

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

DISSERTATION

Non-invasive Diagnose von aktinischen Keratosen mittels
Reflektanz konfokaler Lasermikroskopie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Martina Ulrich

aus Kiel

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Eggert Stockfleth
2. Prof. Dr. med. R.- M. Szeimies
3. Prof. Dr. med. A. Rübber

Datum der Promotion: 27.03.2009

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
1.1 Abstract	1
1.2 Einleitung	2
1.3 Zielsetzung	3
1.4 Methodik	3
1.5 Ergebnisse	5
1.6 Diskussion	6
2. Erklärung über den Anteil an den Publikationen	9
3. Publikationen	10
Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses	
Actinic keratoses: non invasive diagnosis for field cancerization	
Differentiation between actinic keratoses and disseminated superficial actinic porokeratoses with reflectance confocal microscopy	
4. Lebenslauf	11
5. Publikationsliste	12
6. Erklärung über Eigenständigkeit	14
7. Danksagung	15

1. Zusammenfassung

1.1 Abstract

Aktinische Keratosen (AK) stellen das häufigste in situ Karzinom der Haut dar und haben in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Zunahme der Inzidenz gezeigt. UV-Strahlung ist der wichtigste aetiopathogenetische Risikofaktor, wobei durch flächenhafte Schädigung der epidermalen Zellen das Phänomen der Feldkanzerisierung („Field cancerization“) resultiert. In den letzten Jahren wurden daher nicht-invasive Flächentherapieverfahren entwickelt, mit denen es möglich ist, das gesamte, aktinisch geschädigte Areal und somit die Feldkanzerisierung zu behandeln.

Die Diagnose aktinischer Keratosen erfolgte bisher meist auf der Grundlage des klinischen Erscheinungsbildes sowie mittels Biopsie und histologischer Untersuchung. Mit der Entwicklung nicht-invasiver Therapien für AK ergab sich jedoch auch zunehmend das Bestreben zur Etablierung nicht-invasiver diagnostischer Verfahren. Die in vivo Reflektanz konfokale Lasermikroskopie (RCM) stellt ein Verfahren dar, das die non-invasive Darstellung zellulärer Details in der Haut in vivo ermöglicht. In den letzten Jahren wurde die Anwendung von konfokaler Mikroskopie zur Diagnostik von entzündlichen und neoplastischen Hautveränderungen beschrieben. Eine systematische Untersuchung aktinischer Keratosen stand bislang jedoch aus. Im Rahmen dieser Studie wurde eine Gesamtzahl von 46 aktinischen Keratosen sowie 10 Kontrollarealen evaluiert. Alle Läsionen wurden klinisch untersucht, gefolgt von einer RCM Evaluation sowie anschließender Korrelation mit der histologischen Untersuchung. Zur Definition der diagnostisch relevanten RCM Kriterien erfolgte die Bestimmung der Sensitivität/Spezifität, eine Kappa Analyse sowie eine Korrelationsanalyse. Im Anschluss wurde die differentialdiagnostische Abgrenzung zur Entität der disseminierten superfiziellen aktinischen Porokeratose (DSAP) untersucht.

Mittels RCM konnten Sensitivitäts- und Spezifitätsraten für ausgewählte, definierte Kriterien zwischen 80 und 98,6% erreicht werden. Dabei stellten der Pleomorphismus von Zellen und Zellkernen sowie der Verlust der epidermalen Architektur die besten Kriterien zur Diagnose von AKs dar. Die Konkordanz zwischen den zwei unabhängigen Gutachtern für die einzelnen Kriterien lag zwischen 87% und 98,2%.

Die RCM stellt eine viel versprechende Technologie zur nicht-invasiven Diagnostik aktinischer Keratosen dar. In weiteren klinischen Studien soll die Anwendbarkeit im klinischen Alltag, die Darstellung subklinischer Läsionen sowie das Monitoring von Therapieverläufen, untersucht werden.

1.2 Einleitung

In den letzten Jahren konnte weltweit eine deutliche Zunahme nicht-melanozytärer Hauttumoren verzeichnet werden, die mit einem jährlichen Ansteigen der Inzidenz von 3-8% einhergeht. Unter dem Terminus nicht-melanozytäre Hauttumoren werden das Basalzellkarzinom (BCC, syn. Basaliom), die aktinische Keratose (AK) und das Plattenepithelkarzinom (PEC) sowie ferner auch seltene Tumoren wie Merkelzellkarzinom und Lymphome zusammengefasst. Insbesondere bei den aktinischen Keratosen konnte ein deutlicher Inzidenzanstieg vermerkt werden, wobei zu bemerken ist, dass aufgrund fehlender Erfassung durch Tumorregister in vielen Staaten eine hohe Dunkelziffer vermutet wird und somit die tatsächlichen Zahlen weitaus höher liegen. Studien aus Großbritannien berichten eine Prävalenz aktinischer Keratosen von 15 % in der männlichen und 6% in der weiblichen Bevölkerung, die jedoch bei Individuen über 70 Jahre auf 34% bzw. 18% ansteigt. In Australien sind mit 55% bei Männern und 37% bei Frauen zwischen 30-70 Jahren noch deutliche höhere Zahlen zu vermerken. Viele Jahrzehnte wurde die aktinische Keratose als Vorstufe des Plattenepithelkarzinoms klassifiziert. Kürzlich fand jedoch im Rahmen der Veröffentlichung der deutschen und europäischen Leitlinien für aktinische Keratosen eine Re-Klassifizierung statt, die die aktinische Keratose als in-situ Karzinom definiert. Begründet ist dies dadurch, dass die epidermalen Zellen in AKs die gleichen morphologischen als auch genetischen Veränderungen aufweisen wie invasive Plattenepithelkarzinome, die sich somit nur durch die Invasion der Basalmembran unterscheiden. Wichtigster ursächlicher Faktor in der Pathogenese aktinischer Keratosen stellt die chronische UV-Exposition dar. AKs treten meist multipel in chronisch sonnenexponierten Arealen auf, man spricht in diesem Zusammenhang von der sogenannten Feldkanzerisierung („field cancerization“). Durch die Entwicklung von Flächentherapieverfahren ist es in den letzten Jahren möglich geworden, die Feldkanzerisierung mit topisch applizierbaren, immunmodulatorischen und pro-apoptotischen Wirkstoffen (Imiquimod, Diclofenac in

Hyaluronsäure) effektiv zu behandeln. Im Rahmen dieser Therapien wurde zudem beobachtet, dass auch in zuvor klinisch unauffälligen Hautarealen therapiespezifische Entzündungsreaktionen auftraten. Man spricht in diesem Zusammenhang von so genannten subklinischen Läsionen.

Mit der Etablierung nicht-invasiver Therapieverfahren ist auch das Interesse für non-invasive diagnostische Methoden verknüpft. Bisher wurde die Diagnose von AKs zumeist klinisch gestellt und durch histologische Untersuchung gesichert. In den letzten Jahren wurden verschiedene technische Methoden zur Diagnostik von Hauterkrankungen evaluiert, wobei sich die Reflektanz konfokale Mikroskopie durch ihre hohe Auflösung von den anderen diagnostischen Verfahren unterscheidet. Das optische Grundprinzip des RCM besteht vereinfacht dargestellt aus einer Lichtquelle (Diodenlaser, 830 nm), einer Lochblende und einem Detektor. Das Licht, das durch die punktförmige Lichtquelle generiert wird, trifft auf das Gewebe, und wird von diesem durch die Lochblende auf den Detektor geleitet. Dies führt dazu, dass nur das Areal im Gewebe, das im Fokus ist, über den Detektor dargestellt wird.

1.3 Zielsetzung

In unseren Untersuchungen prüften wir die Anwendbarkeit konfokaler Lasermikroskopie zur Diagnostik aktinischer Keratosen. Es erfolgte eine Optimierung der bisher beschriebenen Kriterien anhand einer Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse der einzelnen Parameter im Vergleich zu unbetroffenen Hautarealen und in Korrelation zur Routinehistologie. Zudem wurde die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse anhand einer Konkordanzanalyse zweier unabhängiger Begutachter analysiert. In folgenden Untersuchungen prüften wir, inwiefern eine differentialdiagnostische Abgrenzung zur Entität der disseminierten superfiziellen aktinischen Porokeratose möglich ist.

1.4 Methodik

44 Patienten mit Hauttyp I-III wurden in die klinische Studie eingebunden. Eine Gesamtzahl von 46 Läsionen zeigte sich klinisch mit dem Vorliegen einer aktinischen Keratose vereinbar und wurde in die Analyse einbezogen. Als Kontrolle dienten 10 unauffällig erscheinende Hautareale an der Volarseite des Unterarmes. Zunächst erfolgte die klinische Untersuchung sowie digitale Photographie der suspekten Läsionen. Im Anschluss wurden alle Areale mittels RCM untersucht (Vivascope

1500, Mavig GmbH München). Das benutzte System ist mit einem 830 nm Diodenlaser ausgestattet sowie einer Objektivlinse mit 30x Vergrößerung und einer numerischen Apertur von 0.9. Die Läsionen wurden systematisch untersucht, indem zunächst ein horizontales Mapping und im Anschluss die vertikale Analyse der einzelnen Schichten vom Stratum corneum bis zur Dermis durchgeführt wurde. In jeder Schicht wurden 4-6 Bilder mit einer Bildgröße von 500x500 µm erfasst. Die erhobenen digitalen Bilder der konfokalen Untersuchungen wurden verschlüsselt gespeichert und von 2 unabhängigen Experten verblindet evaluiert. Den einzelnen Parametern wurde ein Punktwert (1 = AK und 0 = normale Haut) zugeordnet.

In der statistischen Analyse mittels SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, www.spss.com) wurde die Sensitivität und Spezifität für die einzelnen konfokalen Parameter in Bezug auf die histologische Diagnose bestimmt. Zusätzlich erfolgte eine Spearman Rho Analyse, um die Korrelation der einzelnen Parameter untereinander zu bestimmen. Zudem wurde die Konkordanz zwischen den 2 Begutachtern bestimmt.

Zur Bestätigung der Diagnose sowie zur Korrelation mit den Kriterien der Routinehistologie wurde von den verdächtigen Läsionen jeweils eine 4 mm Stanzbiopsie entnommen, die durch einen Dermatopathologen histologisch untersucht wurde.

In einem weiteren Schritt erfolgte die Evaluierung von disseminierten superfiziellen aktinischen Porokeratosen (DSAP). Eine Beschreibung dieser Entität mittels konfokaler Lasermikroskopie war in der Literatur zuvor nicht erfolgt. Deshalb wurden zunächst Kriterien für die Diagnosestellung von DSAP definiert. Die Definition dieser Kriterien erfolgte anhand der etablierten histologischen Kriterien, die zur Diagnosestellung von DSAP herangezogen werden und beinhalteten Parakeratose, Vorhandensein einer kornoiden Lamelle (scharfe Begrenzung der Läsion in der Peripherie durch Parakeratose), zelluläre Atypie, Zerstörung der epidermalen Architektur, Blutgefäßdilatation und Entzündungsinfiltrat. 20 Patienten (Hauttyp I-III) wurden in die Untersuchung eingeschlossen, 10 mit DSAP und 10 mit AK. Nach Evaluation mit RCM und digital- verschlüsselter Bildspeicherung erfolgte eine 4 mm Stanzbiopsie zur histologischen Diagnosesicherung. Die verblindete Evaluation der Bilder durch 2 unabhängige Begutachter erfolgte nach dem gleichen Schema wie bereits für die Untersuchung der AK vorab beschrieben.

1.5 Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass mittels konfokaler Lasermikroskopie von den 46 untersuchten aktinischen Keratosen in 97,7% der Fälle eine korrekte Diagnose gestellt werden konnte. Als Kriterien mit der höchsten Sensitivität und Spezifität wurden epidermaler Pleomorphismus und Zerstörung der epidermalen Architektur sowohl im Stratum granulosum als auch im Stratum spinosum identifiziert. Die Sensitivität lag für diese Parameter zwischen 91,2% und 100% und die Spezifität zwischen 95,2% und 100%. Es zeigte sich eine gute Korrelation zwischen den konfokalen Bildern und der Routinehistologie. Im Vergleich konnten Parameter wie Parakeratose, epidermaler Pleomorphismus, Zell- und Kernatypien, Zerstörung der normalen Epidermisarchitektur sowie solare Elastose mittels konfokaler Lasermikroskopie gut dargestellt werden. Trotz geringerer Auflösung in der Dermis, war es möglich, Parameter wie solare Elastose und erhöhten Blutfluss mittels RCM zu visualisieren.

Anhand der zuvor festgelegten Kriterien wurde die Konkordanz der 2 unabhängigen Begutachter für die einzelnen Kriterien berechnet. Die höchste Übereinstimmung fand sich für Pleomorphismus im Stratum granulosum und Stratum spinosum sowie Spongiose, Exozytose und Impetiginisierung. Es fand sich eine höhere Konkordanz für die Veränderungen im Stratum spinosum im Vergleich zum Stratum granulosum und der Dermis.

In der Spearman's Rho Analyse konnte für einige Parameter eine hohe Korrelation festgestellt werden. Insbesondere zeigten die Parameter, die für die zuvor eine hohe Sensitivität und Spezifität gezeigt werden konnte, auch eine hohe Korrelation miteinander. In diesem Sinne zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Verlust der Zellverbindungen im Stratum corneum (Stratum corneum disruption, SD) und Pleomorphismus im Stratum spinosum und granulosum ($r=1$) sowie mit der Aufhebung der Architektur im Bereich des Stratum granulosum und spinosum ($r=0.882$ und $r=0.940$). Im Gegensatz dazu konnte keine Korrelation der dermalen Veränderungen mit anderen Parametern nachgewiesen werden.

In der Untersuchung von DSAP konnten die diagnostisch relevanten RCM Kriterien in Korrelation mit der Routinehistologie identifiziert werden. Hierbei zeigte sich zunächst, dass DSAP zum Teil die gleichen Parameter aufweisen wie aktinische Keratosen. In den DSAP Läsionen fanden sich Parakeratose, losgelöste Keratinozyten, Zerstörung der Epidermisstruktur, Zell- und Kernatypien, Spongiose und Blutgefäßdilataion. Im Gegensatz zu aktinischen Keratosen waren jedoch

insbesondere die Atypien und der Architekturverlust in der Regel weniger stark ausgeprägt. Das wichtigste Kriterium der DSAP war die sogenannte kornoide Lamelle. Dies ist ein Areal im Randbereich einer DSAP Läsion, die eine säulenförmige Parakeratose zeigt und die Läsion scharf von der umgebenden gesunden Haut abgrenzt. Die kornoide Lamelle stellte somit auch das wichtigste Unterscheidungsmerkmal zwischen DSAP und AK dar und konnte mittels RCM visualisiert werden.

1.6 Diskussion

Die Standarddiagnostik von nicht-melanozytären Hauttumoren erfolgte bisher meist durch klinische Untersuchung, wobei derzeit die histologische Untersuchung als Goldstandard der Diagnostik angesehen wird. Aufgrund der Tatsache, dass AKs multipel in sonnenexponierten Arealen auftreten, erscheint die Diagnosesicherung durch Biopsien individueller Läsionen in der Mehrzahl der Fälle nicht praktikabel. Zudem wäre damit ein erhöhter Zeit- und Kostenaufwand sowie eine obligatorische Narbenbildung verbunden. Reflektanz konfokale Lasermikroskopie bietet sich als diagnostisches Verfahren an, da es in vivo und non-invasiv die Darstellung kutaner Strukturen auf zellulärem und subzellulärem Niveau ermöglicht. In vorherigen Publikationen war die Anwendung von RCM in der Diagnostik von Basalzellkarzinomen und malignen Melanomen beschrieben worden. Ziel unserer Untersuchungen war, inwiefern die Diagnose aktinischer Keratosen mittels RCM zuverlässig gestellt und von klinisch gesunder Haut sowie der DSAP abgegrenzt werden kann.

Zur Optimierung der Evaluationskriterien und Definition der für die Diagnosestellung relevanten Kriterien, wurde die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Parameter bestimmt. Hierbei zeigte sich, dass eine Zerstörung der epidermalen Architektur sowie zellulärer Pleomorphismus im Bereich des Stratum spinosum und granulosum die höchste Sensitivität und Spezifität aufwiesen und somit für die Diagnosestellung mittels RCM entscheidend zu sein scheinen. In der Spearman Rho Analyse zeigte sich eine hohe Korrelation dieser Parameter zueinander, wodurch die Bedeutung dieser Parameter gestützt wird. Andere Parameter wie Entzündungsinfiltrat oder Exozytose zeigten in unseren Analysen keine Korrelation zu anderen Kriterien. Aufgrund ihrer zudem in unseren Analysen gezeigten sehr niedrigen Sensitivität sind diese Kriterien in Hinblick auf die gezeigte Fragestellung zu vernachlässigen.

In Hinblick auf die Reproduzierbarkeit unserer Ergebnisse wurde eine verblindete Analyse der Bilder von 2 unabhängigen Gutachtern durchgeführt, die auch an der Gewinnung der Daten nicht beteiligt waren. Es zeigte sich eine hohe Konkordanz zwischen den Begutachtern, die höchste Übereinstimmung fand sich für Pleomorphismus im Bereich des Stratum spinosum (98.2%) und granulosum (94.6%).

Insgesamt zeigten sich für die Kriterien, die in den tieferen Hautschichten (Dermis) gefunden werden sowohl niedrige Sensitivität/Spezifität als auch Konkordanz. Diese Beobachtungen lassen sich auf die Tatsache zurück führen, dass die Auflösung in den tieferen Schichten der Haut nachlässt und somit die Beurteilung struktureller Details erschwert ist. Diese Limitation, die generell bei der Anwendung konfokaler Lasermikroskopie gilt, ist bei AKs noch von besonderer Bedeutung. AKs weisen oberflächlich meist eine Hyperkeratose auf, die das durch den Laser einfallende Licht sehr stark reflektiert und somit die Penetration in tiefere Schichten vermindert und die Auflösung in tieferen Schichten der Epidermis sowie Dermis einschränkt. Durch diese optische Limitation ist auch die Abgrenzung aktinischer Keratosen von früh invasiven Plattenepithelkarzinomen derzeit noch sehr schwierig und wird durch die horizontale Abbildung noch erschwert. Diese Schwierigkeiten könnten jedoch durch eine oberflächliche Abtragung der Hyperkeratose verbessert und evtl. überwunden werden. Diese Fragestellung wurde jedoch in unseren Untersuchungen nicht berücksichtigt und weitere Studien werden zeigen müssen, ob mit dieser Methode frühe Invasion nachgewiesen werden kann.

In der vergleichenden Untersuchung von AK und DSAP konnte gezeigt werden, dass trotz großer morphologischer Ähnlichkeiten eine Unterscheidung der Entitäten durch die für die DSAP charakteristische kornoide Lamelle möglich ist. Konfokale Lasermikroskopie ermöglicht somit in diesem Fall die Differentialdiagnose zwischen 2 klinisch und histologisch ähnlichen Hautveränderungen und könnte in Zukunft dazu beitragen, diese nicht-invasiv zu diagnostizieren. Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob die Differentialdiagnose zu Basalzellkarzinomen, seborrhoischen Keratosen und anderen neoplastischen und/oder inflammatorischen Hauterkrankungen zuverlässig gestellt werden kann. Da jedoch für die meisten dieser Veränderungen bereits diagnostische Kriterien definiert wurden, die sich eindeutig von denen der aktinischen Keratosen unterscheiden, besteht in dieser Hinsicht große Zuversicht.

Die relativ leichte Erlernbarkeit der konfokalen Lasermikroskopie, ihre vielseitige Einsetzbarkeit kombiniert mit schnellen und am Ort der Anwendung vorhandenen Ergebnissen, macht diese Methode zu einem im klinischen Alltag einsetzbaren Technologie, die weder viel Platz noch Zeit benötigt. RCM birgt jedoch noch weitere Vorteile. Während bei der histologischen Untersuchung das Gewebe entfernt wird und für weitere Verlaufsuntersuchungen nicht mehr zur Verfügung steht, kann mittels RCM die gleiche Läsion im Zeitverlauf beobachtet und mögliche therapeutische Einwirkungen beobachtet werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Reflektanz konfokale Lasermikroskopie ein viel versprechendes Verfahren zur Diagnostik von Hauterkrankungen darstellt. Die Anwendbarkeit konnten wir für die Diagnose und Differentialdiagnose von aktinischen Keratosen zeigen. Inwiefern eine Abgrenzung zu multiplen anderen Krankheitsbildern gelingt und sich diese innovative Methode im klinischen Alltag etablieren lässt, werden jedoch weitere Studien zeigen müssen.

2. Erklärung über den Anteil an den Publikationen

Bezug nehmend auf beiliegende Publikationsliste erkläre ich hiermit meinen Anteil an den Publikationen wie folgt:

Publikation "Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses": Erstellung des wissenschaftlichen Konzeptes. Alleinige Erstellung des Manuskriptes auf der Basis eigener Daten sowie selbstständiger Literatursuche, Anfertigung graphischer Darstellungen und Tabellen. Diskussionsleitung mit Koautoren und Durchführung von Korrekturarbeiten.

Publikation "Actinic keratoses: non invasive diagnosis for field cancerization": Erstellung des wissenschaftlichen Konzeptes. Alleinige Erstellung des Manuskriptes auf der Basis eigener Daten sowie selbstständiger Literatursuche, Anfertigung graphischer Darstellungen und Tabellen. Diskussionsleitung mit Koautoren und Durchführung von Korrekturarbeiten.

Publikation "Differentiation between actinic keratoses and disseminated superficial actinic porokeratoses with reflectance confocal microscopy": Erstellung des wissenschaftlichen Konzeptes. Alleinige Erstellung des Manuskriptes auf der Basis eigener Daten sowie selbstständiger Literatursuche, Anfertigung graphischer Darstellungen und Tabellen. Diskussionsleitung mit Koautoren und Durchführung von Korrekturarbeiten.

3. Publikationen

Ulrich M, Maltusch A, Röwert-Huber J, González S, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. *Br J Dermatol*. 2007 May;156 Suppl 3:13-7

Ulrich M, Forschner T, Röwert-Huber 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 May;156 Suppl 3:47-52.

Ulrich M, Maltusch A, Rius-Diaz F, Röwert-Huber 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 May;34(5):610-9.

4. Lebenslauf

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

5. Publikationsliste

1. Gupta SG, Wang LC, Peñas PF, **Gellenthin M**, Lee SJ, Nghiem P. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. Arch Dermatol. 2006 Jun;142(6):685-90 (Impact factor: 2,85)
2. **Ulrich M**, Matusch A, Röwert-Huber J, González S, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. Br J Dermatol. 2007 May;156 Suppl 3:13-7 (Impact factor: 3,334)
3. Ulrich C, Hackethal M, **Ulrich M**, Howorka A, Forschner T, Sterry W, Stockfleth E. Treatment of multiple actinic keratoses with topical diclofenac 3% gel in organ transplant recipients: a series of six cases. Br J Dermatol. 2007 May;156 Suppl 3:40-2. (Impact factor: 3,334)
4. Ulrich C, Forschner T, **Ulrich M**, Stockfleth E, Sterry W, Termeer C. Management of actinic cheilitis using diclofenac 3% gel: a report of six cases. Br J Dermatol. 2007 May;156 Suppl 3:43-6. (Impact factor: 3,334)
5. **Ulrich M**, Forschner T, Röwert-Huber 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 May;156 Suppl 3:47-52. (Impact factor: 3,334)
6. Ulrich C, Hackethal M, Meyer T, Geusau A, Nindl I, **Ulrich M**, Forschner T, Sterry W, Stockfleth E. Skin infections in organ transplant recipients. J Dtsch Dermatol Ges. 2007;6(2):98-105. Epub 2007 Nov 9

7. **Ulrich M**, Stockfleth E, Rówert-Huber J, Astner S. Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2007 Dec; Volume 157 S2, 56-58 (Impact factor: 3,334)

8. **Ulrich M**, Maltusch A, Rius-Diaz F, Rówert-Huber 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 May;34(5):610-9. Epub 2008 Feb 8 (Impact factor: 2,309)

6. Erklärung über die Eigenständigkeit

Ich, Martina Ulrich, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationschrift mit dem Thema „Non-invasive Diagnose von aktinischen Keratosen mittels Reflektanz konfokaler Lasermikroskopie“ selbst verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe die Arbeit ohne die (unzulässige) Hilfe anderer erstellt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Professor Dr. med. Eggert Stockfleth, Leiter des Hauttumorzentrum Charité, unter dessen Betreuung und Anleitung diese Arbeit entstanden ist, für die Überlassung des Themas, sowie für die produktive und angenehme Zusammenarbeit während der Durchführung der Arbeit.

Ich danke meinen lieben Mann und Kollegen Claas Ulrich für die unentwegte, persönliche und wissenschaftliche Unterstützung in den letzten Jahren sowie für seine unerschütterliche Geduld und sein selbstloses Verständnis.

Frau Susanne Astner, Kollegin im Hauttumorzentrum Charité für die gewissenhafte Durchsicht und Korrektur der Arbeit sowie diverser zugrunde liegender Studien.

Meinen Eltern und meiner Schwester, die mich stets in meinen Bestrebungen unterstützt und somit den Grundstein für meine wissenschaftliche Laufbahn gelegt haben.

Schließlich bedanke ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen für die Unterstützung und das freundliche und angenehme Arbeitsklima.