



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>013/076</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S1</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------

## Leitlinie: Konfokale Lasermikroskopie in der Dermatologie

Aktualisierung der Leitlinie vom Stand: 01.07.2011

Datum der Fertigstellung: 28.07.2017

Entwicklungsstufe: S1

Federführende Fachgesellschaft(en): Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Art der Konsensbildung: Die Konsensbildung innerhalb der repräsentativ zusammengesetzten Expertengruppe fand per Email und in persönlichen Treffen mit mehrfacher Abstimmung der beteiligten Experten statt.

Gültigkeit: 5 Jahre

Die vorliegende Leitlinie wurde von der 2+2 Kommission der Kommission für Qualitätssicherung in der Dermatologie begutachtet und von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft verabschiedet.

Julia Welzel, Martina Ulrich, Susanne Lange-Asschenfeldt, Wilhelm Stolz, Elke Sattler

**Ziel und Adressaten:** Dermatologen, die einen Überblick über die Einsatzmöglichkeiten der konfokalen Lasermikroskopie gewinnen möchten, weil sie überlegen, diese Technik zur Diagnostik einzusetzen. Dermatologen, die bereits mit der konfokalen Lasermikroskopie arbeiten und eine Anleitung für den Einsatz sowie eine Übersicht über Indikationen und Grenzen der Methode bekommen möchten.

1. Einleitung
2. Geräte
3. Indikationen
4. In vivo konfokale Lasermikroskopie
  - 4.1. Untersuchungstechnik

- 4.2. Darstellung gesunder Haut
- 4.3. Tumoren
  - 4.3.1 Malignes Melanom
  - 4.3.2 Aktinische Keratosen
  - 4.3.3 Basalzellkarzinom
  - 4.3.4 Andere
- 4.4. Entzündliche Dermatosen
- 4.5. Weitere Indikationen
- 4.6. Fluoreszenzdiagnostik in vivo
- 5. Ex vivo konfokale Lasermikroskopie
  - 5.1. Untersuchungstechnik
    - 5.1.1 Reflexionsmodus
    - 5.1.2 Fluoreszenzmodus
  - 5.2. Indikationen
- 6. Limitationen
- 7. Vergleich mit anderen Methoden
- 8. Literatur

## 1. Einleitung

Die konfokale Lasermikroskopie (KLM) ist eine nichtinvasive Methode zur hochauflösenden Diagnostik von Gewebe. Während konventionelle Mikroskope mit Durchlichttechnik arbeiten, bei der dünne Gewebeschichten von unten beleuchtet werden, arbeiten die für die Dermatologie konzipierten konfokalen Lasermikroskopie mit einer Auflichttechnik. Hierbei wird jeweils Laserlicht einer ausgewählten Wellenlänge zur Ausleuchtung des zu untersuchenden Hautabschnittes herangezogen. Der Laserstrahl wird zunächst auf eine Ebene innerhalb der Haut fokussiert, wo das Licht an Grenzflächen mit hohem Brechungsindex reflektiert und dann auf einen Detektor geleitet wird. Eine vorgeschaltete Lochblende ermöglicht, dass ausschließlich Signale aus der vorab definierten horizontalen Ebene zur Bildgebung herangezogen werden. Strukturen mit hoher Reflexion in der Haut sind vor allem Keratin, Melanin und Kollagen beziehungsweise Grenzflächen mit sehr unterschiedlichem Brechungsindex. Dadurch ist die Methode vor allem zur

Diagnostik melanozytärer und epithelialer Hauttumoren geeignet<sup>88</sup>. Während diese Vorgehensweise einerseits die hochauflösende Darstellung oberflächennaher Veränderungen mit mikroskopischer Auflösung von 1 bis 3 µm in horizontaler Schnittführung erlaubt, bedingt sie gleicherweise die Limitierung der Eindringtiefe in die Haut.

Die konfokale Lasermikroskopie erlaubt so neue Möglichkeiten zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung in der Dermatologie. Dies gilt insbesondere für die Untersuchung dynamischer Veränderungen. Die Technik lässt sich jedoch auch ex vivo an frisch exzidiertem Gewebe im Sinne einer Schnellschnittdiagnostik einsetzen. Letzteres ist insbesondere für den Bereich der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie von Hauttumoren interessant.

Bei Einsatz monochromatischen Laserlichts und geeigneter Filter kann neben der Reflexion auch eine Fluoreszenz zur Bildgebung genutzt werden. Hierfür muss die Haut von außen oder durch eine intradermale Injektion mit Fluoreszenzfarbstoffen gefärbt werden.

## 2. Geräte

Für die konfokale Lasermikroskopie werden Geräte mit einem oder mehreren Lasern als Lichtquelle eingesetzt, die sowohl zur in vivo als auch ex vivo Untersuchung der Haut herangezogen werden können. Die Laserenergie auf Gewebesebene beträgt weniger als 30 mW, daher besteht keine Gefahr für das zu untersuchende Gewebe oder das menschliche Auge (Laserklasse I).

Es gibt derzeit nur einen Anbieter für konfokale Lasermikroskope zur Diagnostik der Haut, die Fa. Mavig GmbH (München, Deutschland).

Folgende Geräte sind im klinischen Einsatz für die in vivo Diagnostik: das VivaScope® 1500, das VivaScope® 1500 Multilaser und das VivaScope® 3000<sup>49</sup>. Die Ausstattung wird durch eine anzuschließende videodermatoskopische Einheit (VivaCam®, Firma Visiomed AG, Bielefeld) komplettiert. Das VivaScope® 1500 ist das Standardgerät für die in vivo Diagnostik im Reflexionsmodus. Im VivaScope® 1500 Multilaser sind drei Laser unterschiedlicher Wellenlängen für die Untersuchung im Reflexions- und Fluoreszenzmodus eingebaut. Das VivaScope® 3000 ist ein mobiles Handgerät für die Diagnostik anatomisch schwer zu erreichender Hautveränderungen.

Die ex vivo konfokale Lasermikroskopie ermöglicht die Untersuchung nativer Gewebeschnitte. Das VivaScope® 2500 ist ein Multilaser KLM mit den Wellenlängen 830 nm für die Reflexionsdiagnostik sowie 488 nm und 658 nm für die Fluoreszenzdiagnostik. Der Geräteaufbau differiert von den in vivo Geräten, weil hier das Frischgewebe auf einen Messtisch gelegt und von unten beleuchtet wird. Um das Gewebe möglichst plan auf den Messtisch aufzubringen, muss es mittels Objektträgern oder Einbettmedien fixiert werden. Eine Übersicht über die Geräte und Konfigurationen zeigt Tabelle 1.

Tab. 1:

Name	Laser	Bildgröße	Bildgebung	Einsatzgebiet
VivaScope® 1500	830 nm	Einzelbild 500 µm x 500 µm, Mosaik bis 8 mm x 8 mm	Reflexion	in vivo Diagnostik
VivaScope® 1500 Multiwave	488 nm, 658 nm, 785 nm	Einzelbild 500 µm x 500 µm, Mosaik bis 8 mm x 8 mm	Reflexion und Fluoreszenz	in vivo, experimentelle Fragestellungen
VivaScope® 3000	830 nm	Einzelbild 1000 µm x 1000 µm, keine Mosaikfunktion	Reflexion	in vivo  für schwer zugängliche Areale,  für schnelle, flexible Messungen
VivaScope® 2500	488 nm, 658 nm, 830 nm,	750 µm x 750 µm, Mosaik bis 20 mm x 20 mm	Reflexion und Fluoreszenz	ex vivo  für mikrographische Chirurgie,  Randkontrollen

Tabelle 1: Gerätekonfigurationen für die konfokale Lasermikroskopie

### 3. Indikationen

In der Dermatologie eignet sich die konfokale Lasermikroskopie zur nichtinvasiven Diagnostik oberflächennaher Hautveränderungen. Im Bereich der Hauttumoren ist es insbesondere von Interesse, melanozytäre Läsionen hinsichtlich ihrer Dignität einzuschätzen, um eine Melanomfrüherkennung zu ermöglichen und auf der anderen Seite unnötige Exzisionen benigner Nävi zu vermeiden. Auch bei epithelialen Hauttumoren ist eine nichtinvasive Früherkennung wichtig, dazu auch eine Verlaufsbeobachtung und Therapiekontrolle, insbesondere wenn nichtchirurgische, topische Therapien zum Einsatz kommen, bei denen keine Histologien entnommen werden.

Auch oberflächliche entzündliche Hauterkrankungen können mittels der konfokalen Lasermikroskopie untersucht werden. Hier steht meist nicht so sehr die Diagnostik im Vordergrund, sondern die Verlaufsbeobachtung und Quantifizierung von Therapieeffekten.

Einschränkungen der Methodik gibt es, wenn tiefere Tumoranteile oder Entzündungen vorliegen, die sich aufgrund der geringen optischen Eindringtiefe dieser Technik der Darstellung entziehen. Die horizontale Darstellung der Gewebeschichten erfordert ein Umdenken bei der Interpretation der Bilder, auch für einen an Tiefenschnitten erfahrenen Histologen.

Ex vivo eignet sich die konfokale Lasermikroskopie zur Schnellschnittdiagnostik und zur mikroskopischen Schnittrandkontrolle. Ein großer Vorteil gegenüber der konventionellen Histologie besteht darin, dass keine zeitaufwändige Gewebepreparation erforderlich ist, so dass die Ergebnisse innerhalb von wenigen Minuten vorliegen.

### 4. In vivo konfokale Lasermikroskopie

#### 4.1 Untersuchungstechnik

Da Bewegungsartefakte aufgrund der hohen Auflösung der Methode möglichst minimiert werden müssen und die Messung einige Minuten dauert, sollte die Untersuchung am liegenden Patienten in entspannter Position durchgeführt werden. Zunächst wird ein Magnetring mit einem transparenten Fenster auf die zu

untersuchende Läsion geklebt, die vorher mit einem Tropfen Immersionsöl benetzt wird, um die Reflexion der Hautoberfläche zu minimieren. Dann wird ein dermatoskopisches Bild mit der VivaCam® aufgenommen. Der große Messkopf wird an dem Magnetring, der vorher mit Ultraschallgel zur Ankoppelung der Linse befüllt wurde, fixiert und die Hautoberfläche mit dem Linsensystem fokussiert. Es folgen standardisierte Aufnahmen der Läsion in mindestens drei Ebenen (sogenannten Mosaiken oder Blocks) in Höhe der oberen Dermis, der dermoepidermalen Junktion und der oberen Dermis in x-y-Richtung. Die Fläche der Ebenen kann bis zu einer Größe von 8 mm x 8 mm frei gewählt werden. Dann werden an mindestens drei ausgesuchten Einzelbildern aus dem Zentrum der Läsion konsekutive Scans in der Größe von 500 µm x 500 µm in engen Schichten in die Tiefe in z-Richtung gefahren (sogenannte Stacks). Es empfiehlt sich, auch die benachbarte gesunde Haut als Vergleich aufzunehmen. Die exakte Position der Stacks und der Ebenen wird in dem Dermatoskopiebild angezeigt, in dem man auch navigieren kann. Die Messung geschieht in Echtzeit, so dass man beispielsweise in den Blutgefäßen die Blutzellen fließen sieht. Zur Dokumentation dynamischer Vorgänge kann auch eine kleine Videosequenz aufgenommen werden. Die gesamte Aufnahme-prozedur dauert etwa acht bis zehn Minuten. Im Anschluss werden der Messkopf abgekoppelt, der Magnetring entfernt, die Haut vom Öl gereinigt und die Bilder ausgewertet.

Das VivaScope® 3000 ist ein flexibles Handstück, mit dem man lediglich Einzelbilder in der Größe von 1000 µm x 1000 µm und keine Mosaiken aufnehmen kann. Eine Aufnahme eines Stacks bis in 200 µm Tiefe ist allerdings ebenfalls möglich. Es eignet sich für die mobile Aufnahme von Läsionen in Hautfalten und an gewölbten Oberflächen. Das kleine, leichte Handstück wird lediglich mit den Händen fixiert, die Messung dauert nur wenige Sekunden. Eine Übersichtsaufnahme einer gesamten Läsion ist hiermit nicht möglich, so dass die Zuordnung der Einzelbilder schwerer fällt.

#### 4.2 Darstellung gesunder Haut

Bei der Untersuchung gesunder Hautareale kommt zuoberst das Stratum corneum zur Darstellung<sup>50</sup>. Die polygonalen kernlosen Korneozyten bilden einen kohäsiven, stark refraktilen Zellverband mit der für normale Haut typischen Felderung, Fältelung und Furchung, die als dunkle Linien zwischen den aggregierten Korneozyten

erscheinen. Individuelle Kerneozyten stellen sich in der KLM mit einer Größe von 20 bis 30 µm dar<sup>25,50</sup>.

Darunter kommt das Stratum granulosum zur Darstellung, bestehend aus 2 bis 4 Zelllagen mit einer Einzelzellgröße zwischen 20 und 25 µm. Die Zellkerne zeigen sich zentral als dunkle, oval-rundliche Strukturen, umgeben von einem schmalen Ring hellen Zytoplasmas mit granulärem Erscheinungsbild. Die nächste Schicht ist das Stratum spinosum mit polygonalen Zellen mit einer Größe von 15 bis 20 µm. Diese sind in einem charakteristischen Honigwabenmuster angeordnet, welches an einigen Stellen die ersten pigmentierten Basalzellen über den Papillenspitzen erahnen lässt, wodurch sich ein pflastersteinartiges Muster ergeben kann. Die Basalzellschicht selbst besteht aus mehr oder weniger stark refraktilen Zellen, entsprechend dem unterschiedlichen Melaningehalt der Lichttypen nach Fitzpatrick. Hierbei korreliert der Melaningehalt mit der entsprechenden Reflektivität und somit der Bildhelligkeit<sup>8,72,120</sup>. Die Zellgröße liegt zwischen 10 und 12 µm. In der dermoepidermalen Junktionszone bilden die Basalzellen helle Ringe um die zentral stehenden, dunklen Papillen. Innerhalb der Papillenspitzen kann meist der Blutfluss oberflächlicher Kapillargefäße dargestellt werden.

Unterhalb der Junktionszone zeigen sich die retikulären Bündel des dermalen Bindegewebes, wobei hier topographische und altersabhängige Unterschiede in der Anordnung, Dichte und Reflektivität bestehen.

Hautanhangsgebilde wie Haarfollikel, Talgdrüsen und Ausführungsgänge ekkriner Drüsen können ebenfalls mit Hilfe der KLM dargestellt werden. Hierbei erscheinen ekkrine Ausführungsgänge als spiralartige helle Struktur in der Epidermis; Talgdrüsen erscheinen als rundliche, spulenartige Formation, mit einem zentral stehenden Haar, welches sich als lineare, hell reflektierende Struktur darstellt und eine charakteristische Schichtung aufweist.

Weitere topographische Unterschiede bestehen zwischen der Felderhaut und der Leistenhaut von Handflächen und Fußsohlen. Letztere weist nicht zuletzt eine wesentlich dickere Hornschicht auf, welche mit Hilfe eines Mikrometers messbar ist, und zeigt die regelhafte Verteilung von porenartigen Öffnungen der ekkrinen Drüsen, die in der KLM dunkel erscheinen<sup>50</sup>.

## 4.3 Tumoren

Die konfokale Lasermikroskopie wurde bereits während der ersten Entwicklungsphasen zur Untersuchung neoplastischer Hautveränderungen herangezogen, wobei das Hauptaugenmerk auf der Untersuchung des malignen Melanoms sowie dessen Unterscheidung von benignen melanozytären Proliferationen lag. Ein weiterer Schwerpunkt lag bei der Untersuchung des hellen Hautkrebses, mit Definition der KLM-Kriterien von aktinischen Keratosen, des Basalzellkarzinoms sowie verwandter Erkrankungsbilder wie z.B. dem Morbus Bowen<sup>2,4,5,6,24,27,29,32,33,40,44,47,48,55,60,65,70,74,76-81,86,91,96,108-110,118,119</sup>.

### 4.3.1 Malignes Melanom

Das maligne Melanom ist in der konfokalen Lasermikroskopie schon früh Gegenstand systematischer Studien gewesen, da melanozytäre Läsionen sich aufgrund des starken endogenen Kontrastes von Melanin sehr gut darstellen lassen. In den letzten Jahren konnte die klinische Anwendbarkeit der KLM zur Melanomdiagnostik in zahlreichen Studien gezeigt werden. In diesem Zusammenhang wurden definierte, bildmorphologische Charakteristika von Melanomen sowie benignen melanozytären Läsionen erarbeitet. In diesem Zusammenhang gelten Aufhebung der normalen Epidermisarchitektur, fehlende Abgrenzbarkeit der Papillen (sog. non-edged papillae), irreguläre Nester atypischer Melanozyten sowie das Vorhandensein von großen, hochrefraktilen Zellen mit prominenten Nukleus in höheren Epidermislagen als wichtigste Melanomkriterien. Studien zeigen, dass die Anwendung der KLM zu einer Verbesserung der Spezifität in der Melanomdiagnostik führt. Zudem kann durch die KLM die sog. „number needed to excise“ (NNE), d.h. die Anzahl von Exzisionen benigner Naevi, um ein Melanom zu finden, signifikant verringert werden<sup>5,7,30,32,44,60,76-83,85,98,100,101</sup>.

### 4.3.2 Aktinische Keratosen

In der KLM sind aktinische Keratosen durch einen Verlust der normalen Honigwabenstruktur mit Atypien und Pleomorphismus epidermaler Keratinozyten, Parakeratose, losgelöste Kerneozyten im Stratum corneum und solarer Elastose



sowie Blutgefäßdilatation gekennzeichnet. In horizontalen Übersichtskarten zeigen sich häufig aufliegende kompakte Hyperkeratosen, die die Visualisierung tiefer liegender Strukturen in einigen Fällen deutlich erschweren können. Dies bedingt auch die Einschränkung der KLM in der Diagnostik invasiver Plattenepithelkarzinome, da hier häufig eine starke Hyperkeratose die Evaluation der Läsionen limitiert<sup>4,6,47,48,69,84,87,99,106,108-111,113-115,121</sup>.

#### 4.3.3 Basalzellkarzinom

Basalzellkarzinome zeigen in der KLM charakteristische Veränderungen, wobei in frühen Studien folgende 5 Hauptkriterien beschrieben wurden: elongierte, monomorphe Zellkerne, Polarisierung dieser Zellen entlang einer Achse, ausgeprägtes Entzündungsinfiltrat, vermehrte sowie dilatierte Gefäße und Verlust der epidermalen Honigwabenstruktur<sup>74</sup>. Als charakteristisch gelten zudem Inseln von Tumorzellen mit peripherer Palisadenstellung in der Dermis, die sich von der Dermis durch einen dunklen Spalt abgrenzen. Diese optische Spaltbildung entspricht histologisch der Ansammlung von Muzin. In einer Multicenterstudie konnte eine hohe Sensitivität der KLM von 100% und Spezifität von 88,5% in der Diagnostik des Basalkarzinoms gezeigt werden<sup>1,24,27,34,40,43,65,70,74,75,86,91,96,97,99,117-119</sup>.

#### 4.3.4 Andere Tumore

Unter anderem konnten bisher in einer Pilotstudie einige Kriterien für die KLM Diagnostik der Mycosis fungoides beschrieben werden. Hierzu zählen hyporefraktile Papillen, atypische Lymphozyten in der Epidermis sowie an der Junctionszone und in der Dermis, Pautrier'sche Mikroabszesse, Blutgefäßdilatation und Fibrose. Jedoch fehlen derzeit noch systematische Studien, die die Anwendbarkeit dieser Kriterien insbesondere in Hinblick auf die klinische Differentialdiagnose von Ekzemerkrankungen untersuchen<sup>2,57</sup>.

Weitere Untersuchungen stellen die Beschreibung weiterer Tumoren und benigner Proliferationen als Einzelfallbeschreibungen oder kleinerer Pilotstudien dar, wie z.B. die KLM-Darstellung des Trichoepithelioms<sup>9</sup>, des ekkrinen Poroms<sup>105</sup>, der disseminierten, superfiziellen aktinischen Porokeratose<sup>110</sup>, der Talgdrüsenhyperplasie<sup>38</sup>, des Hydrokystoms<sup>117</sup>, sowie der seborrhoischen Keratose<sup>6</sup>.

Andere Studien untersuchten vaskuläre Läsionen und Fehlbildungen mit Hilfe der KLM<sup>4,20,41,42,73</sup>, wobei im Einzelfall charakteristische KLM Merkmale definiert werden konnten. All diesen Studien ist gemein, dass eine systematische Aufarbeitung der jeweiligen Daten in größer angelegten Studien und verblindeten Analysen derzeit noch fehlt.

#### 4.4 Entzündliche Dermatosen

Unter den entzündlichen Dermatosen stellen das akute Kontaktekzem sowie die Psoriasis die mit Hilfe der KLM am besten untersuchten Hauterkrankungen dar<sup>12,17-19,36,37,46,57,95,103</sup>. Hierbei wurden die charakteristischen Merkmale der Spongiose sowie Vesikelbildung beschrieben. Erstere erscheint als heller akzentuierte Interzellularräume im Bereich der Epidermis, während sich letztere als scharf begrenzte, zum Teil gekammerte, klein oder großlumig erscheinende, dunkle Hohlräume darstellen. Des Weiteren wurden reaktive oder begleitende entzündliche Prozesse im Rahmen der Wundheilung, Tumoren bzw. im Rahmen von Infektionen<sup>33,39,40,57,62,71,112</sup> oder auch Entzündungen bei Autoimmunerkrankungen untersucht<sup>10,13-15</sup>.

Das entzündliche Infiltrat an sich zeigt sich als mehr oder weniger stark refraktile, rundliche bis ovale Zellen von 8-10 µm, die je nach Krankheitsprozess in der Epidermis, junctional, peripapillär, perivaskulär bzw. diffus in der oberflächlichen Dermis liegen können. Begleitende Veränderungen, z.B. des Bindegewebes bei Autoimmunprozessen, konnten mit Hilfe der KLM ebenfalls dargestellt werden<sup>10,16</sup>. Auch hier ist die Beurteilung durch die optische Eindringtiefe eingeschränkt und eine genaue Differenzierung unterschiedlicher Immunzellen derzeit noch nicht möglich. Schließlich gibt es mehrere Berichte zur Untersuchung sowie dem therapeutischen Follow-up kutaner Pigmentstörungen wie zum Beispiel Vitiligo oder Melasma<sup>11,31,52-54,58, 64</sup>.

#### 4.5 Weitere Indikationen

Die konfokale Lasermikroskopie eignet sich ebenfalls zur Erregerdiagnostik. Pilzinfektionen der Haut oder der Nagelplatte lassen sich direkt am Patienten ohne Gewebeaufbereitung diagnostizieren. Hyphen und Sporen stellen sich als hell

reflektierende Strukturen mit typischer Morphologie dar<sup>90</sup>.

Auch Milben wie *Sarcoptes scabiei* oder *Demodex folliculorum* sind eindeutig identifizierbar, womit sich die Methode zur schnellen Diagnostik einer Scabies oder zum Nachweis und zur Quantifizierung einer Demodexbesiedelung bei Rosacea eignet<sup>61,62,92,94</sup>.

Bakterielle und virale Infektionen lassen sich nur indirekt durch die Morphologie der Entzündungsreaktion nachweisen. Die Auflösung reicht zur Darstellung der Erreger nicht aus. Bei Herpesvirusinfektionen zeigen sich typische akantholytische intraepidermale Bläschen. Bakterielle Infektionen gehen mit Ansammlungen neutrophiler Granulozyten einher<sup>33,35</sup>.

Im Bereich der kosmetologischen Forschung wird die konfokale Lasermikroskopie zur Objektivierung und Quantifizierung von Ausgangsbefunden und Therapieeffekten eingesetzt. Hautalterung geht unter anderem mit einer Abflachung der dermoepidermalen Verzahnung einher. Diese lässt sich im konfokalen Lasermikroskop anhand der Dichte der Papillenspitzen im horizontalen Schnitt quantifizieren. Somit lassen sich beispielsweise Effekte von UV-Bestrahlung und Antioxidantien untersuchen<sup>56,66,68,72,89,95,106,112,120</sup>. Darüber hinaus gibt es einige Berichte zum Thema Photo-aging, Akne sowie Aknenarben und deren Verlaufskontrolle unter dermatologischer Therapie<sup>21,26,67</sup>.

#### 4.6 Fluoreszenzdiagnostik in vivo

Mit dem VivaScope® Multilaser ist neben der Reflexionsbildgebung eine Fluoreszenzdiagnostik möglich. Hierfür sind nur wenige Fluoreszenzfarbstoffe zugelassen, die insbesondere in der ophthalmologischen Diagnostik zur i.v. Applikation Anwendung finden. Natriumfluoreszein zeigt nach Anregung mit der Wellenlänge 488 nm eine kräftige grüne Fluoreszenz. Indocyangrün wird bei 785 nm angeregt und fluoresziert im nahen Infrarotbereich. Methylenblau und Patentblau werden zur in vivo Markierung von Fistelgängen und zur Sentinel-Diagnostik eingesetzt. Es handelt sich um durch 658 nm angeregte rot fluoreszierende Farbstoffe. Die Farbstoffe lassen sich topisch auf die Hautoberfläche aufbringen und sind teilweise über viele Stunden und Tage noch in den Hautfalten und Adnexen nachweisbar. Sie lassen sich mit Externa vermischen und liefern Aussagen über Penetrationswege und Schutzfunktionen von topisch applizierten

Substanzen<sup>59,93,102,104,107</sup>. Natriumfluoreszein kann auch intrakutan gespritzt werden, wofür Indocyangrün und die Blaufarben wegen toxischer Effekte und des Risikos einer Tätowierung nur bedingt geeignet sind<sup>116</sup>. Systematische Studien zur in vivo Fluoreszenzdiagnostik stehen noch aus.

## 5. Ex vivo konfokale Lasermikroskopie

Die ex vivo KLM erfolgt an frischen Gewebeexzidaten. Die Auflösung und Schichtdicke der ex vivo konfokalen Lasermikroskopie entspricht der bei der in vivo Technik. Die maximale Eindringtiefe ins Gewebe beträgt hierbei ca. 50 µm, so dass die jeweiligen Außenseiten der auf dem Objektträger befindlichen Gewebeschnitte untersucht werden können. Im Gegensatz zur in vivo Untersuchung besteht jedoch keine Limitation zur Tiefe, da das Gewebe auf der Schnittfläche platziert wird, so dass auch dermale und subkutane Strukturen mit der gewohnt hohen Auflösung dargestellt werden können. Die derzeitige Hauptanwendung der ex vivo konfokalen Lasermikroskopie ist die Untersuchung von Schnittträgern bei Tumoroperationen mittels mikrographisch kontrollierter Chirurgie<sup>22,28,51,63,75,97,121</sup>.

### 5.1 Untersuchungstechnik

Die Untersuchung kann sowohl im Reflexionsmodus bei 830 nm als auch im Fluoreszenzmodus bei 488 und 658 nm stattfinden (s.u.). Beim VivaScope® 2500 werden die vorbereiteten Gewebeschnitte mit etwas NaCl-Lösung 0,9 % auf einen Objektträger aufgelegt und mittels einer Klemmvorrichtung fixiert. Nach Einstellen der besten Fokustiefe für eine klare Bildgebung kann dann die Untersuchung erfolgen; analog zum in vivo Verfahren werden hier Scanfelder der Größe 630 µm x 630 µm verwendet, welche über die im Gerät verwendete Software zu Feldern wählbarer Größe (maximal 20 mm x 20 mm) zusammengesetzt werden können. Größere Gewebeschnitte können derzeit nur über die manuelle Verschiebung des Gewebes auf dem Objektträger untersucht werden.

Die gespeicherten Felder können dann am Monitor entweder in der Übersicht oder mit einem Zoomwerkzeug beurteilt werden, auch die Einzeldarstellung einzelner Scanfelder mit hoher Auflösung ist möglich.

### 5.1.1 Reflexionsmodus

Wie bei der Untersuchung in vivo dienen die Strukturen in der Haut als „endogene“ Kontrastgeber. Dies sind im ex vivo Modus insbesondere Melanin, zelluläre Strukturen, hier insbesondere die Zellkerne, aber auch kollagene und elastische Fasern. Zur Kontrastverstärkung durch eine Proteinfällung (bessere Reflexion) wird das native Gewebe für etwa 1 Minute in 10%ige Essigsäure oder Zitronensäure eingelegt und anschließend mit NaCl-Lösung abgewaschen. Für den Reflexionsmodus erfolgt keine weitere Vorbereitung des Gewebes, dieses wird anschließend wie beschrieben nativ untersucht.

### 5.1.2 Fluoreszenzmodus

Im Fluoreszenzmodus stehen die Wellenlängen 488 nm und 658 nm zur Anregung von ins Gewebe eingebrachten Fluoreszenzfarbstoffen zur Verfügung; durch ein Filtersystem wird die Anregungswellenlänge im Gerät automatisch ausgeblendet, so dass nur das Fluoreszenzlicht zur Bildgebung verwendet wird. Ziel ist es, durch möglichst spezifische Bindung der Farbstoffe an einzelne Strukturen (zur Tumordiagnostik z.B. die Zellkerne) diese selektiv darzustellen.

Bei der Fluoreszenztechnik wird nach vorausgehender Kontrastverstärkung durch Proteinfällung, wie oben beschrieben, das Gewebe in die Fluoreszenzfarbstoffe eingelegt, so dass die Fluorophore in die obersten Gewebeschichten diffundieren und anschließend für die Fluoreszenzbildgebung verwendet werden können.

#### 5.1.2.1 Fluoreszenzfarbstoffe für die Anwendung ex vivo

Da bei der ex vivo Fluoreszenztechnik die Gewebetoxizität und das Risiko der permanenten Tätowierung durch die Fluorophore außer Acht gelassen werden können, stehen zusätzliche Farbstoffe im Vergleich zur in vivo Untersuchung zur Verfügung. Für die Anregung bei 488 nm sind Natriumfluoreszein und Acridinorange geeignet, für den 658 nm Laser Methylenblau, Toluidinblau, Patentblau sowie Nilblau.

Die Konzentrationen der Fluorophore sind für optimale Ergebnisse entscheidend, da bei zu niedrigen Konzentrationen das Fluoreszenzsignal zu gering wird, bei zu hohen

Konzentrationen ein sog. Quenching auftreten kann, was in zu dunklen Bildern resultiert. Außerdem kann es zum Photobleichen kommen, ein Effekt der insbesondere bei Methylenblau auftritt – zur Vermeidung sollten möglichst schnelle Scan- und Messzeiten angestrebt werden. Manche Farbstoffe – wie beispielsweise Nilblau – zeigen eine ausgeprägte pH-Wert-Abhängigkeit, die zu einer Verschiebung der Exzitations- und Emissionswellenlängen führen kann. Aufgrund von diversen Dilutionsmessreihen wurden Empfehlungen zu den Konzentrationen bei den verschiedenen Farbstoffen für die ex vivo Anwendung ermittelt<sup>16</sup>. Einen Überblick gibt Tabelle 2.

Tab. 2

Fluoreszenzfarbstoff	Empfohlene Konzentration	Herausforderungen	Vorteile
Fluoreszein	0.2% - 0.4%	Quenching, spektrale Absorption stark pH-abhängig	Keine Gewebetoxizität
Methylenblau	2 mg/ml	Photobleichen, bleibende Tätowierung möglich	Keine Gewebetoxizität
Patentblau	< 6 mg/ml (0.4 mg/ml)	Blaufärbung bis zu 48 h möglich	Keine Gewebetoxizität
Acridinorange	1.2 mg/ml	Nur für ex vivo wegen potentieller Karzinogenität/ Gewebetoxizität	Gute Kontrastierung Epithel gegen Stroma
Nilblau	0.2 mg/ml in Eth. 70%	pH-Wert-abhängig und Lösungsmittel abhängig	Gute Kontrastierung Epithel gegen Stroma
Indocyaningrün	0.5 % (i.c.)	Gewebetoxizität	Lang anhaltende Fluoreszenz bis zu 48 h

Tab. 2 Fluorophore für die Fluoreszenzdiagnostik mit empfohlener Konzentration und spezifischen Besonderheiten (nach Welzel et al, 2016).

## 5.2 Indikationen

Die Hauptindikation für die ex vivo Konfokalmikroskopie stellt derzeit die Untersuchung von Randschnitten im Rahmen einer mikrographisch kontrollierten Chirurgie bei Tumorexzisionen und die Schnellschnittdiagnostik dar. Ein großer Vorteil dieses Verfahrens ist eine im Vergleich zu den bisherigen

schnittrandkontrollierten Verfahren extrem kurze Untersuchungszeit (ca. 5 Minuten pro Bild).

Vorläufige Untersuchungen zur Evaluierung der Schnittrandkontrolle mit dem Konfokalmikroskop erfolgten zunächst nur im Reflexionsmodus. Schüle et al beschrieben 2009 an knapp 250 Schnittrandbildern eine Sensitivität der Untersuchungstechnik zwischen 0 % und 94 % und eine Spezifität zwischen 30 % und 100 %, je nach Schnitttechnik (Mittelschnitte, Randschnitte oder "Muffins"). In einer zweiten Serie von 312 Bildern gelangten Ziefler et al. 2010 zu einer Sensitivität zwischen 73 % und 94 % und einer Spezifität zwischen 36 % und 78 %<sup>121</sup>. Käß et al. kamen an 134 untersuchten Rand- und Tiefenpräparaten auf eine Spezifität von 90 % und einer Sensitivität von 82 %<sup>51</sup>.

Die genannten Daten zeigen, dass die Methode derzeit die HE-Histologie in der mikrographisch kontrollierten Chirurgie sicher nicht vollständig ersetzen kann. Bei in der konfokalen Untersuchung eindeutig tumorpositiven Schnitträndern könnte jedoch die Indikation zu einer Nachexzision zeitnah gestellt und damit die Therapie deutlich beschleunigt werden.

Einen weiterführenden Ansatz stellt die Fluoreszenzdiagnostik dar. Mit dem Einsatz der oben genannten Farbstoffe, vor allem Acridinorange, welche die Tumorzellen kontrastreich hervortreten lassen, konnten Karen et al. 2009 an 149 konfokalen Bildern zu einer Spezifität von 89,2 % und einer Sensitivität von 96,6 % gelangen, was diese Methodik für den klinischen Einsatz interessant macht<sup>55</sup>. In weiteren Studien konnte die hohe Korrelation zwischen Histopathologie und FCM gezeigt werden<sup>45</sup> und die Tauglichkeit der Methode bei 64 bzw. 69 Basalzellkarzinomen evaluiert und bestätigt werden<sup>22,63</sup>. Einen weiteren Ansatz könnte die Kopplung fluoreszierender Farbstoffe mit spezifischen Antikörpern (für das Basalzellkarzinom z.B. BerEp4) darstellen.

### Digitale Färbung

Durch eine Kombination der Reflexions- und Fluoreszenzmodus-Aufnahmen und durch die Transformation der verschiedenen Graustufen mittels einer Falschfarbkodierung anhand einer speziellen Software ist es möglich eine digitale Färbung an den ex vivo Bildern vorzunehmen, die eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H&E-Färbung) täuschend ähnlich imitiert<sup>23</sup>. Eine Evaluierung, ob dieses Verfahren

die Sensitivität und Spezifität vor allem bei der Suche nach kleinen Tumornestern oder -inseln erhöht, bleibt weiteren Studien vorbehalten.

## 6. Limitationen

Generell erfordert die KLM detaillierte histologische Kenntnisse der Histologie und Pathologie der Haut zur korrekten Interpretation der Bilder, so dass diese Technik unbedingt in Form von Trainingskursen erlernt werden sollte. Es gibt zudem die Möglichkeit einer Vernetzung mit Experten in der KLM, die für eine Zweitbegutachtung zur Verfügung stehen. Die horizontalen Bilder erschweren vor allem für Histopathologen, die Tiefenschnittbilder gewöhnt sind, die Diagnostik. Die Fusion mit der Dermatoskopie erleichtert allerdings wiederum die Zuordnung von pathologischen Veränderungen in der KLM.

Die in vivo KLM zeigt zwar eine nahezu mikroskopische Auflösung einzelner Zellen. Diese sind allerdings nur aufgrund ihres Reflexionsverhaltens und ihrer Form zuzuordnen. Melanozyten und Langerhanszellen sind beide stark reflektierend und haben lange Dendriten, so dass diese beiden Zelltypen meist lediglich anhand ihrer Position innerhalb der Epidermis zu unterscheiden sind. Hierdurch können allerdings Fehlinterpretierungen geschehen, da bei Melanomen pagetoid aufsteigende Melanozyten auch in höheren Lagen der Epidermis zu finden sind. Bei Tumoren und Entzündungen ist oft die dermoepidermale Junktionszone verwaschen und schlecht zu definieren, so dass die Zuordnung der Veränderungen zu einer bestimmten anatomischen Schicht schwer fällt. Hier ist die Tiefenangabe der Ebenen in Bezug auf den zuvor definierten Nullpunkt an der Hautoberfläche hilfreich. Eine vertikale Dickenmessung von Tumoren ist in den horizontalen Bildern nicht möglich und kann allenfalls an den Stacks versucht werden.

Die größte Limitation der KLM ist ihre geringe Eindringtiefe bis in das Stratum papillare der Dermis. So entgehen alle tieferen dermalen Veränderungen wie bei nodulären Melanomen, knotigen Basalzellkarzinomen oder Pannikulitiden der konfokalen Diagnostik. Sie eignet sich nur für die Diagnostik von Erkrankungen und Tumoren, die in der Epidermis und oberen Dermis ihre charakteristischen Veränderungen zeigen.

Ebenso können die relativ lange Messdauer und das kleine Messfeld zu Limitationen führen. Patienten müssen in der Lage sein, einige Minuten still zu halten. Stark



gewölbte, eingesunkene, keratotische oder nässende Hautveränderungen sind schwierig zu messen, weil die Oberfläche nicht plan in eine Ebene zu bringen ist oder Oberflächenveränderungen zu Artefakten und Signalschatten führen. Eine Aufnahme mehrerer Läsionen oder gar die Untersuchung eines ganzen Hautfeldes ist allenfalls punktuell mit dem Handstück des VivaScope® 3000 möglich.

## 7. Vergleich mit anderen Methoden

Die hochfrequente 20 MHz-Sonographie ermöglicht eine Darstellung von Tiefenschnittbildern mit einer Auflösung von 80 bis 200 µm und einer Eindringtiefe von bis zu 6 mm. Sie zeigt also auch dermale und subkutane Veränderungen, ermöglicht aber keine zelluläre Auflösung und somit keine Differentialdiagnostik von Tumoren. Ihre Domäne ist die Dickenvermessung von Tumoren und die Verlaufsbeobachtung von Kollagenosen.

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ähnlich wie die KLM ein optisches Verfahren. Die Auflösung von OCT liegt etwas unter der der KLM bei 7 µm, was zumeist zur zellulären Diagnostik nicht ausreicht. Es werden Tiefenschnittbilder mit einer Eindringtiefe von 1,5 mm und parallel Horizontalbilder dargestellt. Die OCT wird zur Diagnostik von Basalzellkarzinomen und aktinischen Keratosen eingesetzt und ist hierbei der KLM aufgrund der größeren Bildausschnitte und deutlich kürzeren Messzeiten überlegen, während sie sich zur Differenzialdiagnostik pigmentierter Läsionen bisher nicht eignet.

Die Multiphotonentomographie ist ähnlich der KLM eine Technik, die horizontale oberflächennahe Bilder darstellt, allerdings mit einer noch besseren Auflösung im subzellulären Bereich. Bisher ist der Messablauf aber noch komplizierter und das Gerät deutlich teurer, so dass die Technik noch nicht in der Routine eingesetzt wird.

## 8. Literatur

1. Agero AL, Busam KJ, Benvenuto-Andrade C, Scope A, Gill M, Marghoob AA, González S, Halpern AC. "Reflectance Confocal Microscopy of Pigmented Basal Cell Carcinoma". *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(4):638-43.
2. Agero AL, Gill M, Ardigo M, Myskowski P, Halpern AC, González S. In vivo reflectance confocal microscopy of mycosis fungoides: A preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(3):435-41
3. Aghassi D, Anderson RR, Gonzalez S. Confocal laser microscopic imaging of actinic keratoses in vivo: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1 Pt 1):42-8
4. Aghassi D, Anderson RR, González S. Time-sequence histologic imaging of laser-treated cherry angiomas with in vivo confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol* 2000 Jul;43(1 Pt 1):37-41
5. Ahlgrimm-Siess V, Massone C, Koller S, Fink-Puches R, Richtig E, Wolf I, Gerger A, Hofmann-Wellenhof R. In vivo confocal scanning laser microscopy of common naevi with globular, homogeneous and reticular pattern in dermoscopy. *Br J Dermatol* 2008;158(5):1000-7
6. Ahlgrimm-Siess V, Cao T, Oliviero M, Hofmann-Wellenhof R, Rabinovitz HS, Scope A. The vasculature of nonmelanocytic skin tumors in reflectance confocal microscopy, II: Vascular features of seborrheic keratosis. *Arch Dermatol* 2010 Jun;146(6):694-5
7. Alarcon I, Carrera C, Palou J, Alos L, Malvehy J, Puig S. Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions. *Br J Dermatol* 2014; 170(4):802-8
8. Antoniou C, Lademann J, Richter H, Astner S, Patzelt A, Zastrow L, Sterry W, Koch S. Analysis of the melanin distribution in different ethnic groups by in vivo laser scanning microscopy. *Laser Phys Lett* 2009; 6(5):393-398
9. Ardigo M, Zieff J, Scope A, Gill M, Spencer P, Deng L, Marghoob AA. Dermoscopic and reflectance confocal microscope findings of trichoepithelioma. *Dermatology* 2007;215(4):354-8
10. Ardigo M, Maliszewski I, Cota C, Scope A, Sacerdoti G, González S, Berardesca E. "Preliminary Evaluation of In Vivo Reflectance Confocal

- Microscopy Features of Discoid Erythematosus". Br J Dermatol 2007; 156(6):1196-203
11. Ardigo M, Malizewsky I, Dell'anna ML, Berardesca E, Picardo M. Preliminary evaluation of vitiligo using in vivo reflectance confocal microscopy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007 Nov;21(10):1344-50
  12. Ardigo M, Cota C, Berardesca E, González S. "Concordance between in vivo reflectance confocal microscopy and histology in the evaluation of plaque psoriasis." J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(6):660-7
  13. Ardigo M, Agozzino M, Amorosi B, Moscarella E, Cota C, de Abreu L, Berardesca E. Real-time, non-invasive microscopic confirmation of clinical diagnosis of bullous pemphigoid using in vivo reflectance confocal microscopy. Skin Res Technol 2014 May; 20(2): 194-199
  14. Ardigo M, Donadio C, Franceschini C, Catricalà C, Agozzino M. Interest of reflectance confocal microscopy for inflammatory oral mucosal diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29(9):1850-3
  15. Ardigo M, Longo C, Gonzalez S; International Confocal Working Group Inflammatory Skin Diseases Project. Multicentre study on inflammatory skin diseases from The International Confocal Working Group: specific confocal microscopy features and an algorithmic method of diagnosis. Br J Dermatol 2016; 175(2):364-74
  16. Ardigo M, Agozzino M, Franceschini C, Lacarrubba F. Reflectance Confocal Microscopy Algorithms for Inflammatory and Hair Diseases. Dermatol Clin 2016; 34(4): 487-496
  17. Astner S, Gonzalez E, Cheung AC, Rius-Diaz F, González S. Pilot Study on the Sensitivity and Specificity of in-vivo Reflectance Confocal Microscopy in the diagnosis of Allergic Contact Dermatitis. J Am Acad Dermatol 2005;53(6):986-92
  18. Astner S, González S, Gonzalez E. Non-Invasive evaluation of Allergic and Irritant Contact Dermatitis by in-vivo reflectance confocal microscopy. Dermatitis 2006;17(4):182-91
  19. Astner S, Burnett N, Cheung AC, Rius- Díaz F, Doukas AG, González S and González E. The impact of skin color on the susceptibility to irritant contact dermatitis: a non-invasive evaluation. J Am Acad Dermatol 2006; 54:458-65

20. Astner S, González S, Cuevas J, Röwert-Huber J, Sterry W, Stockfleth E, Ulrich M. Preliminary evaluation of benign vascular lesions using in vivo reflectance confocal microscopy. *Dermatol Surg* 2010 Jul;36(7):1099-110
21. Bencini PL, Tournalaki A, Galimberti M, Longo C, Pellacani G, De Giorgi V, Guerriero G. Nonablative fractional photothermolysis for acne scars: clinical and in vivo microscopic documentation of treatment efficacy. *Dermatol Ther* 2012; 25(5): 463-467
22. Bennàssar A, Carrera C, Puig S, Vilalta A, Malvehy J. Fast evaluation of 69 basal cell carcinoma with ex vivo fluorescence confocal microscopy: criteria description, histopathological correlation and interobserver agreement. *JAMA Dermatol* 2013;149(7):839-847
23. Bini J, Spain J, Nehal k, Hazelwood, V, DiMarzio C, Rajadhyaksha M. Confocal mosaicing microscopy of human skin ex vivo: spectral analysis for digital staining to simulate histology-like appearance. *J Biomed Opt.* 2011;16:076008.
24. Braga JC, Scope A, Klaz I, Mecca P, González S, Rabinovitz H, Marghoob AA. The significance of reflectance confocal microscopy in the assessment of solitary pink skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(2):230-41
25. Calzavara-Pinton P, Longo C, Venturini M, Sala R, Pellacani G. Reflectance confocal microscopy for in vivo skin imaging. *Photochem Photobiol* 2008 Nov-Dec;84(6):1421-30
26. Cameli N, Mariano M, Serio M, Ardigò M. Preliminary comparison of fractional laser with fractional laser plus radiofrequency for the treatment of acne scars and photoaging. *Dermatol Surg* 2014; 40(5): 553-561
27. Castro RP, Stephens A, Fraga-Braghiroli NA, Oliviero MC, Rezze GG, Rabinovitz H, Scope A. Accuracy of in vivo confocal microscopy for diagnosis of basal cell carcinoma: a comparative study between handheld and wide-probe confocal imaging. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(6):1164-9
28. Chung VQ, Dwyer PJ, Nehal KS, Rajadhyaksha M, Menaker GM, Charles C, Jiang SB. Use of ex vivo confocal scanning laser microscopy during Mohs surgery for nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg* 2004;30(12 Pt 1):1470-8
29. Cinotti E, Jaffelin C, Charriere V, Bajard P, Labeille B, Witkowski A, Cambazard F, Perrot JL. Sensitivity of handheld reflectance confocal

- microscopy for the diagnosis of basal cell carcinoma: A series of 344 histologically proven lesions. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(2):319-20
30. Cinotti E, Debarbieux S, Perrot JL, Labeille B, Long-Mira E, Habougit C, Douchet C, Depaepe L, Hammami-Ghorbel H, Lacour JP, Thomas L, Cambazard F, Bahadoran P; Groupe Imagerie Cutanée Non Invasive de la Société Française de Dermatologie. Reflectance confocal microscopy features of acral lentiginous melanoma: a comparative study with acral nevi. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(7):1125-8
  31. Funasaka Y, Mayumi N, Asayama S, Takayama R, Kosaka M, Kato T, Kawana S. In vivo reflectance confocal microscopy for skin imaging in melasma. *J Nippon Med Sch* 2013; 80(3): 172-173
  32. Gerger, A et al. Diagnostic applicability of in vivo confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors. *J Invest Dermatol* 2005;124(3):493-8
  33. Goldgeier M, Alessi C, Muhlbauer JE: Immediate noninvasive diagnosis of herpesvirus by confocal scanning laser microscopy. *J Am Acad Dermatol* 2002, 46(5):783-785
  34. Goldgeier M, Alessi-Fox C, Zavislan JM, Harris D, González S. "Noninvasive Imaging, Treatment and microscopic Confirmation of Clearance of Basal Cell Carcinoma". *Dermatol Surg* 2003; 29(3):205-10
  35. González S, Rajadhyaksha M, Gonzalez-Serva A, White WM, Anderson RR: Confocal reflectance imaging of folliculitis in vivo: correlation with routine histology. *J Cutan Pathol* 1999, 26(4):201-205
  36. González S. "Characterization of Psoriasis In Vivo by Confocal Reflectance Microscopy". *J Med* 1999; 30(5-6):337-356
  37. González S, González E, White WM, Rajadhyaksha M, Anderson, RR. "Allergic Contact Dermatitis: Correlation of In Vivo Confocal Imaging to Routine Histology". *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(5 Pt 1):708-13
  38. González S, White WM, Rajadhyaksha M, Anderson RR, González E. Confocal imaging of sebaceous gland hyperplasia in vivo to assess efficacy and mechanism of pulsed dye laser treatment. *Lasers Surg Med* 1999;25(1):8-12
  39. González S, Sackstein R, Anderson RR, Rajadhyaksha M. Real-time evidence of in vivo leukocyte trafficking in human skin by reflectance confocal microscopy. *J Invest Dermatol* 2001;117(2):384-386

40. González S, Tannous Z. "Real-time, In Vivo Confocal Reflectance Microscopy of Basal Cell Carcinoma". *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(6):869-74
41. Grazzini M, Stanganelli I, Rossari S, Gori A, Oranges T, Longo AS, Lotti T, Bencini PL, De Giorgi V. Dermoscopy, confocal laser microscopy, and hi-tech evaluation of vascular skin lesions: diagnostic and therapeutic perspectives. *Dermatol Ther* 2012; 25(4): 297-303
42. Grazziotin TC, Cota C, Buffon RB, Araújo Pinto L, Latini A, Ardigò M. Preliminary evaluation of in vivo reflectance confocal microscopy features of Kaposi's sarcoma. *Dermatology* 2010; 220(4): 346-354
43. Guitera P, Menzies SW, Longo C, Cesinaro AM, Scolyer RA, Pellacani G. In vivo confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. *J Invest Dermatol* 2012; 132(10):2386-94
44. Guitera P, Menzies SW, Argenziano G, Longo C, Losi A, Drummond M, Scolyer RA, Pellacani G. Dermoscopy and in vivo confocal microscopy are complimentary techniques for the diagnosis of difficult amelanotic and light colored skin lesions. *Br J Dermatol*. 2016 Dec;175(6):1311-1319
45. Hartmann D, Ruini C, Mathemeier L, Dietrich A, Ruzicka T, von Braunmühl T. Identification of ex vivo confocal scanning microscopy features and their histological correlates in human skin. *J Biophotonics* 2016;9(4):376-87
46. Hicks SP, Swindells KJ, Middelkamp-Hup MA, Sifakis MA, Gonzalez E, Gonzalez S: Confocal histopathology of irritant contact dermatitis in vivo and the impact of skin color (black vs white). *J Am Acad Dermatol* 2003, 48(5):727-734
47. Horn M, Gerger A, Koller S, Weger W, Langsenlehner U, Krippel P, Kerl H, Samonigg H, Smolle J. The use of confocal laser-scanning microscopy in microsurgery for invasive squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2007;156(1):81-4
48. Horn M, Gerger A, Ahlgrim-Siess V, Weger W, Koller S, Kerl H, Samonigg H, Smolle J, Hofmann-Wellenhof R. Discrimination of actinic keratoses from normal skin with reflectance mode confocal microscopy. *Dermatol Surg* 2008;34(5):620-5
49. <http://www.vivascope.de>

50. Huzaira M, Rius F, Rajadhyaksha M, Anderson RR, González S. Topographic variations in normal skin, as viewed by in vivo reflectance confocal microscopy. *J Invest Dermatol* 2001;116(6):846-852
51. Käß S, Landthaler M, Hohenleutner U. Confocal laser scanning microscopy – evaluation of native tissue sections in micrographic surgery. *Lasers Med Sci* 2009; 24: 819-823
52. Kang HY, Bahadoran P, Ortonne JP. Reflectance confocal microscopy for pigmentary disorders. *Exp Dermatol* 2010 Mar;19(3):233-9
53. Kang HY, le Duff F, Passeron T, Lacour JP, Ortonne JP, Bahadoran P. A noninvasive technique, reflectance confocal microscopy, for the characterization of melanocyte loss in untreated and treated vitiligo lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Nov;63(5):e97-100
54. Kang HY, Bahadoran P. Application of in vivo reflectance confocal microscopy in melasma classification. *J Am Acad Dermatol* 2012 Jul; 67(1): 157-158
55. Karen JK, Gareau DS, Dusza SW, Tudisco M, Rajadhyaksha M, Nehal KS. Detection of basal cell carcinomas in Mohs excisions with fluorescence confocal mosaicing microscopy. *Br J Dermatol* 2009;160(6):1242-50
56. Kawasaki K, Yamanishi K, Yamada H. Age-related morphometric changes of inner structures of the skin assessed by in vivo reflectance confocal microscopy. *Int J Dermatol*. 2015; 54(3): 295-301
57. Koller S, Gerger A, Ahlgrimm –Siess V, Weger W, Smolle J, Hoffmann-Wellenhof R. In vivo reflectance confocal microscopy of erythroscamous skin diseases. *Exp Dermatol* 2009;18(6):536-40
58. Lai LG, Xu AE. In vivo reflectance confocal microscopy imaging of vitiligo, nevus depigmentosus and nevus anemicus. *Skin Res Technol* 2011 Mar 24
59. Lange-Asschenfeldt B, Alborova A, Krüger-Corcoran D, Patzelt A, Richter H, Sterry W, Kramer A, Stockfleth E, Lademann J. Effects of a topically applied wound ointment on epidermal wound healing studied by in vivo fluorescence laser scanning microscopy analysis. *J Biomed Opt* 2009 Sep-Oct;14(5):054001
60. Langley RGB, Rajadhyashka M. Confocal scanning laser microscopy of benign and malignant melanocytic skin lesions in vivo. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3): 365-76

61. Levi A, Mumcuoglu KY, Ingber A, Enk CD. Assessment of *Sarcoptes scabiei* viability in vivo by reflectance confocal microscopy. *Lasers Med Sci* 2011 May;26(3):291-2
62. Longo C, Bassoli S, Monari P, Seidenari S, Pellacani G Reflectance-mode confocal microscopy for the in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. *Arch Dermatol* 2005 Oct;141(10):1336
63. Longo C, Rajadhyaksha M, Ragazzi M, Nehal K, Gardini S, Moscarella E, Lallas A, Zalaudek I, Piana S, Argenziano G and Pellacani G. Evaluating ex vivo fluorescence confocal microscopy images of basal cell carcinomas in Mohs excised tissue. *Br J Dermatol* 2014; 171:561-570
64. Longo C, Pellacani G, Tournalaki A, Galimberti M, Bencini PL. Melasma and low-energy Q-switched laser: treatment assessment by means of in vivo confocal microscopy. *Lasers Med Sci* 2014; 29(3): 1159-1163
65. Longo C, Lallas A, Kyrgidis A, Rabinovitz H, Moscarella E, Ciardo S, Zalaudek I, Oliviero M, Losi A, Gonzalez S, Guitera P, Piana S, Argenziano G, Pellacani G. Classifying distinct basal cell carcinoma subtype by means of dermatoscopy and reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(4):716-724.e1
66. Longo C. Well-aging: Early Detection of Skin Aging Signs. *Dermatol Clin* 2016; 34(4): 513-518
67. Lora V, Capitanio B, Ardigò M. Noninvasive, in vivo assessment of comedone re-formation. *Skin Res Technol* 2015; 21(3): 384-386
68. Ma YF, Yuan C, Jiang WC, Wang XL, Humbert P. Reflectance confocal microscopy for the evaluation of sensitive skin. *Skin Res Technol*. 2017 May;23(2):227-234
69. Malveyh J, Alarcon I, Montoya J, Rodríguez-Azaredo R, Puig S. Treatment monitoring of 0.5% 5-fluorouracil and 10% salicylic acid in clinical and subclinical actinic keratoses with the combination of optical coherence tomography and reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Feb;30(2):258-65
70. Marra DE, Torres A, Schanbacher CF, Gonzalez S. Detection of residual basal cell carcinoma by in vivo confocal microscopy. *Dermatol Surg* 2005;31(5):538-41



71. Meyer LE, Otberg N, Tietz HJ, Sterry W, Lademann J. In vivo imaging of Malassezia yeasts on human skin using confocal laser scanning microscopy. *Laser Physics Letters* 2005; 2(3): 148-152
72. Middelkamp-Hup MA, Park HY, Lee J, Gilchrest BA, Gonzalez S: Detection of UV-induced pigmentary and epidermal changes over time using in vivo reflectance confocal microscopy. *J Invest Dermatol* 2006; 126(2):402-407
73. Moscarella E, Zalaudek I, Agozzino M, Vega H, Cota C, Catricalà C, Argenziano G, Ardigo M. Reflectance confocal microscopy for the evaluation of solitary red nodules. *Dermatology* 2012; 224(4); 295-300
74. Nori S, Rius-Díaz F, Cuevas J, Goldgeier M, Jaen P, Torres A, González S. Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for in vivo diagnosis of basal cell carcinoma: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(6):923-30
75. Patel YG, Nehal KS. Confocal reflectance mosaicing of basal cell carcinomas in Mohs surgical skin excisions. *J Biomed Opt* 2007; 12(3): 034027
76. Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S. In vivo confocal reflectance microscopy for the characterization of melanocytic nests and correlation with dermoscopy and histology. *Br J Dermatol* 2005;152:384-6
77. Pellacani G, Cesinaro A M, Seidenari S. "In Vivo Assessment of Melanocytic Nests in Nevi and Melanomas by Reflectance Confocal Microscopy". *Mod Pathol* 2005; 18(4):469-74
78. Pellacani G, Cesinaro AM, Longo C et al. Microscopic in vivo description of cellular architecture of dermoscopic pigment network in nevi and melanomas. *Arch Dermatol* 2005; 141:147-54
79. Pellacani G, Cesinaro A.M., Seidenari S. "Reflectance-Mode Confocal Microscopy of Pigmented Skin Lesions – Improvement in Melanoma Diagnostic Specificity". *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(6):979-85
80. Pellacani G, Guitera P, Longo C et al. The impact of in vivo reflectance confocal microscope for imaging human tissue microscopy for the diagnostic accuracy of melanoma and equivocal melanocytic lesions. *J Invest Dermatol* 2007;127(12):2759-65
81. Pellacani G, Longo C, Malvehy J, Puig S, Carrera C, Segura S, Bassoli S, Seidenari S. "In Vivo Confocal Microscopic and Histopathologic Correlations

- of Dermoscopic Features in 202 Melanocytic Lesions". Arch Dermatol 2008;144(12):1597-1608
82. Pellacani G, Pepe P, Casari A, Longo C. Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study. Br J Dermatol 2014; 171(5):1044-51
  83. Pellacani G, De Pace B, Reggiani C, Cesinaro AM, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Longo C. Distinct melanoma types based on reflectance confocal microscopy. Exp Dermatol 2014; 23(6):414-8
  84. Pellacani G, Ulrich M, Casari A, Prow TW, Cannillo F, Benati E, Losi A, Cesinaro AM, Longo C, Argenziano G, Soyer HP. Grading keratinocyte atypia in actinic keratosis: a correlation of reflectance confocal microscopy and histopathology. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29(11):2216-21
  85. Pellacani G, Witkowski A, Cesinaro AM, Losi A, Colombo GL, Campagna A, Longo C, Piana S, De Carvalho N, Giusti F, Farnetani F. Cost-benefit of reflectance confocal microscopy in the diagnostic performance of melanoma. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30(3):413-9
  86. Peppelman M, Wolberink EA, Blokk WA, van de Kerkhof PC, van Erp PE, Gerritsen MJ. In vivo diagnosis of basal cell carcinoma subtype by reflectance confocal microscopy. Dermatology 2013; 227(3):255-62
  87. Peppelman M, Nguyen KP, Hoogedoorn L, van Erp PE, Gerritsen MJ. Reflectance confocal microscopy: non-invasive distinction between actinic keratosis and squamous cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29(7):1302-9
  88. Rajadhyaksha M, Grossman M, Esterowitz D, Webb RH, Anderson RR. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. J Invest Dermatol 1995;104: 946-52
  89. Raphael AP, Kelf TA, Wurm EM, Zvyagin AV, Soyer HP, Prow TW. Computational characterization of reflectance confocal microscopy features reveals potential for automated photoageing assessment. Exp Dermatol 2013; 22(7): 458-463
  90. Rothmund G, Sattler E, Kästle R, Fischer C, Haas CJ, Starz H, Welzel J. Confocal laser scanning microscopy as a new valuable tool in the diagnosis

- of onychomycosis - comparison of six diagnostic methods. *Mycoses* 2012, 56: 47-55
91. Ruocco E, Argenziano G, Pellacani G, Seidenari S. Noninvasive Imaging of Skin Tumors. *Dermatol Surg* 2004; 30(2 Pt 2):301-10
  92. Sattler EC, Maier T, Hoffman VS, Hegyi J, Ruzicka T, Berking C. Noninvasive in vivo detection and quantification of Demodex mites by confocal laser scanning microscopy. *Br J Dermatol* 2012;167(5):1042-7
  93. Sattler EC, Kästle R, Arens-Corell M, Welzel J. How long does protection last? - In vivo fluorescence confocal laser scanning imaging for the evaluation of the kinetics of a topically applied lotion in an everyday setting. *Skin Res Technol*. 2012; 18(3):370-7
  94. Sattler EC, Hoffmann VS, Ruzicka T, Braunmühl T v, Berking C. Reflectance confocal microscopy for monitoring the density of Demodex mites in patients with rosacea before and after treatment. *Br J Dermatol* 2015;173(1):69-75
  95. Sauermann K, Gambichler T, Jaspers S, Radenhausen M, Rapp S, Reich S, Altmeyer P, Clemann S, Teichmann S, Ennen J, Hoffmann K. Histometric data obtained by in vivo confocal laser scanning microscopy in patients with systemic sclerosis. *BMC Dermatol* 2002;6:2-8
  96. Sauermann K, Gambichler T, Wilmert M, Rotterdam S, Strucker M, Altmeyer P, Hoffman K. "Investigation of basal Cell Carcinoma by Confocal Laser Scanning Microscopy In Vivo". *Skin Res Technol* 2002; 8(3):141-7
  97. Schüle D, Breuninger H, Schippert W, Dietz K, Möhrle M. Confocal laser scanning microscopy in micrographic surgery (three-dimensional histology) of basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2009; 161: 691-720
  98. Scope A, Benvenuto-Andrade C, Agero A, Malvey J, Puig S, Rajadhyaksha M, Busam K, Marra D, Torres A, Propperova I, Langley R, Marghoob A, Pellacani G, Seidenari S, Halpern A, González S. "In Vivo Reflectance Confocal Microscopy Imaging of Melanocytic Skin Lesions: Consensus Terminology, Glossary and Illustrative Images". *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:644-58
  99. Segura S, Puig S, Carrera C, Palou J, Malvey J. Dendritic cells in pigmented basal cell carcinoma: a relevant finding by reflectance-mode confocal microscopy. *Arch Dermatol* 2007;143(7):883-6

100. Segura S, Puig S, Carrera C, Palou J, Malveyh J. Development of a two-step method for the diagnosis of melanoma by reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(2):216-29
101. Song E, Grant-Kels JM, Swede H, D'Antonio JL, Lachance A, Dadras SS, Kristjansson AK, Ferenczi K, Makkar HS, Rothe MJ. Paired comparison of the sensitivity and specificity of multispectral digital skin lesion analysis and reflectance confocal microscopy in the detection of melanoma in vivo: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2016 Sep 29. pii: S0190-9622(16)30500-X
102. Suihko C, Swindle LD, Thomas SG, Serup J. Fluorescence fibre-optic confocal microscopy of skin in vivo: microscope and fluorophores. *Skin Res Technol* 2005 Nov;11(4):254-67
103. Swindells K, Burnett N, Rius-Diaz F, González E, Mihm MC, González S. Reflectance confocal microscopy may differentiate acute allergic and irritant contact dermatitis in vivo. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:220-228
104. Swindle LD, Thomas SG, Freeman M, Delaney PM. View of normal human skin in vivo as observed using fluorescent fiber-optic confocal microscopic imaging. *J Invest Dermatol* 2003 Oct;121(4):706-12
105. Tachihara R, Choi C, Langley RG, Anderson RR, González S. In vivo confocal imaging of pigmented eccrine poroma. *Dermatology* 2002;204(3):185-9
106. Tan JM, Lambie D, Sinnya S, Sahebian A, Soyer HP, Prow TW, Ardigò M. Histopathology and reflectance confocal microscopy features of photodamaged skin and actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(11): 1901-1911
107. Teichmann A, Heuschkel S, Jacobi U, Presse G, Neubert RH, Sterry W, Lademann J. Comparison of stratum corneum penetration and localization of a lipophilic model drug applied in an o/w microemulsion and an amphiphilic cream. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007 Nov;67(3):699-706
108. Ulrich M, Stockfleth E, Roewert J and Astner S. Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2007, 157 S2:56-8
109. Ulrich M, Maltusch A, Röwert J, González S, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Actinic keratoses: non- invasive diagnosis for field cancerisation. *Br J Dermatol* 2007; 156(3):13-17

110. Ulrich M, Forschner T, Röwert J, González S, Stockfleth E, Sterry W, Astner S. Differentiation between actinic keratoses and disseminated superficial actinic porokeratoses with reflectance confocal microscopy. *Br J Dermatol* 2007; 156(3):47-52
111. Ulrich M, Maltusch A, Rius-Diaz F, Röwert J, González S, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Clinical Applicability of in vivo Reflectance Confocal Microscopy for the Diagnosis of Actinic Keratoses. *J Dermatol Surg*, 2008;34(5):610-9
112. Ulrich M, Rüter C, Astner S, Sterry W, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Röwert-Huber J. Comparison of UV-induced skin changes in sun-exposed vs. sun-protected skin- preliminary evaluation by reflectance confocal microscopy. *Br J Dermatol* 2009 Nov;161 Suppl 3:46-53
113. Ulrich M, Krueger-Corcoran D, Roewert-Huber J, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Reflectance Confocal Microscopy for Noninvasive Monitoring of Therapy and Detection of Subclinical Actinic Keratoses. *Dermatology* 2010;220(1):15-24
114. Ulrich M, González S, Lange-Asschenfeldt B, Roewert-Huber J, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Non-invasive diagnosis and monitoring of actinic cheilitis with reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 Mar;25(3):276-84
115. Ulrich M, Reinhold U, Skov T, Søndergaard RE, Guitera P. Histological examination confirms clinical clearance of AKs following treatment with ingenol mebutate 0.05% gel. *Br J Dermatol*. 2017 Jan;176(1):71-80
116. Welzel J, Kästle R, Sattler EC. Fluorescence (multiwave) confocal microscopy. *Dermatol Clin* 2016 Oct, 34(4): 527-533
117. Willard K, Warschaw KE, Swanson DL. Use of reflectance confocal microscopy to differentiate hidrocystoma from Basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2011 Mar;37(3):392-4
118. Witkowski AM, Łudzik J, DeCarvalho N, Ciardo S, Longo C, DiNardo A, Pellacani G. Non-invasive diagnosis of pink basal cell carcinoma: how much can we rely on dermoscopy and reflectance confocal microscopy? *Skin Res Technol* 2016; 22(2):230-7

119. Xiong YD, Ma S, Li X, Zhong X, Duan C, Chen Q. A meta-analysis of reflectance confocal microscopy for the diagnosis of malignant skin tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(8):1295-302
120. Yamashita T, Akita H, Astner S, Lerner EA, González S. The evaluation of the melanin and blood flow changes in UVA irradiated skin by reflectance-mode confocal microscopy. *Exp Dermatol* 2007; 16:905-911
121. Ziefle S, Schüle D, Breuninger H, Schippert W, Möhrle M. Confocal laser scanning microscopy vs 3-dimensional histologic imaging in basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2010; 146(8): 843-847

**Erklärung zu Interessenkonflikten**

Es wurden folgende mögliche Interessenkonflikte der Autoren hinsichtlich des Leitlinienreportes erfasst:

		Julia Welzel	Susanne Lange-Asschenfeldt	Martina Ulrich	Wilhelm Stolz	Elke Sattler
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Gutachten über Wirksamkeit und Verträglichkeit kosmetischer Produkte, Beratertätigkeit für Fa. Unilever, Fa. Michelson und Fa. DermaLumics	Beratertätigkeit für Fa. Mavig bis 2007	Wissenschaftliche Beratertätigkeit für Fa. Oncobeta und Fa. Mavig	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortragstätigkeiten von Fa. Leo, Pohl-Boskamp Novartis, Almirall, Galderma	Honorare für Vortragstätigkeiten von Fa Mavig bis 2007	Honorare für Vortragstätigkeiten von Fa. Almirall, Mavig	Honorare für Vorträge Fa Leo, Almirall, La Roche-Posay	Honorare für Vortragstätigkeiten von Fa. La Roche Posay

3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Geschäftsführerin und Gesellschafterin der DermaFocus GmbH (Auftragsforschungsinstitut)	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft physilkatische Diagnostik in der Dermatologie	Arbeitsgemeinschaft physilkatische Diagnostik in der Dermatologie	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, Arbeitsgemeinschaft physilkatische Diagnostik in der	Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft physilkatische Diagnostik in der Dermatologie	Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft physikalische Diagnostik in der Dermatologie



				Dermatologie	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Kooperationsvertrag mit Fa. Mavig über wissenschaftliche Beratung, Bereitstellung von Bildmaterial und Durchführung von Schulungen betr. konfokale Lasermikroskopie (ohne persönliche Zuwendungen)	Durchführung von Schulungen für die Fa. Mavig, wissenschaftliche Beratung	Durchführung von Schulungen für die Fa. Mavig, wissenschaftliche Beratung	nein	Bereitstellung eines Vivascope der Fa. Mavig für Studienzwecke
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Klinikum Augsburg	Charité Universitätsmedizin Berlin	Selbstständig in eigener Privatpraxis und CMB Collegium Medicum Berlin GmbH; früher: Charité Universitätsmedizin Berlin	Städtisches Klinikum München	Klinikum der Universität München (KUM)

Diese wurden gemeinsam diskutiert und bewertet. Die Kooperation der Autorin Welzel mit Fa. Mavig, die die konfokalen Lasermikroskope in Deutschland vertreibt, bezieht sich auf die wissenschaftliche Beratung, Weiterentwicklung der Geräte, Bereitstellung von Bildmaterial sowie Durchführung von Schulungen und Kursen. Durch diese Kooperation erhielt die Autorin Welzel

keine persönlichen finanziellen Zuwendungen. Die anderen Autoren haben teilweise Honorare für Schulungen und Reisekosten sowie Geräte zeitweise kostenfrei gestellt bekommen. Diese Vergünstigungen beruhen auf adäquaten Gegenleistungen. Es gibt für die KLM derzeit nur einen Anbieter der Geräte. Es ist nicht möglich, ohne Beziehungen zur Fa. Mavig Erfahrungen mit der KLM zu sammeln bzw. diese weiterzugeben. Die Autoren sehen somit keine bedeutsamen Interessenkonflikte.

**Erstellungsdatum:** 07/2011

**Überarbeitung von:** 07/2017

**Nächste Überprüfung geplant:** 07/2022

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen.

**Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**