

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Abteilung Dermatologie (Allgemeine Dermatologie mit Poliklinik)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken

**Bewertung der Photodynamischen Diagnostik mit
5-Aminolävulinsäure beim Basalzellkarzinom durch
3-D-Histologie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

**Daniela Steinat, geb. Poletajew
aus Karl-Marx-Stadt**

2004

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Breuninger

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dr. J. Hoffmann

Meinem Mann und meiner Familie in Dankbarkeit und Liebe gewidmet

Abkürzungsverzeichnis

5-ALA	(5-, δ - bzw. Delta-) Aminolävulinsäure
BPD	Benzoporphyrinderivat
BZK	Basalzellkarzinom
DHE	Dihämatoporphyrinether
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FD	Fluoreszenzdiagnostik (= PDD)
FeC	Ferrochelatase
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HpD	Hämatoporphyrin-Derivat
ISC	Intersystem crossing
KPG	Koproporphyrinogen
MAOP	Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (=Methyl-Aminolevulinat)
mTHPC	Meta-tetrahydroxyphenylchlorin
NADH	reduziertes Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid
NE	Nachexzision
PBG	Porphobilinogen
PDD	Photodynamische Diagnostik (= FD)
PDT	Photodynamische Therapie
PEK	Plattenepithelkarzinom
PpIX	Protoporphyrin IX
RNA/RNS	Ribonukleinsäure
SIA	Slow Infusion Anaesthesia
Sn	elektronischer Singulett-Zustand Nr. n
Tn	elektronischer Triplett-Zustand Nr. n
UPG	Uroporphyrinogen
UV-Licht	Ultraviolettes Licht

<u>Inhaltsverzeichnis</u>		Seite
I.	Einleitung	1
I.1.	Historisches	1
I.2.	Definitionen	5
I.2.1.	Photodynamische Diagnostik	5
I.2.2.	Photodynamische Therapie	8
I.3.	Photosensibilisatoren	11
I.3.1.	Überblick	11
I.3.2.	5-ALA - Biochemische Hintergründe	13
I.3.2.1.	Hämbiosynthese	15
I.3.2.2.	Vorteile und Nachteile von 5-ALA	18
I.3.2.3.	Hypothesen zur Wirkungsweise	19
I.4.	Das Basalzellkarzinom	21
I.5.	Charakterisierung anderer PDD-positiver Hautveränderungen	29
I.5.1.	Maligne Hautveränderungen	29
I.5.2.	Präkanzerosen	30
I.5.3.	Benigne Hautveränderungen	31
II.	Ziel und Motiv der Untersuchung	34
II.1.	Motiv der Studie	34
II.2.	Ziel der Studie	34
III.	Material und Methoden	35
III.1.	Material	35
III.2.	Studienaufbau und Untersuchungsablauf	37
III.3.	Erhobene Parameter in dieser Studie	41
III.3.1.	Klinische Parameter	41
III.3.1.1.	Geschlechterverteilung	41
III.3.1.2.	Alter zum Zeitpunkt der Operation	41
III.3.1.3.	Geschlechtsbezogene Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation	42
III.3.1.4.	Lokalisation der Hautläsionen	43

III.3.1.5.	Klinische Größe der Hautläsionen (horizontaler Tumordurchmesser)	45
III.3.1.6.	Sicherheitsabstand	45
III.3.2.	Histologische Parameter	48
III.3.2.1.	Histologische Auswertung der PDD-positiven Gewebe	48
III.3.2.1.1.	Übersicht	48
III.3.2.1.2.	PDD-positiv markierte Gewebe - Verhältnis maligne, präkanzeröse und benigne Gewebe	49
III.3.2.1.3.	PDD-positiv markierte histologische BZK-Differenzierungsformen	50
III.3.2.1.4.	BZK-Mischtumoren	51
III.3.2.1.5.	PDD-falsch positiv markierte benigne Gewebe	52
IV.	Ergebnisse	53
IV.1.	Übereinstimmung von klinischem und in der Fluoreszenz markiertem Areal (Gruppe A und Gruppe B)	53
IV.2.	Übersicht	55
IV.2.1.	Durch die PDD ausschließlich richtig positiv markierte Präparate	56
IV.2.2.	Durch die PDD falsch positiv markierte Präparate	63
IV.2.3.	Durch die PDD falsch positiv und falsch negativ markierte Präparate	69
IV.2.4.	Durch die PDD falsch negativ markierte Präparate	71
IV.2.5.	Anfärbbarkeit der verschiedenen histologischen BZK-Typen	75
IV.2.5.1.	Superfizielle Basalzellkarzinome	75
IV.2.5.2.	Solide Basalzellkarzinome	76
IV.2.5.3.	Fibrosierende Basalzellkarzinome	77
IV.2.5.4.	Andere histologische Basalzellkarzinom-Typen	78
IV.2.6.	Nachexzisionen	78
IV.2.7.	Vergleich klinische Diagnostik und PDD mit 5-ALA	80
V.	Statistik	81
V.1.	Vergleich klinische Diagnostik und PDD	81
V.2.	Sensitivität der PDD	82
VI.	Diskussion	83

VII.	Schlussfolgerung	89
VIII.	Zusammenfassung	90
IX.	Anhang	92
X.	Literaturverzeichnis	94

I. Einleitung

Auf der Suche nach einer effizienten Methode zur Detektion subklinischer Anteile von Basalzellkarzinomen soll in dieser Studie die Photodynamische Diagnostik (PDD) mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) untersucht werden. Dieses Verfahren ist zum Teil bereits etabliert und wird als diagnostische Maßnahme zur Abrechnung in der GOÄ aufgeführt. Jedoch fehlt bis jetzt eine Evaluation der klinischen Relevanz und Praktikabilität sowie des Nutzens der PDD bei epithelialen malignen Hauttumoren. Diese Fragen sowie daraus resultierende Rückschlüsse auf die Photodynamische Therapie sollen in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

I.1. Historisches

Ende des 19. Jahrhunderts legte der Medizinstudent Oskar Raab den Grundstein für die wissenschaftliche Untersuchung photodynamischer Erscheinungen. Im Rahmen seiner Dissertation am pharmakologischen Institut der Königlichen Universität zu München, deren Thema eigentlich die Malariatherapie, genauer die Wirkung toxischer Substanzen wie Akridin auf Pantoffeltierchen (*Paramecium caudatum*) war, entdeckte Raab, daß seine Untersuchungsergebnisse in Abhängigkeit der Lichtverhältnisse variierten. In weiteren Experimenten konnten er und der Direktor des Instituts Professor Herman von Tappeiner nachweisen, daß auch andere Stoffe wie Eosin und Chinin unter Einfluß von Licht fluoreszierende und verstärkt toxische Wirkung an den Paramaecien zeigten [102, 131].

Im Januar 1900 äußerte von Tappeiner in der Münchner Medizinischen Wochenschrift, daß sich fluoreszierende Stoffe zu Diagnostik und Therapie in der Dermatologie einsetzen lassen könnten [131]. 1904 führte er den Begriff „photodynamisch“ ein [132]. Es folgten einige Versuche der Münchner Arbeitsgruppe mit Akridin, Eosin und Chinin, auch am Menschen, z.B. bei der Behandlung des *Ulcus rodens* mit zum Teil beachtlicher Befundbesserung [60].

1895 bis 1903 behandelte N.R.Finsen, ein dänischer Arzt, 800 Patienten mit Phototherapie. Dabei beschrieb er, daß in der Behandlung von Pocken rotes Licht die Vereiterung der Pusteln verhindern kann [35]. Für die Entwicklung der Phototherapie mit UV-Licht bei Hauttuberkulose erhielt er 1903 den Nobelpreis [22].

J. Prime, ein französischer Neurologe, berichtete 1900 über Wechselwirkungen fotosensibilisierender Substanzen. Er setzte Eosin oral zur Epilepsitherapie ein und stellte dabei fest, daß diese Behandlung mit gleichzeitiger Lichtexposition eine Dermatitis induzierte [100].

Porphyrine sind seit Mitte des 19. Jahrhunderts bekannt. Das Hämatoporphyrin, ein eisenfreier Hämoglobinabkömmling, wurde erstmalig durch H. Scherer 1841 bei Blutuntersuchungen entdeckt [116], allerdings erst 1871 durch F. Hoppe-Seyler als solches benannt [56].

Hausmann am Physiologischen Institut der Hochschule für Bodenkultur in Wien übertrug seine Erfahrungen mit fluoreszierenden Blattfarbstoffen auf das Hämatoporphyrin. 1911 sensibilisierte er Mäuse subkutan mit Hämatoporphyrin und exponierte sie dem Sonnenlicht. Die Tiere zeigten intensivste Reizungen der Haut wie Schwellungen, Rötungen und Juckreiz. Blieben sie dem Licht weiter ausgesetzt, so verendeten sie [51].

Friedrich Meyer-Betz, Oberarzt an der Medizinischen Klinik zu Königsberg zeigte in einem Selbstversuch 1912, als er sich 200 mg Hämatoporphyrin intravenös injizierte, ebenso phototoxische Symptome, welche sich nach dem 4. Tag post expositio schnell wieder zurückbildeten [90].

Die ersten Beobachtungen bezüglich einer Ansammlung von Porphyrinen in malignen Geweben erfolgten 1924 durch A. Policard, welcher in Experimenten mit Ratten bei der Betrachtung eines Sarkoms unter UV-Licht die charakteristische

Rotfluoreszenz des Hämatoporphyrins feststellte. Jedoch begründete er dieses Phänomen mit einer bakteriellen Sekundärinfektion des Tumors [97].

Hinweise auf tumorspezifische Akkumulation der Porphyrine kamen erst 1942 durch Auler und Banzer von der Universitätsklinik für Geschwulstkranke in Berlin durch die Injektion von Hämatoporphyrin in Tumore, Metastasen und Lymphbahnen bei Ratten [9].

1948 konnten Figge et al. eine Akkumulation von Hämatoporphyrin und damit eine Fluoreszenz sowohl in neoplastischem als auch in embryonalem und traumatisiertem, sich regenerierendem Gewebe feststellen. Sie zeigten somit, daß sich Porphyrine neben lymphatischem Gewebe insbesondere in Geweben mit einer hohen Mitoserate ansammelten. Sie postulierten, daß sich fluoreszierende Substanzen zur Detektion und Therapie von Malignitäten eignen könnten [31, 32, 104].

Um effektivere photosensibilisierende Stoffe zu finden, acetylierte und reduzierte S.K.Schwartz 1955 das Hämatoporphyrin, welches erst in einer hohen und damit stark phototoxischen Dosis tumorselektiv nachweisbar ist und gewann so ein Hämatoporphyrinderivat (HpD) mit einem höheren Anteil an hydrophoben, oligomeren Porphyrinen, der eigentlich photodynamisch wirksamen Substanz [118]. HpD war die erste systemisch untersuchte photosensibilisierende Substanz zur Diagnostik und Therapie maligner Neoplasien [84].

Lipson und Gregorie zeigten in den 1960er Jahren die verbesserten photodynamischen und akkumulativen Eigenschaften des Derivats [50, 81, 82, 83] und schufen neue diagnostische Möglichkeiten, z.B. durch die Entwicklung eines Endoskops zur Feststellung von Bronchial- und Ösophagustumoren unter Fluoreszenz [83].

In den 1960er Jahren beobachtete unter anderem S.Granick die Ähnlichkeiten zwischen den Wirkungen der exogenen Porphyrinanwendung und den Symptomen

bei hepatischer Porphyrrie. Diese Porphyrrie-ähnliche Reaktion wurde als chemische Porphyrrie bezeichnet [46].

1967 behandelten Gray et al. zervikale und vaginale Läsionen mit HpD-Diagnostik und stellten dabei eine Fluoreszenz bei malignen Tumoren sowie bei Carcinoma in situ-Läsionen und anderen Dysplasien fest [48].

Gregorie et al. beobachteten in einer Studie 1968 neben einer Fluoreszenz von Adenokarzinomen, Plattenepithelkarzinomen und Sarkomen auch eine Fluoreszenz nichtmaligner Läsionen wie Ulzera und Verbrennungen und postulierten eine niedrige Sensitivität und Spezifität dieser Methode [50].

Die Otolaryngologen Leonard und Beck entdeckten 1971, daß die Affinität von HpD zu lymphatischem Gewebe zu beträchtlichen Schwierigkeiten in der Diagnostik von Malignitäten führen kann [77].

1975 berichteten Dougherty et al. über erste Erfolge der Photodynamischen Therapie (PDT) mit HpD und Rotlicht bei Mäusen mit spontanen oder implantierten Mamma-Tumoren [28].

1977 demonstrierten Bickers et al., daß Säugetiergewebe in der Lage ist, nach der exogenen Applikation von 5-ALA Porphyrine, vorallem PpIX zu synthetisieren [13].

1978 führten Dougherty et al. erste große systemische PDT-Studien mit HpD an Patienten mit Hauttumoren durch und schlußfolgerten, daß PDT eine erfolgsversprechende Therapie maligner Tumoren sei [29].

In den 1980er Jahren wurden weitere Studien über PDT mit HpD bei Karzinomen von Harnblase [66], Lunge [11, 73], Ösophagus [52], bei gynäkologischen Tumoren [133], intraokulären Läsionen [44], Hirntumoren [115] und kolorektalen Karzinomen [11] veröffentlicht.

1992 führten J.C.Kennedy und R.H.Pottier die 5-Aminolävulinsäure als Photosensibilisator ein, wobei sie entdeckten, daß nicht 5-ALA, sondern das im Gewebe aus 5-ALA synthetisierte Protoporphyrin IX (PpIX) die eigentlich photosensibilisierende Substanz ist [67].

1993 erfolgte die erste Zulassung eines photosensibilisierenden Stoffes, des Photofrin®, einem Hämatoporphyrinderivat, welches Dihämatoporphyrinether (DHE) als aktive Komponente enthält [2].

Im Jahre 2000 wurde 5-ALA (Levulan-Kerastick®) erstmalig für die topische Behandlung aktinischer Keratosen in Kombination mit einer Bestrahlung in den USA zugelassen.

2002 erfolgte in Deutschland die Zulassung von Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (Metvix®), einem Metylester der 5-Aminolävulinsäure, zur photodynamischen Therapie dünner, nicht hyperkeratotischer aktinischer Keratosen sowie oberflächlicher und nodulärer Basalzellkarzinome.

I.2. Definitionen

I.2.1. Photodynamische Diagnostik

Porphyrine haben die Eigenschaft, sich in neoplastischen, embryonalen und traumatisierten, sich regenerierenden Geweben [9, 32] sowie in lymphatischem Gewebe und allen Zellen mit einem hohen Mitoseindex, zum Beispiel maligne Zellen [94, 106], anzusammeln. Diese Tatsache wird bei der Photodynamischen Diagnostik und Therapie genutzt. Bei der PDD soll mit Hilfe von Photosensibilisatoren, wie Porphyrinen, über einen Fluoreszenznachweis die Lokalisation von Tumorgewebe dargestellt werden. So wird zum Beispiel 5-Aminolävulinsäure (5-ALA), eine natürliche Vorstufe der photosensibilisierenden Substanz Protoporphyrin IX (PpIX), topisch (extern, intratumoral) oder systemisch

(oral, intravenös, subkutan, intraperitoneal) appliziert und soll sich dann tumorselektiv akkumulieren. Die geringe Permeabilität der gesunden Haut für 5-ALA und der erhöhte 5-ALA-Umsatz in Tumorzellen sollen Ursache der Tumorselektivität sein [67]. Die einer definierten Einwirkzeit folgende Bestrahlung des behandelten Gewebes wird mit einer Lichtqualität durchgeführt, die im Bereich des absoluten Absorptionsmaximums des Photosensibilisators liegt (Soret-Bande), damit eine optimale Aktivierung und Fluoreszenz erfolgen kann. Die Penetrationstiefe der Strahlen korreliert dabei mit der Lichtqualität, das heißt je größer die Wellenlänge, desto größer die Eindringtiefe der Strahlen ins Gewebe [142]. Die Fluoreszenzdiagnostik nutzt also die Eigenschaft von Molekülen bestimmter Substanzen, Licht kurzer Wellenlänge (z.B. blaues Licht mit einem Maximum bei 410 nm) zu absorbieren. Durch Freigabe und Übertragung der Energie der absorbierten Photonen auf Sauerstoff, wird dieser in einen angeregten, das heißt energetisch höheren Zustand, den Singulett-Zustand, angehoben. Beim Übergang des Sauerstoffs zurück in den Grundzustand wird der größte Teil der freiwerdenden Energie in Form der charakteristischen Rotfluoreszenz (mit einem Maximum bei 630nm) abgegeben [37, 98].

Ein Vorteil der PDD bei Hauttumoren soll die exakte Tumorlokalisation und damit die Minimierung der Entfernung von gesundem Gewebe sein, was gerade im zentrofazialen Bereich aus kosmetischen Gründen wünschenswert ist. Außerdem soll bei makroskopisch schwer beurteilbaren Arealen eine bessere Unterscheidung zwischen benignem und malignem Gewebe erfolgen. Dabei sollen Malignitäten eine zehnmal höhere Fluoreszenz zeigen, als das umgebende gesunde Gewebe [40]. Die Spezifität der diagnostischen Fluoreszenz könnte damit auch als Marker dafür dienen, welche Gewebe auf eine Photodynamische Therapie ansprechen würden.

Die Photodynamische Diagnostik von Hautläsionen kann analog der Nr. 5442 der GOÄ mit 600 Punkten abgerechnet werden. Der Ersatz von Auslagen für die pro Patient verbrauchte photosensibilisierende Substanz wird nach § 10 GOÄ

abgegolten. Darüber hinaus sind bei topischer Applikation des Photosensibilisators berechnungsfähig: Nr. 209 GOÄ für das Auftragen des Photosensibilisators sowie Nr. 200 GOÄ für den Okklusionsverband [26].

Die Diagnostik maligner Gewebe mit fluoreszierenden Substanzen wurde und wird neben der Dermatologie auch in anderen Fachgebieten der Medizin betrieben. ALA-Hexylester zum Beispiel soll vielversprechende Ergebnisse in der Detektion von malignen Neoplasien der Blase zeigen [75]. So postulierten auch Lipinski et al. vielversprechende Ergebnisse in der Detektion von Malignitäten der Blase [80]. In einer experimentellen Studie hat die 5-ALA-induzierte Fluoreszenz die Diagnose peritonealer Metastasen eines Ovarialkarzinoms bei Ratten verbessert [23]. Ebenso wird ein Nutzen durch 5-ALA in oraler Applikation zur endoskopischen Detektion früher ösophagealer Veränderungen propagiert [89]. In der Brustkrebsdiagnostik wurde in einer Studie nach oraler 5-ALA-Gabe eine selektive Anreicherung von 5-ALA in Tumorgewebe nachgewiesen [72]. Auch wurde die lokale 5-ALA-Applikation bereits erfolgreich bei der Detektion maligner Läsionen in der Mundhöhle angewandt [78]. Meta-tetrahydroxyphenylchlorin (mTHPC), ein 2.Generation-Photosensibilisierer, hat vielversprechende Ergebnisse bei der Fluoreszenz-gestützten Resektion maligner Hirntumoren gezeigt [139].

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, festzustellen, ob die PDD mit 5-ALA die Tumorgrenzen bei Basalzellkarzinomen vollständig erkennt und somit zu einer Optimierung der chirurgischen Therapie führt. Die Spezifität bezüglich der fluoreszierenden Gewebe kann damit auch Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Photodynamischen Therapie von epithelialen Tumoren erlauben.

I.2.2. Photodynamische Therapie

Auch bei der Photodynamischen Therapie (PDT) wird die intrazelluläre Akkumulation der Porphyrine genutzt. Der Photosensibilisator wird nach topischer Applikation und einer definierten Einwirkzeit im Gegensatz zur PDD durch langwelliges Licht mit einer Wellenlänge von 400-760 nm angeregt, z.B. durch rotes Licht mit 635 nm. Eine wichtige Voraussetzung für die zytotoxische Wirkung der PDT ist das Vorhandensein von Sauerstoff. Im Rahmen photooxidativer Reaktionen wird durch ein Inter-System-Crossing PPIX in den Triplettzustand versetzt, was zur Bildung von reaktivem Sauerstoff führt. Diese Radikale reagieren mit allen der Oxidation zugänglichen Zellbestandteilen und führen so vor allem durch Membranschäden und mitochondriale Phototoxizität zur Apoptose der Tumorzellen [2, 4, 37, 59, 134]. Darüberhinaus findet eine vaskuläre Permeabilitätssteigerung sowie eine Stase mit folgender Tumorischämie statt [37]. Die Photodynamische Behandlung, z.B. mit Metvix®160mg/g Creme von Galderma (Wirkstoff: Methyl-Aminolevulinat, Zulassungsnummer 52867.00.00, Preis: 397,46 € pro 2 g Tube), umfasst im Allgemeinen 2 Sitzungen im Abstand von 1 Woche. Dabei wird eine ca. 1mm dicke Cremeschicht auf die betreffende Läsion und 5-10 mm darüberhinaus aufgetragen, luftdicht abgedeckt und nach ca. 3 Stunden Einwirkzeit bestrahlt. Das Therapiespektrum soll dünne oder nicht hyperkeratotische und nicht pigmentierte aktinische Keratosen auf Gesicht- oder Kopfhaut, oberflächliche und noduläre Basalzellkarzinome, wenn andere Therapien als nicht geeignet angesehen werden, umfassen. Die Bestrahlung erfolgt mit einem kontinuierlichen Spektrum von 570-670 nm und einer Gesamtlichtdosis von 75 J/cm². Die Lichtaktivierung der akkumulierten Porphyrine führt zu einer photochemischen Reaktion und soll so in einer Phototoxizität der lichtexponierten Zielzellen resultieren. Allerdings wurden in klinischen Studien bei 60-80% der Patienten zum Teil ausgeprägte lokale Phototoxizitätsreaktionen (Schmerzen, Brennen und Stechen der Haut, Erytheme, Ödeme, Pruritus,

Blasenbildung) beobachtet. Hinsichtlich der Wirksamkeit der PDT sind die Erfahrungen insbesondere längerfristig begrenzt [147].

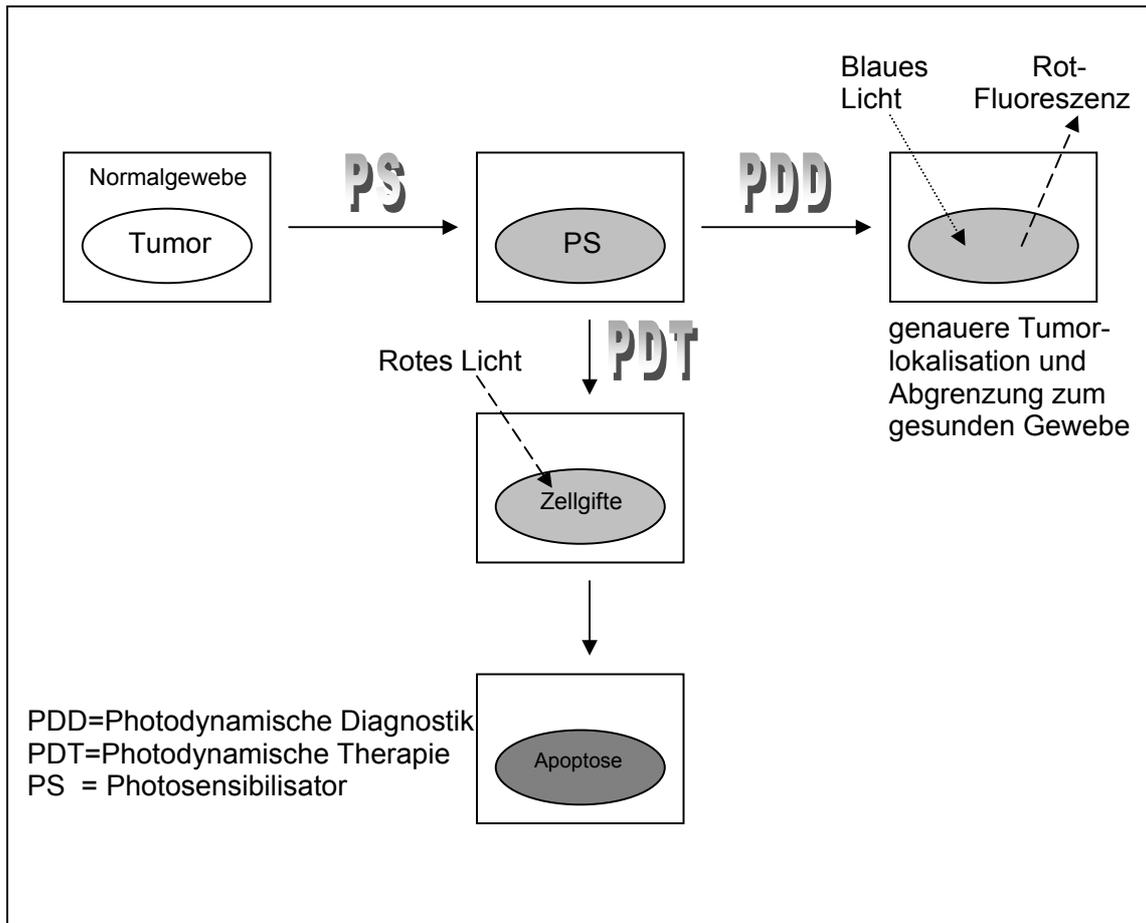


Abb.1: Schema Mechanismus von Photodynamischer Diagnostik und Therapie nach [142]

Die optische Penetrationstiefe des Lichts ist definiert als die Eindringtiefe des Lichts ins Gewebe bei der die Strahlungsintensität auf 37% des Ausgangswertes vermindert ist. Sie ist abhängig von der Wellenlänge und vom Gewebe- bzw. Tumortyp.

Optische Penetrationstiefe des Lichts in das Gewebe	
Wellenlänge [nm]	Optische Penetrationstiefe [mm]
400	<1
514	0,5-2
630	1-6
700-800	5-10

Abb.2: Korrelation von Wellenlänge und Eindringtiefe ins Gewebe [142]

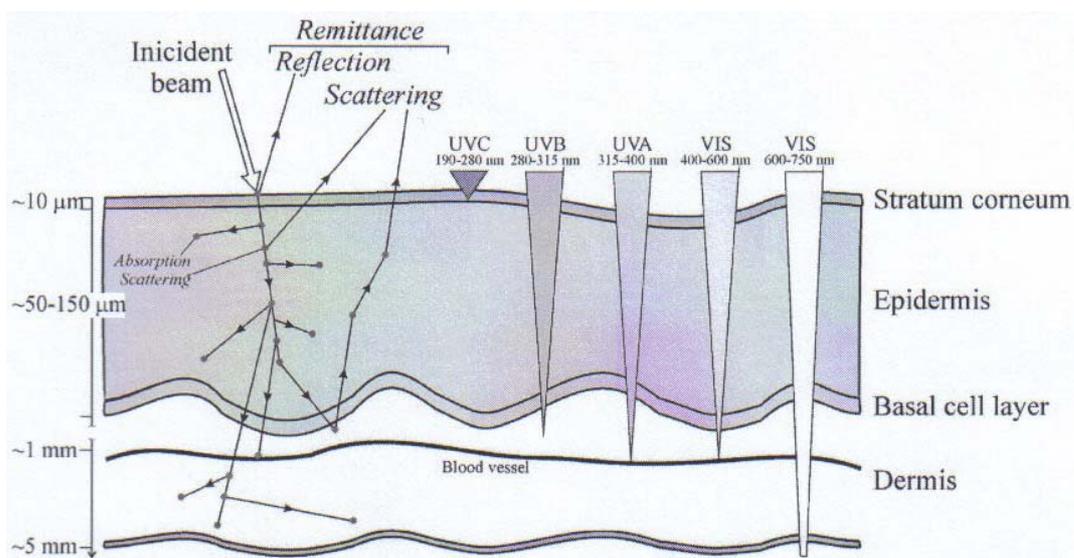


Abb.3: Schema der Reichweite des Lichtes durch die Haut. Die ungefähren Penetrationstiefen der verschiedenen Wellenlängen sind gekennzeichnet [63].

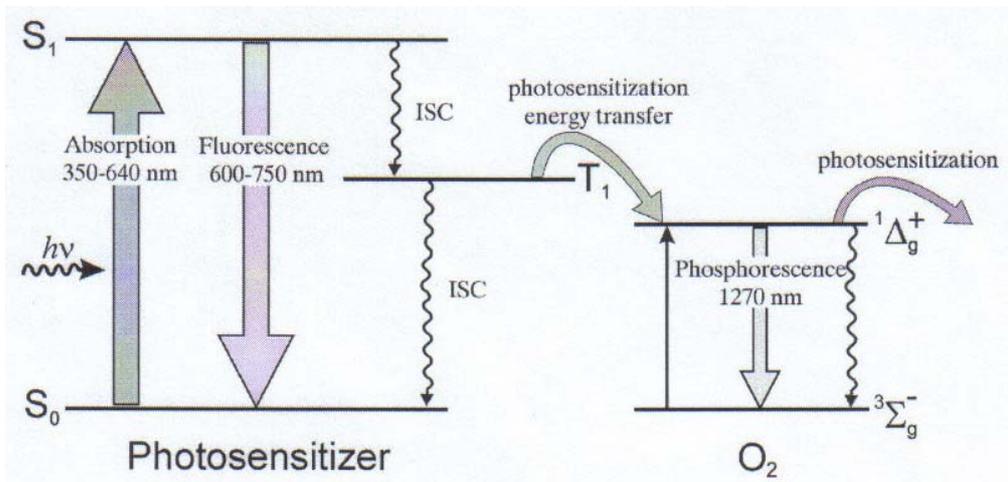


Abb.4: Schematisches Diagramm der Aktivierung und Deaktivierung während der Photosensibilisierungsreaktion [63].

I.3. Photosensibilisatoren

I.3.1. Überblick

Der Mechanismus der Photosensibilisatoraufnahme im Gewebe ist nur unzureichend bekannt. Die Akkumulation ist abhängig von der Art des Photosensibilisators (PS). PS werden sowohl von Tumor- als auch von gesundem Gewebe aufgenommen, allerdings liegt der sogenannte Akkumulationsindex für die meisten PS zwischen 2:1 und 5:1.

$$\text{Akkumulationsindex} = \frac{\text{Akkumulation im Tumorgewebe}}{\text{Akkumulation im gesunden Gewebe}}$$

Die tumorselektive PS-Ansammlung erfolgt durch:

- die Affinität vieler PS zu Low-density-Lipoproteinen -> Endozytose der LDL-assozierten PS im Tumorgewebe,
- die verstärkte Aufnahme der PS durch Makrophagen und Tumor-assoziierte Monozyten,

- eine erhöhte PS-Zufuhr aufgrund der Tumorvaskularisierung,
- eine erhöhte PS-Retention aufgrund verminderter Löslichkeit im sauren Milieu des Tumorgewebes,
- einen verminderten PS-Abtransport aufgrund unterentwickelter Tumorlymphgefäße [142].
- eine erhöhte Produktion 5-ALA-induzierter Porphyrine in Tumorzellen aufgrund
 - niedriger Ferrochelataseaktivität [24, 30] bzw. einem relativen Ferrochelatase-mangel [130],
 - einer höheren Porphobilinogendeaminaseaktivität [42],
 - einer niedrigeren Eisenkonzentration [111] in malignen Geweben.
- physikalische Faktoren:
 - wie die erhöhte Permeabilität des veränderten Stratum corneum über dem malignen Gewebe [70],
 - die höhere Temperatur des veränderten Gewebes im Vergleich zum Umgebungsgewebe.

Man unterscheidet im Moment zwei Generationen von PS. Zur ersten Generation gehören vor allem das Hämatoporphyrinderivat (HPD) oder Photophrin I ® und der Dihämatoporphyrinester und -äther (DHE) oder Photophrin II ®. Jedoch führt die lange Photosensibilisierungsdauer von ca. 6-8 Wochen zu einer Einschränkung der klinischen Anwendbarkeit dieser PS.

Zur zweiten Generation der PS gehören unter anderem das Benzoporphyrinderivat (BPD), Zink-Phtalozyanin, meso-Tetraphenylporphyrin, Purpurine und kationische Farbstoffe. Sie verfügen über eine schnellere Anreicherung im Tumorgewebe und eine wesentlich kürzere Photosensibilisierungsdauer (1-2 Tage) [142].

I.3.2. 5-ALA - Biochemische Hintergründe

5-Aminolävulinat (= δ -Aminolävulinsäure, 5-ALA) ist die erste wichtige Vorstufe der Porphyrine in der Hämoglobinbildung, außerdem ist es ein Intermediärprodukt im Aminosäurestoffwechsel und im Citratzyklus. Eine vermehrte 5-ALA-Ausscheidung im Harn (= δ -Aminolävulinazidurie) ist der empfindlichste Indikator für eine Bleivergiftung sowie einer akuten intermittierenden Porphyrrie und erfolgt exzessiv bei der Porphyrrie infolge eines Defekts der A-Dehydratase. [141]

5-Aminolävulinsäure: $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

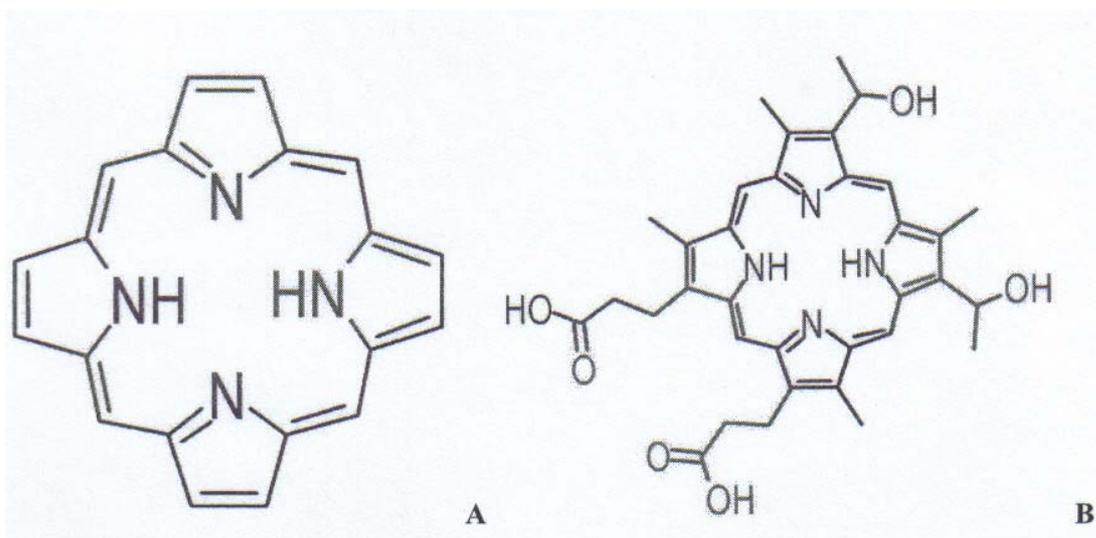


Abb.5: Chemische Struktur eines Porphyrin-Moleküls: A) Porphyrin-Base und B) Hämatoporphyrin [63]

Das Porphinsystem besteht aus vier über Methin-Gruppen (=CH-) verbundenen Pyrrolringen. Es liegt als prosthetische Gruppe dem Hämoglobin, dem Myoglobin und den Cytochromen zugrunde. Die Biosynthese der Porphyrine findet in allen Zellen statt und dient der Ausstattung dieser mit Cytochromen und anderen

Zellhäminen. Im blutbildenden Gewebe bewirkt diese Reaktion die Bildung der Hämoglobine. 5-ALA wird in den Mitochondrien tierischer Organismen durch die Aminolävulinsynthase aus Glycin und Succinyl-CoA gebildet. Es ist selbst keine photosensibilisierende Substanz, sondern es wird im Zielgewebe vor allem zu Protoporphyrin IX umgewandelt, welches der eigentliche Photosensibilisator ist. PpIX ist mit ca. 90% der dominierende Metabolit, gefolgt von Uroporphyrin (ca. 5%) und Coproporphyrin (ca. 3%) [41]. Im normalen zellulären Stoffwechsel wird dieser Reaktionsweg durch einen Feedback-Kontrollmechanismus reguliert, welcher beim Vorhandensein von freiem Häm die weitere Bildung von 5-ALA verhindert, so daß in vivo keine photosensibilisierend wirkenden Konzentrationen an PPIX auftreten. Dieser limitierende Schritt in der Porphyrin-Biosynthese erfolgt durch die Delta-Aminolävulin-Synthase. Eine externe topische oder systemische Administration von 5-ALA umgeht die Delta-Aminolävulin-Synthase. Somit kann die Reaktion zu PPIX ungehindert ablaufen. PpIX akkumuliert im Gewebe und eine erhöhte Photosensibilität ist die Folge. Eine angeborene oder erworbene Störung der Hämbiosynthese stellt die Porphyrie dar. Bei dieser Erkrankung führt eine unphysiologische Überproduktion und Akkumulation von endogenen Porphyrinen oder deren Vorstufen unter anderem zu einer erhöhten Lichtempfindlichkeit der Haut.

Unabhängig von der Fluoreszenz durch exogen zugeführte Photosensibilisatoren, besitzt das Gewebe eine Autofluoreszenz. Diese Fluoreszenz besitzt ihre größte Intensität im blau-grünen Wellenlängenbereich mit einem Maximum bei 410nm [70, 98] und wird durch endogene Substanzen wie NADH [8, 86], Kollagen und Elastin [108, 7] sowie Tryptophan [58] verursacht. Darüberhinaus ist beobachtet worden, daß auch eine Autofluoreszenz im roten Wellenlängenbereich stattfindet. Diese soll durch von Bakterien produzierte Porphyrine [87, 124] hervorgerufen werden und vor allem in Arealen mit erhöhter Talgsekretion auftreten [104].

I.3.2.1. Hämbiosynthese

Bei der normalen Hämbiosynthese wird 5-ALA in den Mitochondrien aus Glycin und Succinyl CoA produziert. Im Zytosol wird aus 2 5-ALA-Molekülen durch das Enzym Aminolävulinatdehydratase Porphobilinogen (PBG) gebildet. Die Porphobilinogendeaminase formt nun aus vier PBG-Molekülen einen Pyrrolring und daraus wiederum Uroporphyrinogen (UPG). Nach Decarboxylierung entstehen Porphyrine mit einer erhöhten Polarität. UPG wird zu Koproporphyrinogen (KPG) umgewandelt. PpIX ist das letzte Zwischenprodukt der Hämsynthese und wird letztendlich in den Mitochondrien durch die Ferrochelatase (FeC) zu Häm.

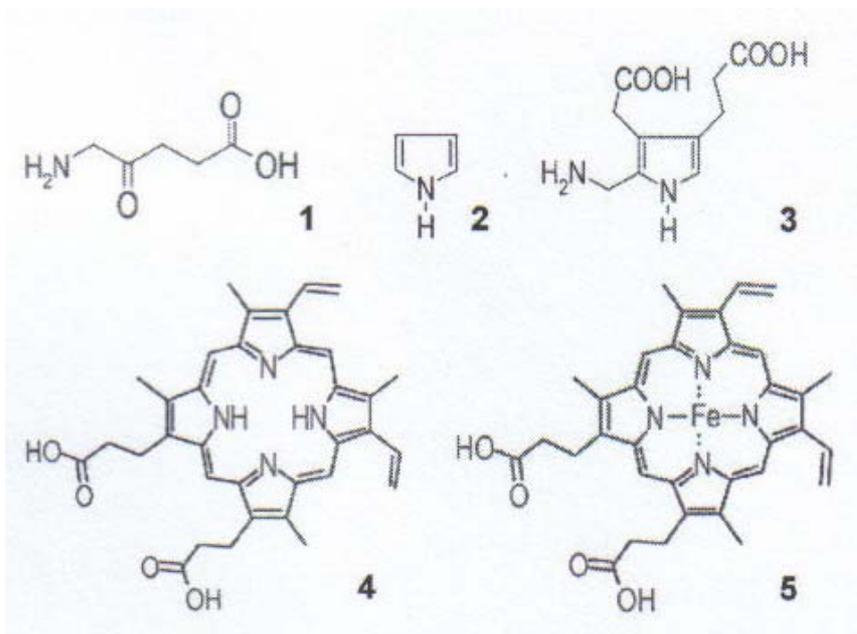


Abb.6: Intermediate der Hämbiosynthese 1.) 5-ALA, 2.) Pyrrolring, 3.) PBG, 4.) PpIX, 5.) Ferriprotoporphyrin IX (Häm) [63]

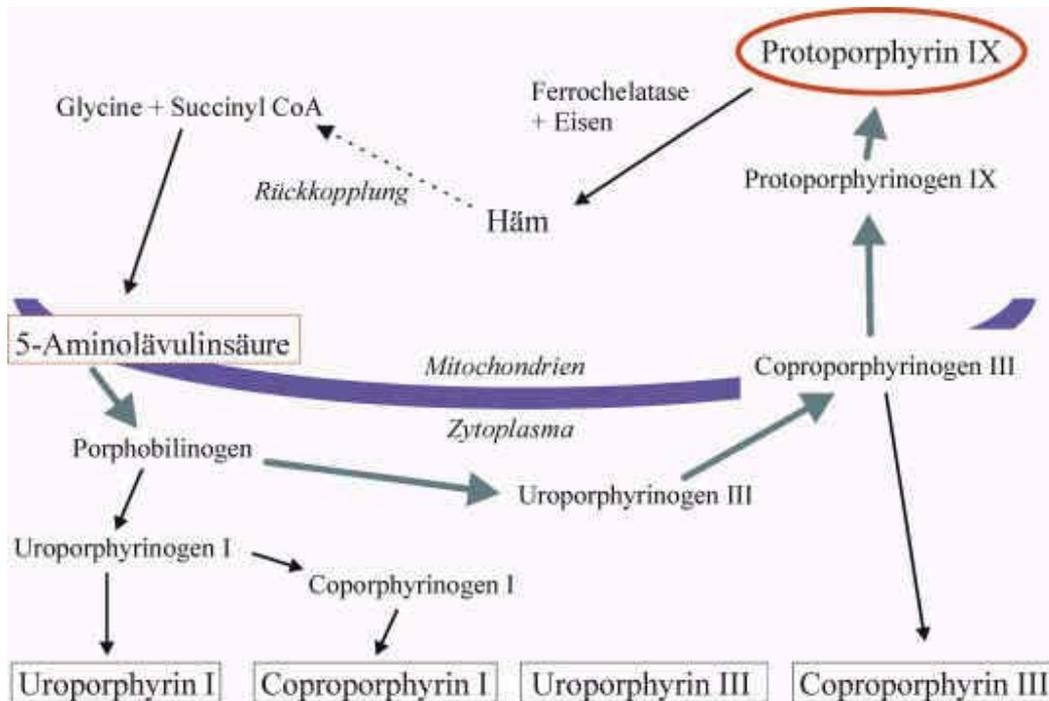


Abb.7: Häm-Biosynthese aus Diplomarbeit H.-G.Fercher FB Physik 1999 [142]

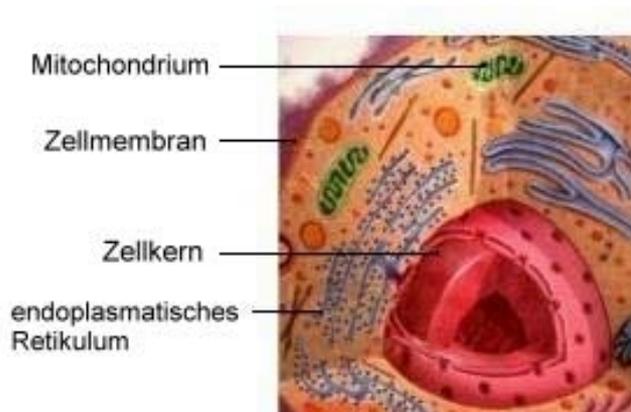


Abb.8: Schema Zelle [143]

Der Prozess der Hämsynthese vollzieht sich zum Teil in den **Mitochondrien** und in den **Zytoplasmen**

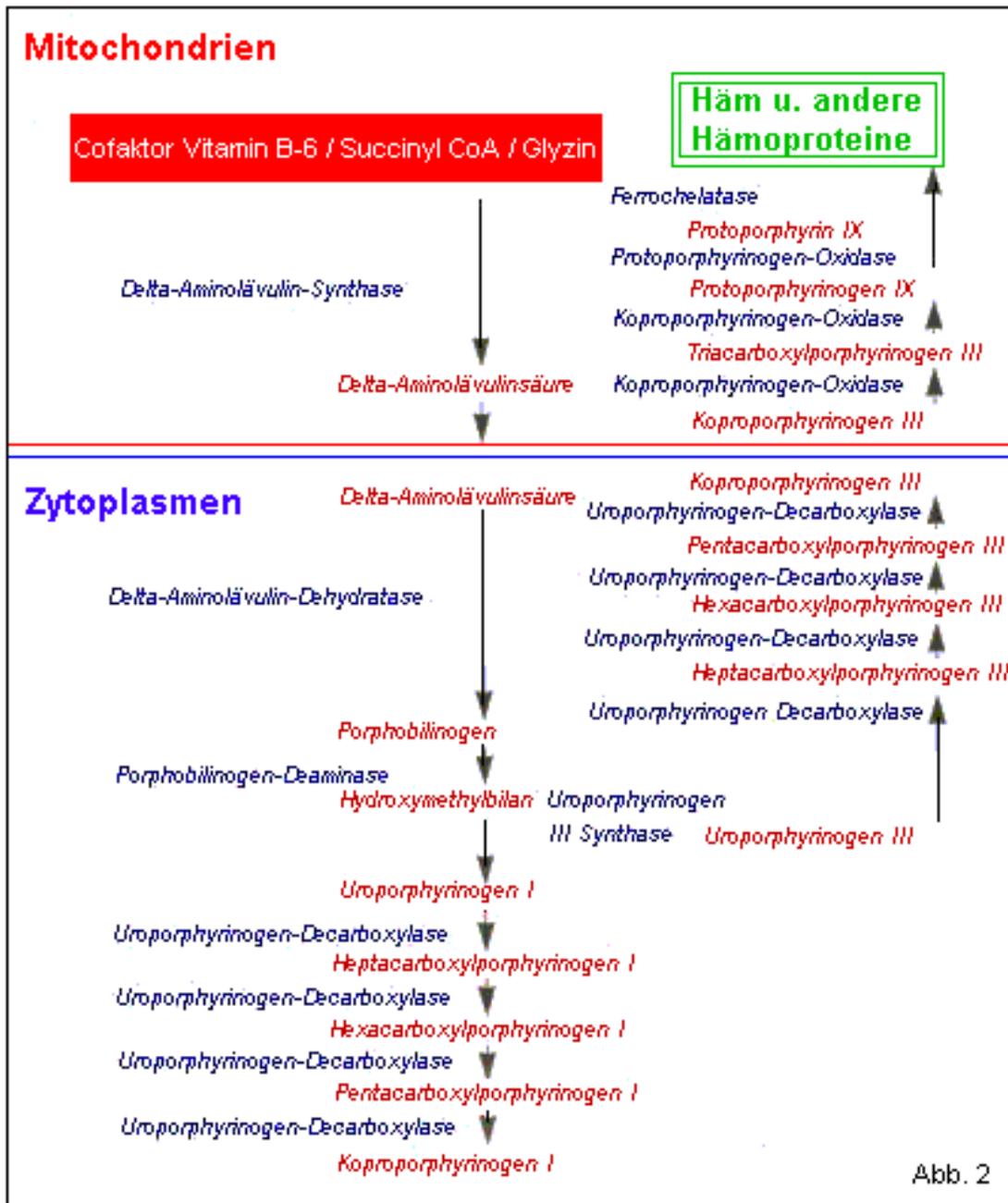


Abb.9: Hämbiosynthese [143]

I.3.2.2. Vorteile und Nachteile von 5-ALA

Die Vorteile von 5-ALA zu diagnostischen Zwecken sind:

- daß es als Reinsubstanz hergestellt werden kann,
- die geringe Größe (Molekulargewicht 170 g/mol) des Moleküls, so daß nach topischer Applikation eine gute Diffusion ins Gewebe möglich ist [67],
- daß die Synthese zu PPIX erst in der Körperzelle erfolgt,
- die hohe Selektivität und Fluoreszenzquantenausbeute von PPIX,
- die geringe und auf das behandelte Areal beschränkte Photosensibilisierungsdauer (bis maximal 24 h) und Verstoffwechslung (innerhalb 48 h) [47, 67],
- daß bei topischer Applikation beim Menschen kein PPIX in das zirkulierende Blut oder andere Organe übergeht [38] und damit das Risiko generalisierter Phototoxizität vermindert ist [95] (bei Studien mit Mäusen dagegen fand man nach topischer 5-ALA-Applikation durchaus erhöhte PpIX-Konzentrationen in inneren Organen und in nicht behandelter Haut [91]),
- daß bei systemischer Applikation keine Veränderungen des Blutbildes oder der Elektrolytwerte auftreten [95],
- der vollständiger Abbau der Substanz [144]

Ein Nachteil der 5-Aminolävulinsäure ist die Hydrophilie des Moleküls, welche die Penetration erschwert. Desweiteren von Nachteil ist, daß es bei einer endogenen Überproduktion oder systemischen Überdosierung zu neurotoxischen Effekten kommen kann oder, daß neuropathische Porphyrinen ausgelöst werden können. Diese wiederum können Störungen sowohl im zentralen, als auch im peripheren Nervensystem zur Folge haben und beeinträchtigen somit sensorische, motorische, autonome und mentale Funktionen [143]. Exogen zugeführte 5-Aminolävulinsäure bewirkt bei UV-Exposition in der Zeit der Photosensibilisierung bis zum Abbau der Substanz phototoxische Hautreaktionen, die sich wie eine Dermatitis solaris darstellen können [27]. Außerdem kann systemisch (intravenös, intraperitoneal, subkutan oder oral) zugeführtes 5-ALA zu einer Akkumulation von

Porphyrinen in der Leber führen [36]. Dies könnte für die Nebenwirkungen bei der systemischen Gabe wie Übelkeit, Erbrechen oder einem vorübergehenden Anstieg des Serumbilirubins und der Serum-Aspartataminotransferase verantwortlich sein [95, 107].

Aus oben Genanntem läßt sich schließlich, daß die topische Applikation von 5-ALA gegenüber der systemischen überlegen ist, da so eine Ganzkörpersensibilisierung [101] und erhöhte systemische Konzentrationen mit den damit verbundenen Nebenwirkungen wie Neurotoxizität [119] vermieden werden können.

1.3.2.3. Hypothesen zur Wirkungsweise

Die topische Applikation von 5-ALA induziert eine vermehrte Porphyrinansammlung in der Haut, insbesondere in Tumorgewebe. Eine Bestrahlung des behandelten Gewebes mit Wood-Licht führt zur charakteristischen, homogenen, intensiven Rotfluoreszenz [39]. Das Prinzip der Anreicherung von 5-ALA ist, daß unter physiologischen Bedingungen die Häm-Synthese durch einen Feedback-Mechanismus kontrolliert wird. Bei diesem Prinzip inhibiert freies Häm die Synthese von 5-ALA. Jedoch kann die Feedback-Kontrolle durch die Anwendung exogenen 5-ALAs umgangen werden. In diesem Fall kann die Reaktion zu den endogenen Porphyrinzwischenprodukten ungehindert ablaufen. Daraufhin akkumulieren diese, insbesondere das photosensibilisierende Protoporphyrin IX, in verschiedenen normalen aber insbesondere auch in neoplastischen Zellen [95]. Die tumorselektive PS-Ansammlung soll wie oben bereits erwähnt durch die Affinität vieler PS zu Low-density-Lipoproteinen (Endozytose der LDL-assoziierten PS im Tumorgewebe) erfolgen, sowie aufgrund der verstärkten Aufnahme der PS durch Makrophagen und Tumor-assoziierte Monozyten, einer erhöhten PS-Zufuhr aufgrund der Tumervaskularisierung, einer erhöhten PS-Retention aufgrund verminderter Löslichkeit im sauren Milieu des Tumorgewebes sowie eines verminderten PS-Abtransports aufgrund

unterentwickelter Tumorlymphgefäße [142]. Desweiteren scheinen Tumorzellen eine höhere Produktion an 5-ALA-induzierten Porphyrinen aufzuweisen als normale Zellen. Als Gründe dafür werden vermutet: die niedrigere Ferrochelataseaktivität [24, 30] bzw. ein relativer Mangel an Ferrochelatase [130], eine höhere Porphobilinogendeaminaseaktivität [42] und eine niedrigere Eisenkonzentration [111] in malignen Geweben. Als weitere Gründe für eine erhöhte Porphyrinakkumulation in Tumorzellen bei topischer 5-ALA-Applikation werden physikalische Faktoren wie die erhöhte Permeabilität des veränderten Stratum corneum über dem malignen Gewebe [70] und eine höhere Temperatur des veränderten Gewebes im Vergleich zum Umgebungsgewebe vermutet. Dabei sei die Penetration von 5-ALA in das Gewebe gering, die Produktion von PpXI dagegen in einem hohen Ausmaß temperaturabhängig [92]. Anhand des intrazellulären Fluoreszenzmusters haben Studien auch gezeigt, daß sich das PpIX nicht nur in den Mitochondrien, sondern auch in anderen Kompartimenten, wie dem endoplasmatischen Retikulum, dem Golgi-Apparat und den Lysosomen anreichert [96]. Allerdings sei die Stärke der Fluoreszenz nicht proportional zur Konzentration des Fotosensibilisators [70]. Bezüglich der Penetrationstiefe von 5-ALA haben Svaasand et al. [125] festgestellt, daß 2 Stunden nach 5-ALA-Applikation 50% der Konzentration auf der Läsionsoberfläche 1-2,5 mm Gewebetiefe erreicht haben. Nach 4 Stunden Einwirkzeit befanden sich 50% der 5-ALA-Konzentration in 1,5-3,5 mm Tiefe. Allerdings haben Martin et al. sowie Peng et al. festgestellt, daß bezüglich der Penetrationstiefe von 5-ALA bei Basalzellkarzinomen maximal 0,75-0,81 mm erreicht werden können [88, 95]. Hinsichtlich der Einwirkdauer beobachteten Klinteberg et al., daß nach 2-4 Stunden die höchste PpIX-Konzentration in nodulären Tumoren und nach 6 Stunden in superfiziellen Läsionen zu finden sei [70]. Melanome dagegen zeigen keine Fluoreszenz nach topischer 5-ALA-Applikation. Dies soll an der hohen Pigmentierung der Läsionen, aber auch an der niedrigeren Porphyrin-Biosynthese der Melanome und den damit verbundenen geringen Porphyrinmengen liegen [64, 74].

I.4. Das Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom (synonym Basaliom, Basalzellepitheliom) ist ein epithelialer Tumor, welcher lokal invasiv und destruierend wächst, aber nur extrem selten metastasiert (0,003-0,1%) [6, 122, 135] und deshalb als semimaligne bezeichnet wird [25]. Der geringe Malignitätsgrad des Basalzellkarzinoms wird mit dem niedrigen RNS-Gehalt der Basaliomzellen begründet [69].

Das Basalzellkarzinom gehört zu den häufigsten epithelialen Hauttumoren und macht mehr als ein Drittel aller malignen Tumoren aus [95]. Seine Inzidenz beträgt in Deutschland ca. 100 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Die Inzidenz scheint sich alle zehn Jahre zu verdoppeln. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei circa 60 Jahren, allerdings scheint das Manifestationsalter tendenziell zu sinken. Die Geschlechterverteilung der Betroffenen ist gleichmäßig [18].

Die Hauptlokalisation befindet sich zu 80% in der Kopf- und Halsregion, insbesondere im Stirn-, Augenwinkel- und Nasenbereich [19]. Bei ungünstigem Verlauf sind Gewebszerstörungen, z.B. im Augen-Nasen-Bereich, und sogar ein tödlicher Ausgang, z.B. durch Knochen- und Gefäßarrosionen und damit verbundenen Blutungen sowie durch eine ZNS-Invasion möglich [105].

Das Tumorwachstum beginnt in der Regel ohne eine vorbestehende Präkanzerose. Allerdings wird die Entstehung von Basalzellkarzinomen auf Narben und Nävi sebacei beobachtet [18]. An der von einem Basalzellkarzinom befallenen Stelle bildet sich zunächst ein oft unbemerkt bleibendes Knötchen oder eine Verhärtung in der Haut, dessen Färbung der normalen Haut entspricht. Über einen Zeitraum von Monaten oder sogar Jahren bildet sich je nach Typ ein als roter Fleck erscheinendes Rumpfhautbasaliom (superfizieller Typ), ein glasiger und kugeliger (nodulärer Typ) oder ein narbenähnlicher (fibrosierender Typ) Tumor mit einem aufgeworfenen perlschnurartigem Randsaum und den typischen Teleangiektasien. Größere Basalzellkarzinome neigen dazu, zentral einzuschmelzen. Es entsteht

eine nässende, manchmal blutende, aber meist schmerzlose Wunde [140]. Die wahre Tumorgröße kann dabei über die sichtbaren Hautveränderungen hinausreichen. Dieses infiltrative Wachstum der Basalzellkarzinome ist gekennzeichnet durch asymmetrische, horizontale und zum Teil sehr lange und schmale subklinische Tumorausläufer [17].

Das Basalzellkarzinom entsteht aus entarteten Zellen der Keimschicht (Basalzellschicht) der Epidermis und / oder der äußeren Wurzelscheide der Haarfollikel. Zum Teil zeigen die Basalzellkarzinome histologische Merkmale der Adnexorgane wie Follikel, Talgdrüsen oder Schweißdrüsen [18]. Auf ihrem Weg durch die Oberhaut verlieren die Basalzellen normalerweise ihre Teilungsfähigkeit. Sie sterben ab und bilden die Hornschicht nach. Basaliomzellen behalten ihre Teilungsfähigkeit dagegen bei. Außerdem sind sie nicht mehr in der Lage, eine Hornschicht zu bilden [140].

Ätiologische Faktoren sind chronische Lichtexposition (v.a. kurzwelliges UV-Licht mit 290-320 nm), chemische Kanzerogene (z.B. nach einer Arsentherapie bei Anämie, Psoriasis, Asthma bronchiale oder bei Tätigkeit im Wein- oder Baumwollanbau und damit verbundenem Kontakt mit arsenhaltigen Insektiziden, Fungiziden oder Herbiziden [5, 14, 65]), Immunsuppression, genetische Prädisposition (Hauttypen I und II, Albinismus) bzw. im Rahmen assoziierter Syndrome (Xeroderma pigmentosum, Basalzellnävussyndrom bzw. Gorlin-Goltz-Syndrom) [45, 138] sowie ionisierende Strahlen. Für die Pathogenese der Basalzellkarzinome werden Mutationen im für die Embryonalentwicklung und die Tumorsuppression wichtigen Patched-(ptc-)Gen verantwortlich gemacht. Diskutiert wird auch die Beteiligung von Tumorsuppressorgenen wie p53 und humanen Papillomaviren [61].

Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt [99]. Klinisch können die Basalzellkarzinome unterschieden werden in nodulär-ulzerierende, superfizielle, zystische und pigmentierte Formen. Ulzerierende Läsionen werden als Ulcus

rodens bezeichnet. Werden auch tiefere Gewebsstrukturen zerstört, bezeichnet man die Läsion als Ulcus terebrans [18, 95].

Die histologische Sicherung der Diagnose erfolgt je nach Tumorgröße und therapeutischem Ansatz durch eine Inzisionsbiopsie, Exzisionsbiopsie oder eine therapeutische Exzision [18]. Die histopathologische Klassifizierung beinhaltet adenoide, keratotische und muzinöse Typen des Basalzellkarzinoms, wie auch das Fibroepithelioma Pinkus, Basalzellkarzinome mit atypischen Zellkernen und Riesenzellen, basosquamöse Karzinome und das Basalzellnävus-Syndrom. Circa 45-60% aller Basalzellkarzinome sind nodulär-ulzerierend und circa 15-35% superfiziell [95]. Für die Basalzellkarzinome gilt wie auch für die anderen Karzinome der Haut die Stadieneinteilung nach der UICC-Klassifikation. Allerdings ist diese praktisch nicht anwendbar, da die T-Klassifikation zu grob ist und die N- und M-Einteilungen extrem selten vorkommen. Bei destruierenden Basalzellkarzinomen ist eine weiterführende Ausbreitungsdiagnostik mittels CT oder MRT nötig [18].

Histopathologie des Basalzellkarzinoms

- kleine bis große Aggregate von basaloiden Zellen, die von der Epidermis oder Follikelstrukturen ausgehen
- periphere Palisadisierung
- Stromaretraktion mit Spaltbildung zwischen Tumorstroma und neoplastischen Aggregaten
- Mitosefiguren
- variabel: Nekrosen, Einzelzellnekrosen, Verkalkungen, Muzinablagerungen [145]

Aktuelle Internationale histologische WHO-Klassifizierung der Basalzellkarzinome
[53, 79]

- Multifokales superfizielles BZK (superfiziell multizentrisch)
- Solides noduläres BZK
- Adenoides noduläres BZK
- Zystisches noduläres BZK
- Infiltratives BZK, nicht sklerosierend, sklerosierend (desmoplastisch, morpheaartig)
- Fibroepitheliales BZK
- BZK mit adnexoider Differenzierung, follikulär, ekkrin
- Basosquamöses BZK
- Keratotisches BZK
- Pigmentiertes BZK
- BZK beim Basalzellnävussyndrom
- Mikronoduläres BZK

Oft finden sich Mischformen dieser Typen. Neben den oben genannten Formen, treten auch seltenere Varianten, wie das adamantoide BZK oder das Klarzellenbasalzellkarzinom auf. Ebenso können Kollisionstumoren mit dem Plattenepithelkarzinom vorkommen. Das sogenannte metatypische BZK zeigt fokale Strukturen eines Plattenepithelkarzinoms und ist somit ein echter maligner metastasierungsfähiger Tumor. Die Morphologie des desmoplastischen PEKs ähnelt der des fibrosierenden BZKs und es muß in diesem Fall differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden [18].

Differenzierungsformen des Basalzellkarzinoms

[Histologie Universitäts-Hautklinik Tübingen]

-solides noduläres BZK: „Vom Unterrand der Epidermis ausgehend wachsen große basaloide Tumorzellnester in das Korium ein. Die monomorphen Tumorzellen sind tief basophil gefärbt und zeigen eine Palisadenstellung. Das Tumorstroma ist fibroblastenreich verdichtet. Typischer Retraktionsspalt zwischen den Tumorzellnestern und dem Bindegewebe.“

-superfiziellles BZK: „Am Unterrand der Epidermis liegen diskontinuierlich basaloide, tief basophile Tumorzellknospen. Die peripheren Tumorzellkerne zeigen eine typische Palisadenstellung. Das Tumorstroma ist fibroblastenreich verdichtet und von den Tumornestern durch einen Retraktionsspalt abgelöst.“

-fibrosierendes bzw. sklerosierendes BZK: „Von der Epidermis ausgehend das Korium infiltrierender basaloider Tumor. Er besteht aus kleinen Gruppen basophiler monomorpher Tumorzellen. Überwiegend jedoch sind dünne, oft nur ein bis zwei Zelllagen breite Tumorzellstränge zu sehen, die sich verzweigen und von einem dichten, fibrösen Bindegewebe umgeben sind.“

-adenoides noduläres BZK: „Von der Epidermis ausgehend wachsen perlschnurartige, ineinander verflochtene basaloide Tumorzellstränge in das Korium ein. Das umgebende Bindegewebe ist fibroblastenreich verdichtet, fokal auch mukoid aufgelockert.“

-keratotisches BZK: „Vom Unterrand der Epidermis ausgehend wachsen große basaloide Tumorzellnester in das Korium ein. Die monomorphen Tumorzellen sind tief basophil gefärbt und zeigen eine Palisadenstellung. Daneben finden sich auch leicht eosinophile parakeratotische Zellen, die zu konzentrischen Haufen formiert sind oder kleine Hornzysten umfassen. Das Tumorstroma ist fibroblastenreich verdichtet. Typischer Retraktionsspalt zwischen den Tumorzellnestern und dem Bindegewebe.“

-zystisches noduläres BZK: „Vom Unterrand der Epidermis ausgehend wachsen große basaloide Tumorzellnester in das Korium ein. Die monomorphen Tumorzellen sind tief basophil gefärbt und zeigen eine Palisadenstellung. Zentral ist das Tumorparenchym zystisch degeneriert. Das Tumorstroma ist fibroblastenreich verdichtet. Typischer Retraktionsspalt zwischen den Tumorzellnestern und dem Bindegewebe.“

-mikronoduläres BZK: „Vom Unterrand die Epidermis ausgehend wachsen klein-knotige basaloide Tumorzellnester in das Korium ein. Die monomorphen Tumorzellen sind tief basophil gefärbt und zeigen teilweise eine Palisadenstellung. Das Tumorstroma ist fibroblastenreich verdichtet. Typischer Retraktionsspalt zwischen den Tumorzellnestern und dem Bindegewebe.“

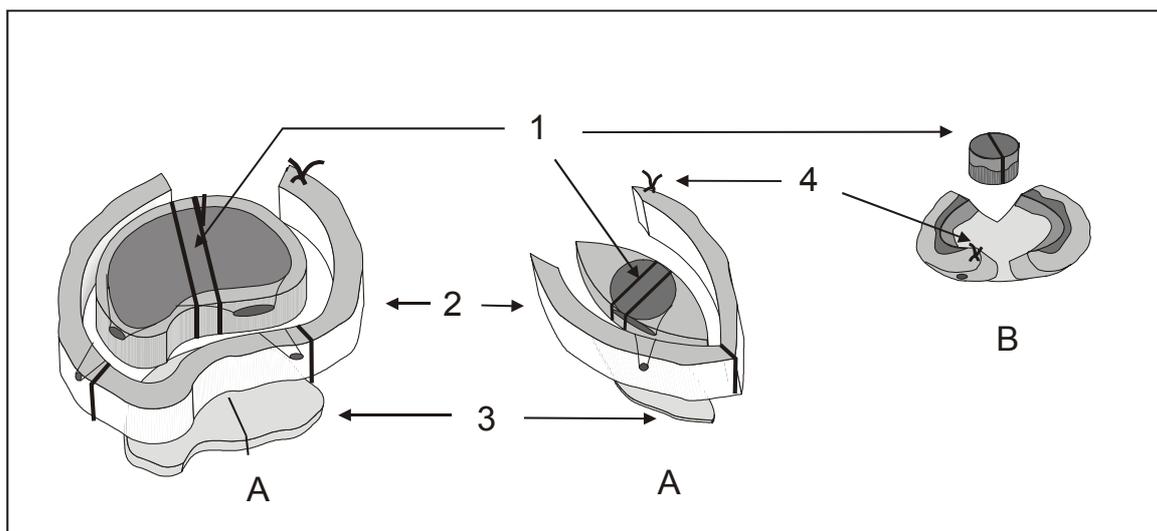
Therapie

Die Behandlungsziele für Basalzellkarzinome sind die komplette Entfernung des Tumors sowie die Minimierung kosmetischer und funktionaler Defekte. Dies wird hauptsächlich durch die chirurgische Exzision erreicht. Die histographische Chirurgie stellt die operative Therapie mit der geringsten Rezidivgefahr dar. Sie besteht in einer sparsamen chirurgischen Exzision des Tumors mit einem geringeren Sicherheitsabstand und einer topographischen Markierung. Anschließend erfolgt eine lückenlose histologische Aufarbeitung des gesamten Schnittrandes. Diese Methode ermöglicht eine topographische Zuordnung von subklinischen Tumorausläufern und erleichtert eine gezielte Nachexzision bis zur Tumorfreiheit der Exzisataußenfläche [18]. Eine dauerhafte Heilung tritt bei der histographischen Chirurgie mit einer Sicherheit von 95-99,5 % ein [20, 57, 71, 110, 112]. Empfohlen wird diese Technik vorallem bei Rezidiven, bei größeren Tumoren in Problemlokalisationen und bei Basaliomtypen mit einer großen invasiven und infiltrativen Potenz [15, 103, 109, 114]. Aber auch bei kleineren unproblematischeren Tumoren ist die Anwendung dieser Methode sinnvoll, da durch ihre hohe diagnostische Sicherheit auch nur histologisch nachweisbare

Tumorausläufer entfernt werden können. Durch die Minimierung des Sicherheitsrandes kann gesunde Haut geschont werden, was hinsichtlich des kosmetischen Ergebnisses von Vorteil ist. Die Aufarbeitung der Präparate kann im Kryostatschnittverfahren nach Mohs oder auch im Paraffinschnittverfahren durchgeführt werden [18].

Histographische Chirurgie mit Hilfe der Randschnitttechnik (nach Breuninger)

Lückenlose Schnittrandhistologie (3D-Histologie)



A: Tortentechnik

1: Tumormitte

3: Basisschnitte

B: Flundertechnik

2: Randschnitte

4: 12 Uhr Markierung

Bei kleinen Exzisaten: z.B. zuerst die Mitte, dann Rand und Basis in eine Schnittebene aufklappen

Abb.10: Lückenlose Schnittrandhistologie (3-D-Histologie) nach Prof. Dr. H. Breuninger

Die Exzisataußenseiten werden histologisch komplett dargestellt. Es entstehen keine diagnostischen Lücken.

Eine therapeutische Alternative ist die konventionelle Chirurgie. Dabei muß allerdings wegen einer nur stichprobenartigen histologischen Kontrolle mit einem Rezidivrisiko von 5-10%, bei Kollektiven mit Rezidivtumoren von bis zu 50%, gerechnet werden. Bei der konventionellen Chirurgie müssen um eine genügende Sicherheit zu erreichen, die Sicherheitsränder entsprechend groß geplant werden. Dies kann den Patienten belasten und das kosmetische Ergebnis verschlechtern [18].

Eine weitere Alternative stellt die Strahlentherapie dar. Die Dosis ist abhängig von der Größe und Lokalisation des Tumors, sowie den umgebenden strahlenempfindlichen Strukturen. Die Indikation für eine Strahlenbehandlung besteht vor allem bei inoperablen Patienten, bei postoperativem mikroskopischen (R1-Resektion) bzw. makroskopischen Resttumor (R2-Resektion) oder bei postoperativer Rezidivbildung [120]. Als weitere Möglichkeit kann die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff von -196°C bei oberflächlichen, nicht zu großen Tumoren und bei Inoperabilität angewendet werden. Multiple superfizielle Basalzellkarzinome können eine Indikation für die lokale Chemotherapie mit 5-Fluorouracil darstellen. Das Zytostatikum wird in Form einer 1-5% Creme oder Salbe für 4-6 Wochen lokal auf die Haut aufgetragen und wirkt selektiv auf die hyperproliferativen Anteile der epidermalen Kanzerosen. Jedoch können bei dieser Therapie ausgeprägte Nebenwirkungen in Form von Dermatitis auftreten [128]. Im Fall der sehr seltenen metastasierten Basalzellkarzinome, deren Prognose äußerst ungünstig ist, besteht die Möglichkeit einer systemischen Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin [85]. Bisher experimentell ist die Behandlung mit intraläsionalen Injektionen von Interferonen [49, 123]. Weitere Therapieformen speziell bei den superfiziellen Basalzellkarzinomen sind die Shave-Exzision (tangentiales Abtragen der Läsion) bzw. die Elektrodessikation [121], die CO₂-Laserablation [3] und die Photodynamische Therapie [126]. Die Ergebnisse der oben erwähnten sogenannten "blinden" Therapieverfahren sind im Vergleich zur operativen Therapie mit histologischer Schnittrandkontrolle durchgehend

schlechter. Bei allen Therapiemodalitäten ist eine jährliche klinische Nachkontrolle für mindestens 3 Jahre zu empfehlen, individuell auch engmaschiger. Wichtig sind auch Aufklärung der Patienten und die Anweisung zur Selbstuntersuchung [25].

Differentialdiagnostisch sind entsprechend der einzelnen Formen ein Ekzem (z.B. bei Rumpfhautbasalzellkarzinomen, fibrosierenden oder superfiziellen BZK), ein Fibrom (bei soliden BZK), ein Plattenepithelkarzinom (bei ulzerierten Formen) und maligne Melanome (bei pigmentierten BZK) zu erwähnen. Auch seborrhoische Warzen und solare Keratosen können ähnlich aussehen [62].

I.5. Charakterisierung anderer PDD-positiver Hautveränderungen

I.5.1. Maligne Hautveränderungen

Kutanes Plattenepithelkarzinom (WHO: squamous cell carcinoma) [145]

Synonym: Spinaliom

Definition: maligne Proliferation epidermaler Zellen (Keratinocyten), welche die

Charakteristika der normalen Epidermis beibehält

- Ätiologie:*
- UV-Strahlen: UVB>UVA
 - Physikalisch: ionisierende Strahlen
 - Chemische Karzinogene: Arsen, Teere und Öle, Betelnuß
 - Rauchen: Karzinome von Lippen und Mundschleimhaut
 - Virale Genese: HP-Viren
 - Xeroderma pigmentosum: DNA - Reparaturdefekt
 - Albinismus
 - Immunsuppression: meist in Zusammenhang mit HP-Viren

Klinik: schnell wachsende hautfarbene bis rötliche Knoten an

sonnenexponierten Arealen

Schuppen oder Schuppenkrusten

Ulzerationen; gehäuft bei Menschen mit Hauttyp I und II

Lokalisation: Kopf, Nacken, Schultern, Rücken, Thorax

Histopathologie:

- Aggregate von neoplastischen Zellen (Keratinozyten) mit Infiltration der Dermis
- Atypische Mitosefiguren, Hornperlen, Dyskeratosen
- Fokale Akantholyse und / oder spindelzellige Proliferation
- Ev. Übergang von solarer Keratose oder Morbus Bowen vorhanden
- Solare Elastose des Str. papillare / retikulare
- Unspezifische lympho-plasmazelluläre Infiltration

Plattenepithelkarzinom-Varianten (Auswahl)

-spindelzelliger Typ

-verruköses Karzinom

-adenoid-squamöser Typ

Intraepidermale Karzinome (Carcinoma in situ):

-Morbus Bowen: Carcinoma in situ der Haut

-Erythroplasia Queyrat: Schleimhautvariante des Morbus Bowen

I.5.2. Präkanzerosen

Solare Keratose (WHO: actinic or solar keratosis) [145]

Synonym: aktinische Keratose, Keratosis senilis, Keratoma senile (epidermale Präkanzerose); solare Keratose ist präziser als aktinische Keratose (AK), denn AK werden u.a. durch ionisierende Strahlen, Psoralene,

UV-Licht und Arsen produziert; an der Lippe: Cheilitis solaris (actinica)

Definition: durch chronische kumulative Lichteinwirkung (UVB>>UVA) über Jahre entstandene Schädigung der Haut mit klinisch unterschiedlichem Bild

Klinik: gerötete, unscharf umschriebene Maculae und Papeln mit rauher, unterschiedlich verhornter Oberfläche, rasche Größenzunahme, rasche Blutung bei kleinsten Verletzungen

Lokalisation: lichtexponierte Areale wie Stirn, Glatze, Nase, Unterlippe, Ohrmuschel, Wangen und Handrücken

Alter: 40-50 Jahre

Formen: erythematischer Typ, keratotischer Typ, Cornu cutaneum-Typ, pigmentierte Variante

Prognose: Übergang in ein kutanes PEK (Spinaliom) via Carcinoma in situ

Histologie:

- Atypische Keratinozyten entlang der epidermalen Basalzellschicht und meist im unteren Drittel der Epidermis
- Störung der Verhornung durch Dyskeratosen, verschmälertes Str. granulosum und Parakeratose gekennzeichnet
- Alternierende Ortho- und Parakeratose an der Oberfläche, welche auf die erhaltene normale Verhornung des erhaltenen Epithels der Adnexe zurückzuführen ist (Acrotricia, Acrosyngia)
- Solare (aktinische) Elastose im oberen Korium

I.5.3. Benigne Hautveränderungen

Akanthose [146]

Definition: Erhöhte Anzahl von Keratinozyten und Verdickung des Stratum spinosum der Epidermis

Hyperkeratose [146]

Definition: Verdickung der Hornschicht der Haut, entweder durch vermehrte Bildung von Hornzellen (Proliferationshyperkeratose) oder verminderte Abstoßung (Retentionshyperkeratose)

Seborrhoische Keratose (WHO seborrheic keratosis) [145]

Synonym: seborrhoische Warze, Verruca seborrhoica, seborrhoische Alterswarze, Verruca senilis, Basalzellpapillom, benigne Akanthokeratose

Definition: Häufiger, benigner, verruköser Tumor durch basaloidzellige Epithelproliferationen. Follikulärer Ursprung der Tumorzellen wird diskutiert. Bei einzelnen Läsionen wurde, v.a. bei solchen im Genitalbereich, humanes Papillomavirus (HPV) gefunden.

Klinik: scharf begrenzte, rundliche bis ovale, unterschiedlich große, erhabene, schmutzig-graue, braune bis schwarze Papeln (<10mm) bzw. Plaques (>10mm) mit zerklüfteter, verruköser Oberfläche, durchsetzt von Hornpfropfen

Alter: ab 40 Jahren

Histopathologie:

- Scharf begrenzter endophytisch oder exophytisch wachsender epithelialer Tumor
- Basaloide papillomatöse Proliferation mit teils squamöser Differenzierung
- Keratin-gefüllte Invagination und kleine Zysten (Hornzysten) sind ein charakteristisches Merkmal
- Deutliche Hyperpigmentierung bei einem Drittel der Läsionen

- Formen: akanthotisch (solide), retikulär (adenoid), hyperkeratotisch (papillomatös), "gereizt" entzündliche Variante

Narbe [146]

Definition: derbes und weißglänzendes, aus Granulationsgewebe entstehendes faserreiches, zell- und gefäßarmes Bindegewebe

Nävus [146]

Definition: Mal, Muttermal; angeborene oder erst später auftretende, scharf umschriebene Fehlbildung der Haut; Formen: 1. einfacher Nävus, entsteht durch übermäßige Entwicklung oder seltener durch das Fehlen eines oder mehrerer Bestandteile der Haut; 2. Pigmentnävus

Epidermalzyste [146]

Definition: vom Akroinfundibulum des Haarfollikels ausgehende, oft mehrere Zentimeter große Zyste, besonders im Gesicht, an Rücken und Leiste, epidermaler Aufbau der Wand mit stratum granulosum; der Inhalt besteht aus zwiebelschalenartig angeordneten Hornlamellen

Oben erwähnte Hautveränderungen, sowie gesunde Haut zeigten in der vorliegenden Arbeit eine Fluoreszenz in der PDD. Darüberhinaus wurde in anderen Studien auch eine Fluoreszenz bei psoriatischen Läsionen, Mucosis fungoides-Plaques, hyperplastischem und entzündetem Gewebe festgestellt [39].

II. Ziel und Motiv der Untersuchung

II.1. Motiv der Studie

Das Motiv dieser Arbeit ist die klinische Untersuchung und Bewertung einer diagnostischen Maßnahme, der PDD, welche der Detektion von malignen Geweben und insbesondere der Grenzen dieser Hautveränderungen dienen und damit die präoperative Planung optimieren soll. Der zusätzliche Nutzen der PDD gegenüber dem rein klinischen Aspekt soll evaluiert werden. Da das Basalzellkarzinom zu den häufigsten epithelialen Tumoren zählt und bevorzugt in lichtexponierten zentrofazialen Arealen auftritt, wäre eine unkomplizierte Methode zur genauen Markierung der Tumorgrenzen unter Schonung von gesundem Gewebe von großem Nutzen.

II.2. Ziel der Studie

Das Ziel der Arbeit ist es, festzustellen, ob und mit welcher Signifikanz die PDD mit 5-ALA die Tumorgrenzen bei Basalzellkarzinomen erkennt und somit zu einer Optimierung der chirurgischen Therapie führt. Es soll untersucht werden, wie ein positiv aufleuchtendes Hautareal histologisch zu bewerten ist und ob subklinische Anteile maligner Hautveränderungen mit dieser Methode prätherapeutisch befriedigend erfasst werden können. Damit können auch Rückschlüsse über die Wirksamkeit der PDT bei epithelialen Hauttumoren gezogen werden. Außerdem soll diskutiert werden, wie kostenaufwendig und praktikabel sich diese diagnostische Maßnahme im klinischen Alltag darstellt.

III. Material und Methoden

III.1. Material

ALA-Creme

Die in dieser Studie verwendete 5-Aminolävulinsäure-HCL 20% Creme wurde in der Zentralapotheke der Universität Tübingen nach folgender Rezeptur hergestellt:

Bezeichnung Chemikalie	Ansatzmenge
5-Aminolävulinsäure	0,40g
Unguentum emulsificans	1,00g
Aqua destillata ad	2,00g

Die Reinsubstanz 5-Aminolävulinsäure wird von der Firma medac-GmbH (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH D-20354 Hamburg) bezogen. Eine 1,5 g Ampulle der 5-ALA-Reinsubstanz kostet zurzeit 99 Euro. Die Zubereitung der 20% 5-ALA-Creme erfolgt in der Tübinger Universitätsapotheke. Abgepackt wird die 5-ALA-Creme in Tuben zu je 2,0 g. Die Haltbarkeitsdauer beträgt bei Kühlschranklagerung (2°C bis 8°C) 3 - 4 Wochen.

Okklusionsverband

Der Verband zur Okklusion der mit 5-ALA behandelten Läsion bestand aus:

- 1.) OpSite®-Folie (transparente atmungsaktive Polyurethanfolie, beschichtet mit einem hypoallergenen Polyacrylatkleber; Smith & Nephew Medical Ltd., Hull England)
- 2.) Aluminiumfolie
- 3.) Pflaster

Wood-Licht

Benutzt wurde das tragbare Diagnosesystem Wood-Licht der Firma Waldmann (Waldmann Medizintechnik GmbH & Co.KG Postfach 5062 D-78057 Villingen-Schwenningen). Das Wood-Licht arbeitet mit einer UVA 1-Leuchtstofflampe, Typ TL/10 (Blacklight). Der Hauptemissionsbereich liegt bei 350-400nm, das Maximum bei 370nm.

Technische Ausstattung:

Leuchtenkopf: aus schlagfestem Kunststoff, weiss

Glas-Lupe: 4 Dioptrien, 50 x 100 mm

Bestückung: 4 UV-Lampen mit je 4 Watt (Wood -
Licht)

Anschlußspannung: 230 V / 50 Hz, Externes Vorschaltgerät

Kantenfilter

Ein Kantenfilter wurde verwendet, um die emittierte Fluoreszenz vom Anregungslicht zu trennen. Der Kantenfilter läßt nur Wellenlängen oberhalb von etwa 610nm passieren und verhindert somit ein Überstrahlen des roten Fluoreszenzlichtes durch das blaue Anregungslicht. So kann ein besserer Kontrast erreicht werden [1].

Fotoapparat

Für die Dokumentation der Hautveränderungen wurde eine 3.34 Megapixel Nikon Digital Camera „COOLPIX995“ mit 4-fach Zoom-Nikkor Objektiv verwendet.

Datenspeicherung und Datenverarbeitung

Die Datenspeicherung erfolgte auf "SunDisc" CompactFlash-Karten bzw. auf dem PC auf "FotoStation 4.5" von FotoWare.

III.2. Studienaufbau und Untersuchungsablauf

Die Studie wurde nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen (Genehmigungsnummer: 139/2002) von Februar bis September 2002 an der Universitäts-Hautklinik Tübingen durchgeführt. Es wurden 91 Hautveränderungen bei insgesamt 61 Patienten alle mit mitteleuropäischem Hauttyp und dem klinischen Verdacht auf ein Basalzellkarzinom mit PDD behandelt, exzidiert und histologisch untersucht. Die Auswahl der geeigneten Patienten für die Studie erfolgte einerseits durch die Operateure. So wurden von vornherein Patienten mit zu augennahen Läsionen (<10mm Abstand) ausgeschlossen, ebenso Patienten, welche sich vorher bereits anderen Therapien unterzogen hatten, wie z.B. einer topischen Behandlung mit Aldara® (Imiquimod). Die wichtigste Voraussetzung für eine Aufnahme in das Studienkollektiv war die Aufklärung und das Einverständnis der selektierten Patienten.

Die 5-ALA-Creme wurde am Tag der Operation ca. 4 Stunden vor der Exzision auf die betreffenden, gereinigten Hautveränderungen appliziert. Dabei ist in keinem Fall eine Unverträglichkeit gegenüber der Creme aufgetreten. Eine Inkubationszeit von 4 Stunden hat sich bei früheren Experimenten als optimal erwiesen [76]. (Dabei zeigten noduläre Läsionen eine maximale PpIX-Fluoreszenz 2-4 Stunden nach 5-ALA- Applikation und superfizielle Läsionen ein Maximum nach 6 Stunden [70]). Die Creme wurde ca. 1mm dick und mit einem zusätzlichen peripheren Sicherheitsrand von ca. 1cm aufgetragen. Die Stelle wurde dann mit OpSite®-Folie, welche direkt auf die behandelte Haut aufgelegt wurde, sowie mit

Aluminiumfolie und Pflaster okklusiv verschlossen, einerseits um die Penetration des Wirkstoffes zu verbessern, andererseits um so ein „Photobleaching“ von bereits gebildeten Porphyrinmolekülen zu vermeiden [10, 41, 67]. Kurz vor der Operation wurde dieser Verband wieder entfernt und die überschüssige Salbe mit Zellstofftüchern abgenommen. Außerdem erfolgte eine Reinigung der behandelten Stelle mit einem alkoholhaltigen Desinfektionsmittel.

Die noch nicht markierte Hautveränderung wurde nun nativ fotografiert. Dann wurden mit einem wasserfesten Stift die makroskopisch sichtbaren Grenzen des klinischen Tumors nachgezogen. Danach erfolgte erneut eine Fotodokumentation. Nun wurde der Raum abgedunkelt und die betreffende Stelle mit einer Wood-Licht-Lampe bei einer Wellenlänge von 350-400 nm, d.h. im Anregungsmaximum der Porphyrine beleuchtet. Darunter fluoreszierte das behandelte Areal hellrot und einige Stellen darin wiederum dunkelrot bis violett auf. Diese dunkleren Gebiete wurden, sofern sie verschieden vom klinischen Areal waren, ebenfalls markiert. Dies wurde erneut fotografiert.

Nun folgten die üblichen präoperativen Maßnahmen, wie die lokale Betäubung des zu exzidierenden Areals per Slow Infusion Anaesthesia (SIA) mit einer Mischlösung aus Lidocain und Ropivacain. Während der Vorbereitung wurde das behandelte Gebiet weiter lichtgeschützt abgedeckt, um phototoxische Reaktionen zu vermeiden.

Operativ entfernt wurde, wenn z.B. die PDD ein zusätzliches Areal diagnostizierte, jeweils das gesamte markierte Gebiet mit dem entsprechenden Sicherheitsabstand entsprechend der histographischen Chirurgie. Die zusätzlich durch die PDD markierten Gebiete wurden für die folgende histologische Untersuchung jeweils gesondert in entsprechende Kassetten eingebettet. Das Histologie-Labor der Universitäts-Hautklinik Tübingen verarbeitete die exzidierten Präparate zu Paraffinschnitten, Hämatoxylin-Eosin diente als Farbstoff. Die Schnitte wurden später von den Operateuren histologisch nach der an der Universitäts-Hautklinik

Tübingen etablierten lückenlosen Schnittrandhistologie (3D-Histologie) untersucht. Bei ausgedehnten Tumoren, bei Tumoren in schwieriger Lokalisation oder unklarer Abgrenzung wurde der Defekt temporär bis zum Nachweis der kompletten Exzision aller Tumoranteile offen gelassen [19].

Eine genaue Definition der Zielkriterien erwies sich als schwierig, da häufig eine inhomogene Anfärbung der Hautveränderungen zu beobachten war. Da außerdem oft in einem einzigen Präparat sowohl richtig positive und/oder falsch positive und/oder falsch negative PDD-Markierungen auftraten, ergaben sich Schwierigkeiten bei der Beurteilung. Die histologische Befundung der Hautveränderungen im Rahmen der **3D-Histologie** stellte den **Goldstandard** bei der Beurteilung der Fluoreszenz durch die PDD dar. Vereinfachend und im Sinne des klinischen Nutzens wurde das **Zielkriterium** folgendermaßen definiert: **Die PDD mit 5-ALA ist nur richtig positiv, wenn sie einen histologisch gesicherten malignen Tumor vollständig mit seinen Ausläufern und ausschließlich richtig positiv markiert hat.**

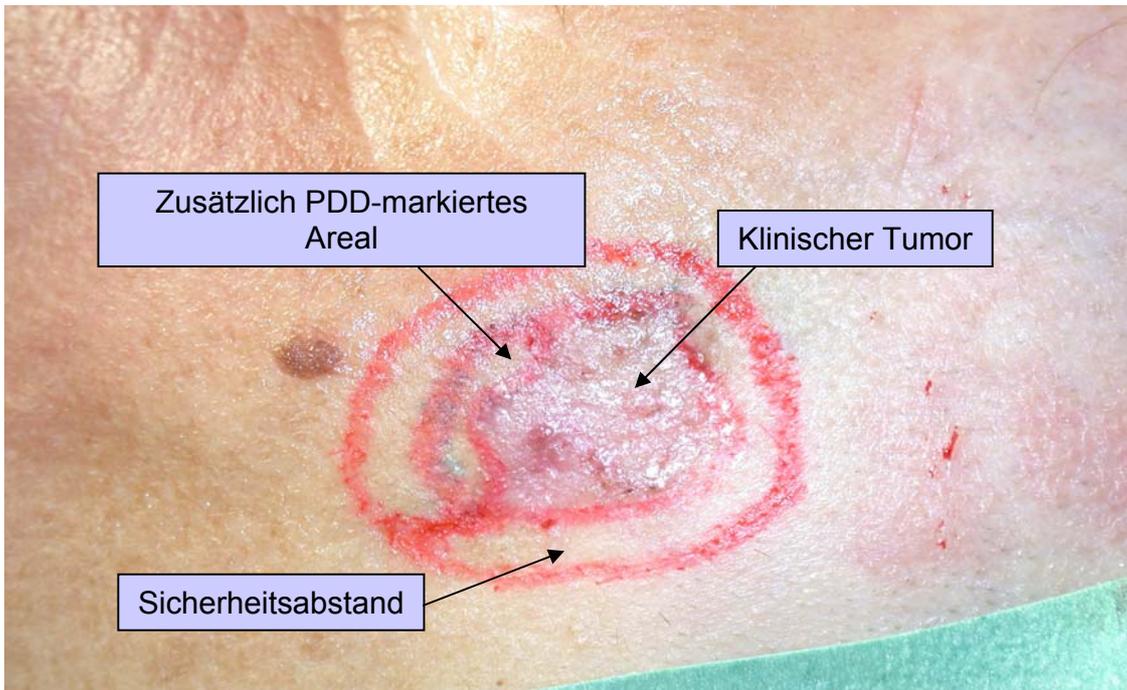


Abb.11: klinisches BZK mit zusätzlichem PDD-Areal und Sicherheitsabstand

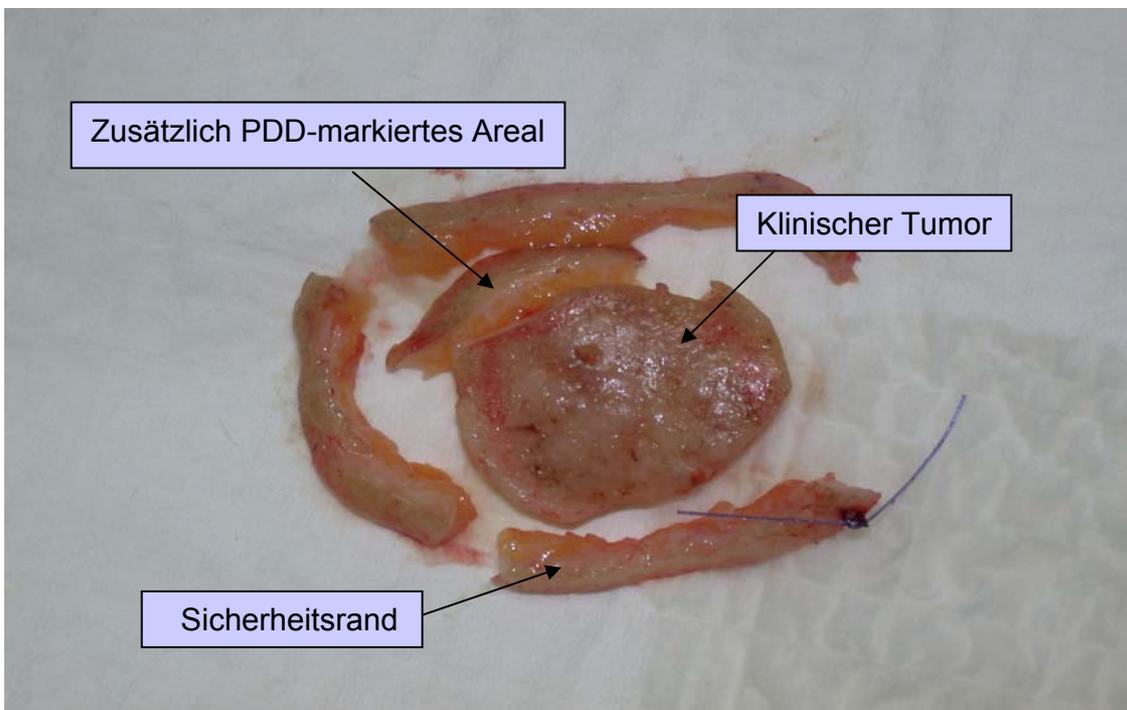


Abb.12: Präparat nach Exzision

III.3. Erhobene Parameter in dieser Studie

III.3.1. Klinische Parameter

III.3.1.1. Geschlechterverteilung

Bei den 91 untersuchten Präparaten stammten 53 (58%) von männlichen Patienten, 38 (42%) Präparate von weiblichen Patienten. Das Verhältnis Männer zu Frauen lag damit bei 1,5:1.

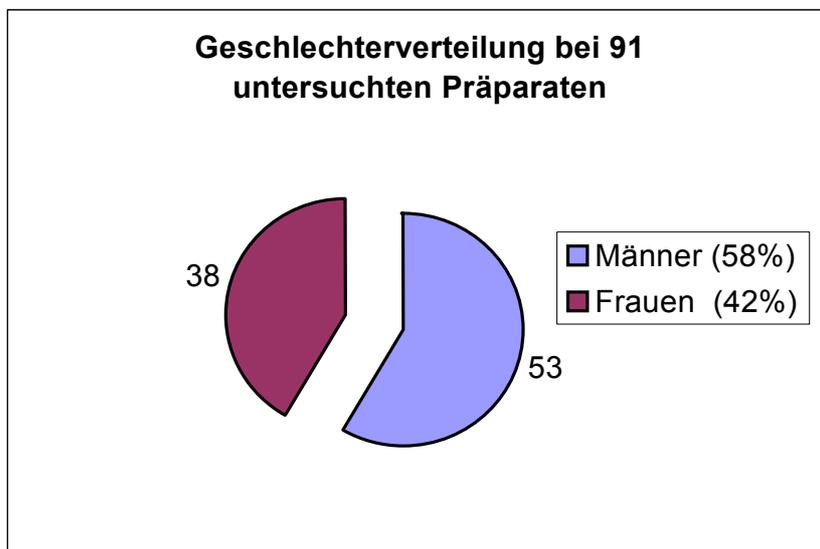


Abb.13: Geschlechterverteilung bei 91 untersuchten Präparaten

III.3.1.2. Alter zum Zeitpunkt der Operation

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Exzision der Hautveränderungen betrug 68,9 Jahre. Der jüngste Patient war 32 Jahre, der älteste 85 Jahre alt.

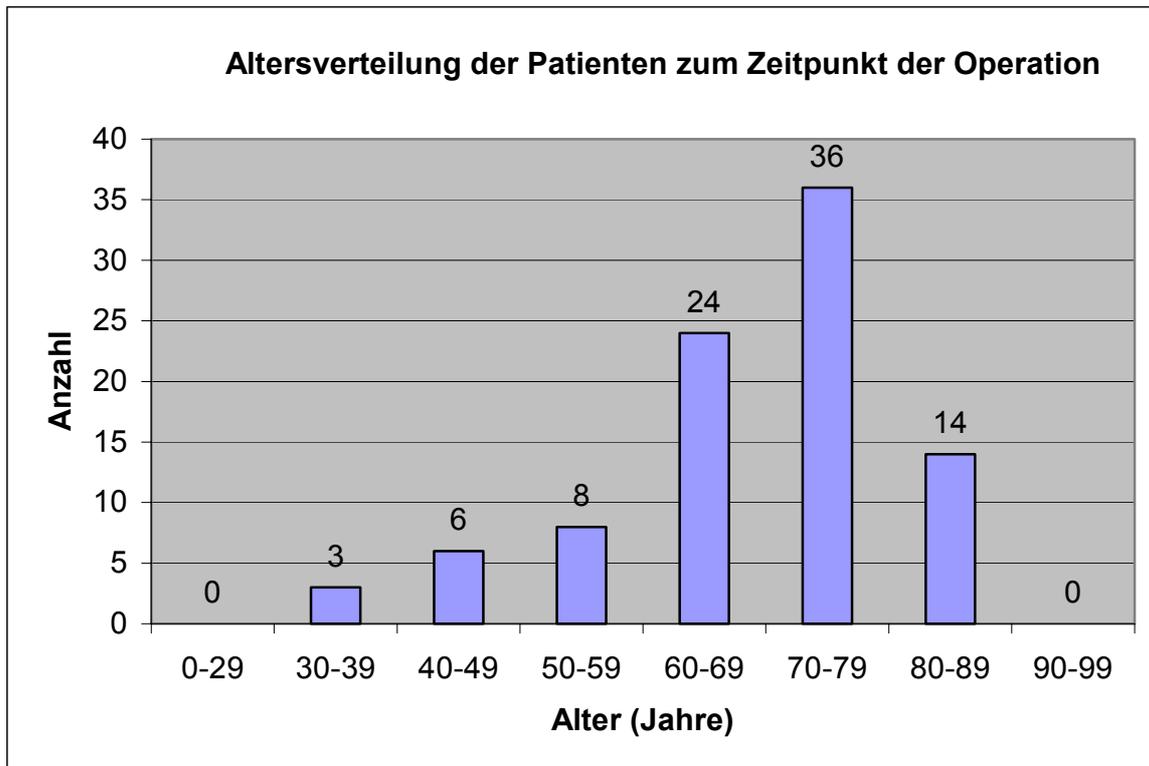


Abb.14: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Operation

III.3.1.3. Geschlechtsbezogene Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation

Das durchschnittliche Alter der Männer zum Zeitpunkt der Operation lag bei 71 Jahren und 9 Monaten, das der Frauen bei 65 Jahren. Die weiblichen Patienten waren damit im Durchschnitt 6 Jahre und 9 Monate jünger als die männlichen Patienten.

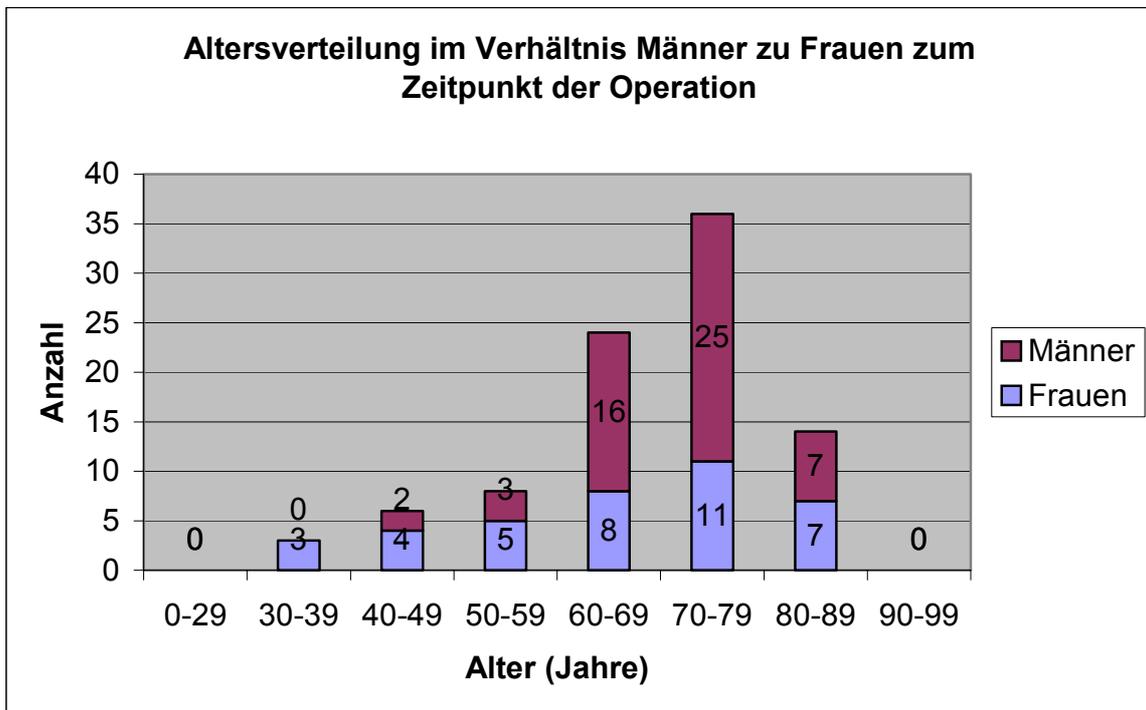


Abb.15: Geschlechtsbezogene Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation

III.3.1.4. Lokalisation der Hautläsionen

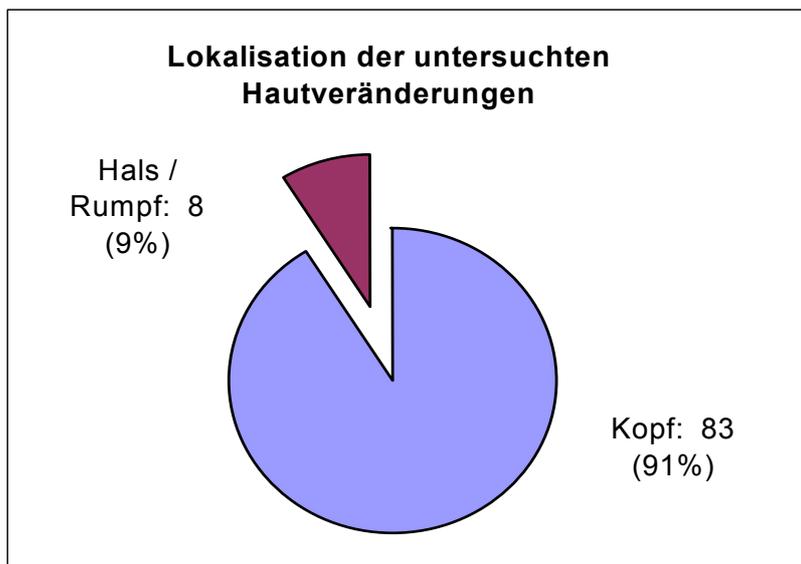


Abb.16: Lokalisation der untersuchten Hautveränderungen (allgemein)

91% (83) der untersuchten Präparate waren im Bereich des Kopfes lokalisiert. 9% (8) der untersuchten Präparate fanden sich im Bereich des Halses und des Rumpfes. Es wurden keine Basalzellkarzinome an den Extremitäten diagnostiziert.

Es fanden sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Bevorzugen hinsichtlich der Lokalisation der Basalzellkarzinome. Bei den weiblichen Patienten waren die Hautveränderungen zu 92% im Bereich des Kopfes und zu 8% im Bereich des Rumpfes lokalisiert. Bei den männlichen Patienten befanden sich die Hautveränderungen zu 91% am Kopf und zu 9% am Rumpf.

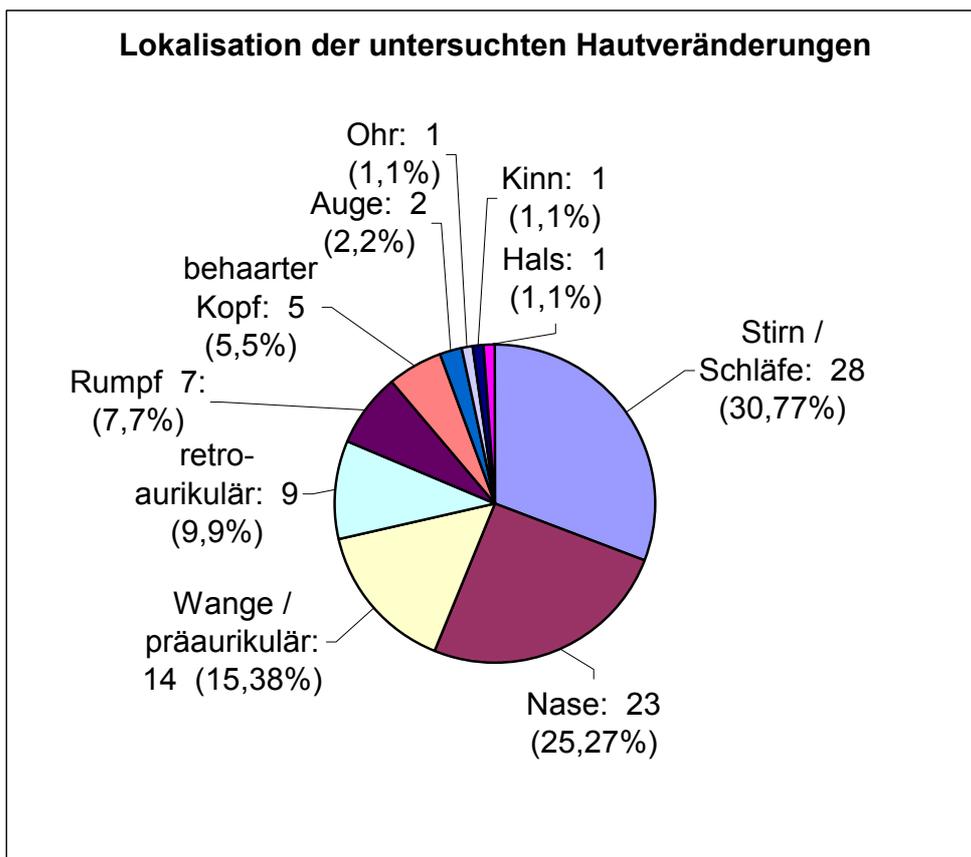


Abb.17: Lokalisation der Hautveränderungen (spezifisch)

III.3.1.5. Klinische Größe der Hautläsionen (horizontaler Tumordurchmesser)

Angegeben werden der intraoperativ festgestellte größte Durchmesser der Läsion (Größe 1) und der dazu horizontal im rechten Winkel stehende Durchmesser (Größe 2).

Größe 1

	Minimum (mm)	Mittelwert (mm)	Maximum (mm)
Frauen	3	19,7	120
Männer	4	19,8	100
Gesamt	3	19,76	120

Größe 2

	Minimum (mm)	Mittelwert (mm)	Maximum (mm)
Frauen	3	13,1	70
Männer	4	15,1	100
Gesamt	3	14,25	100

Die durchschnittliche Größe der Läsionen betrug 19,76 mm (Größe 1) mal 14,25 mm (Größe 2). Dabei gab es keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Größe.

III.3.1.6. Sicherheitsabstand

Der Sicherheitsabstand ist der zusätzlich zum klinisch sichtbaren Areal entfernte klinisch unauffällige Randsaum. Dieser betrug bei den untersuchten Exzisionen in Abhängigkeit von der Tumorgöße mindestens 1mm und maximal 20mm.

Maximaler Sicherheitsabstand bei der 1. Exzision

Maximaler Sicherheitsabstand (mm)	Anzahl der Fälle (bei insgesamt 91 Fällen)
1	18 (20%)
2	20 (22%)
3	20 (22%)
4	21 (23%)
5	10 (11%)
15	1 (1%)
20	1 (1%)

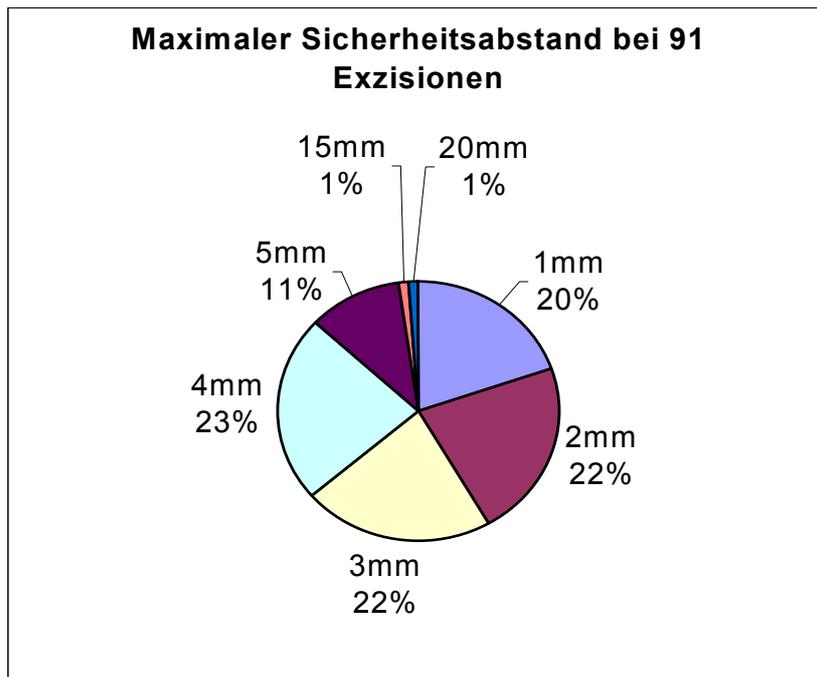


Abb.18: Maximaler Sicherheitsabstand bei den 91 untersuchten Exzisionen

Der zusätzlich zum klinisch auffälligen Tumor entfernte Sicherheitsabstand betrug bei der 1. Exzision in 20% der Fälle maximal 1mm, in je 22% maximal 2mm bzw. 3mm, in 23% 4mm, in 11% 5mm und in je 1% 15mm bzw. 20mm.

Maximaler Sicherheitsabstand bei der 1. Nachexzision

Maximaler Sicherheitsabstand (mm)	Anzahl der Fälle (bei insgesamt 10 Fällen)
1	1
2	4
3	3
4	1
5	1

Bei 10 der 91 untersuchten Läsionen mußte mindestens eine Nachexzision erfolgen. In diesen Fällen wurde 4 mal 2mm, 3 mal 3mm, und je 1 mal 1mm, 4mm und 5mm Sicherheitsabstand mit entfernt.

Maximaler Sicherheitsabstand bei weiteren Nachexzisionen

Maximaler Sicherheitsrand (mm)	Anzahl der Fälle (2.Nachexzision)	Anzahl der Fälle (3.Nachexzision)
1		
2		
3	2	1
4		
5	1	

Bei 3 der 91 Läsionen mußte eine 2. Nachexzision erfolgen, hier betrug der zusätzlich exzidierte maximale Sicherheitsabstand 2mal je 3mm und 1 mal 5mm. In einem aller 91 Fälle mußte neben der ursprünglichen Exzision noch 3mal nachexzidiert werden, hier wurde jedes Mal ein Sicherheitsabstand von maximal 3mm zusätzlich mit entfernt.

III.3.2. Histologische Parameter

III.3.2.1. Histologische Auswertung der PDD-positiven Gewebe

III.3.2.1.1. Übersicht

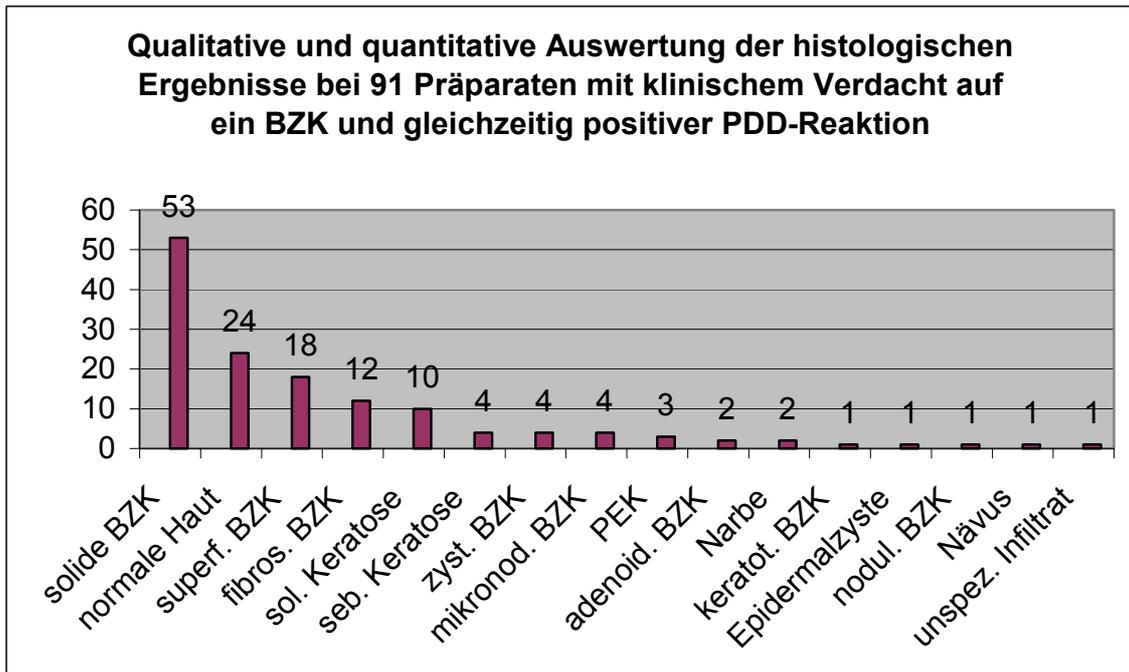


Abb.19: Qualitative und quantitative Auswertung der histologischen Ergebnisse bei 91 Präparaten mit klinischem Verdacht auf ein BZK und gleichzeitig positiver PDD-Reaktion (Mehrfachnennungen pro Präparat möglich)

Alle 91 Hautveränderungen wurden unter dem klinischen Verdacht auf ein Basalzellkarzinom exzidiert. Die obige Grafik stellt die **Vielfalt der durch PDD markierten verschiedenen Gewebe** dar und zeigt damit die **Unspezifität der PDD mit 5-ALA**.

III.3.2.1.2. PDD-positiv markierte Gewebe - Verhältnis maligne, präkanzeröse und benigne Gewebe

Histologie	Anzahl
maligne Gewebe	98
Präkanzerosen	10
benigne Gewebe	33

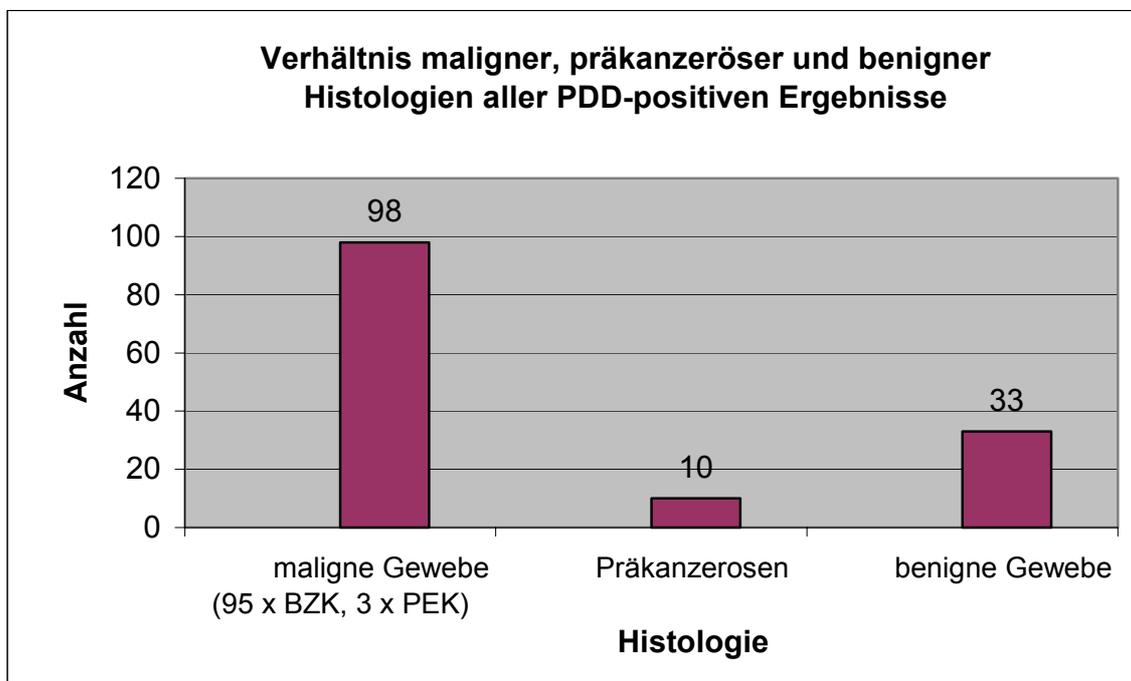


Abb.20: Verhältnis maligner, präkanzeröser und benigner Histologien aller PDD-positiven Ergebnisse (Mehrfachnennungen pro Präparat möglich)

Unter den durch 5-ALA fluoreszierenden malignen Geweben befanden sich Basalzellkarzinome sowie Plattenepithelkarzinome. Solare Keratosen als präkanzeröse Hautveränderung wurden ebenso durch die PDD markiert. Zu den benignen durch die PDD angefärbten Geweben gehörten normale Haut (z.T. mit

Hyperkeratose oder Akanthose), seborrhoische Keratosen, Narbengewebe, Nävi, Epidermiszysten und unspezifische Infiltrate.

III.3.2.1.3. PDD-positiv markierte histologische BZK-Differenzierungsformen

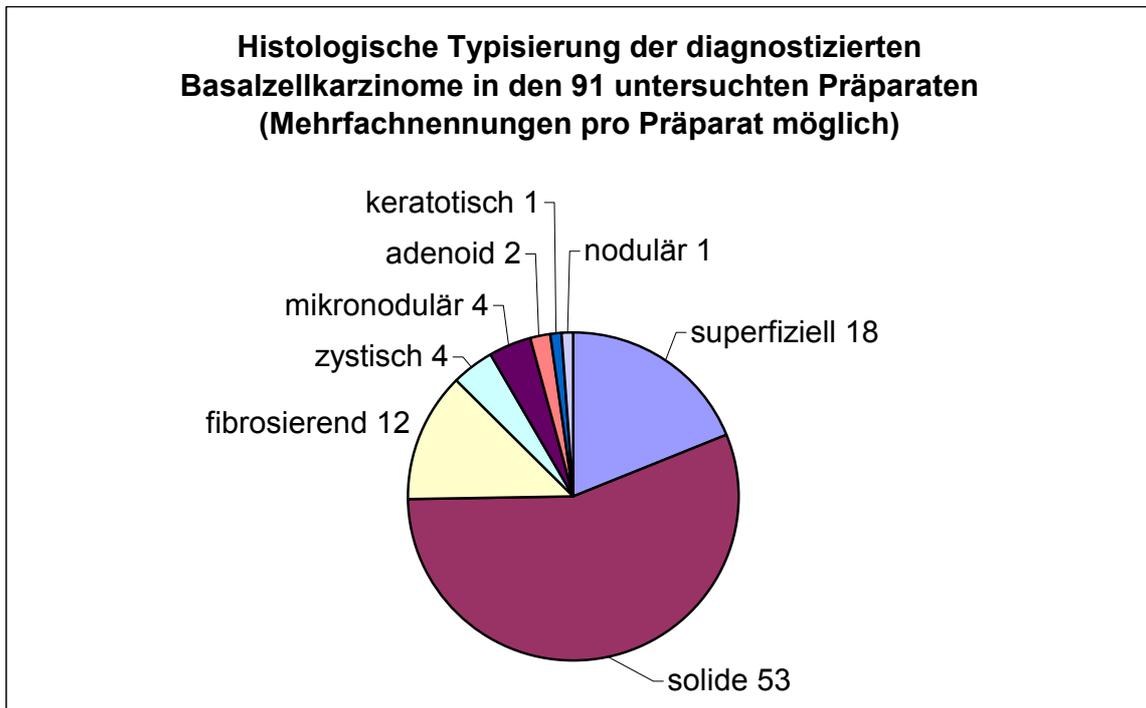


Abb.21: Histologische Typisierung der diagnostizierten Basalzellkarzinomanteile in den 91 untersuchten Präparaten (Mehrfachnennungen pro Präparat aufgrund von Mischtumoren möglich)

In 56% aller histologisch diagnostizierten Basalzellkarzinome fanden sich Anteile eines soliden BZK's. Superfizielle BZK-Anteile wurden bei 19% und fibrosierende BZK-Anteile bei 13% der Basalzellkarzinome gefunden. Weitere seltenere histologische BZK-Subtypen fanden sich bei insgesamt 13% der Basalzellkarzinome.

III.3.2.1.4. BZK-Mischtumoren

Unter den 91 untersuchten Läsionen wurden histologisch 78 Basalzellkarzinome diagnostiziert. Darunter fanden sich 17 homogene Basalzellkarzinome, d.h. bestehend aus nur einem histologischen Typ und 61 gemischte Basalzellkarzinome, welche aus zwei oder mehr verschiedenen histologischen Typen bestanden.

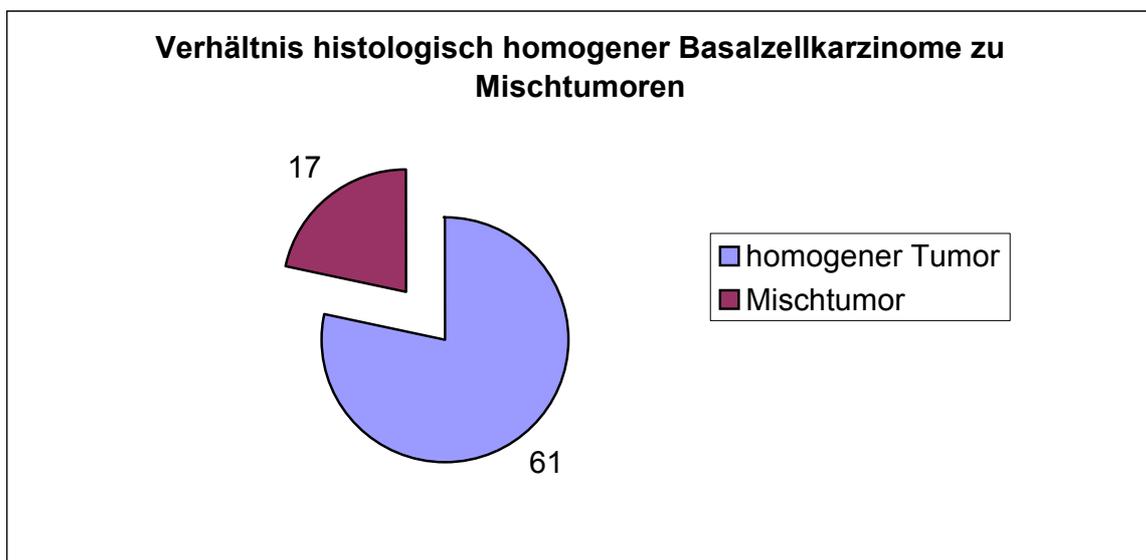


Abb.22: Verhältnis histologisch homogener Basalzellkarzinome zu Mischtumoren

III.3.2.1.5. PDD-falsch positiv markierte benigne Gewebe

PDD-falsch positiv markierte benigne Gewebe	Anzahl
normale Haut/ Hyperkeratose/Akanthose	24
solare Keratose	10
seborrhoische Keratose	4
Narbe	2
Nävus	1
Unspez. Infiltrat	1
Epidermiszyste	1

(Mehrfachnennungen pro Präparat möglich)

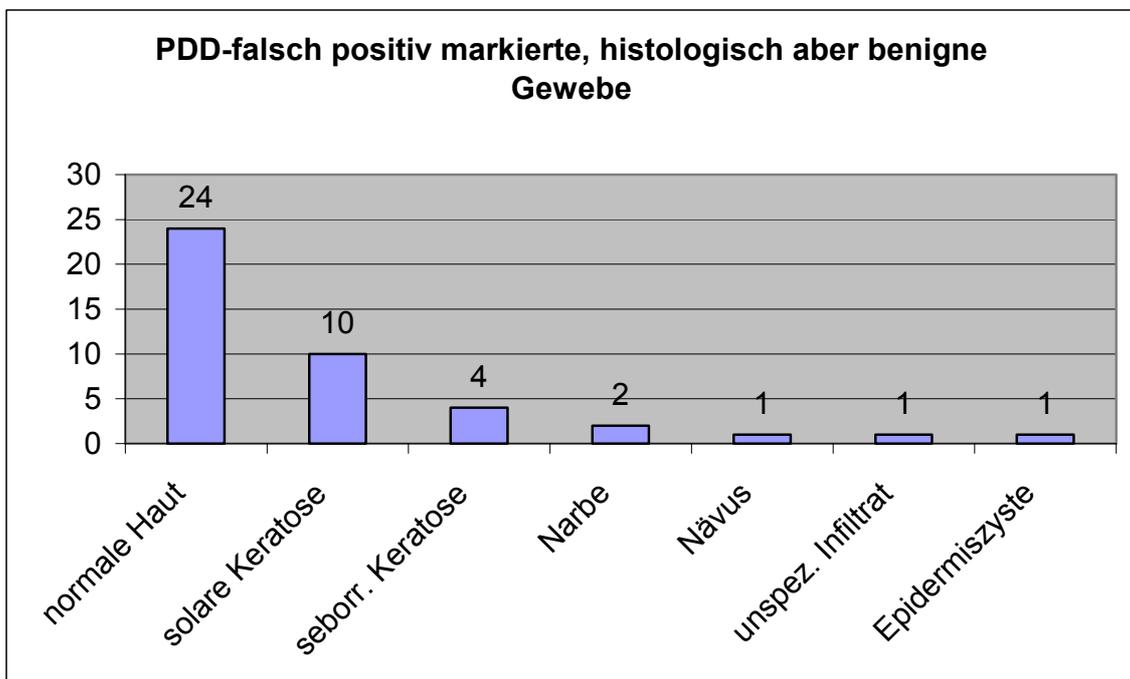


Abb.23: PDD-falsch positiv markierte, histologisch aber benigne Gewebe

IV. Ergebnisse

IV.1. Übereinstimmung von klinischem und in der Fluoreszenz markiertem Areal (Gruppe A und Gruppe B)

In dieser Studie wurden 91 Läsionen bei 61 Patienten untersucht. Von diesen 91 Präparaten gehörten 44 (48%) zur **Gruppe A: Das klinische Tumorgebiet und seine Grenzen sind gleich dem PDD-markierten Gebiet und dessen Grenzen**. Das heißt die Diagnostik mit 5-ALA erbrachte in diesen Fällen keine neuen Informationen.

47 (52%) der 91 Präparate gehörten zur **Gruppe B: Das klinische Tumorgebiet und seine Grenzen unterscheiden sich vom PDD-markierten Gebiet und dessen Grenzen**.

	Anzahl
A	44 (48%)
B	47 (52%)
Gesamt	91 (100%)

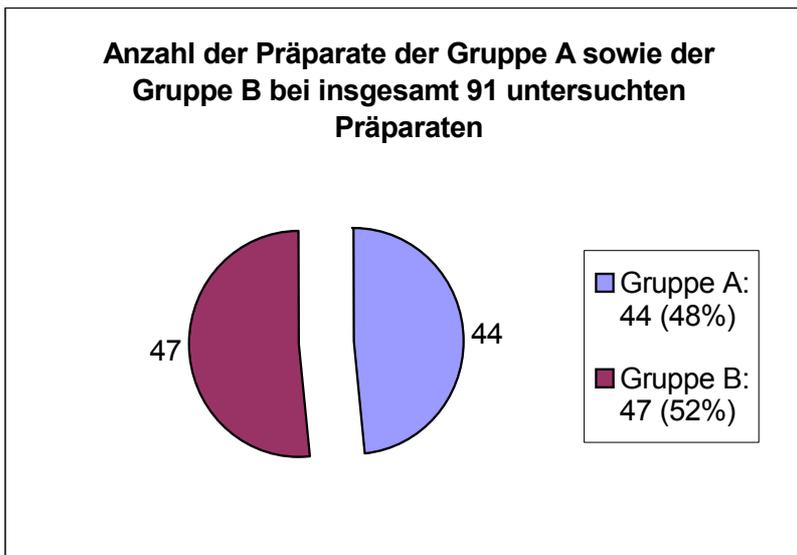


Abb.24: Verhältnis der Anzahl der Präparate der Gruppe A zu Gruppe B

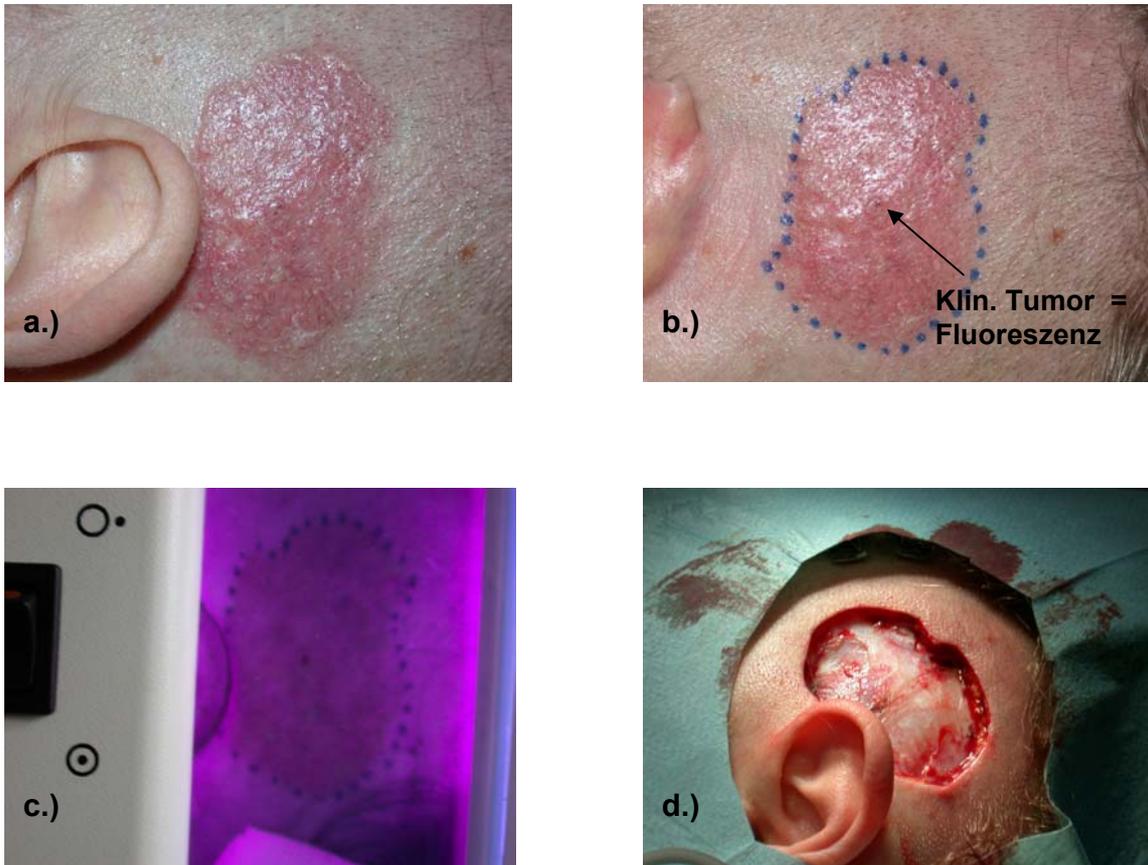


Abb.25: superfiziell-solides BZK, **Gruppe A**: Das klinisch diagnostizierte Tumorareal entspricht dem fluoreszierenden Gebiet, a.) klin. Tumor, b.) Markierung klin. Tumor, c.) PDD-Fluoreszenz unter dem Wood-Licht, d.) nach Exzision

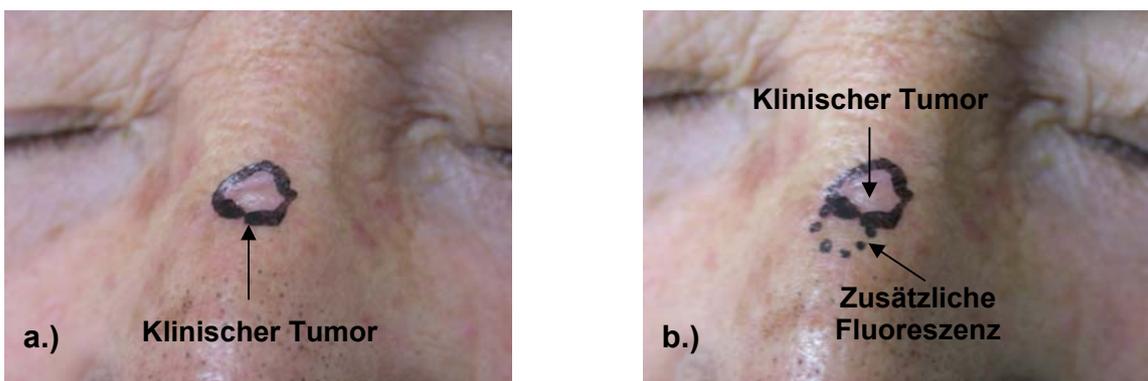


Abb.26: solides BZK, **Gruppe B**: Das fluoreszierende Gebiet entspricht nicht dem klinisch diagnostizierten Tumorareal, a.) Markierung klin. Tumor, b.) Markierung klin. Tumor und Markierung zusätzl. PDD-Fluoreszenz

IV.2. Übersicht

Bei 37 (41%) der 91 untersuchten Präparate wurde der Tumor in der Fluoreszenz vollständig und ausschließlich **richtig positiv** markiert. Dabei haben wir die PDD nur als richtig positiv gewertet, wenn der gesamte Tumor mit seinen Ausläufern vollständig und ausschließlich richtig erkannt wurde.

Bei 27 (30%) aller Fälle färbte 5-ALA neben zum Teil richtig positivem Tumorgewebe immer auch nichtmalignes Gewebe an, **falsch positive Fluoreszenz**.

Bei 14 (15%) der Präparate war die Fluoreszenz **falsch positiv und falsch negativ**. Hier markierte 5-ALA neben zum Teil tatsächlichem Tumorgewebe jeweils auch nichtmaligne Anteile, also PDD falsch positiv. Andererseits wurden in diesen Fällen aber immer auch maligne Ausläufer nicht als solche erkannt, PDD also falsch negativ.

In 13 (14%) der Fälle färbte 5-ALA Tumorgewebe zum Teil richtig positiv an, aber nur unvollständig, so daß maligne Ausläufer nicht erkannt wurden. **Falsch negative Fluoreszenz**.

Bei insgesamt 54 (59%) aller 91 Präparate hat die PDD den Tumor nicht ausschließlich und vollständig richtig erkannt.

PDD ausschließlich richtig positiv	PDD falsch positiv	PDD falsch positiv und falsch negativ	PDD falsch negativ
37 (41%)	27 (30%)	14 (15%)	13 (14%)
	41 (45%)		
		27 (30%)	
	54 (59%)		
91 (100%)			

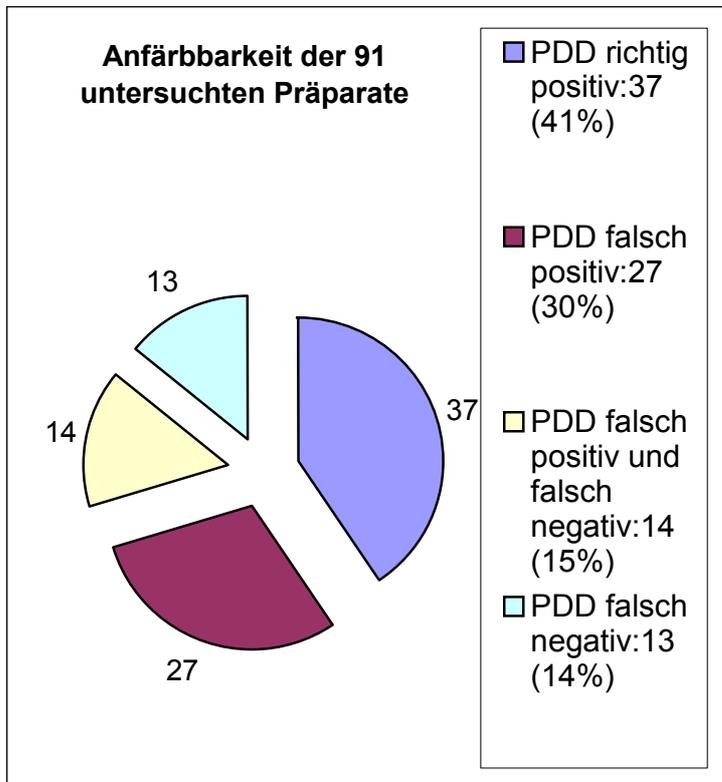


Abb.27: Anfärbarkeit der 91 untersuchten Präparate

IV.2.1. Durch die PDD ausschließlich richtig positiv markierte Präparate

Bei 37 der 91 untersuchten Präparate, d.h. in 41% aller Fälle hat die PDD-Fluoreszenz das Tumorgewebe und seine Grenzen ausschließlich richtig und vollständig positiv markiert.

ALA ausschließlich richtig positiv	ALA falsch positiv	ALA falsch positiv und falsch negativ	ALA falsch negativ
37 (41%)	27 (30%)	14 (15%)	13 (14%)
	41 (45%)		
		27 (30%)	
91 (100%)			

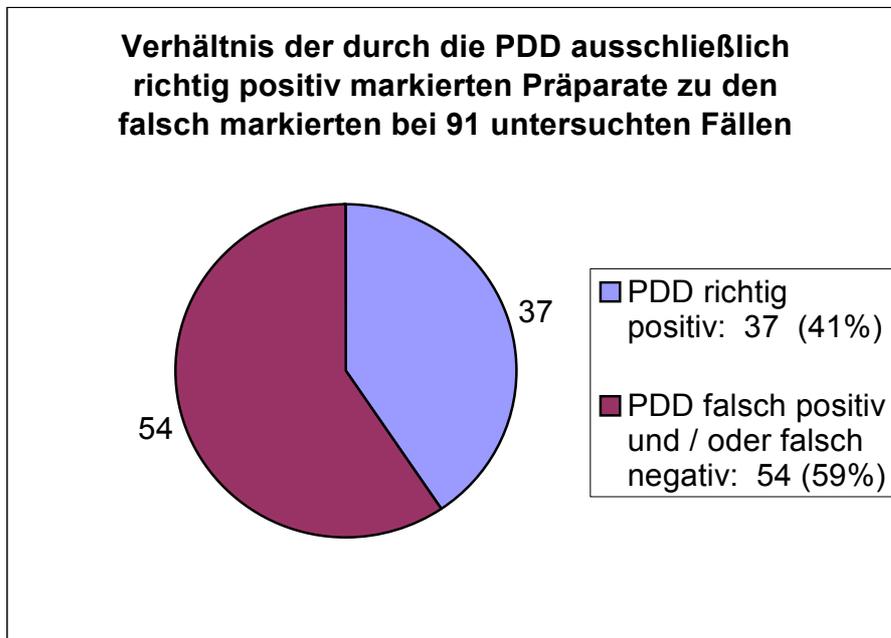


Abb.28: Verhältnis der durch die PDD ausschließlich richtig positiv markierten Präparate zu den falsch markierten bei 91 untersuchten Fällen

Allerdings gehörten davon 33 Präparate (89%) zu **Gruppe A**, wo die klinisch diagnostizierten Areale und ihre Grenzen den Fluoreszenz-markierten Arealen entsprachen. **D.h. in fast 90% der Fälle, in denen die PDD das Tumorgebiet vollständig richtig markierte, erbrachte die Fluoreszenzdiagnostik keine neuen Informationen gegenüber der klinischen Diagnostik.**

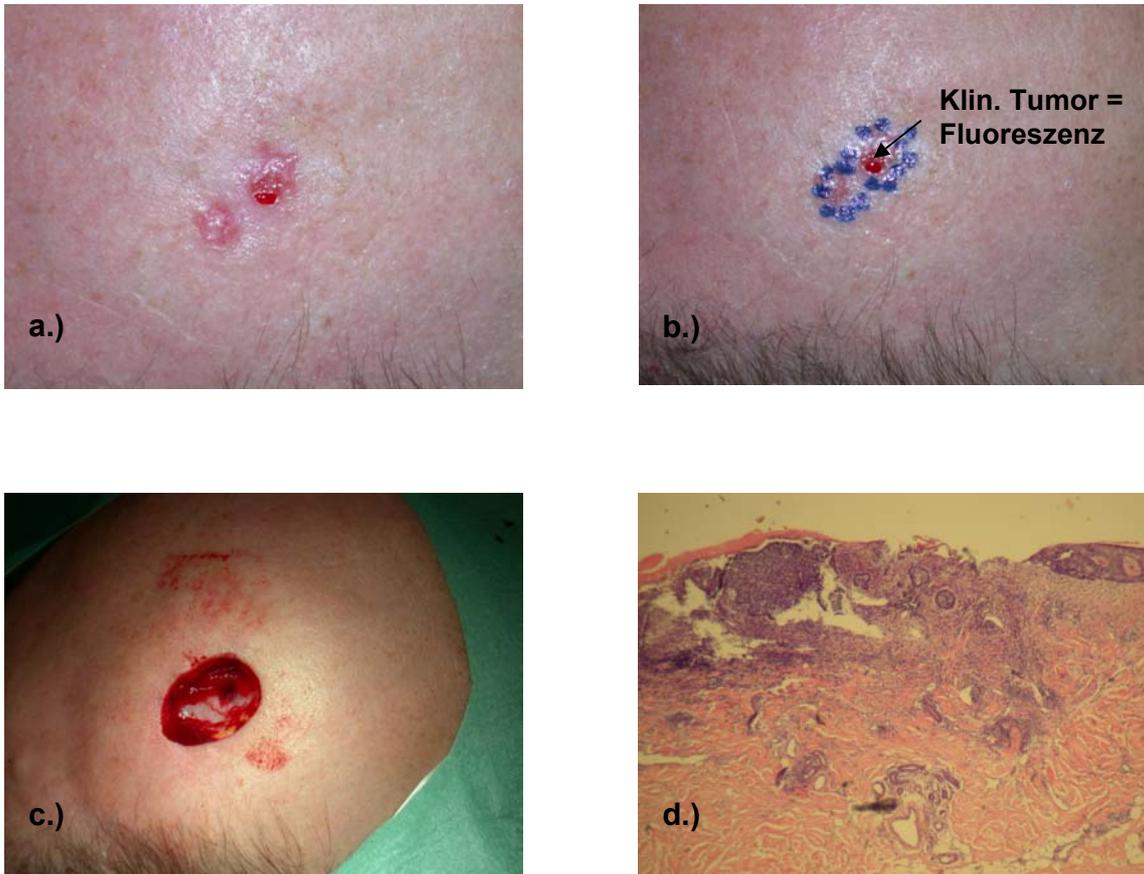


Abb.29: solides BZK, Stirn, **Gruppe A**: Das klinische Areal entspricht der Markierung durch die PDD. Die Fluoreszenz zeigt den Tumor vollständig richtig positiv an. a.) klin. Tumor, b.) Markierung klin. Tumor, entspricht der PDD-Fluoreszenz, c.) nach Exzision, d.) Histologie: solides BZK

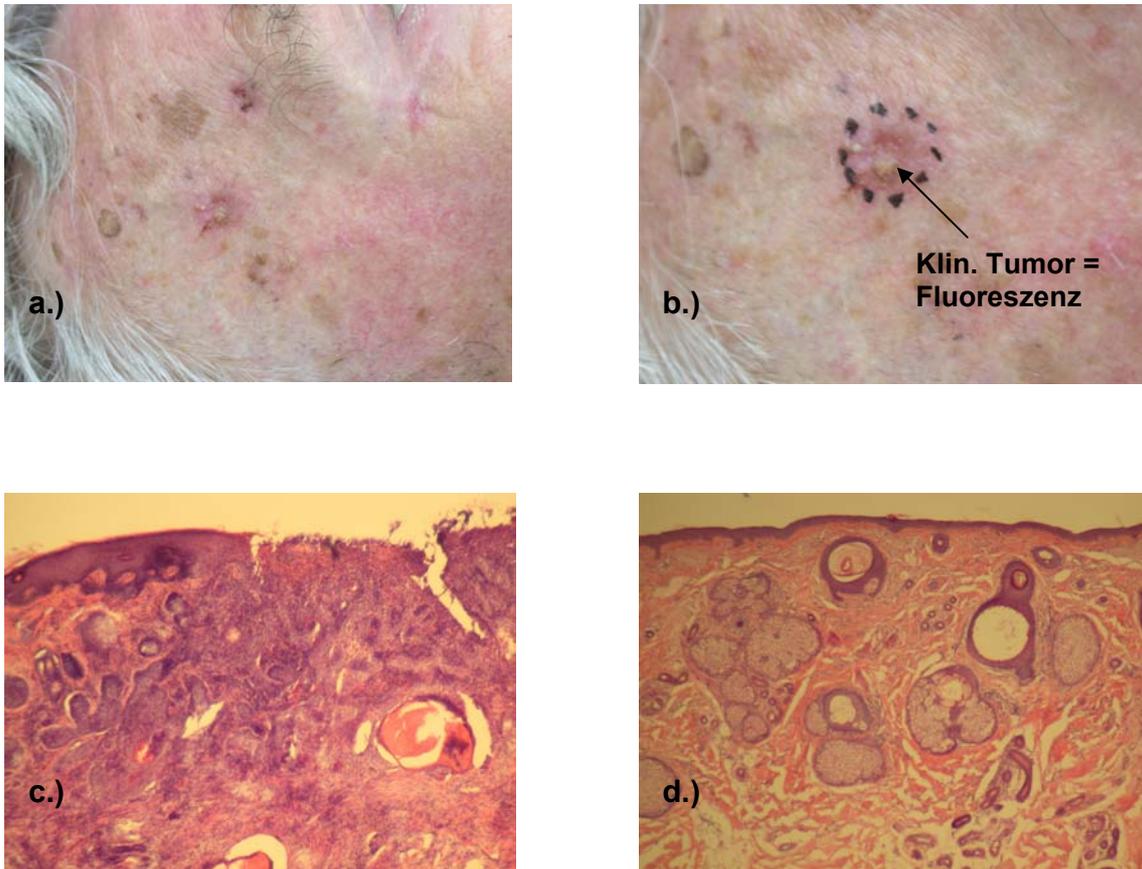


Abb.30: solides BZK, Schläfe, **Gruppe A**: Der klinische Tumor entspricht dem durch die PDD-markierten Areal. Die Fluoreszenz zeigt den Tumor vollständig richtig positiv an. a.) klin. Tumor, b.) Markierung klin. Tumor, entspricht der PDD-Fluoreszenz, c.) Histologie Tumor: solides BZK, d.) Histologie Rand: tumorfrei

4 Fälle (11%) der 37 vollständig richtig durch die PDD erkannten Tumore gehörten zu **Gruppe B**, wo die klinisch markierten Areale und ihre Grenzen sich von den fluoreszierenden Gebieten unterschieden.

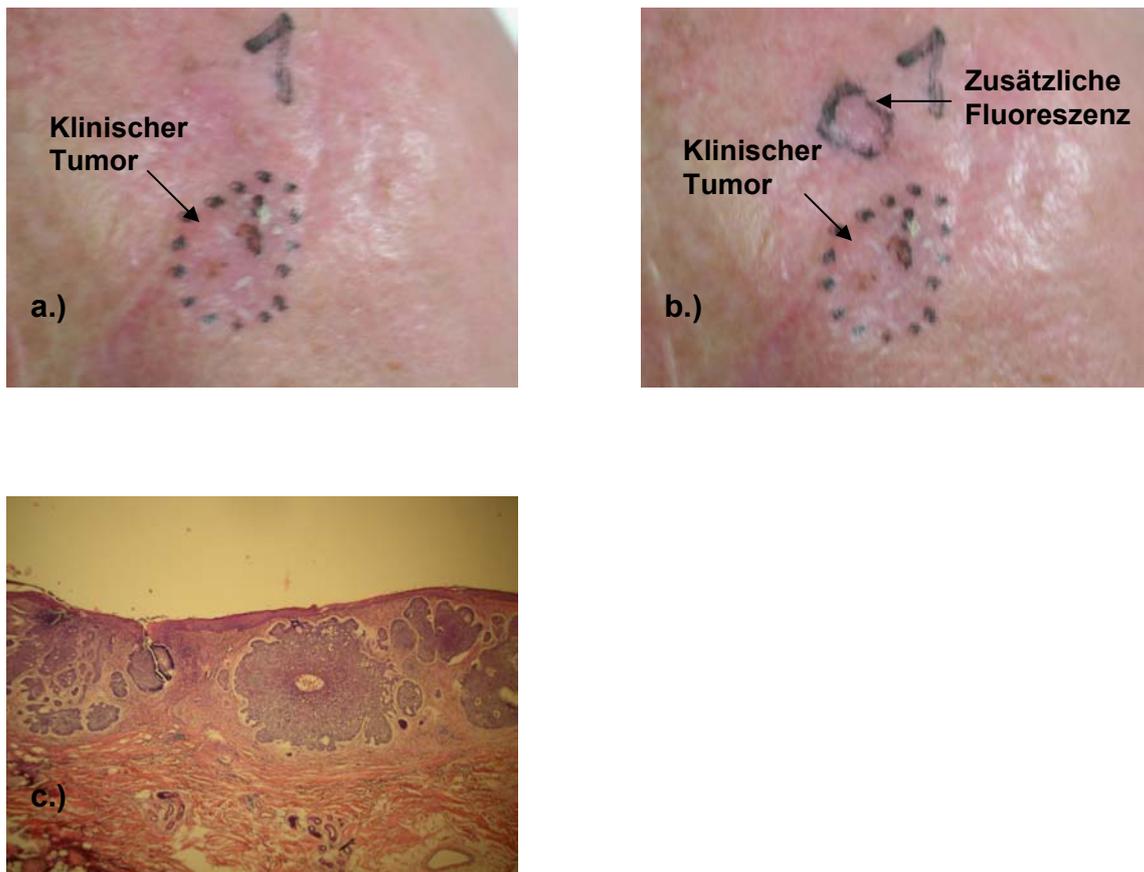


Abb.31: superfiziell-solides BZK, Stirn, **Gruppe B**: Der klinisch diagnostizierte Tumor ist kleiner als der durch die PDD markierte Bereich. Dieses zusätzlich fluoreszierende Areal ist richtig positiv. a.) Markierung klin. Tumor, b.) Markierung klin. Tumor und Markierung zusätzl. Fluoreszenz, c.) Histologie zusätzl. fluoreszierendes Areal: solides BZK

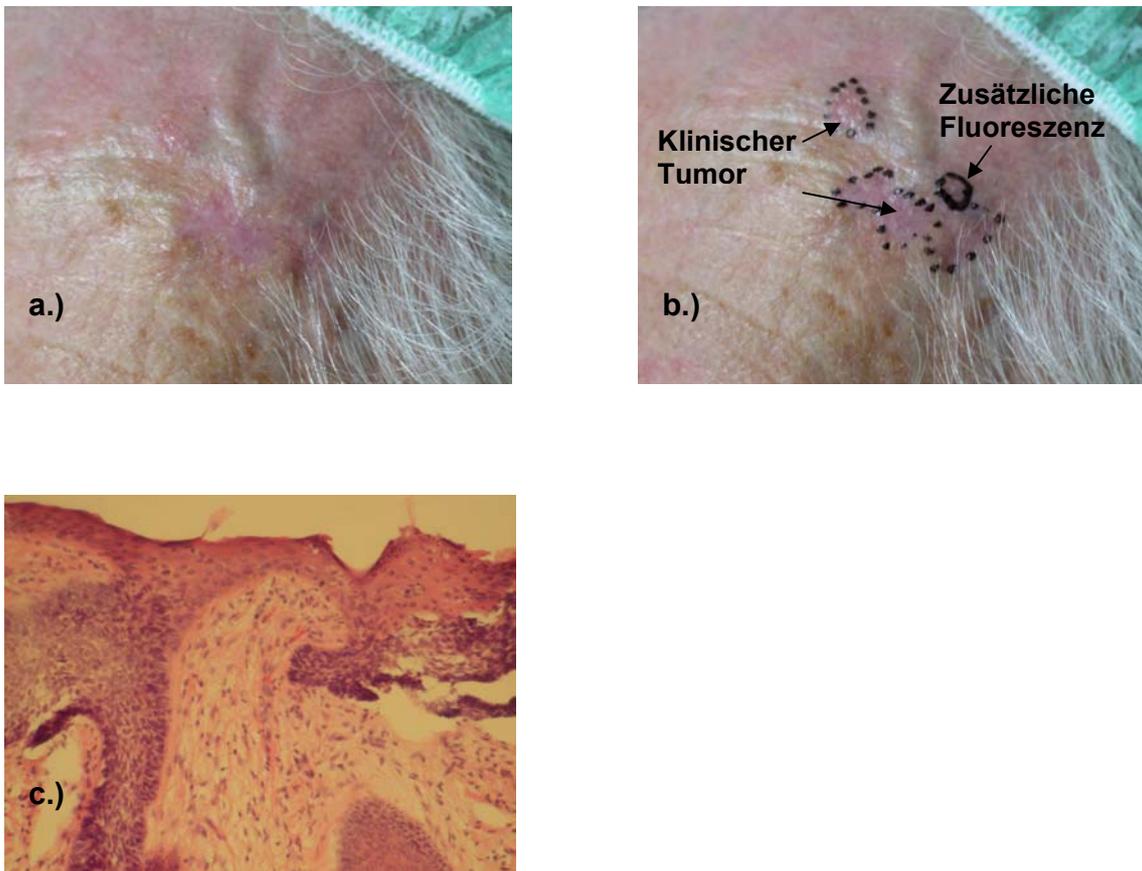


Abb.32: superfizielles BZK, Stirn, **Gruppe B**: Der klinisch diagnostizierte Bereich entspricht nicht dem PDD-markierten Areal. Das durch 5-ALA zusätzlich angefärbte Gebiet ist richtig tumorpositiv. a.) klin. Tumor, b.) Markierung klin. Tumor und Markierung zusätzl. Fluoreszenz, c.) Histologie zusätzl. fluoreszierendes Areal: superfizielles BZK

D.h. bei nur 4 (11%) der 37 vollständig richtig durch die PDD erkannten Basalzellkarzinome bzw. bei nur 4 (4%) von 91 untersuchten Fällen hat die Fluoreszenzdiagnostik über die klinischen Grenzen hinaus den Tumor und seine subklinischen Anteile vollständig richtig erkannt und damit einen Vorteil gegenüber der klinischen Diagnostik erbracht.

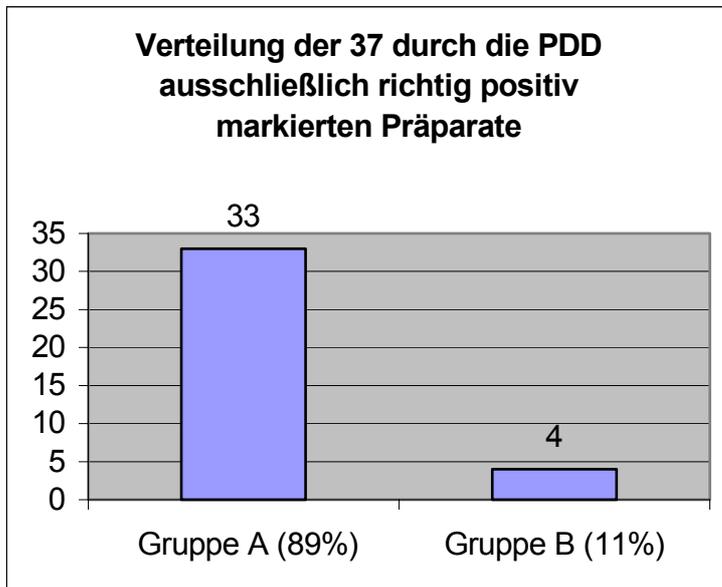


Abb.33: Verteilung der 37 durch die PDD ausschließlich richtig positiv markierten Präparate

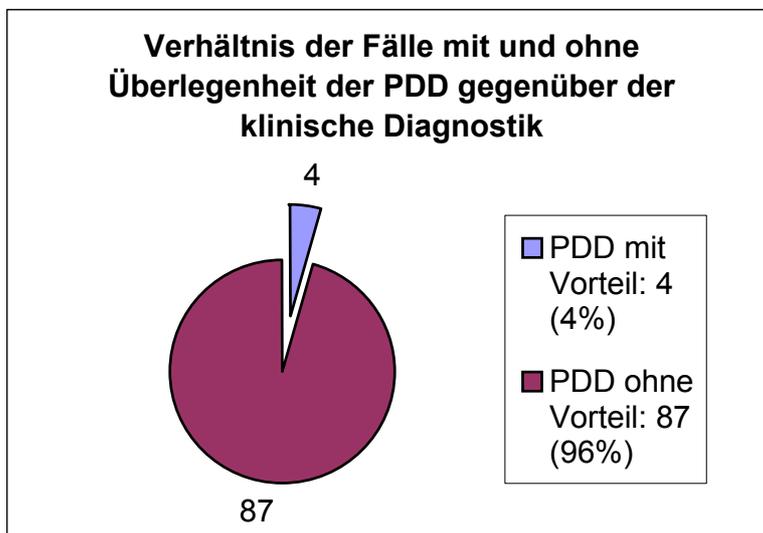


Abb.34: Verhältnis der Fälle mit und ohne Überlegenheit der PDD gegenüber der klinischen Diagnostik

IV.2.2. Durch die PDD falsch positiv markierte Präparate

27 (30%) der untersuchten 91 Präparate zeigten neben zum Teil richtig positivem Tumorgewebe insbesondere auch falsch positiv angefärbte Areale, d.h. es wurden auch nichtmaligne Gewebe markiert. Dabei haben wir jedes Präparat als falsch positiv gewertet, bei denen Tumorausläufer nicht oder nicht vollständig erkannt wurden, auch wenn es z.T. richtig positiv markierte Tumoranteile gab.

14 (15%) aller 91 Fälle zeigten sowohl falsch positiv, als auch falsch negativ markierte Areale.

Somit hat die PDD bei insgesamt 41 (45%) aller 91 Präparate unter anderem falsch positive Ergebnisse gezeigt.

PDD ausschließlich richtig positiv	PDD falsch positiv	PDD falsch positiv und falsch negativ	PDD falsch negativ
37 (41%)	27 (30%)	14 (15%)	13 (14%)
	41 (45%)		
		27 (30%)	
91 (100%)			

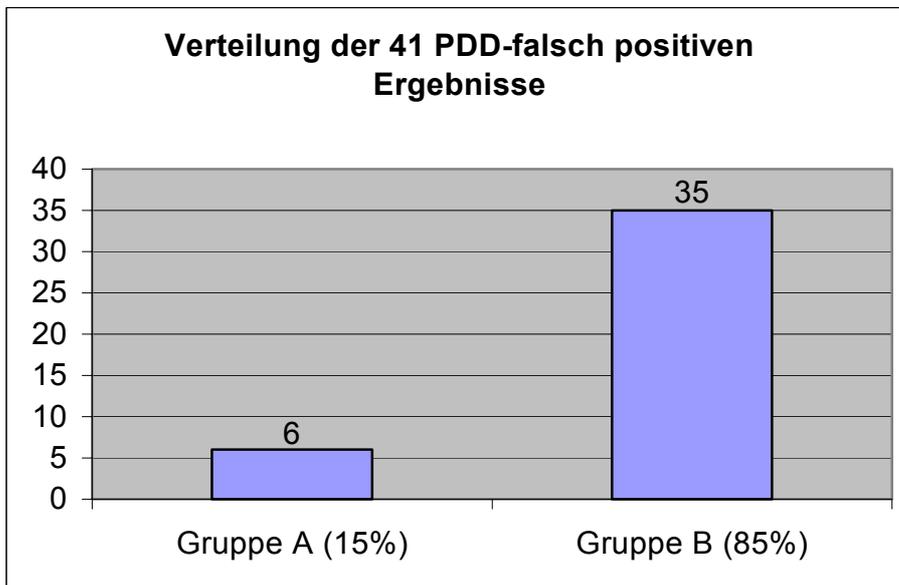


Abb.35: Verteilung der 41 5-ALA-falsch positiven Ergebnisse

Von diesen 41 Fällen gehören 6 (15%) zu **Gruppe A**, d.h. klinisches und durch die Fluoreszenz markiertes Areal entsprachen sich, aber sowohl Klinik als auch die PDD waren falsch positiv, d.h. das markierte Gewebe war nicht maligne.

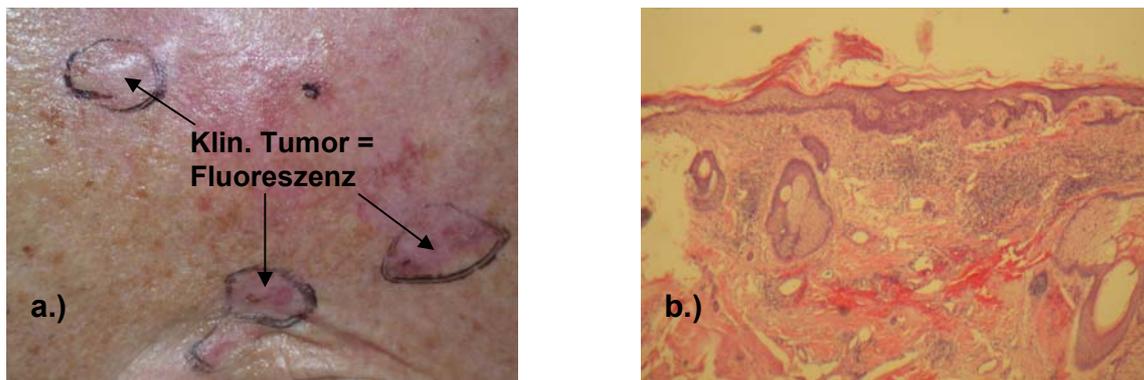
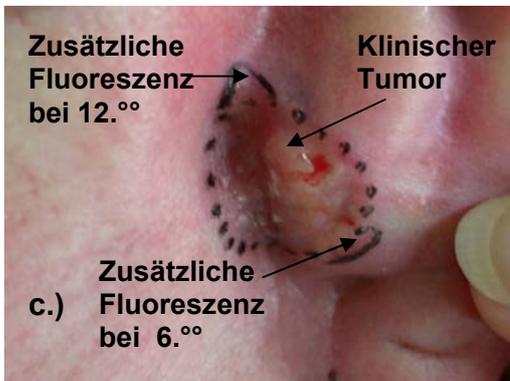
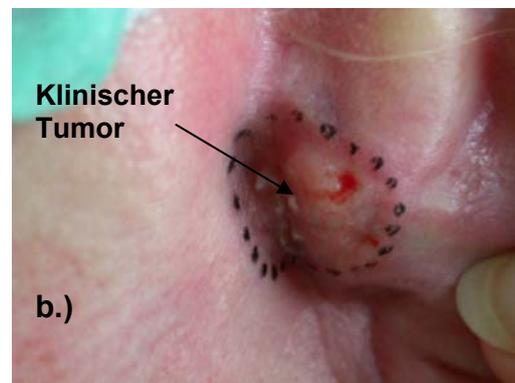


Abb.36: solare Keratose, präaurikulär, **Gruppe A**: Der klinisch auffällige Bereich entspricht der Fluoreszenz, jedoch ist die Hautveränderung histologisch nicht maligne, d.h. PDD falsch positiv. a.) klin. Markierung = PDD-Markierung, b.) Histologie: solare Keratose

Die anderen 35 Fälle (85%) gehörten zur **Gruppe B**, d.h. die klinischen und die PDD-markierten Areale unterschieden sich. Die Markierungen zeigten histologisch zum Teil tatsächlich Basalzellkarzinome, jedoch färbte 5-ALA neben dem Tumor jeweils immer auch nichtmalignes Gewebe an, d.h. **die PDD war falsch positiv und führte zu einer unnötigen Exzision nichtmalignen Gewebes.**



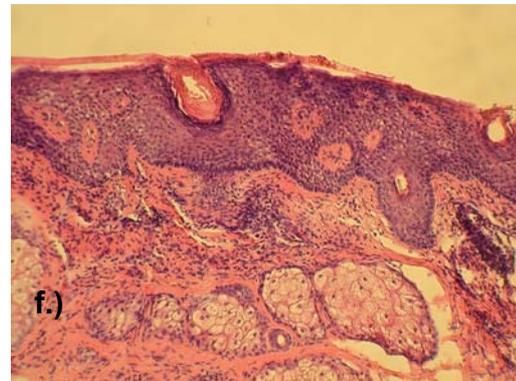
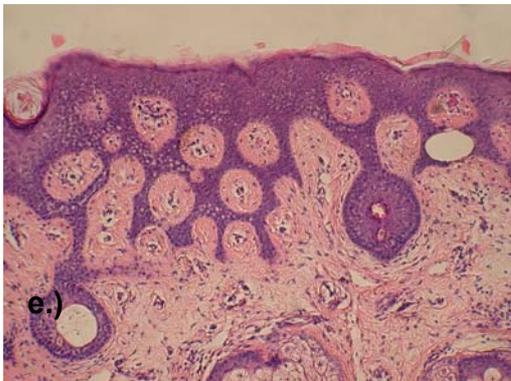
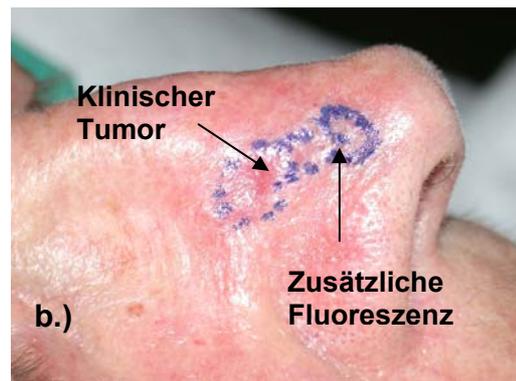


Abb.37: superfiziell-solides BZK mit umgebender Acanthose, retroaurikulär, **Gruppe B**: Der klinische Tumor entspricht nicht den fluoreszierenden Arealen a.) klin. Tumor, b.) Markierung klin. Tumor, c.) Markierung klin. Tumor und zusätzl. PDD-Areale, d.) nach Exzision, e.) Histologie zusätzl. PDD-Areal bei 6.°Uhr: Acanthose, f.) Histologie zusätzl. PDD-Areal bei 12.°Uhr: Acanthose



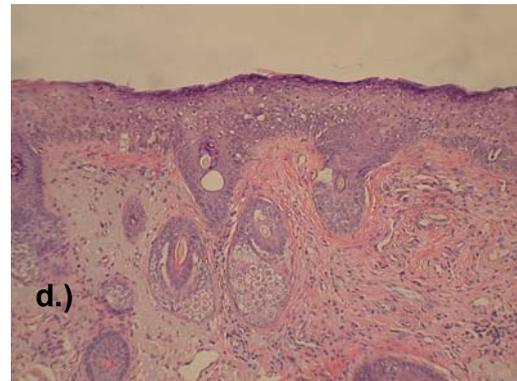
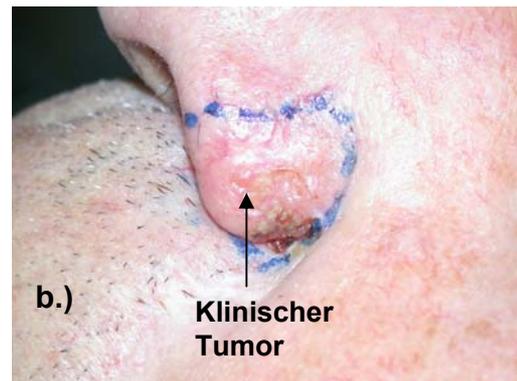


Abb.38: superfizielles BZK mit umgebendem unspezifischem Infiltrat, Nasenflügel, **Gruppe B**: Der klinische Tumor entspricht nicht der PDD-Markierung, jedoch ist das zusätzlich fluoreszierende Areal nicht maligne. a.) klin. Tumor, b.) Markierung klin. Tumor und Markierung zusätzl. PDD-Areal, c.) nach Exzision, d.) Histologie zusätzl. PDD-Areal: unspezifisches Infiltrat und Haaranlagen



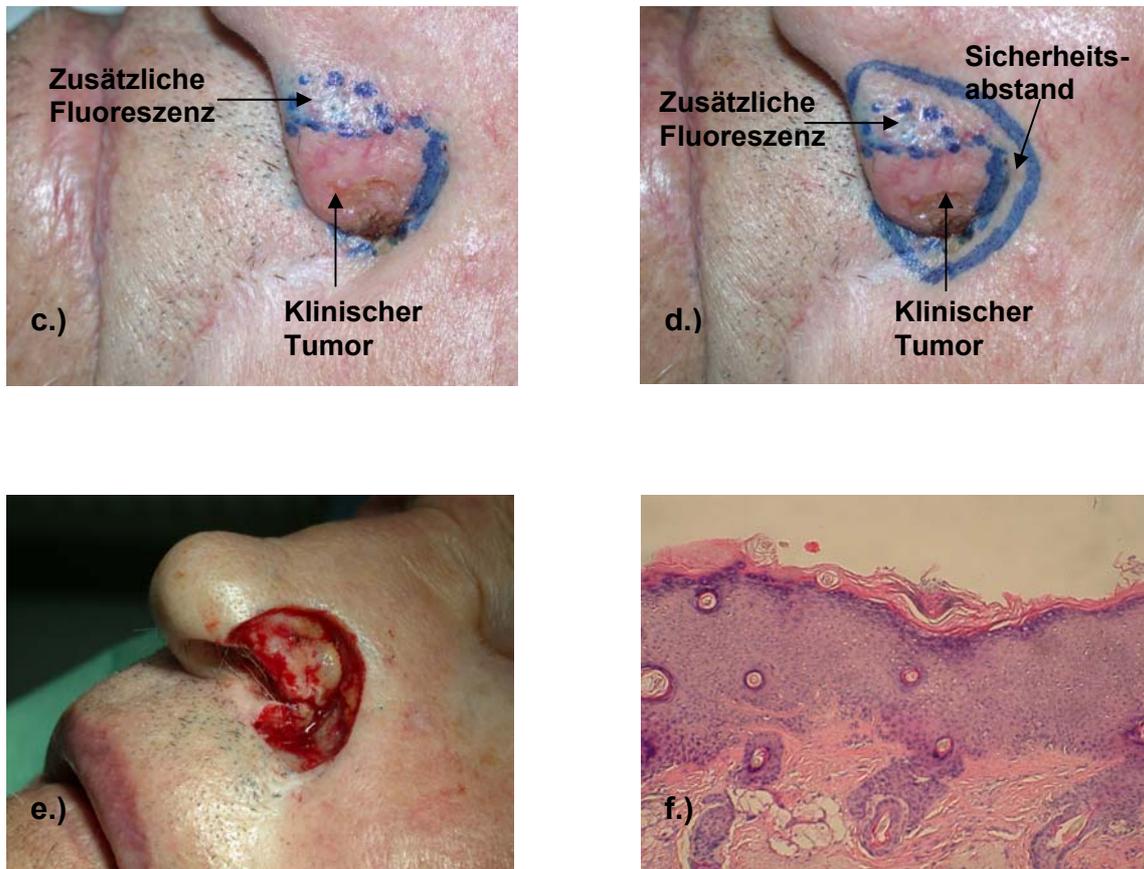


Abb.39: solides BZK mit umgebendem lockeren Infiltrat, sowie Akanthose, Hyperkeratose bzw. solarer Keratose, Nasenflügel, **Gruppe B**: Die PDD-Markierung ist größer als der klinische Tumor, jedoch ist das zusätzlich fluoreszierende Areal nicht maligne. a.) klin. Tumor, b.) Markierung klin. Tumor, c.) Markierung klin. Tumor und Markierung zusätzl. PDD-Areal, d.) Markierung klin. Tumor, Markierung zusätzl. PDD-Areal und Sicherheitsabstand, e.) nach Exzision, f.) Histologie zusätzl. PDD-Areal: Akanthose, Hyperkeratose, solare Keratose

IV.2.3. Durch die PDD falsch positiv und falsch negativ markierte Präparate

Bei 14 (15%) aller 91 Fälle war die Fluoreszenzdiagnostik sowohl falsch positiv, d.h. es erfolgte eine Anfärbung nichtmalignen Gewebes, als auch falsch negativ, d.h. es wurde malignes Gewebe unzureichend oder gar nicht markiert.

PDD ausschließlich richtig positiv	PDD falsch positiv	PDD falsch positiv und falsch negativ	PDD falsch negativ
37 (41%)	27 (30%)	14 (15%)	13 (14%)
	41 (45%)		
		27 (30%)	
91 (100%)			

Von den oben genannten 14 Präparaten gehörte 1 Präparat (7%) zu Gruppe A (das klinische Areal entsprach dem fluoreszierenden Gebiet). In diesem Fall war die Fluoreszenzmarkierung einerseits falsch positiv, da u.a. eine Epidermiszyste angefärbt wurde, andererseits war die Fluoreszenzdiagnostik in diesem Fall auch falsch negativ, da Tumorausläufer in der Basis nicht erkannt wurden.

13 (93%) der Präparate gehörten zu Gruppe B (das klinische Areal entsprach nicht dem fluoreszierenden Gebiet). In diesen Fällen gab es sowohl falsch positiv als auch falsch negativ markierte Ausläufer.

Dies führte dazu, daß nichtmalignes Gewebe unnötig entfernt wurde und zudem Tumorausläufer nicht oder nur unzureichend markiert und damit nicht vollständig exzidiert wurden.

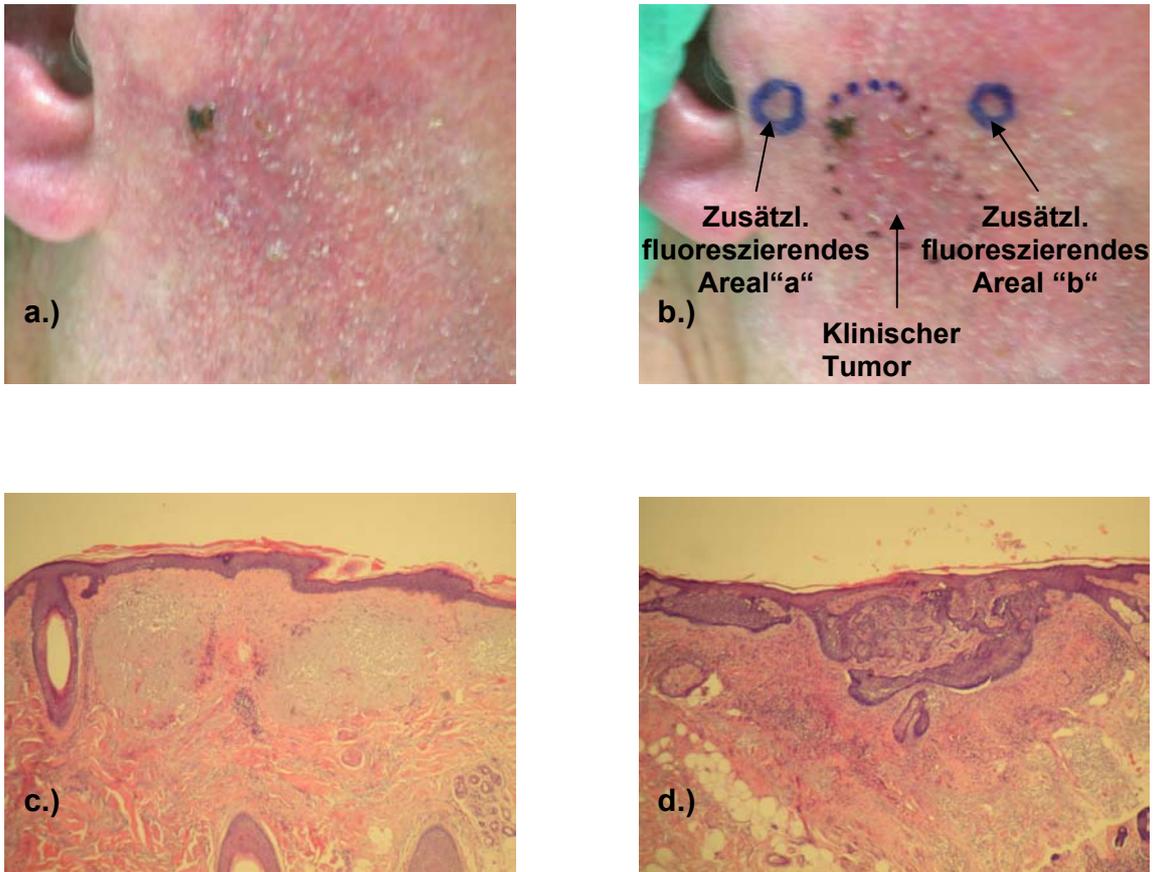


Abb.40: solides BZK, präaurikulär, **Gruppe B**: Die PDD-Markierung entspricht nicht dem klinischen Tumor. Das zusätzlich fluoreszierende Areal "a" ist tumorfrei, **PDD falsch positiv**. Das zusätzlich fluoreszierende Areal "b" ist tumorpositiv, PDD richtig positiv. In der Randkontrolle des großen Tumors zeigen sich noch Tumorausläufer von 12.°-12.°, **PDD falsch negativ**. a.) Nativaufnahme klin. Tumor, b.) Markierung klin. Tumor und Markierung zusätzl. fluoreszierende Areale "a" und "b", c.) Histologie zusätzl. Areal "a": tumorfrei, d.) Histologie zusätzl. Areal "b": solides BZK

IV.2.4. Durch die PDD falsch negativ markierte Präparate

Bei 13 (14%) der 91 Präparate markierte die PDD malignes Gewebe nur unzureichend oder gar nicht, d.h. die Fluoreszenz war zum Teil richtig positiv, aber auch **falsch negativ**.

Bei 14 (15%) aller 91 Präparate zeigte die PDD sowohl falsch negative als auch falsch positive Ergebnisse. D.h. einerseits wurden Tumorausläufer nicht oder nur unzureichend erkannt, gleichzeitig wurde aber auch nichtmalignes Gewebe fälschlicherweise angefärbt.

Damit färbte 5-ALA bei insgesamt 27 (30%) aller Fälle malignes Gewebe nur unzureichend oder gar nicht an, d.h. die Fluoreszenz war hier falsch negativ.

Daraus resultierte eine unzureichende Tumorexzision, mit zum Teil darauffolgenden notwendigen Nachexzisionen.

PDD ausschließlich richtig positiv	PDD falsch positiv	PDD falsch positiv und falsch negativ	PDD falsch negativ
37 (41%)	27 (30%)	14 (15%)	13 (14%)
	41 (45%)		
		27 (30%)	
91 (100%)			

Von diesen 27 Fällen gehörten 6 Präparate (22%) zu **Gruppe A**, d.h. **sowohl klinisch als auch mit der PDD wurden Tumorausläufer nicht diagnostiziert**. 21 Präparate (78%) gehörten zu **Gruppe B**, hier hat die PDD Ausläufer, welche z.T. bereits klinisch auffällig waren, **nicht erkannt**.

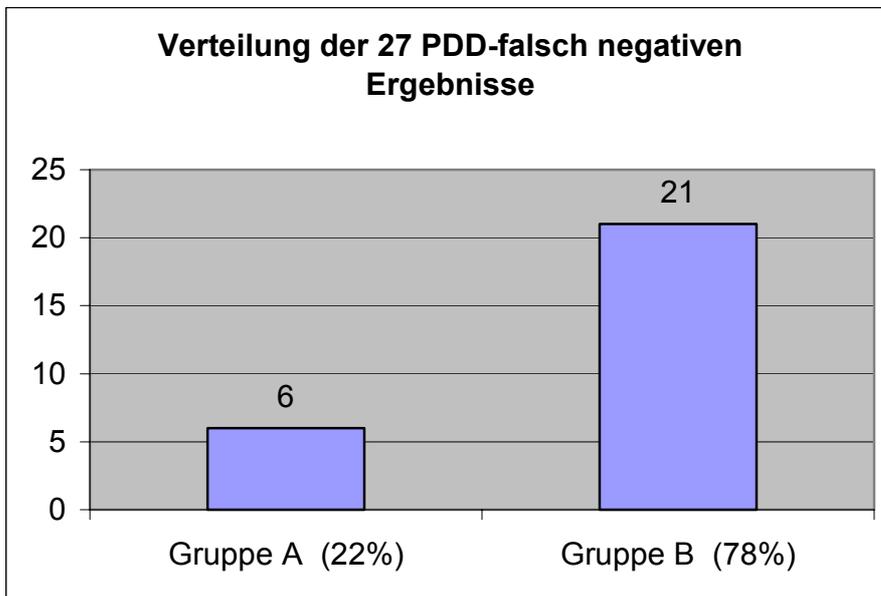


Abb.41: Verteilung der 27 PDD-falsch negativen Ergebnisse

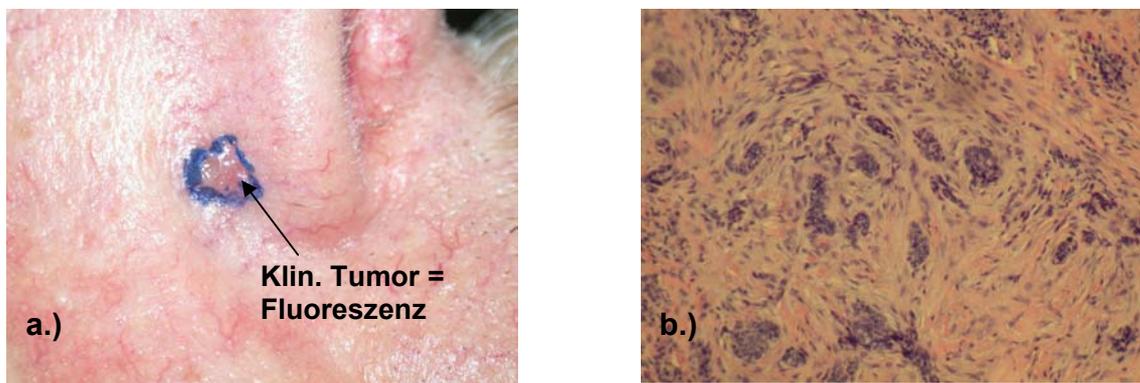


Abb.42: fibrosierendes BZK, Nasenflügel, **Gruppe A**: Die PDD-Markierung entspricht dem klinischen Tumor, jedoch zeigen sich in der Basiskontrolle noch Tumorausläufer, **PDD falsch negativ**. a.) Markierung klin. Tumor entspricht der Fluoreszenz, b.) Histologie: Ausläufer eines fibrosierenden BZK's in der Präparatebasis

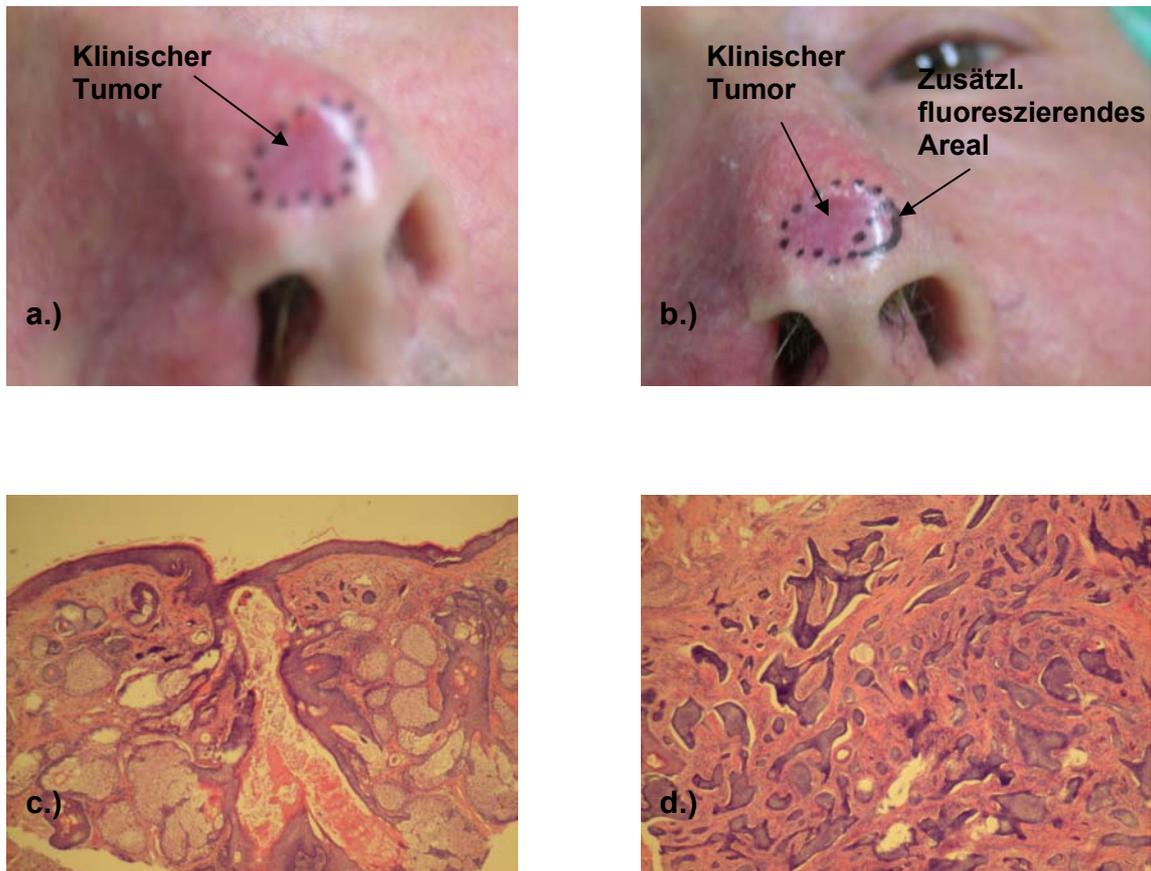


Abb.43: fibrosierendes BZK, Nasenspitze, **Gruppe B**: Das PDD-Areal entspricht nicht dem klinischen Tumor. Zwar ist die zusätzliche Fluoreszenz bei 3.^{oo}-5.^{oo} richtig positiv, allerdings werden Tumorausläufer bei 10.^{oo}-1.^{oo} nicht erkannt, d.h. unzureichende Markierung, **PDD falsch negativ**. a.) Markierung klin. Tumor, b.) Markierung klin. Tumor und Markierung zusätzl. fluoreszierendes Areal, c.) und d.) Histologie 10.^{oo}-1.^{oo}: fibrosierendes BZK

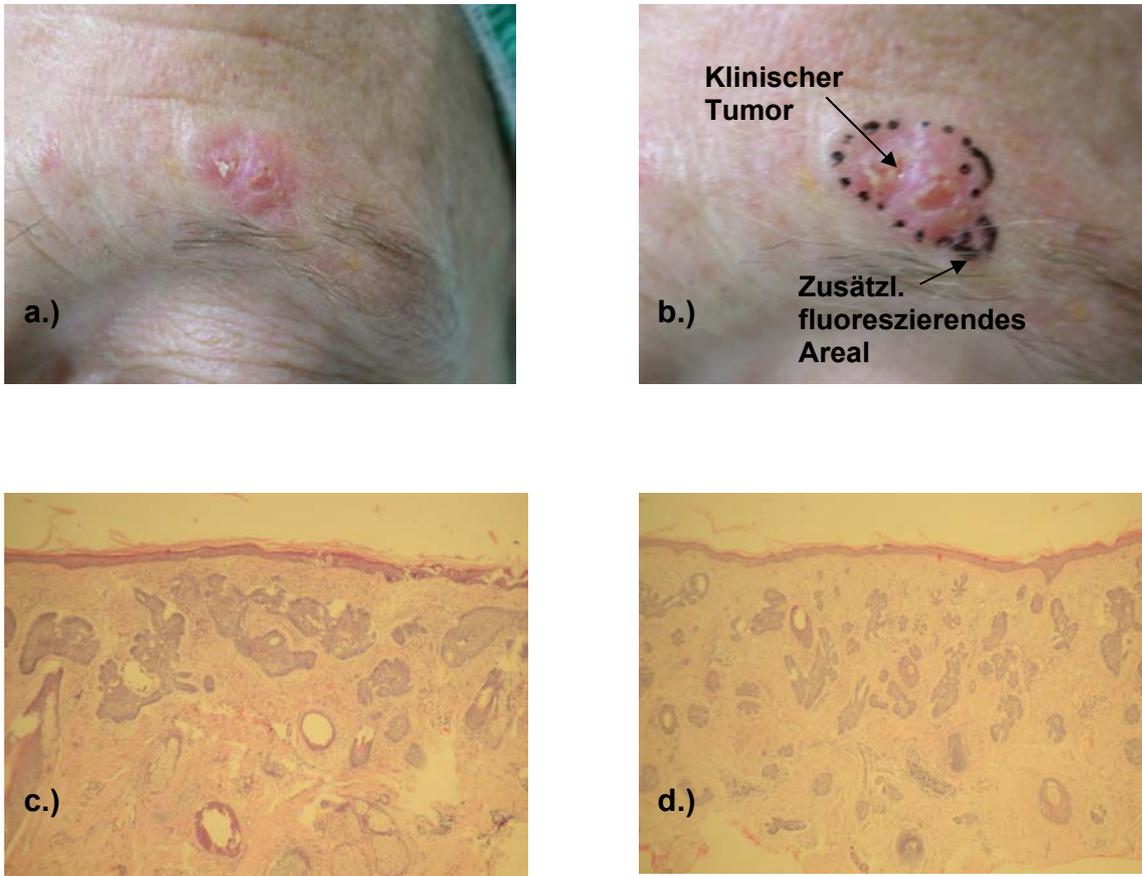


Abb.44: solides / mikronoduläres BZK, Stirn, **Gruppe B**: Die PDD-Markierung entspricht nicht dem klinischen Tumorgebiet, zwar ist das zusätzlich fluoreszierende Areal bei 5.°° richtig positiv, jedoch nicht ausreichend; nicht erkannte Tumorausläufer in der Randkontrolle bei 10.°°-12.°°, d.h. **PDD falsch negativ**. a.) Markierung klin. Tumor, b.) Markierung klin. Tumor und Markierung zusätzl. fluoreszierendes Areal, c.) und d.) Histologie Rand bei 10.°°-12.°°: solides / mikronoduläres BZK

IV.2.5. Anfärbarkeit der verschiedenen histologischen BZK-Typen

IV.2.5.1. Superfizielle Basalzellkarzinome

Bei 18 der untersuchten Präparate fanden sich histologisch superfizielle Basalzellkarzinome. Darunter waren 12 homogene superfizielle BZK's und 6 Mischtumoren mit superfiziellen Anteilen.

Dabei färbte 5-ALA 56% der superfiziellen BZK's ausschließlich richtig und vollständig an. Bei 39% hat die PDD nichtmalignes Gewebe falsch positiv markiert. In einem Fall (5%) wurden einerseits nichtmaligne Areale angefärbt, andererseits aber auch Tumoranteile nicht vollständig erkannt, also falsch positive und falsch negative Fluoreszenz.

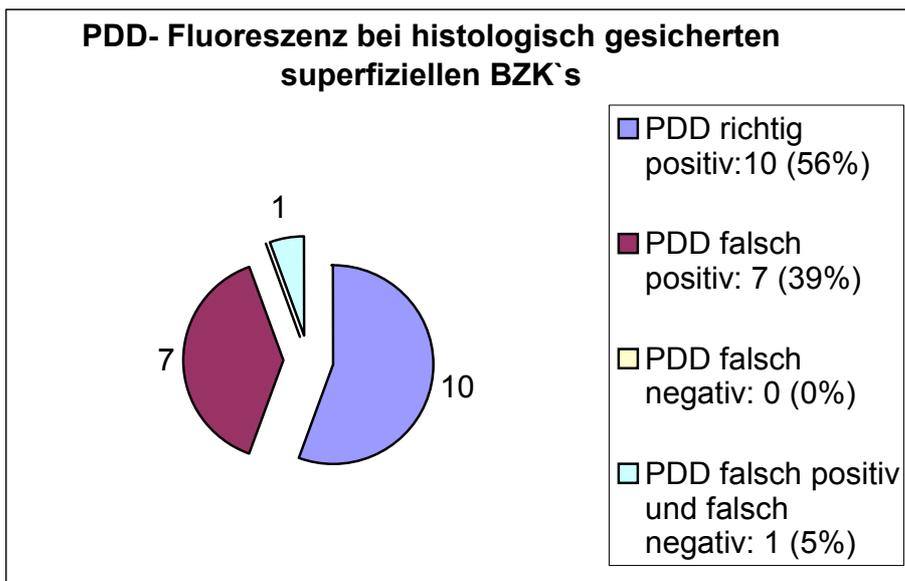


Abb.45: Anfärbarkeit superfizieller Basalzellkarzinome

Bei den histologisch gesicherten superfiziellen BZK's hat die PDD mit 5-ALA 56% der betreffenden Tumoren vollständig und ausschließlich richtig positiv markiert. Nur in einem Fall erkannte die PDD Ausläufer eines superfiziellen BZK's nicht vollständig. Allerdings wurde in 44% der 18 Präparate auch umgebendes nichtmalignes Gewebe fälschlicherweise angefärbt.

IV.2.5.2. Solide Basalzellkarzinome

Bei 53 der 91 untersuchten Präparate fanden sich histologisch solide Basalzellkarzinome. Darunter waren 37 homogene solide BZK's und 16 Mischtumoren mit soliden Anteilen.

Dabei färbte 5-ALA 49% der soliden BZK's ausschließlich richtig und vollständig an. Bei 21% hat die PDD nichtmalignes Gewebe falsch positiv markiert. In 19% der Fälle wurde der Tumor nicht oder nicht vollständig erkannt, also falsch negative Fluoreszenz. Bei 11% wurden sowohl nichtmaligne Areale angefärbt, als auch Tumorgewebe nicht markiert, PDD falsch positiv und falsch negativ.

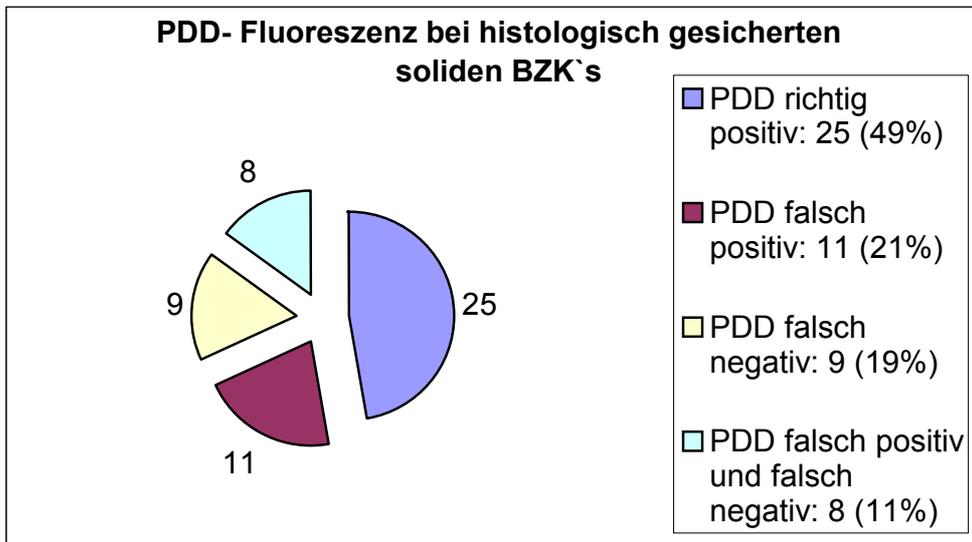


Abb.46: Anfärbarkeit solider Basalzellkarinome

Bei der Fluoreszenzdiagnostik von soliden Basalzellkarzinomen mit 5-ALA ist auffällig, daß nur 49% der Tumoren vollständig und ausschließlich richtig positiv erkannt wurden. Außerdem wurden in 30% der soliden BZK's Tumoranteile nicht oder nicht vollständig markiert. In 32% wurde zusätzlich nichtmalignes Gewebe fälschlicherweise positiv markiert und damit unnötig exziiert.

IV.2.5.3. Fibrosierende Basalzellkarzinome

Bei 12 der untersuchten Präparate fanden sich histologisch fibrosierende Basalzellkarzinome. Darunter waren 5 homogene fibrosierende BZK's und 7 Mischtumoren mit fibrosierenden Anteilen.

Dabei färbte 5-ALA 33% der fibrosierenden BZK's ausschließlich richtig und vollständig an. Bei 8% hat die PDD nichtmalignes Gewebe falsch positiv markiert. In 33% wurde das Tumorgewebe nicht vollständig erkannt, PDD demnach falsch negativ. Bei 25% wurden einerseits fälschlicherweise nichtmaligne Areale angefärbt und andererseits wurden Tumoranteile nicht vollständig markiert, also falsch positive und falsch negative Fluoreszenz.

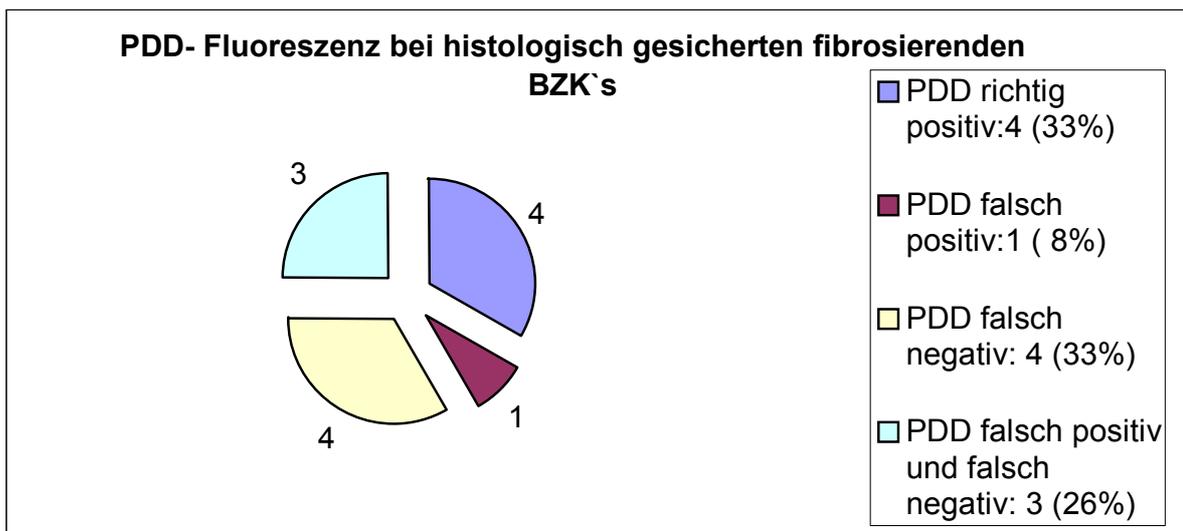


Abb.47: Anfärbarkeit fibrosierender Basalzellkarzinome

Bei der Fluoreszenzdiagnostik fibrosierender Basalzellkarzinome mit 5-ALA wurden nur 33% der Tumoren vollständig und ausschließlich richtig positiv markiert, jedoch zeigten 58% der Exzisate durch die PDD nicht erkannte Tumorausläufer. In 33% wurde nichtmalignes Gewebe falsch positiv angefärbt.

IV.2.5.4. Andere histologische Basalzellkarzinom-Typen

Adenoide, keratotische, zystische noduläre und mikronoduläre Basalzellkarzinome wurden seltener diagnostiziert. Bei diesen histologischen BZK-Typen konnten auf Grund der geringen Fallzahlen keine statistisch signifikanten Aussagen bezüglich der 5-ALA-Anfärbbarkeit gemacht werden.

IV.2.6. Nachexzisionen

Bei den 91 untersuchten Läsionen mußte in 22 Fällen (24%) wegen einer nach der Primärexzision verbliebenen Tumordinfiltration mindestens eine Nachexzision durchgeführt werden.

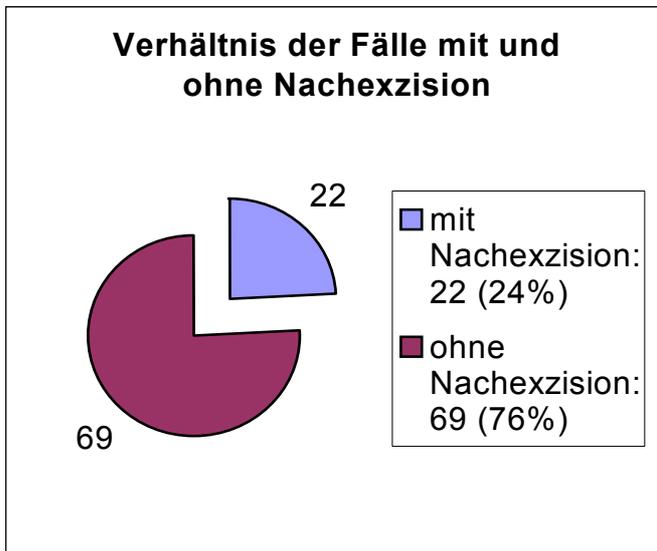


Abb.48: Verhältnis der Fälle mit und ohne Nachexzision

Unter den Fällen, bei denen eine Nachexzision wegen verbliebener Tumorausläufer notwendig wurde, befanden sich 18 Fälle mit einer Nachexzision, drei Fälle mit zwei Nachexzisionen und ein Fall mit dreifacher Nachexzision.

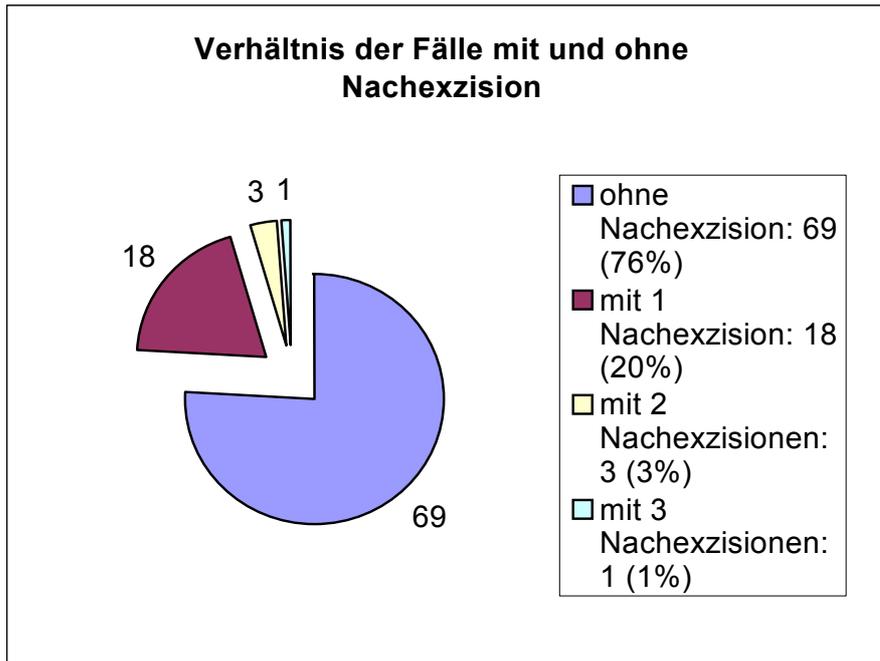


Abb.49: Verhältnis der Fälle mit und ohne Nachexzision

In 64% (14 Fälle) der 22 (primären) Nachexzisionen erfolgte diese aufgrund einer Tumordinfiltration des Schnitttrandes. In 32% (7 Fälle) wurde wegen verbliebener Tumorausläufer in der Präparatebasis nachexzidiert. **Da die PDD eine zweidimensionale Diagnostik darstellt, ist es natürlich nicht möglich, in die Tiefe gehende Tumorausläufer zu erkennen. Auch hier erbringt die PDD also keinen Nutzen.** In einem Fall (4%) fanden sich nach der Primärexzision noch Tumorausläufer sowohl in der Basis als auch im Schnitttrand des Präparates.

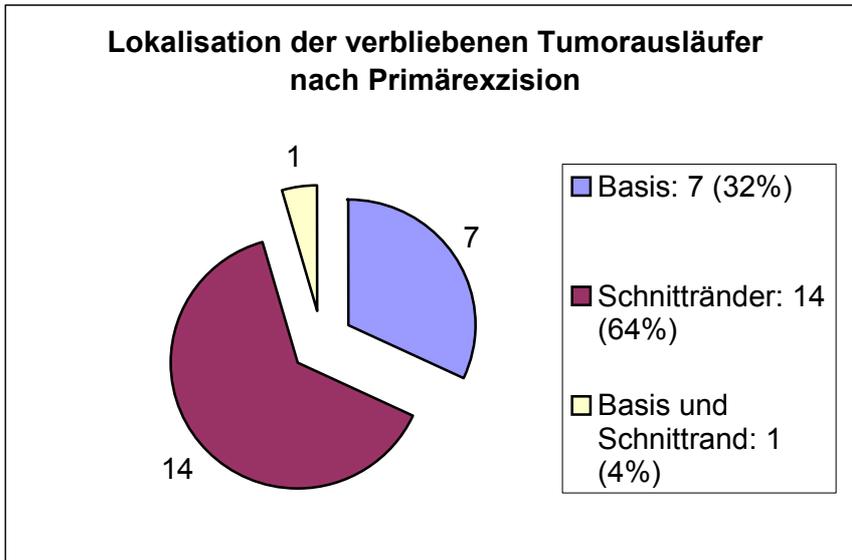


Abb.50: Lokalisation der verbliebenen Tumorausläufer nach Primärexzision

IV.2.7. Vergleich klinische Diagnostik und PDD mit 5-ALA

	Klinik	PDD
richtig positiv	50 55%	37 41%
falsch positiv	10 11%	27 (41) 30% (45%)
falsch negativ	31 34%	13 (27) 14% (30%)
falsch positiv und falsch negativ	0	14 15%

(Bei den Werten in Klammern handelt es sich um die Gesamtzahlen aus den Überlappungen der Gruppen „falsch positiv“ und „falsch positiv und falsch negativ“ bzw. „falsch negativ“ und „falsch positiv und falsch negativ“.)

Im Vergleich der klinischen Diagnostik, das heißt der makroskopischen Beurteilung des Tumors und seinen Grenzen, und der Photodynamischen Diagnostik mit 5-ALA hat die klinische Beurteilung bei 50 (55%) aller Fälle den Tumor vollständig richtig erkannt, die PDD nur bei 37 (41%) Läsionen.

Eine falsch positive Markierung nichtmaligner Gewebe trat mit der PDD bei 41 (45%) aller Fälle auf. Die makroskopische Diagnostik beurteilte in nur 10 (11%) Fällen eine benigne oder präkanzeröse Hautveränderung fälschlicherweise als maligne. Bezüglich des Nichterkennens von Tumorausläufern („falsch negativ“) war kein Unterschied zwischen beiden diagnostischen Maßnahmen festzustellen (Klinik: 31 (34%), PDD: 27 (30%)). **Insgesamt wies die klinische Diagnostik bei 41 von 91 Fällen einen Misserfolg auf, die PDD bei 54 von 91 Fällen.**

V. Statistik

V.1. Vergleich klinische Diagnostik und PDD

	Erfolg	Misserfolg	Summe
Klin. Diagnostik:	$E_{KD} = 50$	$M_{KD} = 41$	$N_{KD} = E_{KD} + M_{KD} = 91$
PDD:	$E_{PDD} = 37$	$M_{PDD} = 54$	$N_{PDD} = E_{PDD} + M_{PDD} = 91$
Summe:	$E_{KD} + E_{PDD} = 87$	$M_{KD} + M_{PDD} = 95$	$E_{KD} + E_{PDD} + M_{KD} + M_{PDD} = 182$

Prüfgröße $X^2 = 3,7$

Signifikanz $p = 0.0543$

Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen der klinischen Diagnostik und der Diagnostik durch die PDD vor, da $p > 0,05$. Dies verdeutlicht, daß die PDD keinen

Nutzen gegenüber der klinischen Diagnostik erbringt und unterstreicht die Notwendigkeit der lückenlosen histologischen Schnitttrandkontrolle.

V.2. Sensitivität der PDD

Unter den 91 untersuchten Hautveränderungen, welche den klinischen Verdacht auf ein Basalzellkarzinom aufwiesen, wurden histologisch 81 maligne Tumore (darunter 78 Basalzellkarzinome und 3 Plattenepithelkarzinome) bestätigt. Die PDD mit 5-ALA hat davon 37 Tumore vollständig richtig erkannt.

$$\text{Sensitivität: } \frac{\text{Fälle mit positivem Testergebnis} = 37}{\text{Tatsächliche Erkrankungen} = 81} = 0,46$$

Aufgrund einer Sensitivität dieser diagnostischen Methode von nur 46%, welche im Zufalls- bzw. Münzwurfbereich liegt, ist die Betrachtung anderer statistischer Kenngrößen nicht relevant.

VI. Diskussion

Gründe für die schlechten Ergebnisse dieser Studie sowie neue Ansatzpunkte sind auch in anderen Untersuchungen und Veröffentlichungen bereits diskutiert worden.

So könnte eine Ursache des begrenzten Erfolges der PDD mit 5-ALA die mangelnde Eindringtiefe der 5-ALA-Creme sein. So haben auch Ortel et al. bei nodulären Basalzellkarzinomen deutlich schlechtere Ergebnisse als bei superfiziellen dokumentiert [93].

Wennberg hat 2000 in seiner Studie ähnliche Zahlen wie in unserer Untersuchung erzielt. So erreichte er bei 50% der fazialen BZK's eine vollständige Visualisierung, bei 23% eine teilweise Anfärbung und bei 27% keine Markierung des Tumorgebietes. Auch er sieht die mangelhafte Penetration von 5-ALA durch die Haut als limitierender Faktor in der PDD mit 5-ALA [136].

Die geringe Lipophilie der 5-ALA-Moleküle wird als Grund für die schlechte Penetration durch die Zellmembranen diskutiert. Höhere 5-ALA-Dosen oder die Verwendung lipophilerer 5-ALA-Derivate könnten das Eindringungsvermögen der Substanz verbessern [21].

Auch Ühlinger et al. betrachten die Hydrophilie der 5-ALA-Moleküle als Schwierigkeit bei der Penetration insbesondere durch das Stratum corneum, welches für topische Substanzen 3-5mal weniger durchlässig ist als die Dermis. Eine Veresterung der 5-Aminolävulinsäure soll die Lipophilie und damit das Penetrationsvermögen erhöhen [129].

Martin et al. sowie Peng et al. haben festgestellt, daß bezüglich der Penetrationstiefe von 5-ALA bei Basalzellkarzinomen bei einer Einwirkzeit von 3-4h maximal 0,75-0,81 mm erreicht werden können, so daß nur die superfiziellen Schichten der Tumoren eine Fluoreszenz zeigten, tiefere Ausläufer jedoch nicht. Eine Verbesserung der Penetrationstiefe bis auf 1,25mm soll durch die zusätzliche

Applikation von Dimethylsulfoxid (DMSO) und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), sowie durch eine Verlängerung der Einwirkzeit auf bis zu 29h erreicht werden [88, 95].

Hoerauf et al. veröffentlichten 1994 eine Studie über PDT bei Basalzellkarzinomen des Augenlides, in welcher sie ebenfalls schlechte Ergebnisse erzielten. Sie konnten bei keinem der behandelten Tumoren eine Rückbildung oder Verkleinerung feststellen. Dies begründeten sie mit der mangelnden Penetration der 5-ALA-Salbe bzw. des Lichts durch die Haut. Ein weiterer Grund könnte in der zum Teil erschwerten Applikation bei ungünstigen Lokalisationen liegen [55].

Auch Lang et al. erkannten die beschränkte Penetration von 5-ALA durch die Haut oder andere Gewebe, die variable 5-ALA-Aufnahme der neoplastischen Zellen sowie die inhomogene Porphyrinbildung in den verschiedenen Tumorgeweben als limitierende Faktoren für die Effizienz der PDD bzw. der PDT [74].

Kennedy und Pottier stellten eine erhöhte 5-ALA-Penetration bei sonnengeschädigter Haut, aktinischer Keratose, Psoriasis, offenen Wunden sowie bei Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen. Aber sie postulierten auch, daß Hyperkeratosen die 5-ALA-Penetration inhibieren würden [67].

Szeimies et al. unterstützen diese These durch ihre Ergebnisse bezüglich eines besseren PDT-Erfolges bei aktinischen Keratosen im Kopfbereich im Vergleich zu den Extremitäten, wo die oberflächliche Keratinschicht dicker ist [127].

Bezüglich der Unsicherheiten bei der Beurteilung fluoreszierender Areale bemerkten Heyerdahl et al. eine starke 5-ALA-induzierte Fluoreszenz in sichtbaren Tumorgebieten, eine schwache im umgebenden Gewebe, aber auch eine mangelnde Fluoreszenz in nekrotischen Tumorarealen [54].

Fritsch et al. zeigten zwar eine Korrelation zwischen den durch die PDD markierten Tumorgrenzen und den histopathologisch diagnostizierten Tumorrändern, stellten

aber auch eine Rotfluoreszenz bei psoriatischen Läsionen, Mucosis fungoides-Plaques, hyperplastischem und entzündetem Gewebe fest [39].

Ackermann et al. postulierten eine geringe Spezifität von Wood-Licht, da auch andere Gewebe nach 5-ALA-Gabe Fluoreszenzlicht im roten Spektralbereich emittieren können. Auch stellten sie Defizite bezüglich der Einschätzung der Fluoreszenz mit dem Auge als Detektor fest. Um den Kontrast zu erhöhen, wird die Verwendung eines Kantenfilters empfohlen, welcher nur Wellenlängen oberhalb einer bestimmten Grenze (etwa 610 nm) passieren läßt. Jedoch ist durch die Detektion mit Auge und Kantenfilter keine quantitative Auswertung möglich. Außerdem entsteht durch das manuelle Wood-Licht eine inhomogene Ausleuchtung des zu untersuchenden Areals. All dies kann fehlerhafte Beurteilungen provozieren [1].

Martin et al. zeigten ebenso keine Vorteile bei der PDT mit 5-ALA, vermutlich aufgrund der insuffizienten und inhomogenen 5-ALA-Penetration sowie der inhomogenen Bestrahlung. Bei einer signifikanten Anzahl nodulärer und infiltrierender Basalzellkarzinome hat topisches 5-ALA wenig oder kein PpIX in den tieferen Tumorschichten gebildet. Zusätzlich wurde keine Tumorselektivität gegenüber normaler Epidermis beobachtet [88].

Fink-Puches et al. zeigten in ihrer Studie von 1998 ein schlechtes Ansprechen von superfiziellen Basalzellkarzinomen sowie von Plattenepithelkarzinomen auf die topische Photodynamische Therapie mit 5-ALA. Ein Grund für dieses Versagen soll die insuffiziente Tumormarkierung durch das entstehende PpIX sein [34]. Tatsächlich haben Martin et al. eine unvollständige PpIX-Fluoreszenz nach topischer 5-ALA-Applikation in einer signifikanten Anzahl von Basalzellkarzinomen gezeigt [88].

Biologische Objekte sind unregelmäßig geformt, Haut und Gewebe sind inhomogen, mehrschichtig, haben anisotrope optische Eigenschaften und bestehen aus Haarfollikeln, Drüsen, Blutgefäßen etc. Diese komplexen zellulären

Systeme besitzen verschiedene biochemische, physikalische und spektroskopische Eigenschaften. Die wichtigsten Chromophoren, welche das Licht in der Haut absorbieren sind DNA, Aminosäuren, Proteine, Melanine, Hämoglobin sowie dessen Vorstufen und Metaboliten [63]. Somit ist verständlich, warum eine Spektroskopie schwer zu beurteilen ist.

Juzenas et al. stellten eine mäßige Temperaturabhängigkeit bei der Penetration der Creme fest. Der Prozess der PpIX-Produktion sei jedoch stark temperaturabhängig, so sei die Fluoreszenz bei einer Hauttemperatur von 42°C um das Zwei- bis Dreifache intensiver als bei 37°C. Praktisch keine PpIX-Bildung findet bei Temperaturen unter 12°C statt. Die erhöhte PpIX-Produktion bei höheren Temperaturen könnte für eine Verbesserung der PDD von Nutzen sein [33].

Eine Verbesserung der Ergebnisse der PDD bzw. PDT könnte auch z.B. durch supportive Iontophorese erfolgen. Eine Studie zeigte eine Optimierung der 5-ALA-Behandlung durch die gemeinsame Applikation mit Desferrioxaminmesylat [33].

Eine andere Studie zeigte einen Anstieg sowohl der 5-ALA-Penetration als auch der Bildung der 5-ALA-induzierten Porphyrine bei der gleichzeitigen topischen Anwendung von 5-ALA, DMSO, welches die Hautbarriere zerstört und EDTA. Desweiteren wurde gezeigt, daß durch die intravenöse oder orale Applikation von 5-ALA eine homogenere Verteilung der induzierten Porphyrine in der Läsion erreicht werden kann [95].

Ein anderer Vorschlag zur Verbesserung der 5-ALA-Penetration ist die Reinigung der zu behandelnden Haut mit Ethanol und eine anschließende Entfernung eventueller Krusten [70] sowie eine Kürettage zur Entfernung des Stratum corneums vor der 5-ALA-Applikation [137].

Eventuell sollte für größere Tumordicken eine längere Einwirkzeit berücksichtigt werden. Andererseits soll eine kürzere Einwirkzeit von ca. 3 Stunden oder eine Vorbehandlung mit einer erythromyzinhaltigen Creme die Differenzierung zwischen

der Tumorfluoreszenz und der Autofluoreszenz des gesunden Gewebes verbessern [39].

Eine Verbesserung der Diagnostik und Therapie von Hauttumoren mit 5-ALA könnte also durch die gleichzeitige Verwendung von Substanzen, welche die 5-ALA-Penetration verbessern sowie von Substanzen, welche die Bildung der 5-ALA-induzierten Porphyrine in den Läsionen erhöhen, erreicht werden. Weitere Möglichkeiten wären die Bestimmung der optimalen Einwirkzeit, sowie die Verwendung physikalischer Methoden zur Penetrationsverbesserung wie eine partielle Kürettage der Läsionen, Ultraschall, Mikrowellenbestrahlung oder Iontophorese [95].

Hinsichtlich der Verwendung von Estern der Aminolävulinsäure erfolgte 2002 in Deutschland und 2003 in der Schweiz die Zulassung eines Methylesters von 5-ALA für die Photodynamische Therapie unter anderem von superfiziellen und nodulären Basalzellkarzinomen, welche anderen Therapieoptionen nicht zugänglich seien. Das Produkt Metvix® der Firma Galderma mit dem Wirkstoff Methyl-Aminolevulinat ist lipophiler als 5-ALA und soll daher eine bessere Penetration aufweisen. Jedoch ist trotz der propagierten äußerlichen Komplettremission und der damit verbundenen guten kosmetischen Ergebnisse, die Wirksamkeit in der Läsionstiefe fraglich. Für 5-ALA wurde ein Penetrationsvermögen von 0,75-0,81 mm in 3-4 Stunden festgestellt [88, 95], für MAOP wurden keine Angaben darüber gefunden. Allerdings wird angegeben, daß bei der PDT mit Metvix® die behandelte Läsion mit einer Peak-Wellenlänge von 630 nm bestrahlt werden soll, dies entspricht einer Eindringtiefe des Lichts von 1-6 mm [142]. Es liegen noch keine Ergebnisse hinsichtlich einer längerfristigen Wirksamkeit bzw. einer Rezidivrate dieser Therapiemodalität vor, jedoch ist aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie und der erwähnten Literatur von einer erhöhten Rezidivgefahr durch verbliebene tieferliegende Tumoranteile auszugehen. Auch wird in der Fachinformation zu Metvix® eine hohe Selektivität von MAOP und damit eine Unbedenklichkeit bezüglich der umgebenden gesunden Haut aufgeführt. Aufgrund

der in dieser und anderer Studien erzielten falsch positiven Ergebnisse, d.h. Fluoreszenz nichtmaligner Gewebe, ist die gezielte Anreicherung photoaktiver Porphyrine ausschließlich in Tumorzellen fraglich. Dies wird untermauert durch die hohe Nebenwirkungsrate bei der PDT mit Metvix®. So zeigten in klinischen Studien 60-80 % der Patienten lokale Phototoxizitätsreaktionen, dabei am häufigsten Schmerzen, Ödeme und Erytheme [147]. Studien zur Photodynamischen Diagnostik mit MAOP bei epithelialen Tumoren sind bislang nicht veröffentlicht worden.

Die photodynamische Fluoreszenzdiagnostik mit 5-ALA-induzierten Porphyrinen kann nur für die Beurteilung oberflächlicher Tumordimensionen verwendet werden, das heißt es ist eine rein zweidimensionale Diagnostik. Es kann keinerlei Informationen über die Infiltrationstiefe bzw. tiefer liegende Ausläufer einer Läsion geben [40]. Aber selbst bei den superfiziell gelegenen Tumoren zeigte sich eine zu unspezifische und ungenaue Markierung. Wenige der bisherigen optimistischen Studien über PDD bzw. PDT sind tatsächlich histologisch abgesichert, auch sind die Nachbeobachtungszeiten noch zu kurz.

Die vorliegende Arbeit bestätigt im Wesentlichen die in der Literatur erwähnten Mängel der Photodynamischen Diagnostik, welche auch Rückschlüsse auf die eingeschränkte Wirksamkeit der Photodynamischen Therapie zulassen.

VII. Schlußfolgerung

Zusammenfassend ist festzustellen, daß in der vorliegenden Studie bezüglich einer präoperativen photodynamischen Diagnostik von Basalzellkarzinomen mit 5-Aminolävulinsäure kein Nutzen gegenüber der klinischen Beurteilung zu finden war.

So fand sich eine vollständig richtige Tumormarkierung mit 5-ALA bei nur 41% aller untersuchten Fälle (bei denen aber auch zu 89% kein Unterschied zur klinischen Diagnose vorlag). Erschwerend kommt die unspezifische und subjektive Beurteilung der Anfärbung hinzu.

Demgegenüber treten in den Vordergrund, erstens die oft falsch positive Tumormarkierung und damit unnötige Exzision gesunder Gewebe, zweitens die oft nicht erkannten Tumorausläufer und die damit verbundenen Nachexzisionen, drittens die hohen Kosten der 5-Aminolävulinsäure-Creme sowie viertens der hohe personelle und zeitliche Aufwand.

Umso mehr ist es bei dieser Datenlage und den bereits erwähnten Hinweisen in der Literatur verwunderlich, daß die Ärztekammern dieses eher nutzlose und unspezifische, dafür zeitlich und finanziell aufwendige Verfahren als abrechenbare Prozedur in den Leistungskatalog der GOÄ übernommen haben. Desweiteren muß vermutet werden, daß der aus diesem Verfahren entwickelten Photodynamischen Therapie ebenfalls erhebliche Unsicherheiten immanent sind. Auch hier dürfte die Kosten-Nutzen-Relation sehr ungünstig sein.

VIII. Zusammenfassung

Basalzellkarzinome sind im klinischen Alltag wegen ihrer Häufigkeit, ihrer bevorzugten Lokalisation im Gesicht und ihrem destruierendem Wachstum von großer Bedeutung und erfordern eine frühzeitige Erkennung und radikale Entfernung [43]. Die photodynamische Diagnostik soll dabei helfen, die Visualisierung und Abgrenzung von neoplastischem Gewebe zu verbessern, insbesondere um okkulte Tumorausläufer zu erkennen und gesundes Gewebe zu schonen.

In der vorliegenden Studie wurde an insgesamt 91 Hautveränderungen, welche den klinischen Verdacht auf eine Basalzellkarzinom aufwiesen, eine Photodynamische Diagnostik mit 5-Aminolävulinsäure durchgeführt. Dabei wurden der klinische Tumor, das eventuell zusätzlich durch 5-ALA angefärbte Gebiet und ein entsprechender Sicherheitsabstand exzidiert und entsprechend der in der Universitäts-Hautklinik Tübingen etablierten lückenlosen Schnitttrandhistologie (3-D-Histologie) befundet. Von diesen 91 Präparaten gehörten 44 (48%) zur Gruppe A, wo das klinische Tumorgebiet und seine Grenzen dem Fluoreszenz-markierten Gebiet und dessen Grenzen entsprach. Das heißt die Diagnostik mit 5-ALA erbrachte in diesen Fällen keine neuen Informationen. 47 (52%) der 91 Präparate gehörten zur Gruppe B, wo das klinische Tumorgebiet und seine Grenzen sich vom Fluoreszenz-markierten Gebiet und dessen Grenzen unterschied.

Bei nur 37 (41%) aller 91 Fälle hat die PDD den Tumor vollständig und ausschließlich richtig erkannt. Davon gehörten 4 Präparate zur Gruppe B, d.h. in nur 4% der 91 untersuchten Fälle hat die PDD den Tumor über die klinischen Grenzen hinaus vollständig richtig erkannt und damit einen Vorteil gegenüber der klinischen Diagnostik erbracht. Bei 54 (59%) Präparaten wurde der Tumor jedoch entweder nicht oder nicht vollständig markiert oder nichtmaligne Areale wurden fälschlicherweise angefärbt und dies führte demnach zu einer unnötigen Exzision von nichtmalignem Gewebe.

Bezüglich der Anfärbarkeit der verschiedenen histologischen BZK-Subtypen war festzustellen, daß bei den Fällen mit superfiziellen Basalzellkarzinomen in 56% der Tumor vollständig markiert und in nur einem Fall ein Tumorausläufer nicht durch die PDD erkannt wurde, jedoch wurde in 44% der Präparate mit superfiziellen BZK`s auch nichtmalignes Gewebe fälschlicherweise mitmarkiert. Bei den soliden BZK`s wurden 49% vollständig richtig erkannt, jedoch bei 30% wurden Tumorausläufer nicht markiert. Bei den Präparaten mit fibrosierenden BZK`s wurden nur 33% vollständig richtig erkannt und bei 58% dagegen Tumorausläufer nicht angefärbt.

IX. Anhang

Patientenaufklärung:

Studie zur Evaluierung der Photodynamischen Diagnostik (PDD) bei epithelialen Hautmalignomen (Basalzellkarzinom).

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

von der Deutschen Ärztekammer wurde kürzlich die PDD als diagnostische Maßnahme bei bösartigen Hautveränderungen zugelassen. Die PDD arbeitet nach dem Prinzip der örtlichen Anreicherung einer lichtsensibilisierenden Substanz (5-Aminolävulinsäure), die sich in entzündlich krankhaften und / oder malignen Zellen eher anreichert als in gesunden. Dazu wird für 3 Stunden eine Creme mit diesem Wirkstoff auf das zu untersuchende Hautareal luftdicht mit Lichtschutz aufgebracht. Die spezifische Anreicherung kann danach durch eine Lampe mit kurzwelligem Licht (UV-Licht) sichtbar gemacht werden. Dieses Verfahren ist bereits in einigen Kliniken etabliert. Wir wollen nun unseren in Frage kommenden Patienten diese diagnostische Möglichkeit auch zukommen lassen, die den Vorteil hätte, daß weniger Nachoperationen notwendig sind, da der Tumorrand besser beurteilbar ist. Die einzige bekannte Nebenwirkung ist unter Umständen eine leichte „Sonnenbrandreaktion“ in der Tumorumgebung.

Zur Zeit ist allerdings zum einen noch nicht klar wie ein positiv aufleuchtendes Hautareal klinisch bewertet werden soll und zum zweiten, ob damit auch tiefliegende Anteile bösartiger Hautveränderungen mit dieser Methode vor der Operation befriedigend erfasst werden können. Es fehlt die feingewebliche Absicherung der in der FDD sichtbaren Begrenzung gegenüber der rein klinisch sichtbaren Begrenzung an statistisch relevanten Kollektiven. An der Univ. Hautklinik ist die sogenannte 3-D-Histologie (lückenlose Schnittrandhistologie mit Markierung) als ein Standard bei der Behandlung maligner epithelialer

Hauttumoren seit 20 Jahren etabliert, mit deren Hilfe diese histologische Überprüfung der Exzizatgrenzen routinemäßig möglich ist und eine sehr hohe Heilungsrate möglich macht.

Wir wollen nun die Grenzen des Tumors, die man mit bloßem Auge erkennen kann mit denen vergleichen, die man nur mit dem UV Licht sieht. Sie haben keinen Nachteil von der Studie, da wir allen Patienten diese Neuerung zukommen lassen. Lediglich die feingewebliche Aufarbeitung ist für uns etwas aufwändiger. Davon merken Sie aber nichts. Die Sicherheit der Operation ist wie üblich gewährleistet.

Ihre Daten unterliegen wie alle anderen dem Datenschutz und dem Arztgeheimnis. Sie werden nicht an Dritte weitergegeben.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Ein Rücktritt von der Studie ist jederzeit formlos und ohne Angabe von Gründen möglich, ohne dass mir daraus Nachteile bei meiner weiteren Behandlung erwachsen.

X. Literaturverzeichnis

- 1 Ackermann G, Abels C, Karrer S, Bäuml W, Landthaler M, Szeimies RM (2000)
Fluoreszenzgestützte Biopsie von Basalzellkarzinomen.
Hautarzt 51:920-924
- 2 Ackroyd R, Kelty C, Brown N, Reed M (2001)
The history of photodetection and photodynamic therapy.
Photochem Photobiol 74(5):656-669
- 3 Adams EL, Price NM (1979)
Treatment of basal cell carcinomas with carbon-dioxide laser.
J Dermatol Surg Oncol 5:803-806
- 4 Agarwal ML, Clay ME, Harvey EJ, Evans HH, Antunez AR, Oleinick NL (1991)
Photodynamic therapy induces rapid cell death by apoptosis in L5178Y mouse lymphoma cells.
Cancer Res 51:5993-5996
- 5 Alain G, Tousignant J, Rozenfarb E (1993)
Chronic arsenic toxicity.
Int J Dermatol 32:899-901
- 6 Albrecht G, Ogbuihi S, Spiert H-W (1977)
Metastasierendes Basaliom. Kasuistischer Beitrag.
Hautarzt 28(4):192-197
- 7 Andersson-Engels S, Baert L, Berg R, D`Hallewin MA, Johansson J, Stenram U, Svanberg K, Svanberg S
Fluorescence characteristics of human atherosclerotic plaque and malignant tumors.
in: Dougherty TJ (1991)
Proc Soc Photo-Opt Instrum Eng 1426:31-43
- 8 Andersson-Engels S, Johansson J, Stenram U, Svanberg S, Svanberg K (1990)
Malignant tumor and atherosclerotic plaque diagnosis using laser-induced fluorescence.
IEEE J Quantum Electron 26:2207-2217

- 9 Auler H, Banzer G (1942)
Untersuchungen über die Rolle der Porphyrine bei geschwulstkranken Menschen und Tieren.
Z Krebsforsch 53:65-68
in: Kick G, Messer G, Plewig G (1996)
Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie.
Hautarzt 47:644-649
- 10 Bagdonas S, Ma LW, Iani V, Rotomskis R, Juzenas P, Moan J (2000)
Phototransformations of 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX in vitro: a spectroscopic study.
Photochem Photobiol 72:186-192
- 11 Balchum OJ, Doiron DR, Huth GC (1984)
Photoradiation therapy for endobronchial lung cancers employing the photodynamic action of hematoporphyrin derivative.
Lasers Surg Med 4:13-30
- 12 Barr H, Krasner N, Boulos PB, Chatlani P, Brown SG (1990)
Photodynamic therapy for colorectal cancer: a quantitative pilot study.
Br J Surg 77:93-96
- 13 Bickers DR, Keogh L, Rifkind AB, Harber LC, Kappas A (1977)
Studies in Porphyria IV. Biosynthesis of porphyrins in mammalian skin and in the skin of porphyrie patients.
J Invest Dermatol 68:5-9
- 14 Boonchai W, Green A, Ng J, Dicker A, Chenevix-Trench G (2000)
Basal cell carcinoma in chronic arsenicism occurring in Queensland, Australia, after ingestion of an asthma medication.
J Am Acad Dermatol 43:664-669
- 15 Breuninger H (1987)
Probleme und Planung der Exzision grosser Basaliome.
Z Hautkr 62:269-79
- 16 Histologie Hautklinik Tübingen
- 17 Breuninger H, Flad P, Rassner G (1989)
Untersuchungen über das Tiefenwachstum der Basaliome.
Z Hautkr 64:191-196

- 18 Breuninger H, Garbe C (1998)
ADO Leitlinie Basalzellkarzinom
- 19 Breuninger H, Garbe C (1998)
Basalzellkarzinom
Hautarzt 48:15-19
- 20 Breuninger H, Rassner G, Schaumburg-Lever G, Steitz A (1989)
Langzeiterfahrungen mit der Technik der histologischen Schnitttrandkontrolle (3-D-Histologie).
Hautarzt 40:14-18
- 21 Brunner H, Hausmann F, Krieg R-C, Endlicher E, Scholmerich J, Knuechel R, Messmann H (2001)
The effects of 5-aminolevulinic acid esters on protoporphyrin IX production in human adenocarcinoma cell lines.
Photochem Photobiol 74(5):721-725
- 22 Calzavara-Pinton PG, Szeimies RM, Ortel B (2001)
Photodynamic Therapie and Fluorescence Diagnosis in Dermatology.
Elsevier, Amsterdam
- 23 Canis M, Botchorishvili R, Berreni N, Manhes H, Wattiez A, Mage G, Pouly JL, Bruhat MA (2001)
5-aminolevulinic acid-induced fluorescence for the laparoscopic diagnosis of peritoneal metastasis. An experimental study.
Surg Endosc 15 (10):1184-1186
- 24 Dailey H A, Smith A (1984)
Differential interaction of porphyrins used in photoradiation therapy with ferrochelatase.
Biochem J 223:441-445
- 25 Deutsche Krebsgesellschaft/Deutsche Dermatologische Gesellschaft:
Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002
3. Auflage 2002
- 26 Deutsches Ärzteblatt, Jg.99, Heft 3, 18.01.02 Seite A 144
- 27 Dougherty TJ, Cooper MT, Many TS (1990)
Cutaneous phototoxic occurrences in patients receiving Photofrin.
Lasers Surg Med 10:485-488

- 28 Dougherty TJ, Grinday GB, Fiel R, Weishaupt KR, Boyle DG (1975)
Photoradiation therapy II: cure of animal tumors with haematoporphyrin and light.
J Natl Cancer Inst 55:115-121
- 29 Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Boyle D, Mittleman A (1978)
Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumours.
Cancer Res 38:2628-2635
in: Kick G, Messer G, Plewig G (1996)
Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie.
Hautarzt 47:644-649
- 30 El-Sharabasy MMH, El-Wassel AM, Hafez MM, Salim SA (1992)
Porphyrin metabolism in some malignant diseases.
Br J Cancer 65:409-412
- 31 Figge FHJ, Weiland GS (1948)
The affinity of neoplastic, embryonic and traumatized tissue for porphyrins and metalloporphyrins.
Anat Rec 100:659
- 32 Figge FHJ, Weiland GS, Manganiello LOJ (1948)
Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic, embryonic and traumatized regenerating tissues for porphyrins and metalloporphyrins.
Proc Soc Exp Biol Med 68:640-641
- 33 Fijan S, Hönigsmann H, Ortel B (1995)
Photodynamic therapy of epithelial skin tumours using delta-aminolevulinic acid and desferrioxamine.
Br J Dermatol 67:531-536
- 34 Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, Kerl H, Wolf P (1998)
Long-term follow-up and histological changes of superficial nonmelanoma skin cancers treated with topical delta-aminolevulinic acid photodynamic therapy.
Arch Dermatol 134(7):821-826
- 35 Finsen NR (1901)
Phototherapy.
Edward Arnold, London

- 36 Fritsch C, Abels C, Goetz G, Stahl W, Bolsen K, Ruzicka T, Goerz G, Sies H (1997)
Porphyrins preferentially accumulate in a melanoma following intravenous injection of 5-aminolevulinic acid.
Biol Chem 378:51-57
- 37 Fritsch C, Becker-Wegerich P-M, Schulte K-W, Neuse W, Lehmann P, Ruzicka T, Goerz G (1996)
Photodynamische Therapie und Mamillenplastik eines großflächigen Rumpfhautbasalioms der Mamma.
Hautarzt 47:438-442
- 38 Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T (1998)
Photodynamic therapy in dermatology.
Arch Dermatol 134:207-214
- 39 Fritsch C, Lang K, Neuse W, Ruzicka T, Lehmann P (1998)
Photodynamic diagnosis and therapy in dermatology.
Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 11(6):358-373
- 40 Fritsch C, Lang K, Schulte K-W, Neuse WHG, Ruzicka T, Lehmann P
Fluorescence diagnosis with delta-aminolevulinic acid-induced porphyrins in dermatology.
in: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR
Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods.
Springer-Verlag
- 41 Fritsch C, Lehmann P, Stahl W, Schulte KW, Blohm E, Lang K, Sies H, Ruzicka T (1999)
Optimum porphyrin accumulation in epithelial skin tumours and psoriatic lesions after topical application of Delta-aminolaevulinic acid.
Br J Cancer 79(9/10):1603-1608
- 42 Gibson SL, Cupriks DJ, Havens JJ, Nguyen ML, Hilf R (1998)
A regulatory role for porphobilinogen deaminase in delta-aminolaevulinic acid-induced photosensitization.
Br J Cancer 77:409-412
- 43 Gizycki-Nienhaus B, Kaudewitz P (1992)
Zytologische Aspekte zur Differentialdiagnose des Basalioms.
Hautarzt 43(10):629-633

- 44 Gomer CJ, Doiron DR, Jester JV, Szirth BC, Murphree AL (1983)
Hematoporphyrin derivative photoradiation therapy for the treatment of
intraocular tumors: examination of acute normal ocular toxicity.
Cancer Res 43:721-727
- 45 Gorlin RO (1987)
Nevoid basal-cell carcinoma syndrome.
Medicine Baltimore 66:98-113
- 46 Granick S (1965)
Hepatic porphyria and drug-induced or chemical porphyria.
Ann N Y Acad Sci 123:188
- 47 Grant WE, Hopper C, MacRobert AJ, Speigth PM, Brown SG (1993)
Photodynamic therapy of oral cancer: photosensitization with systemic
aminolevulinic acid.
Lancet 342:147-148
- 48 Gray MJ, Lipson RL, Maeck JVS, Parker L, Romeyn D (1967)
Use of hematoporphyrin derivative in detection and management of cervical
cancer.
Am J Obstet Gynecol 99:766-771
- 49 Greenway HAT, Cornell RC, Tanner DJ, Peets E, Bordin GM, Nagi C (1986)
Treatment of basal cell carcinomas with intralesional interferon.
J Am Acad Dermatol 15:437-443
- 50 Gregorie HB, Horger EO, Ward JL, Green JF, Richards T, Robertson HC,
Stevenson TB (1968)
Hematoporphyrin-derivate fluorescence in malignant neoplasms.
Ann Surg 167:820-829
in: Kick G, Messer G, Plewig G (1996)
Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie.
Hautarzt 47:644-649
- 51 Hausmann W (1911)
Die sensibilisierende Wirkung des Hämatoporphyrins.
Biochem Z 30:276-316
in: Kick G, Messer G, Plewig G (1996)
Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie.
Hautarzt 47:644-649

- 52 Hayata Y, Harubumi K, Okitsu H, Kawaguchi M, Konaka C (1985)
Photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative in cancer of the upper
gastro-intestinal tract.
Semin Surg Oncol 1:1-11
- 53 Heenan PJ, Elder DJ, Sobin LH (1996)
Histological typing of skin tumours.
26. WHO International Histological Classification of Tumours.
Springer 1996
- 54 Heyerdahl H, Wang I, Liu D-L, Berg R, Andersson-Engels S, Peng Q, Moan J,
Svanberg S, Svanberg K (1997)
Pharmacokinetic studies on 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX
accumulation in tumours and normal tissues.
Cancer Lett 112(2):225-231
- 55 Hoerauf H, Hüttmann G, Diddens H, Thiele B, Laqua H (1994)
Die photodynamische Therapie (PDT) des Lidbasalioms nach topischer
Applikation von delta-Aminolävulinsäure (ALA).
Ophtalmologe 91:824-829
- 56 Hoppe-Seyler, F (1871)
Med. Chem. Untersuchungen.
Eberhard-Karls-Universität, Berlin
- 57 Hruza G J (1994)
Mohs micrographic surgery local recurrences.
J Dermatol Surg Oncol 20:573-77
- 58 Hubmann MR, Leiner MJP, Schaur RJ (1990)
Ultraviolet fluorescence of human sera: I. Sources of characteristic differences
in the ultraviolet fluorescence spectra of sera from normal and cancer bearing
humans.
Clin Chem 36:1880-1883
- 59 Iinuma S, Farshi SS, Ortel B, Hasan T (1994)
A mechanistic study of cellular photodestruction with 5-aminolevulinic acid-
induced porphyrin.
Br J Cancer 79:21-28

- 60 Jesionek A, von Tappeiner H (1905)
Zur Behandlung der Hautcarcinome mit fluorescierenden Stoffen.
Dtsch Arch Klin Med 82:223-227
in: Kick G, Messer G, Plewig G (1996)
Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie.
Hautarzt 47:644-649
- 61 Johnson RL, Rothman AL, Xie J et al.(1996)
Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus
syndrome.
Science 272:1668-1671
- 62 Jung HD (1972)
Zur Morphologie, Diagnose, Differentialdiagnose und Früherfassung bei
malignen und potentiell malignen Tumoren der Haut.
Dtsch Gesundheitsw 27:123-128
- 63 Juzenas P (2002)
Investigations of endogenous photosensitizer protoporphyrin IX in hairless
mouse skin by means of fluorescence spectroscopy.
University of Oslo
- 64 Juzenas P, Juzeniene A, Stakland S, Iani V, Moan J (2002)
Photosensitizing effect of protoporphyrin IX in pigmented melanoma of mice.
Biochem Biophys Res Commun 297(3):468
- 65 Kastl J, Horáček J (1985)
Multiple Basaliome nach langfristiger Arseneinnahme.
Dermatol Monatsschr 171:158-161
- 66 Kelly JF, Snell ME (1976)
Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and treatment of
carcinoma of the bladder.
J Urol 115:150-151
- 67 Kennedy JC, Pottier RH (1992)
Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for
photodynamic therapy.
J Photochem Photobiol B 14:275-292

- 68 Kick G, Messer G, Plewig G (1996)
Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie.
Hautarzt 47:644-649
- 69 Kint, A (1963)
J invest Derm 40:95
- 70 Klinteberg C, Enejder AMK, Wang I, Andersson-Engels S, Svanberg S,
Svanberg K (1999)
Kinetic fluorescence studies of 5-aminolaevulinic acid-induced protoporphyrin
IX accumulation in basal cell carcinomas.
J Photochem Photobiol B 49:120-128
- 71 Kopke LF, Konz B (1995)
Mikrographische Chirurgie. Eine methodische Bestandsaufnahme.
Hautarzt 46:607-614
- 72 Ladner DP, Steiner RA, Allemann J, Haller U, Walt H (2001)
Photodynamic diagnosis of breast tumours after oral application of
aminolevulinic acid.
Br J Cancer 84(1):33-37
- 73 Lam S, Muller NL, Miller RR, Kostashuk EC, Szasz IJ, LeRiche JC,
Lee-Chuy E (1986)
Predicting the response of obstructive endobronchial tumors to photodynamic
therapy.
Cancer 58:2298-2306
- 74 Lang K, Bolsen K, Stahl W, Ruzicka T, Sies H, Lehmann P, Fritsch C (2001)
The 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin biosynthesis in benign and
malignant cells of the skin.
J Photochem Photobiol B 65:29-34
- 75 Lange N, Jichlinski P, Zellweger M, Forrer M, Marti A, Guillou L, Kucera P,
Wagnieres G, van den Bergh H (1999)
Photodetection of early human bladder cancer based on the fluorescence of
5-aminolaevulinic acid hexylester-induced protoporphyrin IX: a pilot study.
Br J Cancer 80:185-193

- 76 Langer S, Abels C, Botzlar A, Pahernik S, Rick K, Szeimies RM, Goetz AE (1999)
Active and higher intracellular uptake of 5-aminolevulinic acid in tumours may be inhibited by glycine.
J Invest Dermatol 112:723-728
- 77 Leonard JR, Beck WL (1971)
Hematoporphyrin fluorescence: an aid to diagnosis of malignant neoplasms.
Laryngoscope 81:365-372
- 78 Leunig A, Rick K, Stepp H, Goetz A, Baumgartner R, Feyh J (1996)
Photodynamic diagnosis of neoplasms of the mouth cavity after local administration of 5-aminolevulinic acid.
Laryngorhinootologie 75(8):459-464
- 79 Lever WF, Schaumburg-Lever G (1990)
Histopathology of the skin, 7th edn.
Lippincott, Philadelphia
- 80 Lipinski M, Jeromin L (2002)
Comparison of the bladder tumour antigen test with photodynamic diagnosis in patients with pathologically confirmed recurrent superficial urinary bladder tumours.
BJU Int 89(7):757-759
- 81 Lipson RL, Baldes EJ (1960)
The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivate.
Arch Dermatol 82:508-516
in: Kick G, Messer G, Plewig G (1996)
Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie.
Hautarzt 47:644-649
- 82 Lipson RL, Baldes EJ, Olsen AM (1961)
The use of a derivate of hematoporphyrin in tumor detection.
J Natl Cancer Inst 26:1-8
in: Kick G, Messer G, Plewig G (1996)
Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie.
Hautarzt 47:644-649

- 83 Lipson RL, Baldes EJ, Olsen AM (1961)
Hematoporphyrin derivate: a new aid for endoscopic detection of malignant disease.
J Thoracic Cardiovasc Surg 42:623-629
in: Kick G, Messer G, Plewig G (1996)
Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie.
Hautarzt 47:644-649
- 84 Lipson RL, Baldes EJ, Gray MJ (1967)
Hematoporphyrin derivate for detection and management of cancer.
Cancer 20:2255-2257
- 85 Lo JS, Snow SN, Reizner GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ (1991)
Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature.
J Am Acad Dermatol 24:715-719
- 86 Lohmann W, Mussmann J, Lohmann C, Künzel W (1989)
Native fluorescence of the cervix uteri as a marker for dysplasia and invasive carcinoma.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 31:249-253
- 87 Lucchina LC, Kollias N, Gillies R, Phillips SB, Muccini JA, Stiller MJ, Trancik RJ, Drake LA (1996)
Fluorescence photography in the evaluation of acne.
J Am Acad Dermatol 35:58-63
- 88 Martin A, Tope WD, Grevelink JM, Starr JC, Fewkes JL, Flotte TJ, Deutsch TF, Anderson RR (1995)
Lack of selectivity of protoporphyrin IX fluorescence for basal cell carcinoma after topical application of 5-aminolevulinic acid: Implications for photodynamic treatment.
Arch Dermatol Res 287:665-674
- 89 Mayinger B, Neidhardt S, Reh H, Martus P, Hahn EG (2001)
Fluorescence induced with 5-aminolevulinic acid for the endoscopic detection and follow-up of esophageal lesions.
Gastrointest Endosc 54(5):572-578

- 90 Meyer-Betz F (1913)
Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hämatoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffs.
Dtsch Arch Klin Med 112:476-503
in: Kick G, Messer G, Plewig G (1996)
Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie.
Hautarzt 47:644-649
- 91 Moan J, Ma LW, Juzeniene A, Iani V, Juzenas P, Apricena F, Peng Q (2000)
The pharmacology of protoporphyrin IX in nude mice after application of ALA and ALA esters.
Int J Cancer
- 92 Moan J, van den Akker JHTM, Juzenas P, Ma LW, Angell-Petersen E, Gadmar ØB, Iani V (2001)
On the basis for tumor selectivity in the 5-aminolevulinic acid-induced synthesis of protoporphyrin IX.
J Porphyr Phtalocyanines 5:170-176
- 93 Ortel (1993)
in: Hoerauf H, Hüttmann G, Diddens H, Thiele B, Laqua H (1994)
Die photodynamische Therapie (PDT) des Lidbasalioms nach topischer Applikation von delta-Aminolävulinsäure (ALA).
Ophtalmologe 91:824-829
- 94 Peck GC, Mack HP, Figge FHJ (1953)
Cancer detection and therapy. III. Affinity of lymphatic tissues for hematoporphyrin.
Bull School Med Univ Maryland 38:124-127
- 95 Peng Q, Warloe T, Moan J, Heyerdahl H, Steen HB, Nesland JM, Giercksky GE (1995)
Distribution of 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins in noduloulcerative basal cell carcinoma.
Photochem Photobiol 62:906-913
- 96 Peng Q, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Nesland JM (1997)
5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: principles and experimental research.
Photochem Photobiol 65:235-251

- 97 Policard A (1924)
Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinées à la lumière de Wood.
C R Soc Biol 91:1423-1428
- 98 Pottier RH, Chow YFA, LaPlante J-P, Truscott TG, Kennedy JC, Beiner LA (1986)
Non-invasive technique for obtaining fluorescence excitation and emission spectra in vivo.
Photochem Photobiol 44(5):679-687
- 99 Presser SE, Taylor JR (1987)
Clinical diagnostic accuracy of basal cell carcinoma.
J Am Acad Dermatol 16:988-990
- 100 Prime J (1900)
Les accidents toxiques par l'éosinate de sodium.
Jouve et Boyer, Paris
- 101 Profio AE, Doiron DR (1981)
Dosimetry considerations in phototherapy.
Med Phys 8:190-196
- 102 Raab O (1900)
Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Infusorien.
Z Biol 39:524-546
in: Kick G, Messer G, Plewig G (1996)
Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie.
Hautarzt 47:644-649
- 103 Randle (1996)
Basal cell carcinoma. Identification and treatment of the high-risk patient.
Dermatol Surg 22:255-261
- 104 Rasmussen-Taxdal DS, Ward GE, Figge FHJ (1955)
Fluorescence of human lymphatic and cancer tissues following high doses of intravenous hematoporphyrin.
Cancer 8:78-81
- 105 Rassner G (2000)
Dermatologie Lehrbuch und Atlas.
Urban und Fischer 6.Auflage 2000

- 106 Rebeiz N, Rebeiz CC, Arkins S, Kelley KW, Rebeiz CA (1992)
Photodestruction of tumor cells by induction of endogenous accumulation of protoporphyrin IX: enhancement by 1,10-phenanthroline.
Photochem Photobiol 55:431-435
- 107 Regula J, MacRobert AJ, Gorchein A, Buonaccorsi GA, Thorpe SM, Spencer GM, Hatfeld ARW, Bown SG (1994)
Photosensitization and photodynamic therapy of esophageal, duodenal and colorectal tumours using 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX - a pilot study.
Gut 36:67-75
- 108 Richards-Kortum R, Rava RP, Petras RE, Fitzmaurice M, Sivak MV, Feld MS, (1991)
Spectroscopic diagnosis of colonic dysplasia.
Photobiol 53:777-786
- 109 Richmond JD, Davie RM (1987)
The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma.
Br J Plast Surg 40:63-67
- 110 Riefkohl R, Pollack S, Georgiade GS (1995)
A rationale for the treatment of difficult basal cell and squamous cell carcinomas of the skin.
Ann Plast Surg 15:99-104
- 111 Rittenhouse-Diakun K, van Leengoed H, Morgan J, Hryhorenko E, Paszkiewicz G, Whitaker JE, Oseroff AR (1995)
The role of transferrin receptor (CD71) in photodynamic therapy of activated and malignant lymphocytes using the heme precursor delta-aminolevulinic acid.
Photochem Photobiol 61:523-528
- 112 Rowe DE, Carrol RJ, Day CL Jr (1989)
Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma.
J Dermatol Surg Oncol 15:424-431
- 113 Ruffli T (1984)
Wie lautet Ihre Diagnose? Basaliom.
Schweiz Rundsch Med Prax 73(36):1073-1074

- 114 Sahl WJ (1995)
Basal cell carcinoma: influence of tumor size on mortality and morbidity.
Int J Dermatol 34:319-321
- 115 Sandemann DR (1986)
Photodynamic therapy in the management of malignant gliomas: a review.
Lasers Med Sci 1:163-173
- 116 Scherer H (1841)
Chemisch-physiologische Untersuchungen.
Ann Chem Pharm 40:1
- 117 Schutte B, Schirren C (1981)
Basaliom mit lymphogener und hämatogener Metastasierung (u.a. auch ins Myokard).
Arch Dermatol Res 270(3):299-312
- 118 Schwartz SK, Absolon K, Vermund H (1955)
Some relationships of porphyrins, X-rays and tumours.
Univ Minn Med Bull 27:7-13
in: Kick G, Messer G, Plewig G (1996)
Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie.
Hautarzt 47:644-649
- 119 Shanley BC, Neethling AC, Percy VA, Carstens M (1975)
Neurochemical aspects of porphyria. Studies on the possible neurotoxicity of delta-aminolaevulinic-acid.
S Afr Med J 49:576-580
- 120 Silverman MK, Kopf AW, Gladstein AH, Bart RS, Grin CM, Levenstein MJ (1992)
Recurrence rates of treated basal cell carcinoma. Part 4: X-ray therapy.
J Dermatol Surg Oncol 18:549-554
- 121 Spiller WF, Spiller RF (1984)
Treatment of basal cell epithelioma by curettage and electrodesiccation.
J Am Acad Dermatol 11:808-814
- 122 Steigleder G-K (1987)
Metastasierendes Basaliom bei AIDS.
Z Hautkr 62(9):661

- 123 Stenquist B, Wennberg AM, Gisslen H, Larko O (1992)
Treatment of aggressive basal cell carcinoma with intralesional interferon: evaluation of efficacy by Mohs surgery.
J Am Acad Dermatol 27:65-69
- 124 Sterenberg HJCM, Motamedi M, Wagner RF, Duvic ML, Thomsen S, Jacques SL (1994)
In vivo fluorescence spectroscopy and imaging of human skin tumors.
Lasers Med Sci 9:191-201
- 125 Svaasand LO, Tromberg BJ, Wyss P, Wyss-Desserich M-T, Tadir Y, Berns MW (1996)
Light and drug distribution with topically administered photosensitizers.
Lasers Med Sci 11:261-265
- 126 Szeimies RM, Landthaler M (1995)
Topische photodynamische Therapie in der Behandlung oberflächlicher Hauttumoren.
Hautarzt 46:315-318
- 127 Szeimies RM, Karrer S, Sauerwald A, Landthaler M (1996)
Topical photodynamic therapy with topical application of 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic keratoses: an initial clinical study.
Dermatology 192: 246-251
- 128 Tsuji T, Otake N, Nishimura M (1993)
Cryosurgery and topical fluorouracil: a treatment method for widespread basal cell epithelioma in basal cell nevus syndrome.
J Dermatol 20:507-513
- 129 Uehlinger P, Zellweger M, Wagnieres G, Juillerat-Jeanneret L, van den Bergh H, Lange N (2000)
5-Aminolevulinic acid and its derivatives: physical chemical properties and protoporphyrin IX formation in cultured cells.
J Photochem Photobiol B: Biol 54:72-80
- 130 Van Hillegersberg R, Van den Berg JW, Kort WJ, Terpstra OT, Wilson JH (1992)
Selective accumulation of endogenously produced porphyrins in a liver metastasis model in rats.
Gastroenterology 103:647-651

- 131 von Tappeiner H (1900)
Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Infusorien nach Versuchen von O.Raab.
Münch Med Wochenschr 1:5-7
in: Kick G, Messer G, Plewig G (1996)
Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie.
Hautarzt 47:644-649
- 132 von Tappeiner H, Jodlbauer A (1904)
Über die Wirkung der photodynamischen (fluorescierenden) Stoffe auf Protozoen und Enzyme.
Dtsch Arch Klin Med 80:427-487
in: Kick G, Messer G, Plewig G (1996)
Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie.
Hautarzt 47:644-649
- 133 Ward BG, Forbes IJ, Cowled PA, McEvoy MM, Cox LW (1982)
The treatment of vaginal recurrences of gynecological malignancy with phototherapy following hematoporphyrin derivative pre-treatment.
Am J Obstet Gynecol 142:356-357
- 134 Weishaupt KR, Gomer CJ, Dougherty TJ (1976)
Identification of singlet oxygen as cytotoxic agent in photo-inactivation of a murine tumor.
Cancer Res 36:2326-2329
- 135 Wengler U, Siegfried W (1990)
Metastasiertes Basaliom.
Dtsch Med Wochenschr 115(11):418-421
- 136 Wennberg A-M (2000)
Basal cell carcinoma-new aspects of diagnosis and treatment.
Acta Derm Venerol Suppl 209:5-25
- 137 Wennberg A-M, Lindholm L-E, Alpsten M, Larkö O (1996)
Treatment of superficial basal cell carcinomas using topically applied delta-aminolevulinic acid and a filtered xenon lamp.
Arch Dermatol Res 288:561-564
- 138 Woolgar JA, Rippin JW, Taylor M, Browne RM (1987)
The basal cell naevus syndrome.
Br J Hosp Med 38:344-346, 350

- 139 Zimmermann A, Ritsch-Marte M, Kostron H (2001)
MTHPC-mediated photodynamic diagnosis of malignant brain tumors.
Photochem Photobiol 74(4):611-616
- 140 [<http://www.m-ww.de/krankheiten/hautkrankheiten/basaliom.html>].
- 141 [<http://www.gesundheit.de/roche/ro00000/r1237-.html>]
- 142 [<http://www.uni-kl.de/FB-Biologie/AG-Zankl/pdt2.htm>]
- 143 [http://home.debitel.net/user/egrosse/mitte_porphyrrie_enzyme.html]
- 144 [<http://laser.klinikum.uni-muenchen.de/Fluodiag.htm>].
- 145 [<http://www.pathology.unibe.ch>]
- 146 De Gryuter „Pschyrembel Klinisches Wörterbuch-CD-Rom“
- 147 [<http://www.galderma.de>],
[http://www.kompendium.ch/data/fi_d/dk10656_htm]

Photodynamische Therapie mit Metvix® Aktivate bei Aktinischen Keratosen und Basalzellkarzinom: Von der Option zum Therapiestandard.
Beilage zum JDDG Nr. 4 / 2004

Danksagung

Herrn Professor Dr. H. Breuninger, Oberarzt der operativen Abteilung der Universitäts-Hautklinik Tübingen, danke ich für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die jederzeit vorhandene Beratung und Hilfe bei der Erstellung der Arbeit.

Den Mitarbeitern der operativen Abteilung, insbesondere Herrn Oberarzt Dr. W. Schippert und Herrn PD Dr. M. Möhrle sowie den Mitarbeitern der Stationen 1 und 2 der Universitäts-Hautklinik Tübingen, danke ich für die freundliche Unterstützung.

Ebenso gilt mein Dank den Mitarbeitern des Histologischen Labors der Universitäts-Hautklinik Tübingen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. H.-P. Dürr, Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen, für die Hilfe bei der Festlegung der Fragestellung sowie bei der Auswertung der Ergebnisse.

In ganz besonderem Maße gilt mein Dankeschön den Patienten, durch deren Entgegenkommen die Durchführung der vorliegenden Untersuchung erst ermöglicht wurde.

Außerdem danke ich meiner Familie und meinem Mann für die Geduld und Unterstützung.

Lebenslauf

Am 30. März 1976 wurde ich, Daniela Steinat geb. Poletajew, als Tochter der Diplompsychologin Dr. Gabriele Poletajew geb. Haubold und des Diplomingenieurs Sergej Poletajew in Karl-Marx-Stadt geboren.

Nach dem Besuch der Polytechnischen Oberschule "M.I. Kalinin" in Karl-Marx-Stadt, trat ich nach einem Umzug 1991 in das Allgemeine Gymnasium Albstadt-Ebingen ein, wo ich 1995 das Abitur ablegte.

1995 begann ich die Berufsausbildung zur Arzthelferin, welche ich 1998 abschloß.

Das Studium der Humanmedizin nahm ich im Sommersemester 1998 an der Universität Tübingen auf. Im März 2000 legte ich die Ärztliche Vorprüfung, im März 2001 den Ersten Teil der Ärztlichen Prüfung und im September 2003 den Zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung ab.

Im September 2002 heiratete ich meinen Mann Jens Alexander Steinat.

Ich habe das 3. Staatsexamen am 26.11.2004 in Tübingen abgelegt.