuchten Biopsien können ohne Gewebeverlust im Anschluss konventionell histologisch aufgearbeitet werden (183).

2.2.3 Limitationen

2.2.3.1 Physikalische Limitationen

Zu den aktuellen Herausforderungen zählen neben der Optimierung der Probenvorbereitung, Färbung und technischen Bilderzeugung, vor allem die korrekte Interpretation des ex vivo Mikroskopiebildes (185).

Die Bildgebung von großen Gewebestücken kann Schwierigkeiten bereiten, da das frisch exzidierte, nicht fixierte Gewebe eine maximale Dicke des Präparates von wenigen Millimetern nicht überschreiten sollte und oft einen makroskopischen, manuellen Zuschnitt erfordert (186).

Durch Schwankungen in der Probendicke, -dichte und -beschaffenheit ist es zudem notwendig bei der Gewebemontage den ausgeübten Druck entsprechend möglichst gleichmäßig anzupassen, um eine gerade Gewebeoberfläche zu gewährleisten (164, 165).

Durch die Bestrahlung der Fluoreszenz-Farbstoffe mit dem Anregungslicht werden die Fluorophore photochemisch zerstört und verlieren im Verlauf ihre Fähigkeit zur Fluoreszenz. Durch die sehr kurzen Aufnahmezeiten können jedoch auch ein große Präparate mittels Mosaik-Bildgebung problemlos dargestellt werden (20, 187).

2.2.3.2 Artefakte

Unregelmäßigkeiten in der Gewebeoberfläche durch z.B. Verunreinigung der Probe, unvollständigen Kontakt zum Objektträger durch Luftblasen, sowie zu wenig Ultraschallgel als Medium für das Wasserimmersionsobjektiv können zu oben beschriebenen Artefakten und Einschränkungen der Bildinterpretation führen (169).

Bei nicht darstellbaren Gewebeanteilen kann eine serielle Aufnahme in unterschiedlichen Eindringtiefen mit anschließender Fusion die Artefakte vermindern und eine automatische Mustererkennung mittels künstlicher Intelligenz (KI) ermöglichen (188).

Bei Untersuchung von Gefrierschnitten wird vermehrt eine unscharfe Färbung beobachtet, sodass die ex vivo KLM an frischem Gewebe empfohlen wird (189).

2.2.3.3 Schwierigkeit der Bildinterpretation

Die KLM erfordert detaillierte Kenntnisse der Histologie und Pathologie der Haut sowie einen engagierten Lernprozess zur korrekten Beurteilung der Schnittbilder. Die digitale Färbung vereinfacht hierbei die Interpretation für Dermatohistopathologen und Mohs-Chirurgen deutlich (190).

Dennoch lassen sich aufgrund des hohen Brechungsindex von Melanin pigmentierte Haarschäfte, Melanozyten und Melanophagen teilweise nur schlecht abbilden (175) oder durch verminderte

Differenzierung des Nukleolus bei sonst guter Darstellung des Zellkerns eine Atypie oder Dysplasie nur schwer differenzieren. Zudem können aufgrund fehlender zytologischer Details Haarfollikel und ekkrine Drüsen oder Talgdrüsen zu falsch positiven Ergebnissen bei der Diagnose eines Basalzellkarzinoms führen. Daher sind standardisierte Färbereagenzien zusammen mit der Optimierung der Färbe- und Verarbeitungsprotokolle entscheidend, um diese Probleme zu beheben (164, 186).

2.2.3.4 Limitationen, Aufwand und Messdauer bei spez. Färbungen

Während eine bisher fehlende Spezifität der Fluoreszenzmarkierung eine Einschränkung darstellte, können mittels Antikörpern spezifische Zielstrukturen wie z.B. Tumorzellen (191) sowie Immunkomplexe bei kutaner Vaskulitis (192), bullösem Pemphigoid (193), Pemphigus vulgaris (194, 195) und Lupus erythematoses (196) oder Lichen planus (197) dargestellt werden.

Diese Methodik stellt mit Inkubationszeiten von ca. 2 h eine deutlich schnellere Alternative zur traditionellen Immunhistochemie und Formalin-basierten Gewebefixierung dar.

Weitere Untersuchungen zur Erarbeitung standardisierter Färbeprotokolle und standardisierter Inkubationszeiten sind Gegenstand der aktuellen Forschung (194).

Zu den Einschränkungen beim Einsatz von künstlicher Intelligenz (KI) in der ex vivo KLM gehören technische Herausforderungen, wie nicht ausreichende Tumorerkennung durch die KI bei unscharfen Tumorrändern, ungleiche oder mangelhafte Kontrastierung insbesondere bei gleichzeitig auftretenden dichten Entzündungsinfiltraten. Zusätzlich sehen wir erhöhte Fehlerquoten bei der Unterscheidung zwischen Tumoranteilen und Hautadnexen. Eine suboptimale Abflachung des Gewebes vor dem Scannen bei der ex vivo KLM führt zu vielen Artefakten und dadurch zu einer erschwerten Bewertung nicht nur für Experten, sondern auch für KI (198).

3. Optische Kohärenztomographie

3.1 Technik

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein schnelles, optisches bildgebendes Gerät zur in vivo, Echtzeit-Darstellung von Gewebe. Bei der OCT werden Lichtstrahlen in das Gewebe hineingeschickt (199). Da die zurück reflektierten Lichtanteile unterschiedliche Laufzeitdifferenzen aufweisen, können durch die dadurch gewonnenen Informationen vertikale 2D-Bilder erstellt werden (200). Die Lichtquelle der OCT besteht meist aus einer Superlumineszenzdiode mit 800- 1300 nm Wellenlänge. Die Kohärenzlänge der Lichtquelle legt die axiale Auflösung von 3-15 μm , die Linsenoptik die laterale Auflösung von bis zu 15 μm fest (201). Die Wellenlänge und indirekt die Lichtstreuung der Haut

begrenzen die Eindringtiefe in die Haut auf 1-2 mm. Die OCT-Technologie nutzt die Michelson-Interferometrie, wobei ein Strahlteiler das Licht in einen Proben- und Referenzstrahl teilt. Es kommt zur Interferenz, wenn die Strecken des Lichts vom Referenz- und Probenstrahl zum Strahlteiler gleich lang sind und sich innerhalb der Kohärenzlänge des Lichts treffen (201). Amplituden-Scans (A-Scans) können durch wiederholtes Messen zu 2D- oder 3D-Schnittbildern (B- bzw. C-Scans) zusammengefügt werden. Nach Verstärkung der Signalintensität kann anhand einer logarithmischen Grauwert- oder Falschfarbenskala ein OCT-Bild dargestellt werden (201). Darüber hinaus gibt es die „*time domain*“ OCT (TD-OCT) und die *frequency domain* OCT (FD-OCT). Bei der TD-OCT wird das Signal über den Zeitunterschied aufgezeichnet (201), während es bei der FD-OCT die Frequenzabweichung erfasst (199). Zur FD-OCT gehören die „*spectral domain*“ OCT (SD-OCT) und die *swept source* OCT (SS-OCT). Bei der SD-OCT werden die Spektren räumlich, bei der SS-OCT zeitlich aufgezeichnet (202, 203). Das strukturelle bzw. konventionelle OCT ähnelt histologischen Schnittbildern. Einige Geräte sind darüber hinaus auch mit einer dynamischen OCT-Software ausgestattet und werden auch angiographische oder dynamische OCT (D-OCT) genannt. Die D-OCT basiert auf dem Prinzip der *speckle-variance* OCT. Das bedeutet, die Software zeigt sich bewegende Teilchen als eine rote Überlagerung über das grauweiße strukturelle OCT-Bild an (204). Zur Klassifikation der Blutgefäße wird die Terminologie nach Ulrich et al. verwendet (205).

Gesunde Haut zeigt in der OCT von oben nach unten unterhalb des Eingangssignals, eine dünne dunkle Schicht in den vertikalen OCT-Bildern, die signalreichere Hornschicht (201). Nur in palmoplantarer Haut erscheint sie als eine dicke, echoarme Schicht mit den hyperreflektiven verdrehten Schweißdrüsenausführungsgängen (201, 206). Unter der Hornschicht findet sich die Epidermis, welche hyporeflektiver im Vergleich zu der signalreicheren Dermis wirkt. Die dermoepidermale Junction hingegen kann als eine dünne Linie zwischen der signalärmeren Epidermis und der ecoreicheren papillären und der hyporeflektiveren retikulären Dermis abgegrenzt werden. Die Dermis enthält signalarme Schweißdrüsen, Haarfollikel und länglich angeschnittene Blutgefäße (204).

3.2. Indikationen der (D-) OCT in der Diagnostik und Therapie von Hauterkrankungen

Basalzellkarzinom

Für die Diagnose des Basalzellkarzinoms (BCC) eignen sich neben der Ganzkörperinspektion und der Dermatoskopie weitere, nicht-invasive Bildgebungsverfahren, wie die optische Kohärenztomographie (OCT) (207). Sie ist der üblichen Punchbiopsie in der Diagnostik und Therapie des BCC nicht unterlegen, sondern könnte sogar zukünftig die Anzahl an Arztbesuchen und invasiven Eingriffen reduzieren (208). Dies liegt vor allem daran, dass die diagnostische Spezifität mittels OCT gegenüber der klinischen

Beurteilung (28.6%) und der Dermatoskopie (54.3%), auf 75.3% signifikant gesteigert werden kann (209). Der positiv prädiktive Wert (PPV) liegt dabei bei 85.2% und der negativ prädiktive Wert (NPV) bei 92.1% (209). Neben dem hohen Stellenwert in der Diagnostik des BCC, erlaubt das OCT durch die Visualisierung spezifischer epidermaler und dermaler Morphologien einen Rückschluss auf den zu Grunde liegenden histologischen Subtyp. Nach Expertenmeinung lassen sich mittels OCT 17 BCC-Subtypen klassifizieren (210). Besondere Beachtung finden jedoch die drei häufigsten Subtypen: noduläres (nBCC), superfizielles (sBCC) und infiltratives BCC (iBCC), die im Weiteren näher erläutert werden.

Um eine einheitliche Terminologie in der Beschreibung von BCC-typischen Morphologien in der OCT-Bildgebung zu gewährleisten, sollten die folgenden bildmorphologischen Strukturen wie in Tabelle 1 dargestellt beschrieben werden:

Morphologie in der OCT-Bildgebung	Bezeichnung	Expertenkonsens (%)
graues dunkles/schwarzes Areal	hyporeflektiv	73.1
graues weißlich/helles Areal	hyperreflektiv	73.1
Tumorknoten	hyporeflektive ovoide Struktur	76.9
Tumornest	hyporeflektives (Tumor-) Nest	53.8
sich vorwölbende Epidermis	hyporeflektive (epidermale) Vorwölbung in die Dermis	50
Tumorinseln eines iBCC	sollten als traubenartig beschrieben werden	46.2
dunkle Areale einen Tumor umgebend	hyporeflektiver Spalt	53.8

Tabelle 1: Die Terminologie ist an das internationale Consensus-Statement (2021) zur Anwendung der OCT in der Diagnostik des BCC angelehnt und wurde entsprechend adaptiert (210).

Das nBCC präsentiert sich in der vertikalen und in der *en-face* Ansicht der strukturellen OCT-Bildgebung als eine dermale hyporeflektive ovoide Struktur mit einer hyporeflektiven Spaltbildung und einem hyporeflektiven Randsaum (210). Die Nester finden sich immer in der Nähe von Haarfollikelstrukturen

und sind typischerweise mit dem Haarschaft verbunden (211). Im hyperreflektiven kompakten Bindegewebssaum der Tumornester finden sich gestreckte, ovaläre und teils verzweigte Gefäße mit einem Durchmesser von bis zu 300 µm (211). Für das sBCC lassen sich hyporeflektive Nester oder ovoide Strukturen, von der Epidermis ausgehend, mit hyporeflektiven Vorwölbungen in die Dermis und epidermale Nester als wichtige Kriterien nennen (210). Die Gefäße erscheinen nicht-verzweigt, dünn (< 40 µm), kurz (< 80µm) und verlaufen locker spiralförmig im Bereich der dermoepidermalen Junktionszone (DEJ) (211). Für das iBCC ist eine trauben-artige Erscheinung mit multiplen, von der Epidermis getrennten, Knotenstrukturen oder kleineren aggregierenden Nestverbänden typisch (210). Die Tumornester sind typischerweise von dilatierten Gefäßen umgeben (211).

Im D-OCT können die Gefäßstrukturen in einer Eindringtiefe von 300 bzw. 500 µm eine Differenzierung der BCC-Subtypen erlauben (212).

Für das nBCC findet sich typischerweise geschlängelte Gefäße („*serpiginous vessels*“). Der Nachweis von verzweigten Gefäßen („*branching vessels*“) in 300 µm und von zirkumferentiellen Gefäßen („*circumscribed figure*“) in 500 µm ist ebenfalls signifikant mit dem nBCC assoziiert und findet sich in 18% der nBCCs. (212). Ein gesprenkeltes Gefäßmuster („*mottled pattern*“) in 300 µm scheint das Risiko für das Vorhandensein eines nBCC signifikant zu reduzieren (35% RR) (212). Für das iBCC gilt, reduziert der Nachweis eines linearen („*linear*“) Gefäßmusters das Risiko für das Vorhandensein dieser Entität um 71% (300 µm) bzw. 68% (500 µm) (212). Für das sBCC scheint ein reduziertes Risiko für geschlängelte (RR 78% RR) oder verzweigte (63% RR) Gefäße in 300 µm vorzuliegen (212).

Zusammengefasst sind die wichtigsten OCT-Kriterien für den Nachweis eines nBCC: 1) eine dermale hyporeflektive ovoide Struktur mit 2) einer hyporeflektiven Spaltbildung und 3) einem hyporeflektiven Randsaum (210). Für das sBCC lassen sich 1) hyporeflektive Nester oder ovoide Strukturen, von der Epidermis ausgehend, 2) hyporeflektive Vorwölbungen in die Dermis und 3) epidermale Nester als wichtige Kriterien nennen (210). Für das iBCC sind eine 1) traubenförmige Erscheinung, 2) multiple von der Epidermis getrennte Knotenstrukturen oder 3) kleinere aggregierende Nestverbände typisch (210).

In der präoperativen Diagnostik ermöglicht die OCT außerdem eine Bestimmung der maximalen Eindringtiefe bis zu 2 mm und eine Erfassung der lateralen Ausdehnung (213).

Im Rahmen der Mohs mikrographisch kontrollierten Chirurgie ermöglicht das OCT die präoperative Bestimmung der Tumorränder (214-216).

Aktinische Keratosen

In der Diagnostik von aktinischen Keratosen (AK) und des kutanen Plattenepithelkarzinoms (PEK) kann die OCT erfolgen (217). In einer Übersichtsarbeit analysierten Friis et al. 16 Studien zur Diagnostik von AKs mittels OCT (218). Insbesondere morphologische Kriterien (Tabelle 2) wie eine gestörte epidermale Zellschichtung (16/16), eine verdickte Epidermis (14/16) und der Nachweis einer epidermalen hyperreflektiven Morphologie aus Streifen und Punkten (11/16), können wegweisend in der Diagnose von AKs sein (218). Schuh et al. konnten zeigen, dass sich mittels OCT AKs diagnostizieren lassen und sich anhand der Signalintensität und den jeweiligen Unterschieden der Hautschichtdicke signifikant von BCCs differenzieren lassen (219). Im D-OCT zeigen sich kurvenförmige Gefäße („*curved vessels*“) in 300 µm Eindringtiefe in etwa 44% der Fälle (vs. M. Bowen 8.3% und PEK 12.3%). Insbesondere, in der Abgrenzbarkeit zum M. Bowen lässt sich in 58% des M. Bowen dieses Gefäßmuster nicht nachweisen. In einer Tiefe von 500 µm erscheint das Gefäßmuster homogen und netzartig angeordnet (220).

Morbus Bowen

Für den M. Bowen und dessen Diagnostik mittels OCT liegt bis dato nur wenig Evidenz vor. Batz et al. konnten das Vorliegen einer epidermalen Akanthose und die Abwesenheit von ovoiden dunklen Nestern, sowie eines dunklen Randsaums als signifikantes diagnostisches Kriterium identifizieren und damit eine Abgrenzbarkeit zum BCC schaffen (221). In der *en-face* D-OCT lassen sich in etwa einem Drittel der Fälle in einer Tiefe von 300 µm, runde bis ovaläre bzw. tropfenartige rote Strukturen („*blobs*“) als Gefäßkorrelat nachweisen, dieses Gefäßmuster wurde dabei nicht in AKs und vereinzelt in PEKs beobachtet (220). Dieses Gefäßmuster entspricht dem Vorhandensein von cluster-artig angeordneten glomerulären Gefäßen in der Dermatoskopie, mit einem PPV von 61.9% für M. Bowen und nur 4.8% für das PEK (220). Damit führen Themstrup et al. das genannte Gefäßmuster als wichtiges Kriterium in der Abgrenzbarkeit des M. Bowen, von der AK und des PEK an (220).

Kutanes Plattenepithelkarzinom

Die OCT kann ein geeignetes Verfahren in der Diagnostik des kutanen PEK und in der Differenzierung von PEK, AK und M. Bowen sein (217). In AKs stellt sich trotz gestörter epidermaler Schichtung die DEJ intakt dar, während beim invasiven PEK die Integrität der DEJ nicht erhalten bleibt. Dieser Sachverhalt wird in einer Studie von Marneffe et al. zur Differenzierung von gesunder Haut, AK und PEK mittels OCT genutzt (222). Bei Verdacht eines PEK sollte initial die Integrität der DEJ beurteilt werden. Kann die DEJ nicht sicher und nur unvollständig nachvollzogen werden, liegt der Verdacht einer invasiven Infiltration durch ein PEK nahe und erhärtet sich, falls eine hyperreflektive epidermale

Tumorinfiltration mit Verwaschung der DEJ oder eine epitheliale periadnexale Infiltration vorliegt (222).

Bei hyperkeratotischen Hautveränderungen ist die Beurteilbarkeit der DEJ auf Grund des hohen Brechungsindex des Keratins im Stratum corneum jedoch häufig stark eingeschränkt. In der D-OCT zeigen PEKs in 500 µm Eindringtiefe, insbesondere in Abgrenzbarkeit zur AK, ein ungeordnetes Gefäßmuster ohne netzartige Struktur. Außerdem ist nur beim PEK, im Vergleich zur gesunden Haut, der Gefäßdurchmesser signifikant erhöht, für die AK und den M. Bowen nicht (220).

	M. Bowen	Aktinische Keratose	Plattenepithelkarzinom
Epidermis	Akanthose	Akanthose gestörte epidermale Zellschichtung hyperreflektives Punkt- und Streifenmuster	hyperreflektive Tumorinfiltrate periadnexale epitheliale Infiltration
DEJ	intakt	intakt	nicht intakt
Gefäße	normaler Gefäßdurchmesser	normaler Gefäßdurchmesser	erhöhter Gefäßdurchmesser
Gefäßmuster	ovaläre bzw. tropfenartige rote Strukturen („blobs“)	kurvenförmige Gefäße („curved vessels“) homogene artige Gefäß-Struktur	ungeordnetes und inhomogenes Gefäßmuster ohne netzartige Struktur

Tabelle 2: Übersicht der morphologischen Kriterien die eine Abgrenzung der drei Entitäten: M. Bowen, AK und PEK in der Visualisierung mittels (D-)OCT erlauben.

Therapiemonitoring

Für das BCC unter Therapie mit MAL-PDT, Hedgehog-Inhibitoren oder Nd: Yag-Laser kann ein Follow-Up mittels OCT erfolgen, auch um insbesondere Rezidive frühzeitig zu erkennen (223). Morphologische Korrelate eines Therapieansprechens können der Nachweis von Pseudozysten („leere“ Tumornester) mit Fibrosierung des umliegenden Stromas, hyporeflektive dermale Infiltrate, als Korrelate der Inflammation, sowie der Nachweis von Epidermoidzysten sein (223).

AKs die mit Imiquimod oder 5%igem 5-Fluorouracil und 10%iger Salizylsäure behandelt wurden zeigen eine signifikante Reduktion der Läsionsdicke bzw. Epidermisdicke, als Korrelat des Ansprechens (224).

Ein Therapiemonitoring der AK ist außerdem auch für die Anwendung der MAL-PDT, der Kryotherapie,

sowie für die Anwendung des CO₂-Lasers möglich (223, 225, 226). Für den M. Bowen konnte nach der Anwendung von Imiquimod und PDT, mittels OCT, sowohl ein frühes Rezidiv als auch die eingetretene Remission nachgewiesen werden (227).

Melanozytäre Läsionen (Nävi und Melanome)

Die strukturelle OCT besitzt in der Diagnostik von melanozytären Läsionen einen geringen Stellenwert, da eine eindeutige Diskriminierung zwischen Nävi und malignen Melanomen aufgrund der zu geringen Auflösung der strukturellen OCT nicht möglich ist (228, 229).

Bisherige Arbeiten konnten trotzdem typische morphologische Merkmale verschiedener melanozytärer Läsionen in der OCT identifizieren. Nävi zeichnen sich in der OCT durch eine verdickte Epidermis mit lang gezogenen Reteleisten aus. Die Nester der Nävuszellen lassen sich als signalarme Areale darstellen (202). Hinweise auf ein malignes Melanom können Architekturstörungen, Auflösung der dermoepidermalen Grenze oder Darstellbarkeit von großen, vertikal verlaufenden, eiszapfenartigen Gebilden sein (202, 230). Ein weiteres Kriterium zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen melanozytären Läsionen ist die Beurteilung des Gefäßmusters. Welzel et al. konnten mithilfe der D-OCT zeigen, dass sich bei malignen Melanomen im Vergleich zur umgebenden gesunden Haut nicht nur vermehrte Blutgefäße darstellen lassen, sondern diese auch ein chaotisches Gefäßmuster aufweisen (231). Die Merkmale „atypisch geformte und irregulär verteilte Gefäße, erhöhte Gefäßdichte und erhöhter Gefäßdurchmesser“ waren signifikant mit Hochrisikomelanomen und metastasierten Melanomen assoziiert (231). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die Gefäßtypen positiv mit dem Breslow Index korrelieren (232).

Die D-OCT stellt im Gegensatz zur strukturellen OCT eine gute Möglichkeit zur ergänzenden, nicht-invasiven Diagnostik von melanozytären Läsionen dar und ermöglicht die Detektion von malignen Melanomen mit einer hohen Sensitivität. Durch Einsatz der D-OCT können unnötige Biopsien reduziert werden, die Risikostratifizierung von malignen Melanomen ergänzt sowie Verlaufsbeobachtungen von unklaren melanozytären Läsionen durchgeführt werden.

Darüber hinaus kann durch die hohe Eindringtiefe des OCT eine Messung der Eindringtiefe von melanozytären Läsionen und Melanomen erfolgen. So kann bereits präoperativ abgeschätzt werden, ob es sich um „in situ“ Anteile oder eine Tiefenausdehnung > 1mm handelt und entsprechend der primäre operative Sicherheitsabstand angepasst werden (233, 234).

Inflammatorische und infektiöse Hauterkrankungen

Entzündliche und infektiöse Dermatosen, welche mit Veränderungen der Epidermis und der Durchblutung einhergehen, können mithilfe der (D-)OCT untersucht werden. Im Gegensatz zur Beurteilung von NMSC gibt es für Untersuchung von den meisten inflammatorischen und infektiösen Hauterkrankungen bis dato wenig Evidenz und die Indikationen sind eher experimentell basiert (Tabelle 3).

Erkrankungen	Morphologische Charakteristika	Anwendung
Psoriasis	Akanthose, Hyperkeratose oder erweiterte Kapillarschlingen („spikes“) Bei Nagelpsoriasis verdickte Nagelplatte in OCT, in D-OCT chaotisch organisierte und dilatierte Blutgefäße mit erhöhtem Blutfluss an der proximalen Nagelfalz	Regredienz dieser Parameter in der D-(OCT) unter Biologika-Therapie erlaubt eine objektive Beurteilung der Psoriasis im Therapieverlauf
Ekzeme	spongiosisch verbreiterte Epidermis, Vasodilatation oder Entstehung von Makrovesikeln auch in der (D-)OCT in der Epikutantestung: erhöhter Blutfluss, Verdickung der Epidermis durch Spongiose sowie Erniedrigung des optischen Abschwächungskoeffizienten	verbesserte Differenzierung und Therapiemonitoring verschiedener Ekzemerkrankungen; D-(OCT) helfen fraglich positive Testreaktionen von einer irritativen Kontaktdermatitis zu unterscheiden
Bullöse Erkrankungen	Unterschiede in der Morphologie der Blasen bei Pemphigus vulgaris und bullösem Pemphigoid	eindeutige Differenzierung zwischen verschiedenen blasenbildenden Erkrankungen anhand von OCT schwierig
Akne vulgaris	Komedonen, Talgdrüsenhyperplasie, Inflammation und folliculäre Hyperkeratosen in der D-OCT	kann zum Monitoring einer antibiotischen Therapie eingesetzt werden
Systemische Sklerodermie und Morphea	Verlust von Hautanhangsgebilden, eine verminderte Darstellbarkeit der dermoepidermalen Junktionszone (DEJ), in der Anzahl verringerte,	

	dilatierte Kapillaren und eine kompaktere Dermis in der OCT reduzierte Vaskularisierung in D-(OCT)	
Skabies	Visualisierung der Skabiesmilbe	Option zur Kontrolle des Behandlungserfolges

Tabelle 3: Übersicht der morphologischen Charakteristika und Anwendungsbeispiele der D-(OCT) bei inflammatorischen und infektiösen Hauterkrankungen [211, 240-245]

Die D-OCT kann zur ergänzenden, objektiven Beurteilung in der Diagnostik von inflammatorischen Dermatosen beitragen, subklinische Inflammation erfassen und zum Therapiemonitoring eingesetzt werden (235).

Vaskuläre Läsionen

Die konventionelle OCT spielt in der Praxis zur Diagnostik und Therapie von vaskulären Läsionen keine Rolle. Mithilfe der dynamischen OCT (D-OCT) können vaskuläre Läsionen bis zu einer Tiefe von 500 µm (236) hinsichtlich ihres Gefäßmusters, der Morphologie, des Durchmessers und der Durchblutung gut beurteilt werden (237-240).

Zur einheitlichen Beschreibung der Gefäßmorphologien anhand von Form, Struktur und Verteilungsmuster wurde 2018 von Ulrich et al. eine Nomenklatur basierend auf S- und D-Parametern vorgeschlagen (205). In vereinzelt Studien konnte anhand der Bestimmung dieser Gefäßparameter mittels D-OCT gezeigt werden, dass sich die D-OCT zum Monitoring des Therapieerfolges einer Laserbehandlung oder topischen Therapie von vaskulären Läsionen z.B. bei Rosazea eignet (239, 241). Zudem bietet die D-OCT die Möglichkeit die Behandlungserfolge verschiedener Laserarten an verschiedenen vaskulären Läsionen zu dokumentieren und Laserparameter individuell anzupassen (Harst et al., noch nicht veröffentlicht (242)).

Die D-OCT wird vor allem für Forschungszwecke zur verbesserten Diagnostik und Therapie von vaskulären Läsionen verwendet und kommt im klinischen Alltag bisher wenig zur Anwendung.

Andere Läsionen und besondere Lokalisationen

Weitere Läsionen und besondere Lokalisationen, welche bereits mit der (D-)OCT analysiert wurden, werden im Folgenden aufgeführt.

Haare

Verschiedene Formen der vernarbenden und nicht-vernarbenden Alopezien wurden mittels (D-)OCT untersucht. Hier konnte eine signifikante Reduktion der Follikeldichte und Verdickung der Epidermis bei vernarbenden Alopezien im Vergleich zur gesunden Kopfhaut identifiziert werden. Fibrosierende Alopezien gingen zudem mit einem Verlust der DEJ und verminderter epidermaler Dicke und Durchblutung in bereits haarlosen Arealen einher (243, 244). Zudem wurde die OCT zur genauen Quantifizierung von Haarfollikeln und Messung von strukturellen Abnormalitäten des Haarschafts in Alopecia areata eingesetzt, die eine Visualisierung von klinisch noch nicht erkennbaren Haarfollikeln unter der Hautoberfläche ermöglicht und zur Kontrolle eines Behandlungserfolges eingesetzt werden kann (245).

Die (D-)OCT stellt eine Möglichkeit zur nicht invasiven, objektiven Verlaufskontrolle und zum Therapiemonitoring von verschiedenen Alopezien dar, wenngleich große Studien zur Differenzierung verschiedener Alopezie-Erkrankungen fehlen.

Nägel

Der Einsatz der D-OCT bei Nagelpsoriasis ist in dem Absatz über inflammatorische Hauterkrankungen dargelegt. In einzelnen Studien konnte die OCT erfolgreich zur Differenzierung von verschiedenen pigmentierten Nagelveränderungen wie Hämatomen oder melanozytären Läsionen eingesetzt werden (246). In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Onychomykose als häufigste Nagelerkrankung in der OCT typische morphologische Merkmale aufweist, die die Sensitivität der Diagnostik der Onychomykose mittels OCT erhöht und die OCT zur Kontrolle eines Behandlungserfolges eingesetzt werden kann (247-250).

Die (D-)OCT kann zur ergänzenden Diagnostik von Nagelveränderungen eingesetzt werden, um unnötige Biopsien zu vermeiden. Ein besonderer Vorteil ist, dass der gesamte Nagel untersucht werden kann und möglicherweise falsch negative Ergebnisse vermindert werden.

Wunden

Die Bestimmung des Tiefengrades einer Verbrennung ist zur Auswahl des Therapieregimes und Einschätzung des Wundheilungsverlaufes relevant. Mithilfe der (D-)OCT kann nicht nur das Ausmaß der Tiefe der Verbrennung mit ähnlicher Genauigkeit wie eine histologische Untersuchung, sondern auch die Durchblutung des betroffenen Gewebes quantifiziert und ein Monitoring der Narbenbildung durchgeführt werden (251-256). Die D-OCT kann zur Identifikation verschiedener Phasen der Wundheilung und zur Einschätzung des Wundheilungsverlaufes z.B. bei chronischen Wunden

eingesetzt werden (257, 258). Für die chronisch-venöse Insuffizienz konnte mittels D-OCT gezeigt werden, dass die umgebende und klinisch gesund erscheinende Haut bereits dilatierte Lymphgefäße ohne Lymphfluss und sog. „coils“ aufweist (239).

Der Einsatz der (D-)OCT eignet sich zur genauen Bestimmung der Verbrennungstiefe, Charakterisierung von chronischen Wunden, Monitoring des Wundheilungsverlaufes und kann die Notwendigkeit von Biopsien reduzieren.

Monitoring von Lokal- und Systemtherapien

Die (D-)OCT kann zur objektiven Verlaufsbeobachtung von Lokal- und Systemtherapien eingesetzt werden. Der spezifische Einsatz zum Monitoring einer Therapie ist unter den jeweiligen Erkrankungen, soweit vorhanden, kurz beschrieben.

3.3. Limitationen der (D-)OCT in der Diagnostik und Therapie von Hauterkrankungen

Die wichtigste Limitation der OCT ist die niedrige Auflösung, die auf Kosten der hohen Eindringtiefe physikalisch bedingt ist. Aufgrund der niedrigen Auflösung ist eine Darstellung von Einzelzellen nicht möglich. Außerdem können so melanozytäre Läsionen strukturell nicht unterschieden werden. Diese Einschränkung wurde mittlerweile durch die Weiterentwicklung der OCT zur Line-field konfokalen optischen Kohärenztomographie (LC-OCT) überwunden. Für eine optimale Messung ohne Bewegungsartefakte ist eine ruhige Positionierung des Patienten nötig, um Bewegungen des Patienten und des Untersuchenden zu vermeiden. Dynamische Bewegungsartefakte äußern sich durch horizontale Linien. Am besten gelingt die Messung, wenn das OCT-Gerät mit beiden Händen zur Messung stabilisiert wird. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass es etwas Zeit benötigt und ca. 183-311 Bilder beurteilt werden müssen, bis die Bildinterpretation sicher gelingt (259). Zur OCT-Untersuchung ist keine Vorbereitung der Haut mit Gel oder Öl nötig. Eine Messung ist daher schnell und dauert ca. 30 Sekunden ohne dynamischen Modus und 60 Sekunden mit D-OCT.

4. Line-field confocal OCT

4.1 Technik

Die LC-OCT kombiniert die Grundlagen der OCT und KLM und erlaubt somit die hochauflösende (1–2 μm) Darstellung der Haut bis zur mittleren Dermis (ca. 500 μm). Das Gerät besteht aus einem Zweistrahleninterferenzmikroskop, mit einer kontinuierlichen Laserquelle von 800 nm Wellenlänge und einer Zeilenkamera als Fotodetektor.

Im Detail basiert die LC-OCT auf einem Time-Domain-OCT (TD-OCT), wodurch multiple, parallele A-Scans von der Hautoberfläche bis zur Tiefe von 500 μm für die Aufnahme von B-Bildern hergestellt

werden, während das Gerät ständig neu fokussiert. Die dynamische Live-Fokussierung der B-Scans erlaubt eine höhere Bildfrequenz sowie eine laterale (1,3 µm) und axiale (1,1 µm) Auflösung. Die Bilder sind schwarz-grau-weiss. Ihr Kontrast wird durch die unterschiedlich starke Reflektion der natürlichen Chromophore in der Haut wie Keratin und Melanin erzeugt. Der höhere Brechungsindex im Vergleich zu Luft und Wasser stellt pigmentierte Zellen als sehr hell dar, im Gegensatz z. B. zum wasserreichen, dunklen Zytoplasma. Die Aufnahmen erfolgen direkt am Patienten und werden in Echtzeit in drei Modi erstellt: vertikal (*en-coupe*) wie bei der OCT und Histologie, horizontal (*en-face*) wie bei der KLM und Dermatoskopie und als 3D Block. Videoaufnahmen sind ebenfalls möglich. Die Bildgröße entspricht 1,2 × 0,5 mm, die Aufnahmezeit dafür ca. 10 s, 15 s für eine dreidimensionale Rekonstruktion. Die Navigation am Gerät wird durch eine auflichtmikroskopische Kamera gesteuert, um eine genaue Lokalisation des Scans zu erlauben. Die aufgenommenen Bilder und Videos können schnell und einfach in gängigen Formaten (TIFF, DICOM, JPEG) exportiert werden.

Anhand von künstlicher Intelligenz werden (aktuell nur experimentell) spezifische Strukturen wie die DEJ, die ovoiden Nester der Basalzellkarzinome oder sogar die Kernatypien der Keratinozyten gefärbt, um deren Erkennung zu vereinfachen.

Das kommerziell erhältliche Gerät entspricht der Laserklasse 1M, sodass es für die Anwendung ohne Sonderschutzausrüstung an Patienten, inkl. Kinder und Schwangeren, zugelassen ist.

4.2 Indikationen

4.2.1. Klinische Indikationen

Die LC-OCT hat sich als wertvolles Instrument für die Diagnostik, Subtypisierung und Überwachung häufiger Hauttumoren und deren Vorstufen etabliert. Insbesondere bei Basalzellkarzinomen und dem Spektrum der Feldkanzerisierung, von aktinischen Keratosen bis hin zum Plattenepithelkarzinom, hat die LC-OCT bereits ihre Anwendung gefunden. Auch melanozytäre Läsionen wurden bereits in einigen Vorstudien untersucht. Darüber hinaus ist die LC-OCT in der Lage, parasitäre Hauterkrankungen wie Skabies oder Demodex-Milben erfolgreich zu visualisieren. Sie ist auch ein sehr nützliches Instrument zur bildgebenden Darstellung entzündlicher Hauterkrankungen, obwohl die Evidenz für eine ausschließliche Differentialdiagnose auf Basis der LC-OCT derzeit noch zu gering ist.

Basalzellkarzinome

LC-OCT ermöglicht die morphologische Diagnose und Subtypisierung von BCC. Noduläre BCC zeigen atypische Keratinozyten, veränderte DEJ, Tumornester in der Dermis, hyporeflektive Spaltbildung, prominente Vaskularisation und weißes hyperreflektierendes Stroma. Oberflächliche BCC zeigen eine Verdickung der Epidermis durch Tumorknoten mit Perlenkettenmuster. Sklerodermiforme BCC zeigen längliche hyporeflektierende Tumorstränge umgeben von hellem Kollagen (Fischschwammuster). LC-

OCT erhöht die diagnostische Sicherheit im klinischen Setting gegenüber Dermatoskopie allein (260-262).

4.2.1.1 Feldkanzerisierung

Verschiedene Stadien keratinozytärer Tumoren wurden in zahlreichen Studien mit LC-OCT untersucht. Dabei lag der Fokus auf der Morphologie der Keratinozyten sowie der Architektur von Epidermis und DEJ. (263-265) Typische Merkmale, die mittels LC-OCT darstellbar sind, umfassen unter anderem Hyperkeratose/Parakeratose, Unterbrechungen des Stratum corneum, eine verbreiterte Epidermis, basale und suprabasale Keratinozytenatypie, erweiterte Gefäße und Kollagenveränderungen. Während PEK eine abrupte DEJ sowie Ulzeration und Keratinpfropfen aufweisen, ist die DEJ bei AK und M. Bowen meist gut zu erkennen. LC-OCT kann zudem basierend auf dem basalen Wachstumsmuster der Keratinozyten AKs klassifizieren und dabei die histologische PRO-Klassifikation reproduzieren (266).

4.2.1.2 Melanozytäre Läsionen

Mit der LC-OCT besteht die Möglichkeit, melanozytäre Läsionen untersuchen zu können. Aufgrund der hohen Auflösung können ähnlich wie bei der KLM Einzelzellen dargestellt werden, um eine Differenzierung zwischen Nävi und Melanomen vorzunehmen (267-270). Benigne Nävi zeigen wellenförmige Strukturen in der papillären und retikulären Dermis, die melanozytären Strängen/Nestern entsprechen („wave pattern“) (267). Für die Diagnose von Melanomen sind unregelmäßige wabenförmige Muster, pagetoides Wachstum von großen, runden, hyperreflektiven Zellen in die Epidermis und das Fehlen von gut definierten, homogenen dermalen Nestern charakteristisch. Während die LC-OCT für die Diagnose von Melanomen in einer Studie eine hohe Sensitivität und Spezifität zeigte, ist die Differenzierung von dysplastischen Nävi jedoch noch unklar (268). Bei Lentigo Maligna sind atypische Zellen um die Haarfollikel sichtbar. Diese entsprechen typischen Melanozyten mit einer Tendenz zum Follikulotropismus (263, 268, 271).

Obwohl sich bei der LC-OCT Bildgebung ähnliche Kriterien wie in der KLM erkennen lassen, scheint die LC-OCT bei melanozytären Läsionen im direkten Vergleich der KLM noch unterlegen zu sein. Aufgrund der mehrdimensionalen Bilddarstellung (vertikal/horizontal und 3D) bietet sie aber dennoch Potential (270).

4.2.1.3 Entzündliche Dermatosen

Dank ihrer nahezu zellulären Auflösung ermöglicht die LC-OCT eine Darstellung der Epidermis, DEJ bis in die obere Dermis. Bei entzündlichen Dermatosen kann sie potenziell eine in vivo histopathologische Korrelation bieten. Unter den besten untersuchten Hauterkrankungen findet man die bullösen Autoimmundermatosen sowie das Kontaktekzem und die Psoriasis, obwohl diese Arbeiten rein

präliminär zu interpretieren sind. Die charakteristischen Merkmale der Spongiose und Vesikelbildung können dargestellt werden. Entzündliche Zellen werden als refraktile Elemente gezeigt, jedoch ist eine Subtypisierung solcher Zellen meist nicht möglich. Die Lokalisation der Spaltbildung kann hingegen intuitiv dargestellt werden und kann bei entsprechendem klinischem Verdacht erfolgreich genutzt werden, für die nicht-invasive Diagnostik von Pemphigus foliaceus, vulgaris und bullöses Pemphigoid (272) oder pustulösen Dermatosen (273). Die Plaque-Psoriasis erscheint in LC-OCT mit einer Verdickung des Stratum corneum und der Epidermis sowie elongierten Reteleisten und hyporefraktiven, verlängerten dermalen Papillen. Seltener können subkorneale Konglomerate aus hyperrefraktiven Zellen oder Munro-Mikroabszesse dargestellt werden. In Ekzemen dominiert hingegen das verdickte und zerrissene Stratum corneum mit abwechselnden hypo- und hyperrefraktiven Schichten sowie Spongiose und Vesikulation (274). Es existieren jedoch noch keine systematischen Studien zu diesem Thema, so dass die diagnostischen Kriterien weiter definiert und standardisiert werden müssen.

4.2.1.4 Infektiöse Hautkrankheiten

S. scabiei ist in LC-OCT als rundes Gebilde in einer Höhle mit einem dünnen, gewellten Exoskelett und dreieckigen Stacheln auf der Dorsalfläche zu erkennen. Hyperreflektierende kegelförmige Beine, ein polygonaler Kopf und ein dreieckiger terminaler Anus sowie ein zentraler, hyporeflektierender, gewundener Darm mit Skybala und hyperreflektierenden Drüsen können dargestellt werden. In vertikalen Aufnahmen sind Gänge mit hyperreflektierenden Skybala und Eier sichtbar (275). Demodex folliculorum kann ähnlich wie KLM als runde, hyperreflektierende Struktur innerhalb der Haarfollikel bei gesunder Haut, Rosazea und Follikulitiden identifiziert werden (276).

Molluscum contagiosum, eine wesentliche Differentialdiagnose zu BCC wenn als isolierte Entität auftretend, wird von Akanthose und Einschlusskörperchen charakterisiert. Diese sind als intraepidermale, gut abgegrenzte, kraterförmige Einstülpungen sichtbar, bestehend aus großen, polygonalen, hyporefraktären Zellen mit hellen Konturen (261, 277). Des Weiteren wurden die morphologischen Merkmale von Herpes Infektionen in LC-OCT mehrfach beschrieben, sowie vor kurzem von Kuhpocken (278, 279).

In einer kleineren Fallserie konnte gezeigt werden, dass der Nagel mit LC-OCT gut dreidimensional darstellbar ist und sowohl strukturelle Veränderungen des Nagels wie hyperreflektive Oberfläche des Nagels, zerstörte Nagelstruktur mit erhöhter Nageldicke, verbreitertem Zellzwischenraum der Korneozyten, dunkle Areale, Leukonychie als auch Hyphen als hyperreflektive Strukturen sichtbar sind. Weiterführende Studien bezüglich Sensitivität und Spezifität wurden bisher noch nicht veröffentlicht (280).

4.2.1.5 Diverse

Zahlreiche benigne und maligne Hauttumoren wurden mit LC-OCT zumindest morphologisch untersucht. Fallberichte über basosquamöses Karzinom, Pinkus Fibroepitheliom, Kaposi Sarkom, Xanthogranulom, Talgdrüsenhyperplasien und viele andere liegen vor (281-285).

4.2.2. Experimentelle Indikationen

Grundsätzlich kann die LC-OCT die dermatologische Forschung in vielen Gebieten unterstützen, da die Aufnahmen sowohl in vivo als auch potentiell ex vivo, ohne das Gewebe zu beschädigen stattfinden können. Insbesondere im kosmetischen Bereich kann das Gerät erfolgreich für das Monitoring struktureller Veränderungen der Haut angewandt werden. In diesem Sinne, wurde eine Kombination aus LC-OCT mit der Raman Mikrospektroskopie experimentell eingesetzt, um ex vivo morpho-zelluläre Analysen für die Identifizierung von Tattoo-Pigment durchzuführen (286).

4.3 Limitationen

LC-OCT ist sehr intuitiv im Vergleich zur KLM, erfordert allerdings detaillierte Kenntnisse der Histologie und Pathologie der Haut zur korrekten Interpretation der Bilder, so dass diese Technik in Form von Trainingskursen erlernt werden sollte. Die Auflösung ist nahezu zellulär, obwohl die nosologische Zuordnung insbesondere bei entzündlichen Zellen manchmal schwer fallen kann. Die Eindringtiefe bis zur mittleren Dermis verursacht vorallem bei dickeren Läsionen die fehlende Einschätzung der tieferen dermalen Veränderungen, so wie bei nodulären Melanomen, knotigen Basalzellkarzinomen oder Pannikulitiden. Die Methodik bleibt anwenderabhängig und das untersuchte Areal kann schwer für Folgeaufnahme standardisiert werden, die Korrelation mit dem dermatoskopischen Bild kann hier hilfreich sein.

5. Multiphotonentomographie

5.1 Technik

Die Multiphotonentomographie (MPT) ist eine nicht-invasive bildgebende Methode zur subzellulären, in vivo oder ex vivo Untersuchung von Gewebe. Sie basiert auf dem Prinzip der Fluoreszenzanregung von endogenen Molekülen durch zwei oder mehr Photonen. Im Gegensatz zu Einphotonenmikroskopien, die Fluorophore durch relativ hohe und kurzwellige Energie anregen, beruht die Bildgebung der MPT auf Energieemissionen mittels langwelliger Strahlung im nahen Infrarotbereich (287).

Durch autofluoreszierende Moleküle, wie Keratin, Melanin, Elastin, Porphyrine sowie freies und Protein-gebundenes NADH, und das Phänomen der „*Second Harmonic Generation*“ (SHG) werden epidermale und dermale Strukturen in der MPT in hochauflösender Form dargestellt. Die integrierte Darstellung der Fluoreszenzlebensdauern („*Fluorescence Lifetime Imaging*“, FLIM) erlaubt zusätzlich

die Analyse des zellulären metabolischen Zustandes und der molekularen Fingerabdrücke (288, 289). Die MPT produziert anders als die konventionelle Histologie horizontale Schnittbilder. Durch Rekonstruktion dieser Aufnahmen ist eine dreidimensionale Einschätzung des Gewebes mit Generierung „optischer Biopsien“ möglich (290).

Besonderer Vorteil der MPT ist die intravitale Analyse mit hoher Auflösung ohne Notwendigkeit einer vorherigen Färbung oder Markierung des Gewebes. Durch Wegfallen der damit verbundenen Artefaktbildung, wie zelluläre Schrumpfungsfaktoren oder Flüssigkeitsinflux in den Interzellularraum, ist die MPT der konventionellen Histologie in dieser Hinsicht überlegen.

5.2 Tumore

Die Untersuchung neoplastischer Hautveränderungen mittels der MPT wurde in zahlreichen Studien untersucht, wobei der Schwerpunkt auf Aktinischen Keratosen (AK), Plattenepithelkarzinomen (PEK), Basalzellkarzinomen (BCC) und Malignen Melanomen (MM) lag.

5.2.1 Aktinische Keratose

Histopathologische Charakteristika der AK in der MPT sind eine Akanthose, pleomorphe Keratinozyten, eine verschobene Kern-Plasma-Korrelation zugunsten der Nuclei sowie eine verminderte Zelldichte und vergrößerte, irreguläre Interzellularräume (291). Zellen der AK weisen heterogene Fluoreszenzmuster und Formen auf (291). Weiterhin kann ein vermehrter Kollagengehalt unterhalb der AK mit umgebender solarer Elastose der sonnenexponierten Haut dargestellt werden (291-293).

5.2.2 Plattenepithelkarzinom

Unter der MPT zeigt sich im PEK eine Verhornung in allen epidermalen Schichten (291). Fluoreszierende Zellkompartimente in Keratinozyten und Keratinbündeln, die den histologischen Hornperlen des PEK entsprechen, lassen sich abbilden (294, 295). Die mikroskopischen Veränderungen der AK, wie das zunehmende Kern-Plasma-Verhältnis und die verminderte Zelldichte in den einzelnen epidermalen Schichten, sind in der PEK deutlich ausgeprägter verändert (291).

5.2.3 Basalzellkarzinom

Das BCC ist in der MPT charakterisiert durch einen Verlust der epidermalen Schichtordnung und monomorphe, elongierte Tumorzellen und Nuclei, die dicht gepackt und in eine oder doppelter Richtung polarisiert sind (296). Unter einer Exzitation von 760 nm lassen sich die Tumorzellnester durch umgebende parallel angeordnete Kollagen- und Elastinfasern darstellen. Dabei weisen die Tumorzellen eine längere Fluoreszenzlebensdauer auf als die umgebende Matrix (297). Bei einer Wellenlänge von 800 – 820 nm lassen sich die Tumorzellen nicht mehr abbilden, wodurch die extrazelluläre Matrix dunkle dermale Räume zu umgeben scheint. Diese werden in einigen Publikationen als „Phantom Islands“ bezeichnet (296, 297).

5.2.4 Malignes Melanom

Typische histopathologische Veränderungen des MM, wie eingewanderte Melanozyten in der Epidermis und vergrößerte Interzellularräume mit unscharfer Abgrenzung zu den Melanozyten, sind in MPT-Aufnahmen darstellbar (298). Zudem lassen sich pleomorphe, atypische Melanozyten, Zellfragmente sowie dendritische Zellen mit stark fluoreszierenden Dendriten in allen epidermalen Schichten abbilden (298, 299). Dimitrow et al. beschrieben die in vivo Diagnostik des MM mittels der MPT mit einer Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 80 % (298). Die multiphotonentomographische Unterscheidung zu melanozytären Nävi wurde in einigen Studien untersucht. Im Gegensatz zum MM sind diese durch monomorphe und scharf-begrenzte Zellen sowie eine reguläre Zellarchitektur charakterisiert (300). Ein signifikanter Unterschied der Fluoreszenzlebensdauern von melanozytären Zellen im MM und in melanozytären Nävi wurde nicht beobachtet (301).

5.3 Entzündliche Dermatosen

Unter den entzündlichen Dermatosen wurden vor allem die Atopische Dermatitis und die Psoriasis vulgaris mit der MPT untersucht. Die automatische Klassifikation von Hauterkrankungen und Identifizierung „optischer Biomarker“ ist Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten.

5.3.1 Atopische Dermatitis

Die MPT kann die charakteristischen histologischen Merkmale der AD, wie die verdickte Epidermis und vergrößerte Interzellularräume durch entzündungsbedingte Ödeme, darstellen (302). Hier erweist sich die MPT im Vergleich zur klassischen Histologie aufgrund fehlender durch Einbettungs- und Färbungsverfahren verursachter Artefakte im Vorteil. Neben diesen pathologischen Veränderungen zeigt sich unter der MPT eine Reorganisation der Mitochondrien mit perinukleärer Akkumulation dieser (302-304). Durch Bestimmung des Verhältnisses der Fluoreszenzlebensdauer des freien und des Protein-gebundenen NADH lässt sich die sogenannte mittlere Fluoreszenzlebensdauer τ_m berechnen, die mit dem zellulären metabolischen Status korreliert (305-307). Huck et al. haben im Stratum granulosum von AD-Patienten eine verminderte τ_m nachgewiesen, die mit dem Schweregrad der AD einhergeht. Sie konnten ebenfalls eine verminderte τ_m in nicht-läsionaler Haut von AD-Patienten nachweisen, deren subklinischer entzündlicher Metabolismus in der klassischen Histologie meist okkult bleibt (302).

5.3.2 Psoriasis vulgaris

Die Psoriasis vulgaris erscheint in der MPT mit einer Akanthose, Parakeratose und Munro-Abszessen (308). Unter dem Stratum corneum psoriasiformer Plaques zeigt sich zudem ein charakteristisches, punktförmiges Fluoreszenzmuster, das wahrscheinlich durch die Parakeratose der Psoriasis hervorgerufen wird (309). Elongierte und dilatierte Papillen wurden unter der MPT beschrieben (309).

Zorauskas et al. untersuchten mit der MPT die Fluoreszenzabklingzeiten von Psoriasis-Patienten und konnten eine Korrelation mit dem „*Psoriasis Area and Severity Index*“ (PASI) nachweisen (310). Ermöglicht wurde dies durch eine vollautomatische Analyse der optischen Biopsien.

5.4 Weitere Indikationen

Es gibt zahlreiche Studien, die weitere Hauterkrankungen mit der MPT untersucht haben. Hier wurde die MPT in der Charakterisierung von u. a. akuten und chronischen Wunden, sklerodermiformen Hautveränderungen, des Pemphigus vulgaris, Lymphödems sowie von Angiomen, Alopezien, Mykosen und Narben eingesetzt (293, 311-322). Die MPT kann weiterhin zur Diagnostik von Tattoo-bedingten dermatologischen Komplikationen sowie Quantifizierung pathologischer Veränderungen der extrazellulären Matrix beisteuern (323-326).

5.5 Limitationen

Grundsätzlich erfordert die MPT ein weitreichendes histopathologisches Wissen. Die horizontale Darstellung der Schnittbilder erschwert meist Patholog:innen, die konventionelle vertikale Bilder gewöhnt sind, die Bildinterpretation. Durch die besondere Methodik und Darstellungsform der MPT sind intensive Einarbeitungen notwendig. Eine weitere Limitation ist die geringe Eindringtiefe, die bei etwa 200 µm liegt (289). Stark gefaltete, eingesunkene, gewölbte, hyperkeratotische oder nässende Läsionen sind nur eingeschränkt beurteilbar. Aufgrund der hochauflösenden Aufnahmen im subzellulären Bereich sollten Bewegungsartefakte so gering wie möglich gehalten werden.

Eine zusätzliche Limitation der MPT sind die hohen Kosten, die durch die Anschaffung und möglichen Wartungsarbeiten einhergehen. Für die Messungen ist ein abgedunkelter und Temperaturkontrollierter Raum erforderlich. Ältere MPT-Systeme sind durch ihre Größe und den bewegungseingeschränkten, optischen Arm limitiert. Neuere Generationen der MPT ermöglichen durch das kompaktere und kühlungsfreie System sowie den mobileren Arm eine praktikablere Nutzung. Durch die eingebettete Detektion der Autofluoreszenz- und SHG-Signale und der FLIM sowie einer zusätzlich integrierten Auflichtmikroskopie und konfokalen Lasermikroskopie werden die diagnostischen Möglichkeiten der neuen MPT-Systeme nochmals erweitert (327, 328).

6 Weitere Techniken

6.1 Optoakustik

Die optoakustische Bildgebung ist eine hybride, nicht-invasive und nicht-ionisierende Methode zur dreidimensionalen morphologischen, molekularen und funktionellen Untersuchung der Haut und der darin enthaltenen Strukturen. Ultrakurze Lichtimpulse im sichtbaren bis infraroten Bereich werden von entsprechenden Biomolekülen im Gewebe (z.B. Melanin, Hämoglobin, Lipide, Proteine, Wasser) absorbiert und erzeugen durch lokale thermoelastische Expansion Ultraschallwellen (photoakustischer

Effekt). Algorithmen übersetzen die detektierten Schallwellen anschließend in eine dreidimensionale Darstellung, makroskopischer, mesoskopischer bzw. mikroskopischer Auflösung (329-331).

Multispektrale optoakustische Tomographie (MSOT)

Die Multispektrale optoakustische Tomographie (MSOT) weist eine hohe Eindringtiefe mit guter Auflösung auf (Eindringtiefe >10 mm, Auflösung 100-500 µm lateral und 100-500 µm axial) (332). MSOT konnte bereits in verschiedenen dermatologischen Bereichen wie bei der Detektion von Melanom-Metastasen in Sentinel Lymphknoten (SLN), bei der Größenbestimmung (nicht-melanozytärer) Hauttumore oder bei der Bestimmung der Entzündungsaktivität bei Psoriasisarthritis vielversprechende Ergebnisse liefern. Für Forschungszwecke existieren bereits CE-zertifizierte kommerziell erwerbbar Geräte. Stoffels et al. untersuchte 506 Sentinel Lymphknoten in 214 Melanompatienten mittels multispektraler optoakustischer Tomographie (MSOT) in vivo und ex vivo (nach 99m-Markierung) und verglich die Ergebnisse mit der Histologie. Hierbei zeigte sich mit MSOT eine deutliche Verbesserung der Detektionsrate (22,9% vs. 14,2%) von Metastasen in exzidierten SLN (333). In einer weiteren Pilotstudie zeigte sich für die Tumortiefe als auch Tumorbreite eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der präoperativen 3D-MSOT-Untersuchung und der histologischen Analyse (6 spinozelluläre Karzinome, 19 Basalzellkarzinome, 1 seborrhoische Keratose) (334).

Bei Patienten mit Psoriasisarthritis konnten Hallasch et al. eine vermehrte Vaskularisation und Inflammation in den Fingergelenken im Vergleich zu gesunden Probanden (n=22 vs. n=19) nachweisen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Signalintensitäten von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin ($p \leq 0,001$), korrelierend zu erhöhten Schmerzintensitäten. Die Desoxyhämoglobin-Signalintensität korrelierte darüber hinaus mit den CRP (C-reaktives Protein) -Werten (335).

Die optoakustische Rasterscan-Mesoskopie

Die optoakustische Rasterscan-Mesoskopie (RSOM) vereint die Vorteile des tief eindringenden MSOTs und der hochauflösenden optoakustischen Mikroskopie (OAM) und bietet ein besonders gutes Verhältnis von Eindringtiefe und Bildauflösung (Eindringtiefe 0-10 mm, Auflösung <100 µm lateral und 10-100 µm axial) (332). Hindelang et al. analysierten in vivo Psoriasis-vulgaris-Läsionen und deren Entwicklung im Verlauf konventioneller (n=14) und biologischer Therapie (n=6). Hierbei zeigte sich eine gute Korrelation zwischen der mittels RSOM dargestellten Gefäßmorphologie und dem klinischen PASI-Score ($r_2=0,77$, $p=0,00004$). Dabei konnten mittels RSOM subtilere (und teils subklinische) Veränderungen morphologisch erfasst und objektiv quantifiziert werden (336). Ergänzt durch künstliche Intelligenz konnte RSOM in einer anderen Studie gesunde von ekzematöser Haut unterscheiden (n=23 vs. n=53 mit atopischem Ekzem) und eine Klassifikation (limitierte Daten) des Schweregrades nach SCORAD (Sensitivität 97% bzw. 65%) definiert werden (337). Li et al. zeigten

mittels RSOM statistisch signifikante subklinische Strukturunterschiede zwischen läsionaler und nicht-läsionaler Haut bei verschiedenen Schweregraden atopischer Dermatitis (erhöhte Epidermisdicke, erhöhte Sauerstoffsättigung, erhöhtes Gesamtblutvolumen). Zudem spiegelte sich der Erfolg einer viermonatigen topischen Kortikosteroidtherapie in der relativen Abnahme von Sauerstoffsättigung und Epidermisdicke wider (338). RSOM-Aufnahmen eines Patienten mit atopischem Ekzem zeigten nach vierwöchiger Dupilumab-Therapie eine Abnahme der Epidermisdicke, des totalen Blutvolumens und des dermalen Gefäßdurchmessers (32%, 26%, 10%) (339). Nicht nur im Bereich der chronisch-entzündlichen Dermatosen, sondern auch der melanozytären Neoplasien könnte RSOM die nicht-invasive Diagnostik und mikroskopisch kontrollierte Chirurgie ergänzen. So zeigten He et al. signifikante Unterschiede in der Vaskularisation von Melanomen und benignen dysplastischen Nävi (n=10, n=10) in dreidimensionalen fast-RSOM-Aufnahmen in einer Tiefe von bis zu 1,5 mm (340).

Limitierende Aspekte der RSOM-Bildgebung sind unter anderem die lange Bildaufnahmezeit, die Empfindlichkeit gegenüber Bewegung (z.B. durch Atmung) sowie eine geringe Eindringtiefe, welche die Bildqualität in der Tiefe einschränkt. Die Eindringtiefe und dementsprechend die Bildqualität ist zudem bei Fitzpatrick-Hauttypen V und VI durch die starke Absorption durch Melanin eingeschränkt. Auch erschweren die Gerätedimensionen sowie -flexibilität Messungen an schwer zugänglichen, unebenen Körperstellen oder bei schwer beweglichen Patienten (330, 334).

Die optoakustische Mikroskopie

Die optoakustische Mikroskopie bietet die höchste Auflösung unter den drei genannten Verfahren, geht jedoch mit geringer Eindringtiefe einher (Eindringtiefe 1-2 mm, Auflösung <50 µm lateral und <30 µm axial) (332). Bisher findet die OAM nur in experimentellen Studien Anwendung. In anderen Fachdisziplinen (u.a. Augenheilkunde, Kardiologie, Gastroenterologie und Gynäkologie) wurde die Anwendung der OAM in präklinischen Studien untersucht. Wong et. al konnten zeigen, dass die OAM gleich der histologischen Analyse normale Zellen von Brustkrebszellen differenzieren kann (341).

Zhang et al. konnten mittels OAM lokal minderwertige Durchblutungen im Bereich provoziertes Hautabschürfungsverletzung von Mäusen nachweisen, welche prädiktiv für eine postoperative Nekrose waren. (342). Rebling et al. präsentierte OAM als eine objektive, nicht-invasive Methode für ein in vivo Echtzeit-Monitoring von Gefäßneubildung und Wundheilung in Mäusen nach Verletzung (343).

6.2 Multispektralanalyse

Die Multispektralanalyse erfasst Gewebereflexionsdaten sichtbarer bis infraroter Wellenlänge und ermöglicht die präzise Quantifizierung und Analyse der spektralen, kolorimetrischen und räumlichen Merkmale der Hautbestandteile.

In einer prospektiven Studie wurden 1831 melanozytäre Läsionen von 1383 Patienten mittels Multispektralanalyse analysiert. 125 von 127 histologisch nachgewiesenen Melanomen wurden dabei mit einer Sensitivität von 98,4% und Spezifität von 9,9% diagnostiziert (344). Eine weitere Studie untersuchte 63 Melanome und 183 melanozytäre Nävi und erreichte abhängig von der Analysetechnik eine 95-100%ige Sensitivität und 68-85%ige Spezifität (345).

Eine in vivo Studie untersuchte 1391 kutane pigmentierte Läsionen (darunter 184 Melanome) mittels Multispektralanalyse und erreichte nach neuronaler Netzwerk-Analyse eine Differenzierung zwischen Melanomen und Nicht-Melanomen mit einer 80,4%igen Sensitivität und einer 75,6%igen Spezifität. Unter Hinzunahme von 1022 klinisch unauffälligen Läsionen ohne histologische Untersuchung, erhöhte sich jedoch die Spezifität auf 90%. Daher könnte die Melanom-Diagnostik mittels Multispektralanalyse populationsabhängig sein, was bei einer wissenschaftlichen Einordnung beachtet werden sollte (346). Hausschild et al. ließen dermatoskopische und klinische Bilder von 130 Einzelläsionen durch erfahrenen Dermatologen bewerten und verglichen die Ergebnisse mit den multispektralanalytischen Auswertungen. Die diagnostische Sensitivität der Multispektralanalyse übertraf hierbei die der Dermatologen (96,9% vs. 69,5%), wobei die Spezifität auch hier gering war (9,3% vs. 55,9%) (347). Im Jahr 2022 untersuchte Bozsanyi et al. die prädiktive Aussagekraft eines multispektralen Bildgebungsalgorithmus zur Beurteilung der Breslow-Tumordicke von Melanomen und der präoperativen Sicherheits-Randbestimmung (n=100). Der Klassifizierungsalgorithmus differenzierte definierte Breslow-dicken (≤ 1 mm, 1–2 mm and >2 mm) mit einer Sensitivität von 78% und Spezifität von 89%. Ebendiese Melanome wurden von erfahrenen Dermatologen mittels Dermatoskopie und klinischen Bildern mit 60,4%iger Sensitivität und 80,9%iger Spezifität und moderater Übereinstimmung diagnostiziert (348). Eine Smartphone-basierte multispektrale Bildgebung war zudem erfolgreich bei der Unterscheidung von seborrhoischer Dermatitis der Kopfhaut und Psoriasis. Kim et al. entwickelten eine Smartphone-basiertes multispektrales Bildgebungsgerät welches, in Kombination mit maschinellem Lernen, eine Sensitivität, Spezifität und AUC von 75 %, 70 % bzw. 0,76 bei der Unterscheidung der beiden erreichte (349).

Die Multispektralanalyse könnte als sensitive, vollautomatisierte, nicht-invasive und anwenderfreundliche Bildgebungsmethode als ein mögliches zusätzliches Screeningtool dienen. Auf Grund der geringen Spezifität und nutzerabhängigen Bildqualität findet die Multispektralanalyse aktuell noch keine routinemäßige Anwendung im klinischen Alltag.

6.3 Raman-Spektroskopie

Die Raman-Spektroskopie untersucht die in-elastische Streuung von Licht an Molekülen und Festkörpern. Die selektive, molekulare Darstellung von Hautstrukturen oder Substanzen findet ihre wissenschaftliche Anwendung in der Diagnostik von Hautläsionen (v.a. Melanomen) und der

quantitativen Analyse von dermalem Wassergehalt, Photoaging, topischer Pharmakokinetik, Kosmetik und der Visualisierung von Tattoo-Pigmenten (350-353).

Gniadecka et al. kombinierte die Raman-Spektroskopie mit einer neuronalen Netzwerk-Analyse und erreichte eine Sensitivität von 85% und Spezifität von 99% in der ex vivo Diagnostik von Melanomen gegenüber nicht-melanozytären Hautkrebs. Untersucht wurden 22 Melanome, 41 pigmentierte Nävi, 38 Basalzellkarzinome, 23 seborrhoische Keratosen, und die Haut 89 gesunder Kontrollen (354). In vivo und in Echtzeit diagnostizierte die Raman-Spektroskopie in einer anderen Studie Melanome mit einer Sensitivität von 90% und Spezifität von 64% (355). In einer kleineren Patientengruppe konnten in vivo Melanome von benignen Pigmentläsionen mit einer 100%igen Spezifität und Sensitivität differenziert werden (n=12, n=17) (356). Eine weitere in vivo Studie zeigte eine signifikante Diskriminierung von Basalzellkarzinomen, spinözellulären Karzinomen und Melanomen durch die Raman-Spektroskopie in 73%, 85% bzw. 91% (357).

Laut De Vasconcelos et al. ermöglicht die Raman-Spektroskopie über die Bestimmung der Intensitätsmaxima verschiedener Wellenlängen eine Differenzierung von intrinsisch und extrinsisch gealterter Haut, sowie von junger und älterer Haut. Zudem zeigte die Studie erstmals eine signifikante Korrelation zwischen spezifischer Intensitätsmaxima der konfokalen Raman-Spektroskopie und dem durch hochfrequenten Ultraschall (HFUS) und histologisch ermittelten Kollagengehalt der Haut (358). Eine andere Arbeitsgruppe analysierte mittels konfokaler Raman-Spektroskopie die transdermale Pharmakokinetik (lokale Permeabilität und räumliche Verteilung) von 5-Fluoruracil und dessen Prodrug (1-ethyloxycarbonyl-5-fluorouracil) in Stratum corneum und Epidermis an xenogenen Biopsien (Schweinehaut) mittels konfokaler Raman-Spektroskopie (359).

Limitierende Faktoren für die routinemäßige klinische Anwendung und Verwendung in der Forschung sind die lange Bildaufnahmezeit, eingeschränkte Bildqualität und die komplexe Technologie verbunden mit relativ hohen Kosten (353).

6.4 Mikroelektrische Impedanzspektroskopie

6.4.1 Technik:

Die mikroelektrische Impedanzspektroskopie (MIS) ist kein optisches Verfahren, sondern misst den Gewebs-spezifischen Widerstand (Impedanz) und kann hieraus einen in Studien evaluierten Elektrischen Impedanz Score (EIS 0-10) errechnen. Dieser Score korreliert mit bestimmten Wahrscheinlichkeiten der Malignität von Keratinozytenläsionen oder melanozytären Läsionen und wird auch für weitere Anwendungen untersucht (Atopie)

Die Bestimmung erfolgt über ein Handstück, welches mit kleinen mikroinvasiven Nadeln versehen ist, die auf die Läsion aufgebracht werden. Nach Auslösung misst das Gerät die Impedanz und berechnet den entsprechenden EIS.

6.4.2 Indikationen

Melanozytäre Läsionen

Der EIS gibt Empfehlungen zum weiteren Vorgehen bei einem atypischen Nävus (belassen-beobachten-exzidieren). Die Sensitivität und Spezifität des Verfahrens wurde in mehreren Studien untersucht. So zeigte sich in einer prospektiven multizentrischen Studie an 1951 Patienten mit 1943 auswertebaren Läsionen (inklusive 265 Melanome und 25 Basalzellkarzinome/Plattenepithelkarzinome) eine Sensitivität von 96,6% mit einer Spezifität von 34,4% (360).

In einer retrospektiven Studie wurden sogar 100% der untersuchten Melanome detektiert und die Zahl der notwendigen Exzisionen um eine maligne Läsion zu entdecken („*Number needed to excise*“) konnte von 17,5 auf 7,8 reduziert werden (361).

Keratinozytenkrebs („*Non-melanoma skin cancer*“)

Neben melanozytären Läsionen kann die MIS auch für epidermale Keratinozyten-Läsionen eingesetzt werden. In einer prospektiven Studie wurden in 101 Patienten >200 Läsionen untersucht (62 gutartig, 138 bösartig). Der EIS war signifikant unterschiedlich zwischen den bösartigen und gutartigen Läsionen ($p < 0.001$). Die Sensitivität lag bei 94,2%, die Spezifität bei 41,9% und der positive und negative prädiktive Wert bei 78,3% und 76,5% wenn der Cut-off Wert der MIS Score zwischen 5 und 6 gewählt wird (362).

In einer weiteren Studie wurden 1712 Läsionen von 951 Patienten untersucht. 767 (44,8%) der Läsionen wurden als gutartig eingestuft (EIS 0-3) und 945 Läsionen (55,2%) zeigten einen erhöhten EIS (4-10). Etwas mehr als die Hälfte der Läsionen (856) wurden exzidiert. 15% wurden als bösartig eingestuft. Hieraus ergab sich eine Sensitivität von 98,4% der Keratinozytenkrebs Detektion. Die Spezifität wurde in dieser Studie nicht angegeben. Die häufigsten falsch positiven Läsionen waren seborrhoische Keratosen (363).

Atopie / Hautbarriere

Neben der Tumordiagnostik gibt es zunehmend Hinweis auf einen Nutzen des MIS in der Analyse der Hautbarriere im Vergleich zu anderen Parametern wie dem TEWL. In einer kleinen Studie wurden 36 Patienten mit atopischem Ekzem während eines stationären Aufenthaltes im Verlauf an läsionaler und nicht-läsionaler Haut untersucht und mit 28 Kontrollen verglichen. Hierbei konnte mittels EIS zwischen

läsionaler und nicht läsionaler Haut und auch zwischen nicht-läsionaler Atopiker Haut und Kontrollen unterschieden werden. Dies korrelierte mit dem TEWL, zeigte hierbei jedoch sogar eine höhere Sensitivität. Der EIS korrelierte hierbei auch mit der molekularen Filaggrin Kopienzahl. Die MIS kann daher in Zukunft für Studien und ggf. auch in der klinischen Praxis Anwendung in der Einschätzung des Neurodermitis Schweregrades und Therapieverlaufes eingesetzt werden (364).

6.4.3 Limitationen

Die MIS zeigt eine hohe Sensitivität für maligne Läsionen, je nach gewähltem Cut-off Wert. Die Zahl unnötiger Exzisionen kann durch die MIS verringert werden. Die Spezifität lässt noch zu wünschen übrig. Bei Werten um die 40% werden eben doch noch zu viele Läsionen fälschlich als auffällig eingestuft. Die in Studien häufig verwendete Unterteilung in dysplastische und nicht dysplastische Nävi ist bei fehlender klinischer Konsequenz im Alltag nicht hilfreich. In der Anwendung bei nicht-melanozytären Läsionen sind insbesondere seborrhoische Keratosen anderweitig klinisch auszuschließen, da sonst unnötig viele falsch positive, erhöhte EIS produziert werden. Werden seborrhoische Keratosen und entzündliche Läsionen klinisch oder dermatoskopisch ausgeschlossen, kann die MS eine wertvolle Entscheidungshilfe im Alltag sein.

6.5 Laser-induzierte Plasma Spektroskopie

Ein neues Verfahren zur Dignitätsanalyse suspekter Läsionen ist die Laser-induzierte Plasma Spektroskopie (LIPS). Ähnlich wie bei der MIS erfolgt die Ergebniseinschätzung über einen Score, die beim weiteren Management der Läsion hilfreich sein kann.

6.5.1 Technik

Hierbei wird mit einem Nanosekunden Neodym-YAG Laser Impuls aus der Läsion ein Mikro-Plasma erzeugt, welches dann spektroskopisch über eine KI Software analysiert wird. Die Technik ist auf der Haut schmerzfrei und nicht-invasiv. Pro Läsion werden 3 Messungen durchgeführt. In anderen medizinischen und physikalischen Bereichen wird die LIPS bereits als schnelles und genaues Werkzeug eingesetzt (Leberkarzinome, Kolorektale Karzinome, Brustkrebs). Die Plasma Veränderungen (u.a. Calcium- Zink- und Kupfer-Konzentration) korrelieren mit Zell-Proliferation, -Apoptose und -Differenzierung.

6.5.2 Indikationen

Die LIPS wurde nicht spezifisch für eine Entität getestet, sondern mit der Zielsetzung allgemein gut- von bösartig zu unterscheiden. In einer Studie an 296 Hautkrebs Läsionen (186 Basalzellkarzinome, 96 Plattenepithelkarzinome und 14 maligne Melanome) und 316 gutartigen Läsionen konnte eine Sensitivität von 94,6% (95% CI: 92.0%-97.2%) und eine Spezifität von 88.9% (95% CI: 85.5%-92.4%)

erreicht (Tabelle 4). Anders als in der MIS stellten seborrhoische Keratosen kein diagnostisches Problem dar.

Diagnose	Anzahl der Läsionen	Anzahl von echt positiven Fällen	Anzahl von falsch positiven Fällen	Sensitivität (%) (95% Konfidenzintervall)
Basalzellkarzinom	186	177	9	95,2 (92,1-98,2)
Plattenepithelkarzinom	96	90	6	93,8 (88,9-98,6)
Malignes Melanom	14	13	1	92,9 (79,4-100)
Karzinome (gesamt)	296	280	16	94,6 (92,0-97,2)

Tabelle 4: Sensitivitätsanalyse bei verschiedenen Tumorsubtypen (365).

6.5.3 Limitationen

Bislang liegt erst eine publizierte Studie vor. Bei der Anwendung ist auf genaue Ausrichtung des Ziel-Lasers zu achten. Die Aussage ist ähnlich wie beim MIS unspezifisch (gut/böse) und gibt eine Handlungsanweisung (schneiden/nicht-schneiden), nicht aber eine spezifische Diagnose (365).

6.6 CARS (coherent anti-Stokes Raman spectroscopy)

Mit der CARS-Technologie können die Schwingungssignaturen von Molekülen bestimmt werden. Um ein CARS-Signal zu erzeugen, sind drei Eigenschaften von Laserstrahlen erforderlich, die teilweise von verschiedenen Quellen erzeugt werden. Diese umfassen eine Pumpfunktion, die Erzeugung einer Stokesverschiebung, zudem ist ein Sondenstrahl erforderlich. CARS wird bisher vor allem im Zusammenhang mit einer 2-Photonen- oder Multiphotonentechnologie angewendet. Genutzt wurde das Bildgebungsverfahren vor allem zur Untersuchung von Penetrationsvorgängen in der Haut etwa von Kohlenstoff-haltigen Partikeln oder den Einflüssen von Glukokortikoiden auf die Struktur der Haut. Limitationen hatte das Verfahren bei der Identifikation von Lipidmolekülen. (303, 366)

6.7 Laser Speckle Contrast Imaging (LSI):

Das bildgebende Verfahren wurde erstmals 1981 vorgestellt und kann den Blutfluß oder die dynamische Perfusion in Geweben untersuchen. Für das Verfahren wird ein Laser im infrarotnahen Bereich als Lichtquelle genutzt. Speckle-Muster sind die zufälligen Interferenzmuster, die entstehen, wenn kohärentes Licht von einem Streumedium wie es biologische Gewebe darstellen, zurückgestreut wird. (367)

Vaskuläre Anomalien

Untersucht wurde zum Bsp. das Ansprechen von vaskulären Malformationen auf eine Lasertherapie, um die optimale Therapiedosis und Pulsfrequenz zu bestimmen. Auch für eine nebenwirkungsarme Untersuchung bei postpartalen Malformationen im Vergleich zum MRT ist das Verfahren geeignet. (368, 369)

Hautkrebs

Die Durchblutungsmuster maligner Hauttumoren unterscheiden sich oft deutlich von denen benigner Veränderungen sowohl bezüglich des Vaskularisierungsmusters als auch der Fließgeschwindigkeiten im Tumor selbst bzw. in der unmittelbaren Umgebung. In mehreren Studien gelang es deshalb mit verschiedenen Wellenlängen zwischen malignen Melanomen, Basalzellkarzinomen, aktinischen und seborrhoischen Keratosen bzw. Plattenepithelkarzinomen oder melanozytären Naevi zu unterscheiden. Dabei können die Eigenschaften Speckle-Größe und Kontrast sowie die fraktale Dimension herangezogen werden. Insbesondere auch für die Bestimmung der Tumorgrenzen kann das Verfahren genutzt werden. (370)

Weitere mögliche Anwendungsbereiche wären entzündliche Hauterkrankungen einschließlich der Psoriasis und Kollagenosen. (371)

6.8 Second Harmonic Autofluorescence Aging Index of Dermis (SAAID)

Der sogenannte Second Harmonic Autofluorescence Aging Index of Dermis (SAAID) bestimmt das Verhältnis von Kollagen und Elastin in der Dermis und erlaubt so die Analyse pathologischer Veränderungen (321, 325, 326). Mit diesem Verhältnis kann in Abhängigkeit insbesondere von der Lokalisation und vom Geschlecht der untersuchten Probanden eine Aussage zum biologischen Alter der Haut getroffen werden. Damit verbunden sind Anwendungen im Bereich der Wirksamkeit von Kosmetika oder auch von Bindegeweberkrankungen. (372)

7 Methodenvergleich in einer Übersicht

	Auflösung	Eindringtiefe	Messzeit	Bildausschnitt (horizontal, vertikal, 3D)	Bildinterpretation	Gerätkosten	Hauptindikation (melanozytär, NMSC, inflammatorisch)
In-vivo KLM	1 - 3 μm	Bis zu 250 μm	2 - 5 min	horizontal	Detaillierte Kenntnisse der Dermatopathologie erforderlich; Trainingskurse	Ab 70.000-185.000€ (je nach Ausstattung)	Epitheliale und vorrangig melanozytäre Tumore mit höherer Auflösung
Ex-vivo KLM	1 - 3 μm	Bis zu 250 μm	< 1 - 5 min (abhängig von Gewebsgröße)	horizontal und vertikal	Detaillierte Kenntnisse der Dermatopathologie erforderlich	Ab 249.000 €	Schnellschnittuntersuchung von Frischgewebe von epithelialen und melanozytären Tumoren; weitere Disziplinen (u.a. Gynäkologie und Urologie)
OCT	10 - 15 μm	Bis zu 1,5 mm	0,5 - 1 min	Horizontal und vertikal	Detaillierte Kenntnisse der Dermatopathologie erforderlich	Ab 85.000€	Epitheliale Tumore mit höherer Eindringtiefe
LC-OCT	1 - 3 μm	Bis ca. 500 μm	2 min	horizontal, vertikal, 3D und Videoaufnahmen	Detaillierte Kenntnisse der Dermatopathologie erforderlich; Trainingskurse	Ab 150.000€	Epitheliale und melanozytäre Tumore mit höherer Auflösung
MPT	0,5 - 2 μm	Bis zu 200 μm	5 - 15 min	horizontal	Detaillierte Kenntnisse der Dermatopathologie erforderlich; Trainingskurse für Interpretation notwendig	Ab 290.000-325.000€ (je nach Ausstattung)	Inflammatorische Hauterkrankungen (V. a. atopische Dermatitis und Psoriasis), akute und chronische Wunden, epitheliale/melanozytäre Tumore
Optoakustik	Je Methodik < 1 μm bis 100 - 500 μm lateral und axial	Über 10 mm	1 - 15 min	3D	Detaillierte Kenntnisse der Dermatopathologie erforderlich; technische Trainingskurse erforderlich; anwenderabhängig	MSOT: 350.000-500.000€ RSOM: 130.000-150.000€	Melanom-Metastasen in Sentinel-Lymphknoten; Größenbestimmung von Hauttumoren; Entzündungsaktivität und Therapiemonitoring bei inflammatorischen Erkrankungen

Multispektral-analyse	20 µm	Bis zu 2,5 mm	3 min	horizontal	Computer-assistierte Bildverarbeitung ermöglicht Klassifizierung von melanozytären Läsionen	Momentan kommerziell nicht erhältlich.	Zusätzliches Screeningtool (noch keine routinemäßige Anwendung im Alltag)
Raman-spektroskopie	Abhängig von Methodik bis zu wenigen µm	Abhängig von Wellenlänge bis zu mehreren Hundert µm	3 - 10 min	Ramanspektrum	Spektralanalyse mit Vergleich zu Referenzspektren; anwenderabhängig; Trainingskurse erforderlich	Momentan kommerziell nicht erhältlich.	Epitheliale/melanozytäre Tumore
Nicht-optische Verfahren				Readout			
Mikroelektrische Impedanz-spektroskopie	-	Bis in obere Dermis	3-5 min	EIS	Impedanzanalyse im Vergleich zu normalem Gewebe	Ab 6.900€	Epitheliale/melanozytäre Tumore
Laser-induzierte Plasma-spektroskopie	-	Epidermale Läsionen	3-5 min	LIPS Score	Plasmaspektroskopie im Vergleich zu normalem Gewebe	Ab 42.000€	Epitheliale/melanozytäre Tumore

Tabelle 5: Übersicht von innovativen, nicht-invasiven bildgebenden Technologien für die dermatologische Diagnostik (In vivo KLM: In vivo konfokale Laserscanmikroskopie, En-vivo KLM: Ex vivo konfokale Laserscanmikroskopie, OCT: Optische Kohärenztomographie, LC-OCT: Line-field-optische Kohärenztomographie, MPT: 3D: dreidimensional, EIS: Elektrischer Impedanzscore, LIPS: Laser Laser-induzierte Plasma Spektroskopie)

8. Informationen zu dieser Leitlinie

8.1 Projektdaten

Tabelle 1: Projektdaten - Übersicht

Titel der Leitlinie:	Bildgebende und physikalische Techniken zur Diagnostik von Hauterkrankungen
Art der Anmeldung:	<input checked="" type="checkbox"/> neue Leitlinie <input type="checkbox"/> Upgrade oder <input checked="" type="checkbox"/> Update von AWMF-Register-Nr.: 013/076 <input type="checkbox"/> partiell <input checked="" type="checkbox"/> komplett <input type="checkbox"/> Living Guideline
Geplante Klasse:	<input checked="" type="checkbox"/> S1 <input type="checkbox"/> S2e <input type="checkbox"/> S2k <input type="checkbox"/> S3
Anmeldedatum:	01.06.2022
Geplante Fertigstellung (Monat/Jahr):	02/2024
Gründe für die Themenwahl:	Die Leitlinie konfokale Lasermikroskopie soll um weitere inzwischen in der Routine etablierte nichtinvasive diagnostische Verfahren ergänzt werden.
Zielorientierung der Leitlinie:	Kenntnis der Methoden, Indikationen, Evidenz und Limitationen Zur Früherkennung von Hautkrebs (insbesondere malignes Melanom, Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom/aktinische Keratose) sind nichtinvasive bildgebende oder physikalische Methoden wie die konfokale Lasermikroskopie (in vivo und ex vivo) und die optische Kohärenztomographie in der Routinediagnostik in spezialisierten Kliniken und Praxen etabliert (jeweils > 50 Kliniken/Praxen in Deutschland). Um die Methoden qualitätsgesichert einzusetzen, sind Kenntnisse der Technik, der Indikationen, der Evidenz und der Limitationen unerlässlich.
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien:	013/076 konfokale Lasermikroskopie: Diese Leitlinie soll ersetzt werden durch eine Leitlinie, die alle etablierten diagnostischen Methoden enthält. 032/024OL Malignes Melanom, 032/021 Basalzellkarzinom, 032/022OL aktinische Keratose (dort werden die Methoden bereits zitiert)
Anmeldung (Person):	Prof. Dr. Julia Welzel, Prof. Dr. Elke Sattler, Prof. Dr. Daniela Hartmann
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Arbeitsgemeinschaft physikalische Diagnostik ApDD der DDG
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:	nein
Beteiligung weiterer Fachgesellschaften oder Organisationen:	nein
Ansprechpartner (Leitlinienssekretariat):	Prof. Dr. Daniela Hartmann München Klinik Thalkirchner Straße Thalkirchner Straße 48

	80337 München Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie Frauenlobstr. 9-11 80337 München T +49 (0) 89 44005-6010 F +49 (0) 89 5147-6646 Mail: Daniela.Hartmann@med.uni-muenchen.de
Leitlinienkoordination (Name):	Prof. Dr. Daniela Hartmann
Versorgungsbereich	<input checked="" type="checkbox"/> ambulant <input checked="" type="checkbox"/> stationär <input checked="" type="checkbox"/> teilstationär <input checked="" type="checkbox"/> Prävention <input checked="" type="checkbox"/> Früherkennung <input checked="" type="checkbox"/> Diagnostik <input type="checkbox"/> Therapie <input type="checkbox"/> Rehabilitation <input type="checkbox"/> primärärztliche Versorgung <input checked="" type="checkbox"/> spezialärztliche Versorgung
Patient*innenzielgruppe	<input checked="" type="checkbox"/> Erwachsene <input checked="" type="checkbox"/> Kinder/Jugendliche
Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe):	Dermatolog*innen in Hautkliniken und Praxen
Geplante Methodik (Art der <i>evidence</i> -Basierung, Art der Konsensusfindung):	Konsensustreffen, Delphi-Verfahren
Ergänzende Informationen zum Projekt (vorhanden ja/nein, wenn ja: wo?):	Langfassung/Handbuch

8.2 Expertenkommission und Methodengruppe

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten einschließlich der Rolle in der Leitlinienentwicklung, der benennenden Fachgesellschaft und der Fachrichtung bzw. Institution. Interessenkonflikterklärungen der Leitlinienmitglieder sind im Anhang aufgeführt.

Tabelle 2: Mitglieder der Expert*innenkommission und Methodengruppe

Vertretung (Name)	Institut und Ort	Fachgesellschaft
Expert*innenkommission		
Prof. Dr. Ulf Darsow	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) *

	München Biedersteiner Str. 29 80802 München	
Dr. Maximilian Deußing	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München, Ludwig-Maximilians-Universität München Frauenlobstraße 9 – 11 80337 München Klinik für Dermatologie und Allergologie der München Klinik Thalkirchnerstraße Thalkirchner Straße 48 80337 München	
Dr. Chiara Fischer	Lehrstuhl für Biologische Bildgebung, Technische Universität München Ismaninger Straße 22 81675 München	
Dr. Denis Frenzel	Praxisklinik Starnberg Josef-Jägerhuber-Straße 7 82319 Starnberg	
Prof. Dr. Sonja Grunewald	Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig Philipp-Rosenthal-Straße 23, 04103 Leipzig	
Prof. Dr. Daniela Hartmann, Ph.D.	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München, Ludwig-Maximilians-Universität München Frauenlobstraße 9 – 11 80337 München Klinik für Dermatologie und Allergologie der München Klinik Thalkirchnerstraße Thalkirchner Straße 48 80337 München	
Prof. Dr. Rudolf Herbst	Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie Helios Klinikum Erfurt Nordhäuser Straße 74 99089 Erfurt	
Dr. med. habil. Martin Kaatz	Hautklinik DRK Krankenhaus Chemnitz-Rabenstein Unritzstr. 2 09117 Chemnitz	
Prof. Dr. Bernd Kardorff	Hautarztpraxis Dorittke & Kardorff Moses-Stern-Str. 1 41236 Mönchengladbach	
Prof. Dr. Hjalmar Kurzen	Haut- und Laserzentrum Freising Kesselschmiedstr. 2 85354 Freising	
Dr. Teresa Nau	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München Biedersteiner Str. 29 80802 München	
Dr. Lynhda Nguyen	Laserabteilung, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) Martinistraße 52 20246 Hamburg	

Prof. Dr. Vasilis Ntziachristos	Institute of Biological and Medical Imaging, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany Chair of Biological Imaging at the Central Institute for Translational Cancer Research (TranslaTUM), School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany	
PD Dr. Cristel Ruini	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München, Ludwig-Maximilians- Universität München Frauenlobstraße 9 – 11 80337 München Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Sapienza Universität Rom Viale del Policlinico 155 00161 Rom, Italien	
Prof. Dr. Elke Sattler	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München, Ludwig-Maximilians- Universität München Frauenlobstraße 9 – 11 80337 München	
Dr. Viktor Schnabel	Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig Philipp-Rosenthal-Straße 23, 04103 Leipzig	
Simon Schneider	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München Biedersteiner Str. 29 80802 München	
Dr. Sandra Schuh	Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Augsburg Sauerbruchstraße 6 86179 Augsburg	
Janis Thamm	Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Augsburg Sauerbruchstraße 6 86179 Augsburg	
Dr. Martina Ulrich	Dermatologie am Regierungsviertel Luisenstrasse 54/55 10117 Berlin	
Prof. Dr. Julia Welzel	Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Augsburg Sauerbruchstraße 6 86179 Augsburg	
Dr. med. Deborah Winkler	Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Augsburg Sauerbruchstraße 6 86179 Augsburg	

Leitlinien stellen systematisch entwickelte Hilfen für klinisch relevante Beratungs- und Entscheidungssituationen dar. Während der Entwicklung einer Leitlinie kann nur eine beschränkte Auswahl standardisierter klinischer Situationen berücksichtigt werden. Empfehlungen klinischer

Leitlinien haben keinen rechtlich verbindlichen Charakter; in spezifischen Situationen kann und muss unter Umständen von den hierin enthaltenen Empfehlungen abgewichen werden. Die Umsetzung von Empfehlungen einer Leitlinie in spezifischen klinischen Situationen muss stets unter Berücksichtigung sämtlicher individueller patient*innenrelevanter Gegebenheiten (z.B. Komorbiditäten, Komedikation, Kontraindikationen) geprüft werden.

Die Medizin ist als Wissenschaft ständigen Entwicklungen unterworfen. Nutzer der Leitlinie werden aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Veröffentlichung der Leitlinie zu informieren. Anwender dieser Leitlinie sind zudem angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebenen Empfehlungen bezüglich der Art der Durchführung der Interventionen, zu berücksichtigender Kontraindikationen, Arzneimittelinteraktionen etc. sowie hinsichtlich der Zulassungs- und Erstattungssituation vollständig und aktuell sind.

8.3 Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie

Dermatologen, die einen Überblick über die Einsatzmöglichkeiten der nicht-invasiven Bildgebungstechniken gewinnen möchten, weil sie überlegen, diese Techniken zur Diagnostik einzusetzen. Dermatologen, die bereits mit den nicht-invasiven Bildgebungsverfahren arbeiten und eine Anleitung für den Einsatz sowie eine Übersicht über Indikationen und Grenzen der Methoden bekommen möchten.

8.4 Finanzierung

Das Leitliniengremium arbeitete ehrenamtlich. Es erfolgte keine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

8.5 Umgang mit Interessenkonflikten

Interessenkonflikte von allen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten wurden über das Online-Portal / AWMF-Formular anhand des eingestellten AWMF-Formulars zur Erfassung von Interessen erhoben. Eine Evaluation der Interessen hinsichtlich des Vorliegens von Interessenkonflikten erfolgte durch die Koordinatorin der Leitlinie nach den Vorgaben der AWMF. Die Beurteilung der Interessenskonflikte der Leitlinienkoordinatorin erfolgte durch deren Stellvertretung anhand der Vorgaben der AWMF. Eine vollständige Darstellung der Interessenkonflikte mit Themenbezug zur Leitlinie und der Bewertungen findet sich im Anhang.

Folgende Kriterien wurden zur Bewertung herangezogen:

- Kein: Keine Interessen, die als Interessenkonflikt bewertet wurden, d.h. es liegen keinerlei Sachverhalte vor oder diese haben keinen thematischen Bezug zur Leitlinie → Konsequenz: keine Einschränkungen

- Gering: Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare) ≤ 5.000 €/Jahr absolut, Drittmittel für die Klinik/Institution unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie → Konsequenz: kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel
- Moderat: Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare) > 5.000 €/Jahr absolut, Aktienbesitz ≤ 5.000 € von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie → Konsequenz: Enthaltung bei betreffenden Abstimmungen (*entfällt bei S1-Leitlinien*), kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel
- Hoch: Aktienbesitz > 5.000 €; Patentbesitz; persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare) > 50.000 €/Jahr von einer Firma mit Themenbezug zur Leitlinie → Konsequenz: Ausschluss von Beratungen

8.6 Literaturrecherche

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte eine nicht systematische Literaturrecherche durch die Expert*innengruppe selbst.

8.7 Auswahl und Bewertung der Evidenz

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte keine systematische Bewertung der Qualität der Evidenz.

8.8 Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte die Generierung und Verabschiedung der Empfehlungen informell im Umlaufverfahren.

8.9 Begutachtung der Leitlinie

Nach Prüfung durch die 2+2-Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen, erfolgte am 01.10.2024 die Verabschiedung des Leitlinienmanuskript durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften.

8.10 Aktualisierung der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 30.09.2029. Ansprechpartner*in für eine Aktualisierung der Leitlinie ist Frau Prof. Dr. Daniela Hartmann (Daniela.Hartmann@med.uni-muenchen.de).

Unter Berücksichtigung der bis zu diesem Zeitpunkt neu erschienenen Literatur wird im Vorfeld eine Aktualisierung vorbereitet. Über die Notwendigkeit der Neubearbeitung der einzelnen Kapitel im Rahmen eines Updates der Literatur entscheidet die Expertengruppe. Entscheidende Kriterien hierzu

sind: 1) Vorliegen von neuen wissenschaftlicher Erkenntnisse, die eine Revision der Empfehlungen erfordern 2) Vorliegen neuer gesetzlicher Vorschriften, die eine Revision der Empfehlungen erfordern.

8.11 Verwertungsrechte

Die Verwertungsrechte der Leitlinie liegen bei der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

Die Leitlinie wird unter der Creative Commons License CC BY-NC 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/de>) veröffentlicht.

9. Referenzen

1. Belch J, Carlizza A, Carpentier PH, Constans J, Khan F, Wautrecht JC, et al. ESVM guidelines - the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *Vasa*. 2017;46(6):413-23.
2. Rajadhyaksha M, Grossman M, Esterowitz D, Webb RH, Anderson RR. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. *J Invest Dermatol*. 1995;104(6):946-52.
3. Huzaira M, Rius F, Rajadhyaksha M, Anderson RR, Gonzalez S. Topographic variations in normal skin, as viewed by in vivo reflectance confocal microscopy. *J Invest Dermatol*. 2001;116(6):846-52.
4. Calzavara-Pinton P, Longo C, Venturini M, Sala R, Pellacani G. Reflectance confocal microscopy for in vivo skin imaging. *Photochem Photobiol*. 2008;84(6):1421-30.
5. Middelkamp-Hup MA, Park HY, Lee J, Gilchrest BA, Gonzalez S. Detection of UV-induced pigmentary and epidermal changes over time using in vivo reflectance confocal microscopy. *J Invest Dermatol*. 2006;126(2):402-7.
6. Yamashita T, Akita H, Astner S, Miyakawa M, Lerner EA, Gonzalez S. In vivo assessment of pigmentary and vascular compartments changes in UVA exposed skin by reflectance-mode confocal microscopy. *Exp Dermatol*. 2007;16(11):905-11.
7. Antoniou C, Lademann J, Richter H, Astner S, Patzelt A, Zastrow L, et al. Analysis of the melanin distribution in different ethnic groups by in vivo laser scanning microscopy. *Laser Physics Letters*. 2009;6(5):393.
8. Aghassi D, Anderson RR, Gonzalez S. Time-sequence histologic imaging of laser-treated cherry angiomas with in vivo confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 1):37-41.
9. Ahlgrim-Siess V, Massone C, Koller S, Fink-Puches R, Richtig E, Wolf I, et al. In vivo confocal scanning laser microscopy of common naevi with globular, homogeneous and reticular pattern in dermoscopy. *Br J Dermatol*. 2008;158(5):1000-7.
10. Ahlgrim-Siess V, Cao T, Oliviero M, Hofmann-Wellenhof R, Rabinovitz HS, Scope A. The vasculature of nonmelanocytic skin tumors in reflectance confocal microscopy, II: Vascular features of seborrheic keratosis. *Arch Dermatol*. 2010;146(6):694-5.
11. Braga JC, Scope A, Klaz I, Mecca P, Gonzalez S, Rabinovitz H, et al. The significance of reflectance confocal microscopy in the assessment of solitary pink skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(2):230-41.
12. Castro RP, Stephens A, Fraga-Braghiroli NA, Oliviero MC, Rezza GG, Rabinovitz H, et al. Accuracy of in vivo confocal microscopy for diagnosis of basal cell carcinoma: a comparative study between handheld and wide-probe confocal imaging. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(6):1164-9.
13. Cinotti E, Jaffelin C, Charriere V, Bajard P, Labeille B, Witkowski A, et al. Sensitivity of handheld reflectance confocal microscopy for the diagnosis of basal cell carcinoma: A series of 344 histologically proven lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):319-20.
14. Gerger A, Koller S, Kern T, Massone C, Steiger K, Richtig E, et al. Diagnostic applicability of in vivo confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors. *J Invest Dermatol*. 2005;124(3):493-8.
15. Goldgeier M, Alessi C, Muhlbauer JE. Immediate noninvasive diagnosis of herpesvirus by confocal scanning laser microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(5):783-5.
16. Gonzalez S, Tannous Z. Real-time, in vivo confocal reflectance microscopy of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(6):869-74.
17. Guitera P, Menzies SW, Argenziano G, Longo C, Losi A, Drummond M, et al. Dermoscopy and in vivo confocal microscopy are complementary techniques for diagnosis of difficult amelanotic and light-coloured skin lesions. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1311-9.
18. Horn M, Gerger A, Koller S, Weger W, Langsenlehner U, Krippel P, et al. The use of confocal laser-scanning microscopy in microsurgery for invasive squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2007;156(1):81-4.

19. Horn M, Gerger A, Ahlgrimm-Siess V, Weger W, Koller S, Kerl H, et al. Discrimination of actinic keratoses from normal skin with reflectance mode confocal microscopy. *Dermatol Surg.* 2008;34(5):620-5.
20. Karen JK, Gareau DS, Dusza SW, Tudisco M, Rajadhyaksha M, Nehal KS. Detection of basal cell carcinomas in Mohs excisions with fluorescence confocal mosaicing microscopy. *Br J Dermatol.* 2009;160(6):1242-50.
21. Langley RG, Rajadhyaksha M, Dwyer PJ, Sober AJ, Flotte TJ, Anderson RR. Confocal scanning laser microscopy of benign and malignant melanocytic skin lesions in vivo. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3):365-76.
22. Longo C, Lallas A, Kyrgidis A, Rabinovitz H, Moscarella E, Ciardo S, et al. Classifying distinct basal cell carcinoma subtype by means of dermatoscopy and reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(4):716-24 e1.
23. Marra DE, Torres A, Schanbacher CF, Gonzalez S. Detection of residual basal cell carcinoma by in vivo confocal microscopy. *Dermatol Surg.* 2005;31(5):538-41.
24. Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S. In vivo confocal reflectance microscopy for the characterization of melanocytic nests and correlation with dermoscopy and histology. *Br J Dermatol.* 2005;152(2):384-6.
25. Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S. In vivo assessment of melanocytic nests in nevi and melanomas by reflectance confocal microscopy. *Mod Pathol.* 2005;18(4):469-74.
26. Pellacani G, Cesinaro AM, Longo C, Grana C, Seidenari S. Microscopic in vivo description of cellular architecture of dermoscopic pigment network in nevi and melanomas. *Arch Dermatol.* 2005;141(2):147-54.
27. Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S. Reflectance-mode confocal microscopy of pigmented skin lesions--improvement in melanoma diagnostic specificity. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(6):979-85.
28. Pellacani G, Guitera P, Longo C, Avramidis M, Seidenari S, Menzies S. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnostic accuracy of melanoma and equivocal melanocytic lesions. *J Invest Dermatol.* 2007;127(12):2759-65.
29. Pellacani G, Longo C, Malveyh J, Puig S, Carrera C, Segura S, et al. In vivo confocal microscopic and histopathologic correlations of dermoscopic features in 202 melanocytic lesions. *Arch Dermatol.* 2008;144(12):1597-608.
30. Peppelman M, Wolberink EA, Blokx WA, van de Kerkhof PC, van Erp PE, Gerritsen MJ. In vivo diagnosis of basal cell carcinoma subtype by reflectance confocal microscopy. *Dermatology.* 2013;227(3):255-62.
31. Ruocco E, Argenziano G, Pellacani G, Seidenari S. Noninvasive imaging of skin tumors. *Dermatol Surg.* 2004;30(2 Pt 2):301-10.
32. Sauermann K, Gambichler T, Wilmert M, Rotterdam S, Stucker M, Altmeyer P, et al. Investigation of basal cell carcinoma [correction of carcionoma] by confocal laser scanning microscopy in vivo. *Skin Res Technol.* 2002;8(3):141-7.
33. Ulrich M, Stockfleth E, Roewert-Huber J, Astner S. Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:56-8.
34. Ulrich M, Maltusch A, Rowert-Huber J, Gonzalez S, Sterry W, Stockfleth E, et al. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 3:13-7.
35. Ulrich M, Forschner T, Rowert-Huber J, Gonzalez S, Stockfleth E, Sterry W, et al. Differentiation between actinic keratoses and disseminated superficial actinic porokeratoses with reflectance confocal microscopy. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 3:47-52.
36. Witkowski AM, Ludzik J, DeCarvalho N, Ciardo S, Longo C, DiNardo A, et al. Non-invasive diagnosis of pink basal cell carcinoma: how much can we rely on dermoscopy and reflectance confocal microscopy? *Skin Res Technol.* 2016;22(2):230-7.
37. Xiong YD, Ma S, Li X, Zhong X, Duan C, Chen Q. A meta-analysis of reflectance confocal microscopy for the diagnosis of malignant skin tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1295-302.

38. Pellacani G, Vinceti M, Bassoli S, Braun R, Gonzalez S, Guitera P, et al. Reflectance confocal microscopy and features of melanocytic lesions: an internet-based study of the reproducibility of terminology. *Arch Dermatol*. 2009;145(10):1137-43.
39. Scope A, Benvenuto-Andrade C, Agero AL, Malvehy J, Puig S, Rajadhyaksha M, et al. In vivo reflectance confocal microscopy imaging of melanocytic skin lesions: consensus terminology glossary and illustrative images. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(4):644-58.
40. Navarrete-Dechent C, Liopyris K, Monnier J, Aleissa S, Boyce LM, Longo C, et al. Reflectance confocal microscopy terminology glossary for melanocytic skin lesions: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(1):102-19.
41. Pizzichetta MA, Polesel J, Perrot JL, Rubegni P, Fiorani D, Rizzo A, et al. Amelanotic/hypomelanotic lentigo maligna: Dermoscopic and confocal features predicting diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(2):303-10.
42. Pezzini C, Kaleci S, Chester J, Farnetani F, Longo C, Pellacani G. Reflectance confocal microscopy diagnostic accuracy for malignant melanoma in different clinical settings: systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(10):2268-79.
43. Lan J, Wen J, Cao S, Yin T, Jiang B, Lou Y, et al. The diagnostic accuracy of dermoscopy and reflectance confocal microscopy for amelanotic/hypomelanotic melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):210-9.
44. Dinnes J, Deeks JJ, Saleh D, Chuchu N, Bayliss SE, Patel L, et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD013190.
45. Pellacani G, Farnetani F, Ciardo S, Chester J, Kaleci S, Mazzoni L, et al. Effect of Reflectance Confocal Microscopy for Suspect Lesions on Diagnostic Accuracy in Melanoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2022;158(7):754-61.
46. Pellacani G, Farnetani F, Chester J, Kaleci S, Ciardo S, Bassoli S, et al. Cutaneous Melanoma Systematic Diagnostic Workflows and Integrated Reflectance Confocal Microscopy Assessed with a Retrospective, Comparative Longitudinal (2009-2018) Study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3).
47. Scharf C, Di Brizzi EV, Licata G, Piccolo V, Argenziano G, Moscarella E. Reflectance confocal microscopy in paediatric patients: Applications and limits. *Exp Dermatol*. 2023;32(2):210-3.
48. Kasprzak JM, Xu YG. Diagnosis and management of lentigo maligna: a review. *Drugs Context*. 2015;4:212281.
49. Menge TD, Hibler BP, Cordova MA, Nehal KS, Rossi AM. Concordance of handheld reflectance confocal microscopy (RCM) with histopathology in the diagnosis of lentigo maligna (LM): A prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1114-20.
50. Shah P, Gulati N, Stein J, Polsky D, Lee N, Liebman TN. Utility of confocal microscopy in the management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(6):1736-7.
51. Soenen A, Vourc'h M, Khammari A, Nguyen JM, Bossard C, Denis Musquer M, et al. Change in lentigo maligna score assessed by in vivo reflectance confocal microscopy after 1 month of imiquimod treatment for lentigo maligna management. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(5):1042-8.
52. Nie T, Jiang X, Zheng B, Zhang Y. Effect of reflectance confocal microscopy compared to dermoscopy in the diagnostic accuracy of lentigo maligna: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(8):e14346.
53. Edwards SJ, Mavranouzouli I, Osei-Assibey G, Marceniuk G, Wakefield V, Karner C. VivaScope(R) 1500 and 3000 systems for detecting and monitoring skin lesions: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(58):1-260.
54. Mataka E, Migaldi M, Cesinaro AM. Impact of Dermoscopy and Reflectance Confocal Microscopy on the Histopathologic Diagnosis of Lentigo Maligna/Lentigo Maligna Melanoma. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(12):884-9.
55. Yelamos O, Cordova M, Blank N, Kose K, Dusza SW, Lee E, et al. Correlation of Handheld Reflectance Confocal Microscopy With Radial Video Mosaicing for Margin Mapping of Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2017;153(12):1278-84.

56. Edwards SJ, Osei-Assibey G, Patalay R, Wakefield V, Karner C. Diagnostic accuracy of reflectance confocal microscopy using VivaScope for detecting and monitoring skin lesions: a systematic review. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(3):266-75.
57. Pellacani G, De Carvalho N, Ciardo S, Ferrari B, Cesinaro AM, Farnetani F, et al. The smart approach: feasibility of lentigo maligna superficial margin assessment with hand-held reflectance confocal microscopy technology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(10):1687-94.
58. Elshot YS, Tio D, van Haersma-de With ASE, Ouwerkerk W, Zupan-Kajcovski B, Crijns MB, et al. Lentigo maligna (melanoma): A systematic review and meta-analysis on surgical techniques and presurgical mapping by reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023.
59. Gonzalez S, Sackstein R, Anderson RR, Rajadhyaksha M. Real-time evidence of in vivo leukocyte trafficking in human skin by reflectance confocal microscopy. *J Invest Dermatol*. 2001;117(2):384-6.
60. Agero AL, Busam KJ, Benvenuto-Andrade C, Scope A, Gill M, Marghoob AA, et al. Reflectance confocal microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):638-43.
61. Chung VQ, Dwyer PJ, Nehal KS, Rajadhyaksha M, Menaker GM, Charles C, et al. Use of ex vivo confocal scanning laser microscopy during Mohs surgery for nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg*. 2004;30(12 Pt 1):1470-8.
62. Patel YG, Nehal KS, Aranda I, Li Y, Halpern AC, Rajadhyaksha M. Confocal reflectance mosaicing of basal cell carcinomas in Mohs surgical skin excisions. *J Biomed Opt*. 2007;12(3):034027.
63. Nori S, Rius-Diaz F, Cuevas J, Goldgeier M, Jaen P, Torres A, et al. Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for in vivo diagnosis of basal cell carcinoma: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(6):923-30.
64. Ulrich M, Roewert-Huber J, Gonzalez S, Rius-Diaz F, Stockfleth E, Kanitakis J. Peritumoral clefting in basal cell carcinoma: correlation of in vivo reflectance confocal microscopy and routine histology. *J Cutan Pathol*. 2011;38(2):190-5.
65. Lupu M, Popa IM, Voiculescu VM, Caruntu A, Caruntu C. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Accuracy of in Vivo Reflectance Confocal Microscopy for the Diagnosis of Primary Basal Cell Carcinoma. *J Clin Med*. 2019;8(9).
66. Campanella G, Navarrete-Dechent C, Liopyris K, Monnier J, Aleissa S, Minhas B, et al. Deep Learning for Basal Cell Carcinoma Detection for Reflectance Confocal Microscopy. *J Invest Dermatol*. 2022;142(1):97-103.
67. Aghassi D, Anderson RR, Gonzalez S. Confocal laser microscopic imaging of actinic keratoses in vivo: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 1):42-8.
68. Ulrich M, Maltusch A, Rius-Diaz F, Rowert-Huber J, Gonzalez S, Sterry W, et al. Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses. *Dermatol Surg*. 2008;34(5):610-9.
69. Pellacani G, Ulrich M, Casari A, Prow TW, Cannillo F, Benati E, et al. Grading keratinocyte atypia in actinic keratosis: a correlation of reflectance confocal microscopy and histopathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(11):2216-21.
70. Ulrich M, Kanitakis J, Gonzalez S, Lange-Asschenfeldt S, Stockfleth E, Roewert-Huber J. Evaluation of Bowen disease by in vivo reflectance confocal microscopy. *Br J Dermatol*. 2012;166(2):451-3.
71. Rishpon A, Kim N, Scope A, Porges L, Oliviero MC, Braun RP, et al. Reflectance confocal microscopy criteria for squamous cell carcinomas and actinic keratoses. *Arch Dermatol*. 2009;145(7):766-72.
72. Peppelman M, Nguyen KP, Hoogedoorn L, van Erp PE, Gerritsen MJ. Reflectance confocal microscopy: non-invasive distinction between actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(7):1302-9.
73. Ulrich M, Zalaudek I, Welzel J. Shining into the White: The Spectrum of Epithelial Tumors from Actinic Keratosis to Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Clin*. 2016;34(4):459-67.
74. Ulrich M, Krueger-Corcoran D, Roewert-Huber J, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Reflectance confocal microscopy for noninvasive monitoring of therapy and detection of subclinical actinic keratoses. *Dermatology*. 2010;220(1):15-24.

75. Ulrich M, Gonzalez S, Lange-Asschenfeldt B, Roewert-Huber J, Sterry W, Stockfleth E, et al. Non-invasive diagnosis and monitoring of actinic cheilitis with reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(3):276-84.
76. Ulrich M, Lange-Asschenfeldt S, Skak K, Skov T, Osterdal ML, Rowert-Huber HJ, et al. Biological Effects of Ingenol Mebutate Gel in Moderate to Severe Actinic Fields Assessed by Reflectance Confocal Microscopy: A Phase I Study. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(10):1181-9.
77. Ulrich M, Alarcon I, Malvey J, Puig S. In vivo reflectance confocal microscopy characterization of field-directed 5-fluorouracil 0.5%/salicylic acid 10% in actinic keratosis. *Dermatology*. 2015;230(3):193-8.
78. Ulrich M, Reinhold U, Falques M, Rodriguez Azeredo R, Stockfleth E. Use of reflectance confocal microscopy to evaluate 5-fluorouracil 0.5%/salicylic acid 10% in the field-directed treatment of subclinical lesions of actinic keratosis: subanalysis of a Phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(3):390-6.
79. Yeager DG, Noor O, Rao BK. Reflectance confocal microscopy as a first-line diagnostic technique for mycosis fungoides. *Cutis*. 2018;102(1):56-8.
80. Melhoranse Gouveia B, Wells J, Kim J, Consuegra G, Longo C, Fernandez-Penas P. Systematic review and proposal of an in vivo reflectance confocal microscopy assessment tool for cutaneous lymphoma. *J Cutan Pathol*. 2020;47(3):295-304.
81. Zhu M, Yu W, Wang P, Liu J, Li Z, Dai H, et al. Reflectance confocal microscopy may be included as part of the diagnostic algorithm of early-stage mycosis fungoides. *Skin Res Technol*. 2020;26(4):591-8.
82. Melhoranse Gouveia B, Wells J, Kim J, Ardigo M, Consuegra G, Suarez Magdalena O, et al. Reflectance confocal microscopy as a new diagnostic tool in transformed mycosis fungoides. *Australas J Dermatol*. 2020;61(3):e358-e63.
83. Agero AL, Gill M, Ardigo M, Myskowski P, Halpern AC, Gonzalez S. In vivo reflectance confocal microscopy of mycosis fungoides: A preliminary study. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(3):435-41.
84. Melhoranse Gouveia B, Wells J, Kim J, Collgros H, Guitera P, Longo C, et al. Reflectance confocal microscopy role in mycosis fungoides follow-up. *Skin Res Technol*. 2021;27(3):414-21.
85. Koller S, Gerger A, Ahlgrimm-Siess V, Weger W, Smolle J, Hofmann-Wellenhof R. In vivo reflectance confocal microscopy of erythematosquamous skin diseases. *Exp Dermatol*. 2009;18(6):536-40.
86. Ardigo M, Zieff J, Scope A, Gill M, Spencer P, Deng L, et al. Dermoscopic and reflectance confocal microscope findings of trichoepithelioma. *Dermatology*. 2007;215(4):354-8.
87. Tachihara R, Choi C, Langley RG, Anderson RR, Gonzalez S. In vivo confocal imaging of pigmented eccrine poroma. *Dermatology*. 2002;204(3):185-9.
88. Gonzalez S, White WM, Rajadhyaksha M, Anderson RR, Gonzalez E. Confocal imaging of sebaceous gland hyperplasia in vivo to assess efficacy and mechanism of pulsed dye laser treatment. *Lasers Surg Med*. 1999;25(1):8-12.
89. Willard K, Warschaw KE, Swanson DL. Use of reflectance confocal microscopy to differentiate hidrocystoma from basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2011;37(3):392-4.
90. Grazzini M, Stanganelli I, Rossari S, Gori A, Oranges T, Longo AS, et al. Dermoscopy, confocal laser microscopy, and hi-tech evaluation of vascular skin lesions: diagnostic and therapeutic perspectives. *Dermatol Ther*. 2012;25(4):297-303.
91. Astner S, Gonzalez S, Cuevas J, Rowert-Huber J, Sterry W, Stockfleth E, et al. Preliminary evaluation of benign vascular lesions using in vivo reflectance confocal microscopy. *Dermatol Surg*. 2010;36(7):1099-110.
92. Grazziotin TC, Cota C, Buffon RB, Araujo Pinto L, Latini A, Ardigo M. Preliminary evaluation of in vivo reflectance confocal microscopy features of Kaposi's sarcoma. *Dermatology*. 2010;220(4):346-54.
93. Moscarella E, Zalaudek I, Agozzino M, Vega H, Cota C, Catricala C, et al. Reflectance confocal microscopy for the evaluation of solitary red nodules. *Dermatology*. 2012;224(4):295-300.

94. Hoogedoorn L, Peppelman M, van de Kerkhof PC, van Erp PE, Gerritsen MJ. The value of in vivo reflectance confocal microscopy in the diagnosis and monitoring of inflammatory and infectious skin diseases: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1222-48.
95. Pimenta R, Soares-de-Almeida L, Arzberger E, Ferreira J, Leal-Filipe P, Bastos PM, et al. Reflectance confocal microscopy for the diagnosis of skin infections and infestations. *Dermatol Online J.* 2020;26(3).
96. Liansheng Z, Xin J, Cheng Q, Zhiping W, Yanqun L. Diagnostic applicability of confocal laser scanning microscopy in tinea corporis. *Int J Dermatol.* 2013;52(10):1281-2.
97. Friedman D, Friedman PC, Gill M. Reflectance confocal microscopy: an effective diagnostic tool for dermatophytic infections. *Cutis.* 2015;95(2):93-7.
98. Turan E, Erdemir AT, Gurel MS, Yurt N. A new diagnostic technique for tinea incognito: in vivo reflectance confocal microscopy. Report of five cases. *Skin Res Technol.* 2013;19(1):e103-7.
99. Navarrete-Dechent C, Bajaj S, Marghoob AA, Marchetti MA. Rapid diagnosis of tinea incognito using handheld reflectance confocal microscopy: a paradigm shift in dermatology? *Mycoses.* 2015;58(6):383-6.
100. Rothmund G, Sattler EC, Kaestle R, Fischer C, Haas CJ, Starz H, et al. Confocal laser scanning microscopy as a new valuable tool in the diagnosis of onychomycosis - comparison of six diagnostic methods. *Mycoses.* 2013;56(1):47-55.
101. Pharaon M, Gari-Toussaint M, Khemis A, Zorzi K, Petit L, Martel P, et al. Diagnosis and treatment monitoring of toenail onychomycosis by reflectance confocal microscopy: prospective cohort study in 58 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):56-61.
102. Wang ZY, Fei WM, Li CX, Cui Y. Comparison of dermoscopy and reflectance confocal microscopy accuracy for the diagnosis of psoriasis and lichen planus. *Skin Res Technol.* 2022;28(3):480-6.
103. Levi A, Mumcuoglu KY, Ingber A, Enk CD. Assessment of *Sarcoptes scabiei* viability in vivo by reflectance confocal microscopy. *Lasers Med Sci.* 2011;26(3):291-2.
104. Longo C, Bassoli S, Monari P, Seidenari S, Pellacani G. Reflectance-mode confocal microscopy for the in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. *Arch Dermatol.* 2005;141(10):1336.
105. Cinotti E, Labeille B, Cambazard F, Biron AC, Chol C, Leclercq A, et al. Videodermoscopy compared to reflectance confocal microscopy for the diagnosis of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(9):1573-7.
106. Sattler EC, Hoffmann VS, Ruzicka T, Braunmuhl TV, Berking C. Reflectance confocal microscopy for monitoring the density of *Demodex* mites in patients with rosacea before and after treatment. *Br J Dermatol.* 2015;173(1):69-75.
107. Sattler EC, Maier T, Hoffmann VS, Hegyi J, Ruzicka T, Berking C. Noninvasive in vivo detection and quantification of *Demodex* mites by confocal laser scanning microscopy. *Br J Dermatol.* 2012;167(5):1042-7.
108. Wang YJ, Ke M, Chen XM. Prospective Study of the Diagnostic Accuracy of the In Vivo Laser Scanning Confocal Microscopy for Ocular Demodicosis. *Am J Ophthalmol.* 2019;203:46-52.
109. Venturini M, Sala R, Semenza D, Santoro A, Facchetti F, Calzavara-Pinton P. Reflectance confocal microscopy for the in vivo detection of *Treponema pallidum* in skin lesions of secondary syphilis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):639-42.
110. Gonzalez S, Rajadhyaksha M, Gonzalez-Serva A, White WM, Anderson RR. Confocal reflectance imaging of folliculitis in vivo: correlation with routine histology. *J Cutan Pathol.* 1999;26(4):201-5.
111. Erdogan S, Dorittke P, Kardorff B. Pulsed dye laser (FPDL) treatment of a plantar verruca vulgaris and in vivo monitoring of therapy with confocal laser scan microscopy (CLSM). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(8):760-2.
112. Gu AK, Shi J, Zhang XJ, Ma FK, Zhang Y. Assessment of diagnostic accuracy of confocal image features used in detection of hypopigmented verruca plana on children's forehead and classic verruca plana in adult. *Skin Res Technol.* 2022;28(3):491-3.
113. Veasey JV, Framil VM, Nadal SR, Marta AC, Lellis RF. Genital warts: comparing clinical findings to dermatoscopic aspects, in vivo reflectance confocal features and histopathologic exam. *An Bras Dermatol.* 2014;89(1):137-40.

114. Lacarrubba F, Verzi AE, Musumeci ML, Micali G. Early diagnosis of herpes zoster by handheld reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(6):e201-3.
115. Samhaber KT, Buhl T, Brauns B, Hofmann L, Mitteldorf C, Seitz CS, et al. Morphologic criteria of vesicubullous skin disorders by in vivo reflectance confocal microscopy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(8):797-805.
116. Lacarrubba F, Verzi AE, Ardigo M, Micali G. Handheld reflectance confocal microscopy for the diagnosis of molluscum contagiosum: Histopathology and dermoscopy correlation. *Australas J Dermatol*. 2017;58(3):e123-e5.
117. Agozzino M, Gonzalez S, Ardigo M. Reflectance Confocal Microscopy for Inflammatory Skin Diseases. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(8):631-9.
118. Ardigo M, Longo C, Gonzalez S, International Confocal Working Group Inflammatory Skin Diseases P. Multicentre study on inflammatory skin diseases from The International Confocal Working Group: specific confocal microscopy features and an algorithmic method of diagnosis. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):364-74.
119. Welzel J. Reflectance confocal microscopy: new micromorphological insights into inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):239-40.
120. Agozzino M, Berardesca E, Donadio C, Franceschini C, de Felice CM, Cavallotti C, et al. Reflectance confocal microscopy features of seborrheic dermatitis for plaque psoriasis differentiation. *Dermatology*. 2014;229(3):215-21.
121. Swindells K, Burnett N, Rius-Diaz F, Gonzalez E, Mihm MC, Gonzalez S. Reflectance confocal microscopy may differentiate acute allergic and irritant contact dermatitis in vivo. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(2):220-8.
122. Astner S, Gonzalez S, Gonzalez E. Noninvasive evaluation of allergic and irritant contact dermatitis by in vivo reflectance confocal microscopy. *Dermatitis*. 2006;17(4):182-91.
123. Maarouf M, Costello CM, Gonzalez S, Angulo I, Curiel-Lewandrowski CN, Shi VY. In Vivo Reflectance Confocal Microscopy: Emerging Role in Noninvasive Diagnosis and Monitoring of Eczematous Dermatoses. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019;110(8):626-36.
124. Benjamin B, Chris F, Salvador G, Melissa G, Susan N. Visual and confocal microscopic interpretation of patch tests to benzethonium chloride and benzalkonium chloride. *Skin Res Technol*. 2012;18(3):272-7.
125. Sakanashi EN, Matsumura M, Kikuchi K, Ikeda M, Miura H. A comparative study of allergic contact dermatitis by patch test versus reflectance confocal laser microscopy, with nickel and cobalt. *Eur J Dermatol*. 2010;20(6):705-11.
126. Astner S, Gonzalez E, Cheung AC, Rius-Diaz F, Doukas AG, William F, et al. Non-invasive evaluation of the kinetics of allergic and irritant contact dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2005;124(2):351-9.
127. Wan L, Chen J, Wu H, Su F, Jiang Q, Ma L, et al. Deep Learning for Inflammatory diseases classification based on Reflectance Confocal Microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2022.
128. Sontheimer RD. Lichenoid tissue reaction/interface dermatitis: clinical and histological perspectives. *J Invest Dermatol*. 2009;129(5):1088-99.
129. Cortelazzi C, Pellacani G, Rapisio E, Di Nuzzo S. Vitiligo management: combination of surgical treatment and phototherapy under reflectance confocal microscopy monitoring. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(13):7366-71.
130. Gu J, Xia R, Zou Y. Reflectance Confocal Microscopy for Identification of Vulvar Lichen Sclerosus et Atrophicus and Vitiligo. *Am J Dermatopathol*. 2022;44(12):867-73.
131. Li W, Wang S, Xu AE. Role of in vivo reflectance confocal microscopy in determining stability in vitiligo: a preliminary study. *Indian J Dermatol*. 2013;58(6):429-32.
132. Reingold RE, Monnier J, Ardigo M, Stoll JR, Pena MC, Nanda JK, et al. Real-Time Reflectance Confocal Microscopy of Cutaneous Graft-versus-Host Disease Correlates with Histopathology. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(1):51 e1- e14.

133. Ardigo M, Agozzino M, Amorosi B, Moscarella E, Cota C, de Abreu L, et al. Real-time, non-invasive microscopic confirmation of clinical diagnosis of bullous pemphigoid using in vivo reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol*. 2014;20(2):194-9.
134. Kurzeja M, Czuwara J, Walecka I, Olszewska M, Rudnicka L. Features of classic lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia in reflectance confocal microscopy: A preliminary study. *Skin Res Technol*. 2021;27(2):266-71.
135. Agozzino M, Tosti A, Barbieri L, Moscarella E, Cota C, Berardesca E, et al. Confocal microscopic features of scarring alopecia: preliminary report. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):534-40.
136. Ardigo M, Agozzino M, Franceschini C, Donadio C, Abraham LS, Barbieri L, et al. Reflectance confocal microscopy for scarring and non-scarring alopecia real-time assessment. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(5):309-18.
137. Ardigo M, Agozzino M, Franceschini C, Lacarrubba F. Reflectance Confocal Microscopy Algorithms for Inflammatory and Hair Diseases. *Dermatol Clin*. 2016;34(4):487-96.
138. Markowitz O, Tongdee E, Levine A. Optimal cosmetic outcomes for basal cell carcinoma: a retrospective study of nonablative laser management. *Cutis*. 2019;103(5):292-7;E1;E2;E3.
139. Sierra H, Yelamos O, Cordova M, Chen CJ, Rajadhyaksha M. Reflectance confocal microscopy-guided laser ablation of basal cell carcinomas: initial clinical experience. *J Biomed Opt*. 2017;22(8):1-13.
140. Chen CS, Sierra H, Cordova M, Rajadhyaksha M. Confocal microscopy-guided laser ablation for superficial and early nodular Basal cell carcinoma: a promising surgical alternative for superficial skin cancers. *JAMA Dermatol*. 2014;150(9):994-8.
141. Navarrete-Dechent C, Cordova M, Liopyris K, Yelamos O, Aleissa S, Hibler B, et al. Reflectance confocal microscopy-guided carbon dioxide laser ablation of low-risk basal cell carcinomas: A prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):984-8.
142. Hibler BP, Sierra H, Cordova M, Phillips W, Rajadhyaksha M, Nehal KS, et al. Carbon dioxide laser ablation of basal cell carcinoma with visual guidance by reflectance confocal microscopy: a proof-of-principle pilot study. *Br J Dermatol*. 2016;174(6):1359-64.
143. Haskett C, Mueller K. The effects of serotonin depletion on the voltammetric response to amphetamine. *Pharmacol Biochem Behav*. 1987;28(3):381-4.
144. Aghassi D, Gonzalez E, Anderson RR, Rajadhyaksha M, Gonzalez S. Elucidating the pulsed-dye laser treatment of sebaceous hyperplasia in vivo with real-time confocal scanning laser microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 1):49-53.
145. Ren J, Qian H, Xiang L, Pan Z, Zhong L, Yan S, et al. The assessment of pulsed dye laser treatment of port-wine stains with reflectance confocal microscopy. *J Cosmet Laser Ther*. 2014;16(1):21-5.
146. Al-Dhalimi MA, Al-Janabi MH. Split lesion randomized comparative study between long pulsed Nd:YAG laser 532 and 1,064 nm in treatment of facial port-wine stain. *Lasers Surg Med*. 2016;48(9):852-8.
147. Richtig E, Hofmann-Wellenhof R, Kopera D, El-Shabrawi-Caelen L, Ahlgrim-Siess V. In vivo analysis of solar lentigines by reflectance confocal microscopy before and after Q-switched ruby laser treatment. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(2):164-8.
148. Yamashita T, Negishi K, Hariya T, Yanai M, Ikura T, Wakamatsu S. In vivo microscopic approaches for facial melanocytic lesions after quality-switched ruby laser therapy: time-sequential imaging of melanin and melanocytes of solar lentigo in Asian skin. *Dermatol Surg*. 2010;36(7):1138-47.
149. Oliveira GV, Hawkins HK, Chinkes D, Burke A, Tavares AL, Ramos-e-Silva M, et al. Hypertrophic versus non hypertrophic scars compared by immunohistochemistry and laser confocal microscopy: type I and III collagens. *Int Wound J*. 2009;6(6):445-52.
150. Singhal M, Del Rio-Sancho S, Sonaje K, Kalia YN. Fractional Laser Ablation for the Cutaneous Delivery of Triamcinolone Acetonide from Cryomilled Polymeric Microparticles: Creating Intraepidermal Drug Depots. *Mol Pharm*. 2016;13(2):500-11.
151. Guida S, Losi A, Greco M, Ciardo S, Pellacani G, Longo C. Reflectance confocal microscopy for striae distansae treatment monitoring after CO(2) fractional laser. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14318.

152. Wenande E, Hendel K, Mogensen M, Bagger C, Martensson NL, Persson DP, et al. Efficacy and Safety of Laser-Assisted Combination Chemotherapy: An Explorative Imaging-Guided Treatment With 5-Fluorouracil and Cisplatin for Basal Cell Carcinoma. *Lasers Surg Med.* 2021;53(1):119-28.
153. Banzhaf CA, Phothong W, Suku MH, Ulrich M, Philipsen PA, Mogensen M, et al. Basal cell carcinoma treated with combined ablative fractional laser and ingenol mebutate - an exploratory study monitored by optical coherence tomography and reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(3):502-9.
154. Kim HJ, Lee YJ, Ahn HJ, Baek JH, Shin MK, Koh JS. Dynamic Evaluation of Microwound Healing Induced by a Fractional CO₂ Laser Using Reflectance Confocal Microscopy. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2022;15(9):25-9.
155. Bencini PL, Tournalaki A, Galimberti M, Pellacani G. Non-ablative fractionated laser skin resurfacing for the treatment of aged neck skin. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(3):252-6.
156. Guida S, Fusano M, Pellacani G, Bencini PL. Fractional 1064 nm picosecond laser and skin photoaging: in vivo evaluation of treatment effects with reflectance confocal microscopy. *J Cosmet Laser Ther.* 2021;23(3-4):92-6.
157. Guida S, Pellacani G, Ciardo S, Longo C. Reflectance Confocal Microscopy of Aging Skin and Skin Cancer. *Dermatol Pract Concept.* 2021;11(3):e2021068.
158. Lupu M, Malciu AM, Cozma EC, Banciu ML, Voiculescu VM. The CSIESA: A Novel Score for the Assessment of Intrinsic and Extrinsic Skin Aging Based on Reflectance Confocal Microscopy Imaging. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(12).
159. Longo C, Casari A, Beretti F, Cesinaro AM, Pellacani G. Skin aging: in vivo microscopic assessment of epidermal and dermal changes by means of confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):e73-82.
160. Pellacani G, Argenziano G. New insights from non-invasive imaging: from prospection of skin photodamages to training with mobile application. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36 Suppl 6(Suppl 6):38-50.
161. Longo C, Casari A, De Pace B, Simonazzi S, Mazzaglia G, Pellacani G. Proposal for an in vivo histopathologic scoring system for skin aging by means of confocal microscopy. *Skin Res Technol.* 2013;19(1):e167-73.
162. Ciardo S, Pezzini C, Guida S, Del Duca E, Ungar J, Guttman-Yassky E, et al. A plea for standardization of confocal microscopy and optical coherence tomography parameters to evaluate physiological and para-physiological skin conditions in cosmetic science. *Exp Dermatol.* 2021;30(7):911-22.
163. Hames SC, Bradley AP, Ardigo M, Soyer HP, Prow TW. Towards data-driven quantification of skin ageing using reflectance confocal microscopy. *Int J Cosmet Sci.* 2021;43(4):466-73.
164. Pérez-Anker J, Puig S, Malvehy J. A fast and effective option for tissue flattening: Optimizing time and efficacy in ex vivo confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):e157-e8.
165. Hartmann D. [Ex vivo confocal laser scanning microscopy for melanocytic lesions and autoimmune diseases]. *Hautarzt.* 2021;72(12):1058-65.
166. Welzel J, Kastle R, Sattler EC. Fluorescence (Multiwave) Confocal Microscopy. *Dermatol Clin.* 2016;34(4):527-33.
167. Pérez-Anker J, Ribero S, Yélamos O, García-Herrera A, Alos L, Alejo B, et al. Basal cell carcinoma characterization using fusion ex vivo confocal microscopy: a promising change in conventional skin histopathology. *Br J Dermatol.* 2020;182(2):468-76.
168. Hartmann D, Ruini C, Mathemeier L, Bachmann MR, Dietrich A, Ruzicka T, et al. Identification of ex-vivo confocal laser scanning microscopic features of melanocytic lesions and their histological correlates. *J Biophotonics.* 2017;10(1):128-42.
169. Hartmann D, Ruini C, Mathemeier L, Dietrich A, Ruzicka T, von Braunmühl T. Identification of ex-vivo confocal scanning microscopic features and their histological correlates in human skin. *J Biophotonics.* 2016;9(4):376-87.

170. Longo C, Rajadhyaksha M, Ragazzi M, Nehal K, Gardini S, Moscarella E, et al. Evaluating ex vivo fluorescence confocal microscopy images of basal cell carcinomas in Mohs excised tissue. *Br J Dermatol.* 2014;171(3):561-70.
171. Hartmann D, Krammer S, Bachmann MR, Mathemeier L, Ruzicka T, Bagci IS, et al. Ex vivo confocal microscopy features of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Biophotonics.* 2018;11(4):e201700318.
172. Malvey J, Perez-Anker J, Toll A, Pigem R, Garcia A, Alos LL, et al. Ex vivo confocal microscopy: revolution in fast pathology in dermatology. *Br J Dermatol.* 2020;183(6):1011-25.
173. Grupp M, Illes M, Mentzel J, Simon JC, Paasch U, Grunewald S. Routine application of ex vivo confocal laser scanning microscopy with digital staining for examination of surgical margins in basal cell carcinomas. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(5):685-92.
174. Bini J, Spain J, Nehal K, Hazelwood V, DiMarzio C, Rajadhyaksha M. Confocal mosaicing microscopy of human skin ex vivo: spectral analysis for digital staining to simulate histology-like appearance. *J Biomed Opt.* 2011;16(7):076008.
175. Schüürmann M, Stecher MM, Paasch U, Simon JC, Grunewald S. Evaluation of digital staining for ex vivo confocal laser scanning microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7):1496-9.
176. Mentzel J, Stecher MM, Paasch U, Simon JC, Grunewald S. Ex vivo confocal laser scanning microscopy with digital staining is able to map characteristic histopathological features and tissue reaction patterns of inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):e263-e5.
177. Mentzel J, Anderegg U, Paasch U, Simon JC, Grupp M, Grunewald S. 'Retraction artefacts' in basal cell carcinomas do not result from fixation but likely arise by degradation of extracellular matrix during tumour growth. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(3):e244-e7.
178. Longo C, Pampena R, Bombonato C, Gardini S, Piana S, Mirra M, et al. Diagnostic accuracy of ex vivo fluorescence confocal microscopy in Mohs surgery of basal cell carcinomas: a prospective study on 753 margins. *Br J Dermatol.* 2019;180(6):1473-80.
179. Peters N, Schubert M, Metzler G, Geppert JP, Moehrle M. Diagnostic accuracy of a new ex vivo confocal laser scanning microscope compared to H&E-stained paraffin slides for micrographic surgery of basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(2):298-304.
180. Bennassar A, Vilata A, Puig S, Malvey J. Ex vivo fluorescence confocal microscopy for fast evaluation of tumour margins during Mohs surgery. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):360-5.
181. Shavlokhova V, Flechtenmacher C, Sandhu S, Pilz M, Vollmer M, Hoffmann J, et al. Detection of oral squamous cell carcinoma with ex vivo fluorescence confocal microscopy: Sensitivity and specificity compared to histopathology. *J Biophotonics.* 2020;13(9):e202000100.
182. Vladimirova G, Ruini C, Kapp F, Kendziora B, Ergun EZ, Bagci IS, et al. Ex vivo confocal laser scanning microscopy: A diagnostic technique for easy real-time evaluation of benign and malignant skin tumours. *J Biophotonics.* 2022;15(6):e202100372.
183. Ackermann BAB, Almut; Bennin, Bruce; Gottlieb, Geoffrey J. *Histologic Diagnosis Of Inflammatory Skin Diseases: An Algorithmic Method Based On Pattern Analysis.* New York: Ardor Scribendi; 2005.
184. Bagci IS, Ergun EZ, Avci P, Aoki R, Krammer S, Vladimirova G, et al. Indirect immunofluorescence for bullous pemphigoid using ex vivo confocal laser scanning microscopy. *J Dermatol.* 2023.
185. Hartmann D. Ex vivo konfokale Laserscanmikroskopie – die neue Bedside-Histologie. *Aktuelle Dermatologie.* 2020;46(04):152-7.
186. Pérez-Anker J, Toll A, Puig S, Malvey J. Six steps to reach optimal scanning in ex vivo confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):188-9.
187. Benson DM, Bryan J, Plant AL, Gotto AM, Jr., Smith LC. Digital imaging fluorescence microscopy: spatial heterogeneity of photobleaching rate constants in individual cells. *J Cell Biol.* 1985;100(4):1309-23.
188. Combalia M, Garcia S, Malvey J, Puig S, Mülberger AG, Browning J, et al. Deep learning automated pathology in ex vivo microscopy. *Biomed Opt Express.* 2021;12(6):3103-16.

189. Ruini C, Vladimirova G, Kendziora B, Salzer S, Ergun E, Sattler E, et al. Ex-vivo fluorescence confocal microscopy with digital staining for characterizing basal cell carcinoma on frozen sections: A comparison with histology. *J Biophotonics*. 2021;14(8):e202100094.
190. Gareau DS. Feasibility of digitally stained multimodal confocal mosaics to simulate histopathology. *J Biomed Opt*. 2009;14(3):034050.
191. Hartmann D, Krammer S, Vural S, Bachmann MR, Ruini C, Sárdy M, et al. Immunofluorescence and confocal microscopy for ex-vivo diagnosis of melanocytic and non-melanocytic skin tumors: A pilot study. *J Biophotonics*. 2018;11(3).
192. Bağcı IS, Aoki R, Krammer S, Ruzicka T, Sárdy M, Hartmann D. Ex vivo confocal laser scanning microscopy: An innovative method for direct immunofluorescence of cutaneous vasculitis. *J Biophotonics*. 2019;12(9):e201800425.
193. Bağcı IS, Aoki R, Krammer S, Ruzicka T, Sárdy M, French LE, et al. Ex vivo confocal laser scanning microscopy for bullous pemphigoid diagnostics: new era in direct immunofluorescence? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(11):2123-30.
194. Bağcı IS, Aoki R, Vladimirova G, Sárdy M, Ruzicka T, French LE, et al. Simultaneous immunofluorescence and histology in pemphigus vulgaris using ex vivo confocal laser scanning microscopy. *J Biophotonics*. 2021;14(5):e202000509.
195. Krammer S, Krammer C, Salzer S, Bağcı IS, French LE, Hartmann D. Recurrence of Pemphigus Vulgaris Under Nivolumab Therapy. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:262.
196. Sinem Bağcı I, Aoki R, Vladimirova G, Ergün E, Ruzicka T, Sárdy M, et al. New-generation diagnostics in inflammatory skin diseases: Immunofluorescence and histopathological assessment using ex vivo confocal laser scanning microscopy in cutaneous lupus erythematosus. *Exp Dermatol*. 2021;30(5):684-90.
197. Bağcı IS, Aoki R, Krammer S, Vladimirova G, Ruzicka T, Sárdy M, et al. Immunofluorescence and histopathological assessment using ex vivo confocal laser scanning microscopy in lichen planus. *J Biophotonics*. 2020;13(12):e202000328.
198. Hartmann D. [Artificial intelligence in ex vivo confocal laser scanning microscopy]. *Hautarzt*. 2021;72(12):1066-70.
199. von Braunmuhl T. [Optical coherence tomography]. *Hautarzt*. 2015;66(7):499-503.
200. Sattler E, Kastle R, Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt*. 2013;18(6):061224.
201. Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology: a review. *Skin Res Technol*. 2001;7(1):1-9.
202. Gambichler T, Jaedicke V, Terras S. Optical coherence tomography in dermatology: technical and clinical aspects. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(7):457-73.
203. Marschall S, Sander B, Mogensen M, Jorgensen TM, Andersen PE. Optical coherence tomography-current technology and applications in clinical and biomedical research. *Anal Bioanal Chem*. 2011;400(9):2699-720.
204. Schuh S, Holmes J, Ulrich M, Themstrup L, Jemec GBE, De Carvalho N, et al. Imaging Blood Vessel Morphology in Skin: Dynamic Optical Coherence Tomography as a Novel Potential Diagnostic Tool in Dermatology. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(2):187-202.
205. Ulrich M, Themstrup L, de Carvalho N, Ciardo S, Holmes J, Whitehead R, et al. Dynamic optical coherence tomography of skin blood vessels - proposed terminology and practical guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(1):152-5.
206. Mogensen M, Morsy HA, Thrane L, Jemec GB. Morphology and epidermal thickness of normal skin imaged by optical coherence tomography. *Dermatology*. 2008;217(1):14-20.
207. Lang BM, Balermpas P, Bauer A, Blum A, Brolsch GF, Dirschka T, et al. S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut - Teil 1: Epidemiologie, Genetik und Diagnostik. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(1):94-104.
208. Adan F, Nelemans PJ, Essers BAB, Brinkhuizen T, Dodemont SRP, Kessels J, et al. Optical coherence tomography versus punch biopsy for diagnosis of basal cell carcinoma: a multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1087-96.

209. Ulrich M, von Braunmuehl T, Kurzen H, Dirschka T, Kellner C, Sattler E, et al. The sensitivity and specificity of optical coherence tomography for the assisted diagnosis of nonpigmented basal cell carcinoma: an observational study. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):428-35.
210. Fuchs CSK, Ortner VK, Mogensen M, Rossi AM, Pellacani G, Welzel J, et al. 2021 international consensus statement on optical coherence tomography for basal cell carcinoma: image characteristics, terminology and educational needs. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(6):772-8.
211. Boone MA, Suppa M, Pellacani G, Marneffe A, Miyamoto M, Alarcon I, et al. High-definition optical coherence tomography algorithm for discrimination of basal cell carcinoma from clinical BCC imitators and differentiation between common subtypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(9):1771-80.
212. Themstrup L, De Carvalho N, Nielsen SM, Olsen J, Ciardo S, Schuh S, et al. In vivo differentiation of common basal cell carcinoma subtypes by microvascular and structural imaging using dynamic optical coherence tomography. *Exp Dermatol*. 2018;27(2):156-65.
213. Cheng HM, Guitera P. Systematic review of optical coherence tomography usage in the diagnosis and management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1371-80.
214. Alawi SA, Kuck M, Wahrlich C, Batz S, McKenzie G, Fluhr JW, et al. Optical coherence tomography for presurgical margin assessment of non-melanoma skin cancer - a practical approach. *Exp Dermatol*. 2013;22(8):547-51.
215. Coleman AJ, Penney GP, Richardson TJ, Guyot A, Choi MJ, Sheth N, et al. Automated registration of optical coherence tomography and dermoscopy in the assessment of sub-clinical spread in basal cell carcinoma. *Comput Aided Surg*. 2014;19(1-3):1-12.
216. Wang KX, Meekings A, Fluhr JW, McKenzie G, Lee DA, Fisher J, et al. Optical coherence tomography-based optimization of mohs micrographic surgery of Basal cell carcinoma: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2013;39(4):627-33.
217. Heptt MV, Leiter U, Steeb T, Amaral T, Bauer A, Becker JC, et al. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma - short version, part 1: diagnosis, interventions for actinic keratoses, care structures and quality-of-care indicators. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(3):275-94.
218. Friis KBE, Themstrup L, Jemec GBE. Optical coherence tomography in the diagnosis of actinic keratosis-A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017;18:98-104.
219. Schuh S, Kaestle R, Sattler EC, Welzel J. Optical coherence tomography of actinic keratoses and basal cell carcinomas - differentiation by quantification of signal intensity and layer thickness. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1321-6.
220. Themstrup L, Pellacani G, Welzel J, Holmes J, Jemec GBE, Ulrich M. In vivo microvascular imaging of cutaneous actinic keratosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma using dynamic optical coherence tomography. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1655-62.
221. Batz S, Wahrlich C, Alawi A, Ulrich M, Lademann J. Differentiation of Different Nonmelanoma Skin Cancer Types Using OCT. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(5):238-45.
222. Marneffe A, Suppa M, Miyamoto M, Del Marmol V, Boone M. 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):684-7.
223. Themstrup L, Banzhaf CA, Mogensen M, Jemec GB. Optical coherence tomography imaging of non-melanoma skin cancer undergoing photodynamic therapy reveals subclinical residual lesions. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014;11(1):7-12.
224. Banzhaf CA, Themstrup L, Ring HC, Mogensen M, Jemec GB. Optical coherence tomography imaging of non-melanoma skin cancer undergoing imiquimod therapy. *Skin Res Technol*. 2014;20(2):170-6.
225. Themstrup L, Banzhaf C, Mogensen M, Jemec GB. Cryosurgery treatment of actinic keratoses monitored by optical coherence tomography: a pilot study. *Dermatology*. 2012;225(3):242-7.
226. Scola N, Terras S, Georgas D, Othlinghaus N, Matip R, Pantelaki I, et al. A randomized, half-side comparative study of aminolaevulinate photodynamic therapy vs. CO₂ laser ablation in immunocompetent patients with multiple actinic keratoses. *Br J Dermatol*. 2012;167(6):1366-73.

227. Wang WE, Chang CH. Successful treatment of extremely large Bowen's disease lesion by topical photodynamic therapy and imiquimod: Using optical coherence tomography to detect early recurrence loci and validate the cure. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022;41:103201.
228. Rajabi-Estarabadi A, Bittar JM, Zheng C, Nascimento V, Camacho I, Feun LG, et al. Optical coherence tomography imaging of melanoma skin cancer. *Lasers Med Sci.* 2019;34(2):411-20.
229. Wan B, Ganier C, Du-Harpur X, Harun N, Watt FM, Patalay R, et al. Applications and future directions for optical coherence tomography in dermatology. *Br J Dermatol.* 2021;184(6):1014-22.
230. Gambichler T, Regeniter P, Bechara FG, Orlikov A, Vasa R, Moussa G, et al. Characterization of benign and malignant melanocytic skin lesions using optical coherence tomography in vivo. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(4):629-37.
231. Welzel J, Schuh S, De Carvalho N, Themstrup L, Ulrich M, Jemec GBE, et al. Dynamic optical coherence tomography shows characteristic alterations of blood vessels in malignant melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(5):1087-93.
232. De Carvalho N, Welzel J, Schuh S, Themstrup L, Ulrich M, Jemec GBE, et al. The vascular morphology of melanoma is related to Breslow index: An in vivo study with dynamic optical coherence tomography. *Exp Dermatol.* 2018;27(11):1280-6.
233. Varkentin A, Mazurenka M, Blumenröther E, Meinhardt-Wollweber M, Rahlves M, Broekaert SMC, et al. Comparative study of presurgical skin infiltration depth measurements of melanocytic lesions with OCT and high frequency ultrasound. *J Biophotonics.* 2017;10(6-7):854-61.
234. Hinz T, Ehler LK, Voth H, Fortmeier I, Hoeller T, Hornung T, et al. Assessment of tumor thickness in melanocytic skin lesions: comparison of optical coherence tomography, 20-MHz ultrasound and histopathology. *Dermatology.* 2011;223(2):161-8.
235. Ha-Wissel L, Yasak H, Huber R, Zillikens D, Ludwig RJ, Thaci D, et al. Case report: Optical coherence tomography for monitoring biologic therapy in psoriasis and atopic dermatitis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:995883.
236. Stolz WH, Holger; Sattler, Elke; Welzel, Julia. *Bildgebende Diagnostik in der Dermatologie: Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York; 2018.*
237. Wang JV, Mehrabi JN, Abrouk M, Pomerantz H, Palma AM, Zachary CB, et al. Analysis of port-wine birthmark vascular characteristics by location: Utility of optical coherence tomography mapping. *Lasers Surg Med.* 2022;54(1):98-104.
238. Waibel JS, Holmes J, Rudnick A, Woods D, Kelly KM. Angiographic optical coherence tomography imaging of hemangiomas and port wine birthmarks. *Lasers Surg Med.* 2018.
239. Ulrich M, Themstrup L, de Carvalho N, Manfredi M, Grana C, Ciardo S, et al. Dynamic Optical Coherence Tomography in Dermatology. *Dermatology.* 2016;232(3):298-311.
240. Themstrup L, Welzel J, Ciardo S, Kaestle R, Ulrich M, Holmes J, et al. Validation of Dynamic optical coherence tomography for non-invasive, in vivo microcirculation imaging of the skin. *Microvasc Res.* 2016;107:97-105.
241. Themstrup L, Ciardo S, Manfredi M, Ulrich M, Pellacani G, Welzel J, et al. In vivo, micro-morphological vascular changes induced by topical brimonidine studied by Dynamic optical coherence tomography. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(6):974-9.
242. Mehrabi JN, Holmes J, Abrouk M, Wang JV, Pomerantz H, Palma AM, et al. Vascular characteristics of port wine birthmarks as measured by dynamic optical coherence tomography. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(6):1537-43.
243. Ekelem C, Feil N, Csuka E, Juhasz M, Lin J, Choi F, et al. Optical Coherence Tomography in the Evaluation of the Scalp and Hair: Common Features and Clinical Utility. *Lasers Surg Med.* 2021;53(1):129-40.
244. Vazquez-Herrera NE, Eber AE, Martinez-Velasco MA, Perper M, Cervantes J, Verne SH, et al. Optical coherence tomography for the investigation of frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(2):318-22.
245. Ekelem C, Juhasz M, Yu J, Hosking AM, Csuka E, Choi F, et al. Monitoring Response to Platelet-Rich Plasma in Patients with Alopecia Areata with Optical Coherence Tomography: A Case Series. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2020;20(1):S50-S4.

246. Hobelsberger S, Laske J, Aschoff R, Beisert S. Examination of Subungual Hematomas and Subungual Melanocytic Lesions by Using Optical Coherence Tomography and Dermoscopy. *Dermatology*. 2022;238(6):1130-8.
247. Olsen J, Lindso Andersen P, Themstrup L, Jemec GBE, Saunte DML. Optical coherence tomography of onychomycosis: proposed terminology and a suggestion of practical usage. *Arch Dermatol Res*. 2020;312(1):51-8.
248. Abuzahra F, Spoler F, Forst M, Brans R, Erdmann S, Merk HF, et al. Pilot study: optical coherence tomography as a non-invasive diagnostic perspective for real time visualisation of onychomycosis. *Mycoses*. 2010;53(4):334-9.
249. Markowitz O, Chan CX. Evaluating Onychomycosis Outcomes 2 Months into an 11-month-long Efinaconazole Regimen: The Role of Optical Coherence Tomography. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(9):12-6.
250. Verne SH, Chen L, Shah V, Nouri K, Tosti A. Optical Coherence Tomography Features of Dermatophytoma. *JAMA Dermatol*. 2018;154(2):225-7.
251. Kim KH, Pierce MC, Maguluri G, Park BH, Yoon SJ, Lydon M, et al. In vivo imaging of human burn injuries with polarization-sensitive optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2012;17(6):066012.
252. Srinivas SM, de Boer JF, Park H, Keikhanzadeh K, Huang HE, Zhang J, et al. Determination of burn depth by polarization-sensitive optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2004;9(1):207-12.
253. Park BH, Saxer C, Srinivas SM, Nelson JS, de Boer JF. In vivo burn depth determination by high-speed fiber-based polarization sensitive optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2001;6(4):474-9.
254. Cannon TM, Uribe-Patarroyo N, Villiger M, Bouma BE. Measuring collagen injury depth for burn severity determination using polarization sensitive optical coherence tomography. *Sci Rep*. 2022;12(1):10479.
255. Deegan AJ, Mandell SP, Wang RK. Optical coherence tomography correlates multiple measures of tissue damage following acute burn injury. *Quant Imaging Med Surg*. 2019;9(5):731-41.
256. Lindert J, Tafazzoli-Lari K, Tushaus L, Larsen B, Bacia A, Bouteleux M, et al. Optical coherence tomography provides an optical biopsy of burn wounds in children-a pilot study. *J Biomed Opt*. 2018;23(10):1-6.
257. Holmes J, Schuh S, Bowling FL, Mani R, Welzel J. Dynamic Optical Coherence Tomography Is a New Technique for Imaging Skin Around Lower Extremity Wounds. *Int J Low Extrem Wounds*. 2019;18(1):65-74.
258. Wang Z, Pan H, Yuan Z, Liu J, Chen W, Pan Y. Assessment of dermal wound repair after collagen implantation with optical coherence tomography. *Tissue Eng Part C Methods*. 2008;14(1):35-45.
259. van Loo E, Sinx KAE, Welzel J, Schuh S, Kelleners-Smeets NWJ, Mosterd K, et al. Cumulative Sum Analysis for the Learning Curve of Optical Coherence Tomography Assisted Diagnosis of Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(19):adv00343.
260. Ruini C, Schuh S, Gust C, Kendziora B, Frommherz L, French LE, et al. Line-field optical coherence tomography: In vivo diagnosis of basal cell carcinoma subtypes compared to histopathology. *Clin Exp Dermatol*. 2021.
261. Gust C, Schuh S, Welzel J, Daxenberger F, Hartmann D, French LE, et al. Line-Field Confocal Optical Coherence Tomography Increases the Diagnostic Accuracy and Confidence for Basal Cell Carcinoma in Equivocal Lesions: A Prospective Study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4).
262. Suppa M, Fontaine M, Dejonckheere G, Cinotti E, Yelamos O, Diet G, et al. Line-field confocal optical coherence tomography of basal cell carcinoma: a descriptive study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(5):1099-110.
263. Ruini C, Schuh S, Gust C, Kendziora B, Frommherz L, French LE, et al. Line-field confocal optical coherence tomography for the in-vivo real-time diagnosis of different stages of keratinocyte skin cancer: a preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021.

264. Cinotti E, Bertello M, Cartocci A, Fiorani D, Tognetti L, Solmi V, et al. Comparison of reflectance confocal microscopy and line-field optical coherence tomography for the identification of keratinocyte skin tumours. *Skin Res Technol*. 2022.
265. Lenoir C, Cinotti E, Tognetti L, Orte Cano C, Diet G, Miyamoto M, et al. Line-field confocal optical coherence tomography of actinic keratosis: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(12):e900-e2.
266. Ruini C, Schuh S, Gust C, Hartmann D, French LE, Sattler EC, et al. In-Vivo LC-OCT Evaluation of the Downward Proliferation Pattern of Keratinocytes in Actinic Keratosis in Comparison with Histology: First Impressions from a Pilot Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(12).
267. Lenoir C, Perez-Anker J, Diet G, Tognetti L, Cinotti E, Trepant AL, et al. Line-field confocal optical coherence tomography of benign dermal melanocytic proliferations: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(6):e399-e401.
268. Schuh S, Ruini C, Perwein MKE, Daxenberger F, Gust C, Sattler EC, et al. Line-Field Confocal Optical Coherence Tomography: A New Tool for the Differentiation between Nevi and Melanomas? *Cancers (Basel)*. 2022;14(5).
269. Ruini C, Schuh S, Sattler E, Welzel J. Line-field confocal optical coherence tomography-Practical applications in dermatology and comparison with established imaging methods. *Skin Res Technol*. 2021;27(3):340-52.
270. Perez-Anker J, Puig S, Alos L, Garcia A, Alejo B, Cinotti E, et al. Morphological evaluation of melanocytic lesions with three-dimensional line-field confocal optical coherence tomography: correlation with histopathology and reflectance confocal microscopy. A pilot study. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(12):2222-33.
271. Verzi AE, Broggi G, Caltabiano R, Micali G, Lacarrubba F. Line-field confocal optical coherence tomography of lentigo maligna with horizontal and vertical histopathologic correlations. *J Cutan Pathol*. 2022.
272. Tognetti L, Cinotti E, Suppa M, Guazzo R, Habougit C, Santi F, et al. Line field confocal optical coherence tomography: An adjunctive tool in the diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Biophotonics*. 2021;14(5):e202000449.
273. Tognetti L, Cinotti E, Falcinelli F, Miracco C, Suppa M, Perrot JL, et al. Line-field confocal optical coherence tomography: a new tool for non-invasive differential diagnosis of pustular skin disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(10):1873-83.
274. Verzi AE, Broggi G, Micali G, Sorci F, Caltabiano R, Lacarrubba F. Line-field confocal optical coherence tomography of psoriasis, eczema and lichen planus: a case series with histopathological correlation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(10):1884-9.
275. Ruini C, Schuh S, Pellacani G, French L, Welzel J, Sattler E. In vivo imaging of *Sarcoptes scabiei* infestation using line-field confocal optical coherence tomography. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):e808-e9.
276. Ruini C, Schuh S, Hartmann D, French L, Welzel J, Sattler E. Noninvasive real-time imaging of mite skin infestations with line-field confocal optical coherence tomography. *Br J Dermatol*. 2021;184(1):e3.
277. Verzi AE, Micali G, Lacarrubba F. Line-field confocal optical coherence tomography in molluscum contagiosum: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(12):e934-e6.
278. Lacarrubba F, Verzi AE, Puglisi DF, Micali G. Line-field confocal optical coherence tomography: a novel, non-invasive imaging technique for a rapid, in-vivo diagnosis of herpes infection of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(6):e404-e6.
279. Cortonesi G, Rubegni P, Tognetti L, Habougit C, Planello J, Perrot JL, et al. Line-field confocal optical coherence tomography imaging of human cowpox virus skin infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(12):e1066-e7.
280. Hobelsberger S, Steininger J, Bauer A, Beissert S, Gellrich FF. Line-field confocal optical coherence tomography for the diagnosis of onychomycosis in comparison with healthy nails: A case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(10):e1234-e6.

281. Lacarrubba F, Verzi AE, Puglisi DF, Broggi G, Caltabiano R, Micali G. Line-Field Confocal Optical Coherence Tomography of Xanthogranuloma: Correlation With Vertical and Horizontal Histopathology. *J Cutan Pathol*. 2021.
282. Cappilli S, Cinotti E, Lenoir C, Tognetti L, Perez-Anker J, Rubegni P, et al. Line-field confocal optical coherence tomography of basosquamous carcinoma: a case series with histopathological correlation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(8):1214-8.
283. Tognetti L, Carraro A, Lamberti A, Cinotti E, Suppa M, Luc Perrot J, et al. Kaposi sarcoma of the glans: New findings by line field confocal optical coherence tomography examination. *Skin Res Technol*. 2021;27(2):285-7.
284. Cappilli S, Suppa M, Tognetti L, Cinotti E, Rubegni P, Del Marmol V, et al. Line-field confocal optical coherence tomography of fibroepithelioma of Pinkus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022.
285. Lenoir C, Diet G, Cinotti E, Tognetti L, Orte Cano C, Rocq L, et al. Line-field confocal optical coherence tomography of sebaceous hyperplasia: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021.
286. Waszczuk L, Ogien J, Perrot JL, Dubois A. Co-localized line-field confocal optical coherence tomography and confocal Raman microspectroscopy for three-dimensional high-resolution morphological and molecular characterization of skin tissues ex vivo. *Biomed Opt Express*. 2022;13(4):2467-87.
287. Tsai TH, Jee SH, Dong CY, Lin SJ. Multiphoton microscopy in dermatological imaging. *J Dermatol Sci*. 2009;56(1):1-8.
288. Zieger M, Springer S, Koehler MJ, Kaatz M. [Multiphoton tomography]. *Hautarzt*. 2015;66(7):511-21.
289. Konig K. Clinical multiphoton tomography. *J Biophotonics*. 2008;1(1):13-23.
290. Konig K. Review: Clinical in vivo multiphoton FLIM tomography. *Methods Appl Fluoresc*. 2020;8(3):034002.
291. Klemp M, Meinke MC, Weinigel M, Rowert-Huber HJ, Konig K, Ulrich M, et al. Comparison of morphologic criteria for actinic keratosis and squamous cell carcinoma using in vivo multiphoton tomography. *Exp Dermatol*. 2016;25(3):218-22.
292. Koehler MJ, Kellner K, Hipler UC, Kaatz M. Acute UVB-induced epidermal changes assessed by multiphoton laser tomography. *Skin Res Technol*. 2015;21(2):137-43.
293. Koehler MJ, Vogel T, Elsner P, Konig K, Buckle R, Kaatz M. In vivo measurement of the human epidermal thickness in different localizations by multiphoton laser tomography. *Skin Res Technol*. 2010;16(3):259-64.
294. Paoli J, Smedh M, Ericson MB. Multiphoton laser scanning microscopy--a novel diagnostic method for superficial skin cancers. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28(3):190-5.
295. Paoli J, Smedh M, Wennberg AM, Ericson MB. Multiphoton laser scanning microscopy on non-melanoma skin cancer: morphologic features for future non-invasive diagnostics. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1248-55.
296. Manfredini M, Arginelli F, Dunsby C, French P, Talbot C, Konig K, et al. High-resolution imaging of basal cell carcinoma: a comparison between multiphoton microscopy with fluorescence lifetime imaging and reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol*. 2013;19(1):e433-43.
297. Seidenari S, Arginelli F, Dunsby C, French P, Konig K, Magnoni C, et al. Multiphoton laser tomography and fluorescence lifetime imaging of basal cell carcinoma: morphologic features for non-invasive diagnostics. *Exp Dermatol*. 2012;21(11):831-6.
298. Dimitrow E, Ziemer M, Koehler MJ, Norgauer J, Konig K, Elsner P, et al. Sensitivity and specificity of multiphoton laser tomography for in vivo and ex vivo diagnosis of malignant melanoma. *J Invest Dermatol*. 2009;129(7):1752-8.
299. Meng X, Chen J, Zhang Z, Li K, Li J, Yu Z, et al. Non-invasive optical methods for melanoma diagnosis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;34:102266.
300. Arginelli F, Manfredini M, Bassoli S, Dunsby C, French P, Konig K, et al. High resolution diagnosis of common nevi by multiphoton laser tomography and fluorescence lifetime imaging. *Skin Res Technol*. 2013;19(2):194-204.

301. Seidenari S, Arginelli F, Dunsby C, French PM, Konig K, Magnoni C, et al. Multiphoton laser tomography and fluorescence lifetime imaging of melanoma: morphologic features and quantitative data for sensitive and specific non-invasive diagnostics. *PLoS One*. 2013;8(7):e70682.
302. Huck V, Gorzelanny C, Thomas K, Getova V, Niemeyer V, Zens K, et al. From morphology to biochemical state - intravital multiphoton fluorescence lifetime imaging of inflamed human skin. *Sci Rep*. 2016;6:22789.
303. König K, Breunig HG, Batista A, Schindele A, Zieger M, Kaatz M. Translation of two-photon microscopy to the clinic: multimodal multiphoton CARS tomography of in vivo human skin. *J Biomed Opt*. 2020;25(1):1-12.
304. Guimaraes P, Batista A, Zieger M, Kaatz M, Koenig K. Artificial Intelligence in Multiphoton Tomography: Atopic Dermatitis Diagnosis. *Sci Rep*. 2020;10(1):7968.
305. Chia TH, Williamson A, Spencer DD, Levene MJ. Multiphoton fluorescence lifetime imaging of intrinsic fluorescence in human and rat brain tissue reveals spatially distinct NADH binding. *Opt Express*. 2008;16(6):4237-49.
306. Niesner R, Narang P, Spiecker H, Andresen V, Gericke KH, Gunzer M. Selective detection of NADPH oxidase in polymorphonuclear cells by means of NAD(P)H-based fluorescence lifetime imaging. *J Biophys*. 2008;2008:602639.
307. Vishwasrao HD, Heikal AA, Kasischke KA, Webb WW. Conformational dependence of intracellular NADH on metabolic state revealed by associated fluorescence anisotropy. *J Biol Chem*. 2005;280(26):25119-26.
308. Wolberink EA, van Erp PE, de Boer-van Huizen RT, van de Kerkhof PC, Gerritsen MJ. Reflectance confocal microscopy: an effective tool for monitoring ultraviolet B phototherapy in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012;167(2):396-403.
309. Kapsokalyvas D, Cicchi R, Brusolino N, Alfieri D, Prignano F, Massi D, et al. In-vivo imaging of psoriatic lesions with polarization multispectral dermoscopy and multiphoton microscopy. *Biomed Opt Express*. 2014;5(7):2405-19.
310. Zurauskas M, Barkalifa R, Alex A, Marjanovic M, Spillman DR, Jr., Mukherjee P, et al. Assessing the severity of psoriasis through multivariate analysis of optical images from non-lesional skin. *Sci Rep*. 2020;10(1):9154.
311. Navarro FA, So PT, Nirmalan R, Kropf N, Sakaguchi F, Park CS, et al. Two-photon confocal microscopy: a nondestructive method for studying wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114(1):121-8.
312. Mess C, Huck V. Bedside assessment of multiphoton tomography: From skin cell morphology via fluorescence lifetime imaging to clinical pathophysiology. . Berlin, Germany: De Gruyter; 2018.
313. Lu K, Chen J, Zhuo S, Zheng L, Jiang X, Zhu X, et al. Multiphoton laser scanning microscopy of localized scleroderma. *Skin Res Technol*. 2009;15(4):489-95.
314. Kaatz M, Konig K. [Multiphoton microscopy and in vivo tomography in dermatologic imaging]. *Hautarzt*. 2010;61(5):397-409.
315. Wu X, Zhuo S, Chen J, Liu N. Real-time in vivo imaging collagen in lymphedematous skin using multiphoton microscopy. *Scanning*. 2011;33(6):463-7.
316. Lin SJ, Lo W, Sun Y, Jee SH, Dong CY. Multiphoton fluorescence and second harmonic generation microscopy of different skin states. *Proc Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE)*. 2005;5686:67-72.
317. Koehler MJ, Speicher M, Lange-Asschenfeldt S, Stockfleth E, Metz S, Elsner P, et al. Clinical application of multiphoton tomography in combination with confocal laser scanning microscopy for in vivo evaluation of skin diseases. *Exp Dermatol*. 2011;20(7):589-94.
318. Lin J, Saknite I, Valdebran M, Balu M, Lentsch G, Williams JN, et al. Feature characterization of scarring and non-scarring types of alopecia by multiphoton microscopy. *Lasers Surg Med*. 2019;51(1):95-103.
319. Koehler MJ, Preller A, Elsner P, Konig K, Hipler UC, Kaatz M. Non-invasive evaluation of dermal elastosis by in vivo multiphoton tomography with autofluorescence lifetime measurements. *Exp Dermatol*. 2012;21(1):48-51.

320. Zhu X, Zhuo S, Zheng L, Lu K, Jiang X, Chen J, et al. Quantified characterization of human cutaneous normal scar using multiphoton microscopy. *J Biophotonics*. 2010;3(1-2):108-16.
321. Chen S, Jiang XS, Chen JX, Zhu XQ, Zheng LQ, Zhuo SM, et al. Differentiating keloids from normal and hypertrophic scar based on multiphoton microscopy. *Laser Physics*. 2010;20(4):900-3.
322. Chen G, Chen J, Zhuo S, Xiong S, Zeng H, Jiang X, et al. Nonlinear spectral imaging of human hypertrophic scar based on two-photon excited fluorescence and second-harmonic generation. *Br J Dermatol*. 2009;161(1):48-55.
323. Nguyen L, Mess C, Schneider SW, Huck V, Herberger K. In vivo visualisation of tattoo particles using multiphoton tomography and fluorescence lifetime imaging. *Exp Dermatol*. 2022.
324. König K. Multiphoton Tomography of Intratissue Tattoo Nanoparticles. *Proc SPIE*. 2012;8207.
325. Cicchi R, Kapsokalyvas D, De Giorgi V, Maio V, Van Wiechen A, Massi D, et al. Scoring of collagen organization in healthy and diseased human dermis by multiphoton microscopy. *J Biophotonics*. 2010;3(1-2):34-43.
326. Koehler MJ, König K, Elsner P, Buckle R, Kaatz M. In vivo assessment of human skin aging by multiphoton laser scanning tomography. *Opt Lett*. 2006;31(19):2879-81.
327. König K, Batista A, König A, Breunig HG. Multimodal multiphoton tomograph using a compact femtosecond fiber laser: *SPIE*; 2019.
328. König K, Batista A, Zieger M, Kaatz M, Hänssle H, Fink C, et al. Clinical multimodal multiphoton tomography of pigmented skin lesions with an ultracompact femtosecond fiber laser: *SPIE*; 2020.
329. Messas T, Messas A, Kroumpouzou G. Optoacoustic imaging and potential applications of raster-scan optoacoustic mesoscopy in dermatology. *Clin Dermatol*. 2021.
330. Attia ABE, Balasundaram G, Moothanchery M, Dinish US, Bi R, Ntziachristos V, et al. A review of clinical photoacoustic imaging: Current and future trends. *Photoacoustics*. 2019;16:100144.
331. Nau T, Schneider S, Aguirre J, Ntziachristos V, Biedermann T, Darsow U. [Optoacoustic imaging-Applications and advancements of innovative imaging techniques]. *Hautarzt*. 2021;72(12):1025-38.
332. Omar M, Aguirre J, Ntziachristos V. Optoacoustic mesoscopy for biomedicine. *Nat Biomed Eng*. 2019;3(5):354-70.
333. Stoffels I, Morscher S, Helfrich I, Hillen U, Leyh J, Burton NC, et al. Metastatic status of sentinel lymph nodes in melanoma determined noninvasively with multispectral optoacoustic imaging. *Sci Transl Med*. 2015;7(317):317ra199.
334. Chuah SY, Attia ABE, Ho CJH, Li X, Lee JS, Tan MWP, et al. Volumetric Multispectral Optoacoustic Tomography for 3-Dimensional Reconstruction of Skin Tumors: A Further Evaluation with Histopathologic Correlation. *J Invest Dermatol*. 2019;139(2):481-5.
335. Hallasch S, Giese N, Stoffels I, Klode J, Sondermann W. Multispectral optoacoustic tomography might be a helpful tool for noninvasive early diagnosis of psoriatic arthritis. *Photoacoustics*. 2021;21:100225.
336. Hindelang B, Nau T, Englert L, Berezhnoi A, Lauffer F, Darsow U, et al. Enabling precision monitoring of psoriasis treatment by optoacoustic mesoscopy. *Sci Transl Med*. 2022;14(644):eabm8059.
337. Park S, Saw SN, Li X, Paknezhad M, Coppola D, Dinish US, et al. Model learning analysis of 3D optoacoustic mesoscopy images for the classification of atopic dermatitis. *Biomed Opt Express*. 2021;12(6):3671-83.
338. Li X, Moothanchery M, Kwa CY, Tan WL, Yew YW, Thng STG, et al. Multispectral raster-scanning optoacoustic mesoscopy differentiate lesional from non-lesional atopic dermatitis skin using structural and functional imaging markers. *Photoacoustics*. 2022;28:100399.
339. Yew YW, Dinish US, Choi ECE, Bi R, Ho CJH, Dev K, et al. Investigation of morphological, vascular and biochemical changes in the skin of an atopic dermatitis (AD) patient in response to dupilumab using raster scanning optoacoustic mesoscopy (RSOM) and handheld confocal Raman spectroscopy (CRS). *J Dermatol Sci*. 2019;95(3):123-5.
340. He H, Schonmann C, Schwarz M, Hindelang B, Berezhnoi A, Steimle-Grauer SA, et al. Fast raster-scan optoacoustic mesoscopy enables assessment of human melanoma microvasculature in vivo. *Nat Commun*. 2022;13(1):2803.

341. Wong TTW, Zhang R, Hai P, Zhang C, Pleitez MA, Aft RL, et al. Fast label-free multilayered histology-like imaging of human breast cancer by photoacoustic microscopy. *Sci Adv*. 2017;3(5):e1602168.
342. Zhang D, Yuan Y, Zhang H, Yi X, Xiao W, Yu A. Photoacoustic Microscopy Provides Early Prediction of Tissue Necrosis in Skin Avulsion Injuries. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:837-44.
343. Rebling J, Ben-Yehuda Greenwald M, Wietecha M, Werner S, Razansky D. Long-Term Imaging of Wound Angiogenesis with Large Scale Optoacoustic Microscopy. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(13):2004226.
344. Monheit G, Cagnetta AB, Ferris L, Rabinovitz H, Gross K, Martini M, et al. The performance of MelaFind: a prospective multicenter study. *Arch Dermatol*. 2011;147(2):188-94.
345. Elbaum M, Kopf AW, Rabinovitz HS, Langley RG, Kamino H, Mihm MC, Jr., et al. Automatic differentiation of melanoma from melanocytic nevi with multispectral digital dermoscopy: a feasibility study. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(2):207-18.
346. Tomatis S, Carrara M, Bono A, Bartoli C, Lualdi M, Tragni G, et al. Automated melanoma detection with a novel multispectral imaging system: results of a prospective study. *Phys Med Biol*. 2005;50(8):1675-87.
347. Hauschild A, Chen SC, Weichenthal M, Blum A, King HC, Goldsmith J, et al. To excise or not: impact of MelaFind on German dermatologists' decisions to biopsy atypical lesions. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(7):606-14.
348. Bozsanyi S, Varga NN, Farkas K, Banvolgyi A, Lorincz K, Lihacova I, et al. Multispectral Imaging Algorithm Predicts Breslow Thickness of Melanoma. *J Clin Med*. 2021;11(1).
349. Kim S, Kim J, Hwang M, Kim M, Jin Jo S, Je M, et al. Smartphone-based multispectral imaging and machine-learning based analysis for discrimination between seborrheic dermatitis and psoriasis on the scalp. *Biomed Opt Express*. 2019;10(2):879-91.
350. Griffiths P, Lewis, I., Chaffin, N., Jegla, J. Remote characterization of Materials by vibrational spectrometry through optical fibers. *Journal of Molecular Structure*. 1995;347:169-85.
351. Saar BG, Freudiger CW, Reichman J, Stanley CM, Holtom GR, Xie XS. Video-rate molecular imaging in vivo with stimulated Raman scattering. *Science*. 2010;330(6009):1368-70.
352. Schneider SL, Kohli I, Hamzavi IH, Council ML, Rossi AM, Ozog DM. Emerging imaging technologies in dermatology: Part I: Basic principles. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1114-20.
353. Schneider SL, Kohli I, Hamzavi IH, Council ML, Rossi AM, Ozog DM. Emerging imaging technologies in dermatology: Part II: Applications and limitations. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1121-31.
354. Gniadecka M, Philipsen PA, Sigurdsson S, Wessel S, Nielsen OF, Christensen DH, et al. Melanoma diagnosis by Raman spectroscopy and neural networks: structure alterations in proteins and lipids in intact cancer tissue. *J Invest Dermatol*. 2004;122(2):443-9.
355. Zhao J, Lui H, McLean DI, Zeng H. Integrated real-time Raman system for clinical in vivo skin analysis. *Skin Res Technol*. 2008;14(4):484-92.
356. Lim L, Nichols B, Migden MR, Rajaram N, Reichenberg JS, Markey MK, et al. Clinical study of noninvasive in vivo melanoma and nonmelanoma skin cancers using multimodal spectral diagnosis. *J Biomed Opt*. 2014;19(11):117003.
357. Schleusener J, Gluszczynska P, Reble C, Gersonde I, Helfmann J, Fluhr JW, et al. In vivo study for the discrimination of cancerous and normal skin using fibre probe-based Raman spectroscopy. *Exp Dermatol*. 2015;24(10):767-72.
358. de Vasconcelos Nasser Caetano L, de Oliveira Mendes T, Bagatin E, Amante Miot H, Marques Soares JL, Simoes ESEMM, et al. In vivo confocal Raman spectroscopy for intrinsic aging and photoaging assessment. *J Dermatol Sci*. 2017;88(2):199-206.
359. Zhang G, Moore DJ, Sloan KB, Flach CR, Mendelsohn R. Imaging the prodrug-to-drug transformation of a 5-fluorouracil derivative in skin by confocal Raman microscopy. *J Invest Dermatol*. 2007;127(5):1205-9.
360. Malvey J, Hauschild A, Curiel-Lewandrowski C, Mohr P, Hofmann-Wellenhof R, Motley R, et al. Clinical performance of the Nevisense system in cutaneous melanoma detection: an international,

- multicentre, prospective and blinded clinical trial on efficacy and safety. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1099-107.
361. Liebich C, Bartsch JN, Schubert I, von Bruehl M-L, Sander C. Electrical Impedance Spectroscopy Improves Skin Cancer Detection and Reduces the Number of Biopsies. *Dermato*. 2022;2(2):21-9.
362. Sarac E, Meiwes A, Eigentler T, Forchhammer S, Kofler L, Hafner HM, et al. Diagnostic Accuracy of Electrical Impedance Spectroscopy in Non-melanoma Skin Cancer. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(18):adv00328.
363. Liebich C, von Bruehl ML, Schubert I, Oberhoffer R, Sander C. Retrospective evaluation of the performance of the electrical impedance spectroscopy system Nevisense in detecting keratinocyte cancers. *Skin Res Technol*. 2021;27(5):723-9.
364. Rinaldi AO, Korsfeldt A, Ward S, Burla D, Dreher A, Gautschi M, et al. Electrical impedance spectroscopy for the characterization of skin barrier in atopic dermatitis. *Allergy*. 2021;76(10):3066-79.
365. Pyun SH, Min W, Goo B, Seit S, Azzi A, Yu-Shun Wong D, et al. Real-time, in vivo skin cancer triage by laser-induced plasma spectroscopy combined with a deep learning-based diagnostic algorithm. *J Am Acad Dermatol*. 2022.
366. Jung S, Lademann J, Darvin ME, Richter C, Pedersen CB, Richter H, et al. In vivo characterization of structural changes after topical application of glucocorticoids in healthy human skin. *J Biomed Opt*. 2017;22(7):76018.
367. Berggren JV, Tenland K, Sheikh R, Hult J, Engelsberg K, Lindstedt S, et al. Laser Speckle Contrast Imaging of the Blood Perfusion in Glabellar Flaps Used to Repair Medial Canthal Defects. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2022;38(3):274-9.
368. Huang YC, Tran N, Shumaker PR, Kelly K, Ross EV, Nelson JS, et al. Blood flow dynamics after laser therapy of port wine stain birthmarks. *Lasers Surg Med*. 2009;41(8):563-71.
369. Humeau-Heurtier A, Martin L, Bazeries P, Abraham P, Henni S. Laser Speckle Contrast Imaging of Skin Changes in Arteriovenous Malformation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3).
370. Zieger M, Kaatz M, Springer S, Riesenberger R, Wuttig A, Kanka M, et al. Multi-wavelength, handheld laser speckle imaging for skin evaluation. *Skin Res Technol*. 2021;27(4):486-93.
371. Schaap MJ, Chizari A, Knop T, Groenewoud HMM, van Erp PEJ, de Jong E, et al. Perfusion measured by laser speckle contrast imaging as a predictor for expansion of psoriasis lesions. *Skin Res Technol*. 2022;28(1):104-10.
372. Chen KJ, Wang ZY, Han Y, Cui Y. In vivo detection of healthy skin: Comparison of multiphoton microscopy and reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol*. 2023;29(5):e13340.

10. Vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Leitlinienkoordination: Hartmann, Daniela; Welzel, Julia

Leitlinie: Bildgebende und physikalische Techniken zur Diagnostik von Hauterkrankungen

Registernummer: 013-076

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. med. Darsow, Ulf	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Dr. med. Deußing, Maximilian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: nicht-invasive Bildgebungsmethoden in der Dermatologie	COI: keine: keine
Dr.med. Fischer, Chiara	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Dr. med. Frenzel, Denis	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Physikalische Diagnostik in der Dermatologie (ApDD), Mitglied: Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD), Klinische Tätigkeit: Klinische Dermatologie und Allergologie, Klinische Tätigkeit: Konfokalmikroskopie	COI: keine: keine
Prof. Grunewald, Sonja	Nein	Nein	Vivascope GmbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie, DGDC (Vorstand, Sekretär) Deutsche Dermatologische	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Gesellschaft (DDG) Deutsche Dermatologische Lasergesellschaft (DDL), Wissenschaftliche Tätigkeit: ex-vivo konfokale Laserscanmikroskopie, Klinische Tätigkeit: Dermatochirurgische Operationen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: 37. Jahrestagung der DGDC in Leipzig	
Prof. Dr. Hartmann, Daniela	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Imaging in dermatology, Klinische Tätigkeit: Imaging in dermatology	COI: keine: keine
Prof. Dr. Herbst, Rudolf	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Keine relevanten , Wissenschaftliche Tätigkeit: Melanom Tumorthherapie Klinische Medizin, Klinische Tätigkeit: Hautkrebs , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Helios Klinikum Erfurt Health and Medical University Erfurt , Persönliche Beziehung: Keine	COI: keine: keine
PD Dr. med. Kaatz, Martin	Nein	Nein	Nein	Nein	BMBF	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Nicht-invasive Untersuchungstechniken in der Dermatologie als Forschungsschwerpunkt, Klinische Tätigkeit: Dermatoonkologie, extrakorporale Photophorese, Allergologie, Wundheilung	COI: keine: keine
Prof. Dr. med. Kardorff, Bernd	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Fachbücher für Ärzte: - Selbstzahlerleistungen in der Dermatologie und der Ästhetischen Medizin -Allergologie in der Praxis Fachbuch für Patienten: -Gesunde Haut	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Zahlreiche wissenschaftliche Publikationen aus dem gesamten dermatologischen Bereich wie Dermatologische Rehabilitation, Hautpflegeschulung mittels Hautmodell, Psoriasis, Neurodermitis, Erbium-Laser, Excimer-Laser, Farbstofflaser mit Buchbeiträgen, Lasermedizin allgemein, Bildgebende Diagnostik, Konfokale Laserscanmikroskopie, Klinische Tätigkeit: Hautkrebsfrüherkennung Hautkrebsnachsorgeuntersuchungen Lasermedizin	
Prof.Dr.med. Kurzen, Hjalmar	Nein	Nein	Fotofinder GmbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Onkoderm e.V. Funktion: 1. Vorsitzender, Wissenschaftliche Tätigkeit: 1. Onkologie. 2. Entzündliche Dermatosen, Klinische Tätigkeit: Praxis.	COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion
Nau, Teresa	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: RSOM in der Dermatologie, Klinische Tätigkeit: Weiterbildung zur Fachärztin für Dermatologie	COI: keine: keine
Dr. med. Nguyen, Lynhda	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Ntziachristos, Vasilis	Nephrology, "Listening to light: Optoacoustic imaging and applications"	EU Project Screen4Care	N/A	N/A	EU HORIZON-HLTH-2022-STAYHLTH-02, DFG FOR5298, DFG SFB1123 Z1, Chinesisch Deutsches Zentrum für	sThesis GmbH, iThera Medical GmbH, SpearUG, I3 Inc., 1 patent with focus on RSOM	Mitglied: Fellow, Institute of Electrical and Electronics Engineers, USA (IEEE), Mitglied: Fellow, Society for Optics and Photonics Technology, USA (SPIE), Mitglied: Fellow, Optical Society of America (OSA), Mitglied: ESMI board (Council	COI: hoch: Ausschluss von Beratung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	, remote 2021, KAIST Symposium, South Korea, "Optical and Optoacoustic imaging: the revolution of label free observations", The symposium of Optical Society of Japan, Consortium of Industry-Academia Collaboration on Bio-Optical Imaging and Spectroscopy, remote 2022 "Listening to light: Optoacoustic imaging and applications"				Wissenschaftsförderung Sino-German Mobility Program , EU (FET) H2020-FETPROACT-2018-2020 , VDI VIP Plus , EU H2020-ICT-2019-2 , EU (FET) H2020-FETOPEN-2018-2020 , "EU (FET-launchpad) FETOPEN-03-2018-2019-2020 FET Innovation Launchpad" , Bayerische Staatsministerium für Wirtschaft und Medien, Energie und Technologie (StMVV Medical Valley-Award, EU HORIZON-EIC-2021-TRANSITION-CHALLENGES-01 , EU HORIZON-EIC-2021-PATHFINDEROPEN-01 , DZHK Standortprojekt , EU ERC-2015-AdG/ERC-2015-AdG , EU H2020-ICT-2016-2017 , EU H2020-PHC-		member, European Society for Molecular Imaging) , Mitglied: Scientific Council for Biomedical Sciences and Medicine advising the Greek Government , Mitglied: Member, Awards Committee of the World Molecular Imaging Society , Wissenschaftliche Tätigkeit: Optoacoustic and Sensing , Klinische Tätigkeit: Msc Program at TUM with focus on Bioengineering including Optoacoustic and Sensing , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: N/A, Persönliche Beziehung: N/A	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					2015-two-stage , BMBF GO-Bio initial , EU H2020-ICT-2015 , DFG SFB824 A1			
PD Dr.med. Dr.phil. Ruini, Cristel	Nein	Nein	DAMAE Medical	Nein	DAMAE Medical	Nein	Nein	COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. Sattler, Elke	Nein	Nein	damae medical Paris, Vivoscope, heine	Nein	vivascope, damae, fotofinder, vivosight	Nein	Mitglied: DDG, MDG, Gesellschaft für Phlebologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen zu diagnostischer Bildgebung, Klinische Tätigkeit: Dermatologie, Imaging, OP, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Lehre an der LMU	COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion
Schneider, Simon	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Dr. med. Schuh, Sandra	Nein	Nein	Dermoscan	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Noninvasive Diagnostics, Imaging, Klinische Tätigkeit: Teaching coordinator, research coordinator, senior physician in charge of the daily clinic and the consultations for noninvasive imaging , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Workshops on noninvasive diagnostics at the ADO, DDG congress and for the EADV	COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion
Thamm, Janis	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine:
Ulrich, Martina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Berufsverband der Dermatologen, ADO, Onkoderm, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nicht-invasive Diagnostik seit 2014 (konfokale Mikroskopie, optische	COI: keine: keine COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Kohärenztomographie)	
Dr. med. Viktor, Schnabel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG - Mitgliedschaft ABD - Mitgliedschaft DGAKI - Mitgliedschaft DGDC - Mitgliedschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Dermatochirurgie Moderne bildgebende Verfahren in der Dermatologie Dermatoonkologie, Klinische Tätigkeit: Dermatochirurgie Dermatohistologie Dermatoonkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	COI: keine: keine
Prof. Dr. Welzel, Julia	Nein	Nein	Dermoscan, Mibe/Dermapharm	Nein	DAMAE	Nein	Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft, aktuelle Präsidentin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nichtinvasive Diagnostik, Klinische Tätigkeit: Nichtinvasive Diagnostik, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft, aktuelle Präsidentin, Tagungsleitungen	COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktion
Dr. med. Winkler, Deborah	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine

Versionsnummer: 3.0

Erstveröffentlichung: 07/2011

Überarbeitung von: 10/2024

Nächste Überprüfung geplant: 09/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online