

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

**Anwendung der optischen Kohärenztomographie in der
Diagnostik von Harnblasentumoren**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von:
Eva Willmann
aus
Trier

2010

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Stief

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Thomas Meindl

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. A. Karl, Dr. H. Stepp

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACP, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.2010

1	Einleitung	1
1.1	Das Harnblasenkarzinom	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	1
1.1.2.1	Chemikalien	1
1.1.2.2	Genussmittel	2
1.1.2.3	Chronische Harnwegsinfekte	2
1.1.2.4	Medikamente	3
1.1.2.5	Sonstige Risikofaktoren	3
1.1.3	Pathogenese und Klassifikation	3
1.1.3.1	TNM-Klassifikation	4
1.1.3.2	WHO Klassifikation / Grading	6
1.1.4	Symptomatik	7
1.1.5	Diagnostik	8
1.1.6	Therapie	9
1.1.7	Rezidiv- Progressionsverhalten	11
1.2	Photodynamische Diagnostik (PDD)	12
1.2.1	Grundlagen	12
1.2.2	Klinische Daten	13
1.3	Optische Kohärenztomographie (OCT)	14
1.3.1	Prinzip	14
1.3.2	Klinische Daten	17
1.4	Ziel der Arbeit	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Patienten	19
2.2	Untersuchungsablauf	20
2.2.1	Vorbereitung zur Zystoskopie	20
2.2.2	Diagnostische Zystoskopie	20

2.2.3	OCT	20
2.2.4	Biopsie	21
2.2.5	Auswertung	21
2.2.5.1	Berechnung der Sensitivität und Spezifität	22
2.2.5.2	Berechnung des positiven und negativen Vorhersagewert	23
2.2.6	Technischer Aufbau	24
2.3	Optische Kohärenztomographie (OCT)	25
3	Ergebnisse	27
3.1	Patientenkollektiv	27
3.2	Lokalisation, Morphologie und Histologie	28
3.2.1	Lokalisation und Morphologie	28
3.2.2	Histologische Ergebnisse	30
3.3	Ergebnisse: Weißlicht- und Fluoreszenzzystoskopie	31
3.4	Ergebnisse: OCT Untersuchungen	33
3.4.1	OCT Bilder von Normalgewebe der Harnblase	34
3.4.2	OCT Bilder mit inflammatorischen Veränderungen	36
3.4.3	OCT Darstellung beim Urothelkarzinom	37
3.5	Korrelation der Diagnostikmethoden	39
3.5.1	Vergleich von Histologie und OCT	39
3.5.2	Sensitivität / Spezifität von Fluoreszenz- und Weißlichtendoskopie	43
3.5.3	Vergleich OCT mit Fluoreszenzzystoskopie	44
4	Diskussion	46
4.1	Stellenwert der OCT	46
4.1.1	Fazit aus den erhobenen Ergebnissen	46
4.1.2	Vergleich: Eigene Ergebnisse und Literaturergebnisse	50
4.1.3	Praktikabilität der OCT	53
4.1.4	Zugewinn von Informationen durch OCT	55

5	Zusammenfassung	58
6	Literaturverzeichnis	60
7	Lebenslauf	65
8	Danksagung	67

1 Einleitung

1.1 Das Harnblasenkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Bei ca. 3% aller Krebserkrankungen des Menschen handelt es sich um Karzinome der Harnblase. Nach aktuellen Angaben des Robert Koch Institutes erkranken in Deutschland jedes Jahr etwa 26.000 Menschen neu an einer bösartigen Neubildung im Bereich der Harnblase. Männer sind dabei zweieinhalbmal so häufig betroffen wie Frauen. Das Harnblasenkarzinom steht in Deutschland mit 8,6% bei den Männern an 4. Stelle und bei den Frauen mit 3,5% an 8. Stelle aller malignen Tumoren. Im Jahr 2002 erkrankten ca. 18.850 Männer und 7.100 Frauen in Deutschland an einem Harnblasenkarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 70 Jahren, für Frauen bei 73 Jahren. Es gilt somit vornehmlich als eine Erkrankung des höheren Lebensalters.

Die Mortalitätsrate je 100.000 Einwohner in Deutschland liegt bei 0,1 bei Männern unter 45 Jahren und steigt auf 100,5 in der Altersgruppe von 75 Jahren und älter an. Bei Frauen liegt die Mortalitätsrate je 100.000 Einwohner in Deutschland bei 0,1 in der Altersgruppe unter 45 Jahren steigt auf 34,6 für die Patientinnen über 75 Jahre an. (www.rki.de)

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Als mögliche und zum Teil gesicherte Faktoren bei der Entstehung von Harnblasentumoren gelten verschiedene Ursachen und Risikofaktoren.

1.1.2.1 Chemikalien

Die häufigsten chemischen Noxen, die zu einem Urothelkarzinom der Harnblase führen können, gehören zu den aromatischen Aminen wie 2-β-Naphtylamin, 1-Naphtylamin (Gummiindustrie, Rauchen), Auramin, Fuchsin, Benzidin (Azofarbstoffherstellung), Anilin, 4-Amino-biphenyl, Dichlorobenzidin, Phenacetin, Cyclophosphamid, Chlornaphazin und Ortholodin (Hautmann,

2006). Vor allem Berufsgruppen mit hoher Exposition wie zum Beispiel in der Eisen- und Aluminiumverarbeitung, Gummi- und Textilindustrie, Druckereien und Malereien sowie Arbeiter, die Gas- und Teerdämpfen ausgesetzt sind, haben ein erhöhtes Risiko an einem Blasenkarzinom zu erkranken. Die Latenzzeit zwischen Exposition und Karzinomentwicklung beträgt im Allgemeinen 30-50 Jahre. Das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms bei Patienten mit beruflicher Exposition wird zum Teil als Berufskrankheit anerkannt.

1.1.2.2 Genussmittel

Zigarettenraucher haben ein dreifach höheres Risiko Harnblasenkarzinome zu entwickeln (Zeegers et al., 2000). Ca. 50% der Karzinome sind auf Zigarettenrauch zurückzuführen (Kälble T, 2001). Das Einstellen des Rauchens kann den Verlauf von Blasentumoren positiv beeinflussen (Mohseni et al., 2004). Die entscheidenden schädigenden Stoffe sind hierbei die Verbrennungsprodukte 2-Naphtylamin und 4-Amonobiphenyl im Zigarettenrauch.

Ob Süßstoffe wie Cyclamat und Saccharin, Kaffee-, Alkohol- und Teekonsum einen Einfluss auf die Entstehung von Harnblasenkarzinomen haben, wird derzeit diskutiert, ist jedoch nicht ausreichend analysiert.

1.1.2.3 Chronische Harnwegsinfekte

Ursache für chronische Harnwegsinfekte der Blasenschleimhaut können virale, bakterielle oder parasitäre Infektionen, Dauerkatheter, Restharnbildung oder Blasensteinen sein. Sie erhöhen das Risiko von vornehmlich plattenepithelialer Entartung des Urothels und der Entstehung von muskelinvasiven Blasentumoren (Jakse G et al., 2006). Bei infektassoziierten Blasenkarzinomen, insbesondere der Bilharziose, werden als Genese Nitrite vermutet (Tricker et al., 1989).

1.1.2.4 Medikamente

Das Chemotherapeutikum Cyclophosphamid führt durch den Metaboliten Acrolein zu einem erhöhten Blasentumorrisiko (Schmähl D et al., 1982). Bis zu 5% der mit Cyclophosphamid behandelten Patienten entwickeln dosis- und zeitabhängig Harnblasenkarzinome mit einer überwiegend schlechten Prognose (Pedersen-Bjergaard et al., 1988). Die Karzinogenität kann durch Cystitisprophylaxe mit Mesna antagonisiert werden.

Es ist nachgewiesen, dass das Analgetikum Phenacetin, besonders bei jungen Frauen mit Abusus, ein erhöhtes Risiko für Blasenkarzinome darstellt (Mihatsch et al., 1980; Piper et al., 1985). Es wurde daraufhin vom Markt genommen.

Bei Patientinnen, die aufgrund eines Zervixkarzinoms im kleinen Becken strahlentherapeutisch behandelt werden, können sich Tumoren der Harnblase als Zweitmalignome entwickeln (Boice, Jr. et al., 1985).

1.1.2.5 Sonstige Risikofaktoren

Aus epidemiologischer Sicht sind das höhere Alter und ein männliches Geschlecht (siehe Kapitel 1.1.1 S.1) als Risikofaktoren zu berücksichtigen. Es ist auch ein Unterschied bei der Rasse erkennbar, wobei die Häufigkeit der Harnblasenkarzinome in der weißen Bevölkerung höher ist als in der schwarzen (Harris et al., 1990). Nach geographischen Gesichtspunkten hat die Bevölkerung in Südafrika gefolgt von Asien ein höheres Risiko an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken als dies in Europa der Fall ist.

1.1.3 Pathogenese und Klassifikation

Es werden epitheliale, mesenchymale und sekundäre Harnblasentumoren unterschieden. 92% aller Tumoren sind urothelialen Ursprungs und werden als Urothel- oder Transitionalzellkarzinome bezeichnet. 7% sind Plattenepithelkarzinome und 1% sind Adenokarzinome (Hautmann, 2006). Als sekundäre Tumore bezeichnet man Metastasen anderer Tumoren, wie sie zum Beispiel durch ein Mamma- und Bronchialkarzinom hervorgerufen werden können. Auch ist eine kontinuierliche Infiltration der Blase durch einen anderen Tumor (weibliches Genital, Prostata, Kolon) möglich. Sekundäre Tumoren sind

mit weniger als 1% sehr selten. Mesenchymale Harnblasentumore können von benigner (Leiomyom, Fibrom, Hämangiom) als auch maligner (Leiomyosarkom, Fibrosarkom, Rhabdomyosarkom) Natur sein.

1.1.3.1 TNM-Klassifikation

Das am häufigsten verwendete und weltweit anerkannte System zur Einteilung von Harnblasentumoren ist das TNM System der Union International Contre le Cancer (UICC) von 2002. Im Gegensatz zu dem System von 1997 beinhaltet es noch zusätzlich die Blasenwandinfiltration (T2a, T2b). Das TNM System beurteilt die Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), Status der Lymphknoten (N) und der Fernmetastasen (M).

T-Primärtumor

- TX Primärtumor nicht beurteilbar
- T0 kein Anhalt für Primärtumor
 - Ta nicht invasives papilläres Karzinom
 - Tis Carcinoma in situ („flacher Tumor“)
- T1 Tumor infiltriert subepithiales Bindegewebe
- T2 Tumor infiltriert Blasenmuskulatur
 - T2a Tumor infiltriert die oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
 - T2b Tumor infiltriert die tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
- T3 Tumor infiltriert perivesikales Gewebe
 - T3a Mikroskopisch
 - T3b Makroskopisch
- T4 Tumor infiltriert Nachbarorgane
 - T4a Tumor infiltriert Prostata, Uterus oder Vagina
 - T4b Tumor infiltriert Beckenwand oder Bauchdecke

N- Lymphknotenbefall

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase in solitärem Lymphknoten, 2cm oder weniger in größter Ausdehnung
- N2 Metastase(n) in solitärem Lymphknoten mehr als 2cm, aber nicht mehr als 5cm in größter Ausdehnung, oder in multiplen Lymphknoten, keine mehr als 5cm Ausdehnung
- N3 Metastasen in Lymphknoten, mehr als 5cm in größter Ausdehnung

M- Fernmetastasen

- MX Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

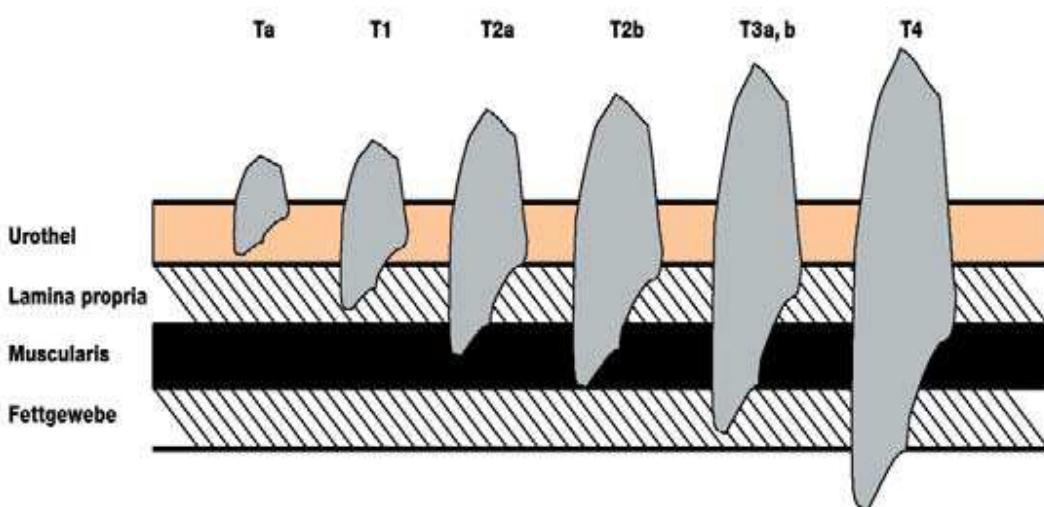


Abbildung 1: T-Stadieneinteilung von Harnblasentumoren (mod. nach Dt. Ärzteblatt)

1.1.3.2 WHO Klassifikation / Grading

Zusätzlich zur TNM-Stadieneinteilung wird ein histopathologisches Grading des Tumors durchgeführt. Es beschreibt den Differenzierungsgrad des Tumors und wird den Stadien G1-G3 zugeordnet. Die Malignität steigt mit der Erhöhung der Grading Ziffer.

G1 gut differenziert

G2 mäßig differenziert

G3 schlecht differenziert

Die histologische Klassifikation von Harnblasentumoren wurde letztmals von der WHO/ISUP 2004 aktualisiert. Sie verdeutlicht, dass es innerhalb der verschiedenen Stadien des Urothelkarzinoms Untergruppen mit höherer und niedriger Aggressivität gibt. Nicht invasive Urothelkarzinome mit leichter Schichtungsstörung werden als niedrig maligne (low-grade) und papilläre nicht invasive Tumoren mit Schichtungsstörung werden als hoch maligne (high-grade) bezeichnet. Papillär hochdifferenzierte Tumoren sind nicht mehr als maligne einzustufen und erhalten den Namen „papilläre urothiale Neoplasie mit niedrig malignem Potential“ (PUNLMP). Sie weisen keine malignen zytologischen Eigenschaften auf, bieten aber normale urothiale Zellen einer papillären Formation.

WHO 1973	WHO 2004
Papillom	Papillom
Grad 1	PUNLMP
Grad 2	Low- grade- Karzinom
Grad 3	High- Grade- Karzinom

Abbildung 2: WHO Klassifikation 1973 und 2004 nach EAU guidelines

Obwohl die neue WHO Klassifikation bereits an mehreren Studien validiert werden konnte, sollten Tumoren derzeit zusätzlich noch nach der Klassifikation von 1973 eingestuft werden (Montironi et al., 2005).

Man unterscheidet bei urothelialen Harnblasenkarzinomen entsprechend ihres Stadiums und histologischen Verhaltens zwei Hauptgruppen: nicht-muskelinvasive und muskel-infiltrierende Karzinome. Diese Unterscheidung ist wichtig für die Prognose und Therapieentscheidung. Bei den nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinomen unterscheidet man zwischen CIS (Carcinoma in situ), pTa und T1. Bei annähernd 75-85% der Patienten mit Karzinomen liegen Stadien vor, die sich auf die Mukosa (CIS, Ta) und Submukosa (T1) beschränken (Oosterlinck et al., 2006). Das CIS stellt eine Sonderform des Blasenkarzinoms dar. Es infiltriert nicht in die Lamina propria, zeichnet sich aber durch eine hochgradige Polymorphie der Kerne und typische Zellveränderungen aus. Das CIS ist zwar auf die Mukosa beschränkt, zählt jedoch zu den high grade Tumoren, ist hoch maligne und hat ein hohes Infiltrationsrisiko. Die frühere Einstufung in so genannte oberflächliche Tumoren ist daher nicht optimal gewählt. Makroskopisch weist das CIS uncharakteristische Veränderungen der Mukosa auf wie Rötung und eine samartige, flache Struktur. Tumoren ab einem Stadium pT2 gehören zur Gruppe der infiltrierenden Blasenkarzinome.

1.1.4 Symptomatik

Klassisches Leitsymptom des Harnblasenkarzinoms ist die schmerzlose Makrohämaturie, welche bei 80% der Patienten vorhanden ist. In 20% der Fälle werden Blasenkarzinome lediglich anlässlich der Abklärung einer Mikrohämaturie oder Leukozyturie entdeckt (Hautmann, 2006). Miktionsbeschwerden wie Dysurie, Nykturie, Urgesymptomatik und Pollakisurie können sowohl durch das CIS wie auch durch ausgedehnte Blasentumoren verursacht werden. Als Spätsymptome im fortgeschrittenen Tumorstadium können Flankenschmerzen, Ödeme der unteren Extremität, tastbare Raumforderung im kleinen Becken, Gewichtsverlust und Knochenschmerzen auftreten.

1.1.5 Diagnostik

Die **körperliche Untersuchung** hat bei oberflächlichen Harnblasentumoren eine geringe Bedeutung. Sie umfasst die Palpation der Nierenlager und des Abdomens, die digitale rektale Untersuchung und die vaginale Untersuchung der Frau. Erst im fortgeschrittenen Stadium lässt sich unter Umständen durch bimanuelle Untersuchung ein Tumor im kleinen Becken ertasten. Durch die **Sonographie** kann eine renale Ursache abgeklärt werden und größere exophytisch wachsende Tumoren sind bei gefüllter Blase gut zu erkennen. Die **Ausscheidungsurographie** gibt Hinweise über etwaige Tumoren im Harnleiter oder im Nierenbecken. Mit diesen begleitenden Tumoren des oberen Harntraktes ist in 2-5% der Fälle, je nach vorliegendem Grading und Tumorlokalisation innerhalb der Harnblase, zu rechnen. Weiterhin ist die **zytologische Untersuchung** von Urin von diagnostischer Bedeutung. Gerade bei high grade Karzinomen wie dem CIS oder Ta/T1 G3 Tumoren besitzt die Zytologie eine besonders hohe Spezifität. Aufgrund der hohen falsch negativen Rate gerade im low grade Bereich kann allerdings ein Tumor durch die Zytologie nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Blasenspiegelung (**Zystoskopie**) ist daher bei der Diagnostik von Blasentumoren unerlässlich. Durch die Inspektion der gesamten Blase können Anzahl der Tumoren, Lokalisation, Größe, Flächenausdehnung und Wachstumstyp charakterisiert werden. Die Zystoskopie detektiert Harnblasentumoren mit einer Sensitivität von über 90% (Herr et al., 2002). Ein CIS ist aber durch die Weißlichtendoskopie nur unzureichend diagnostizierbar. Circa 50% der flachen Läsionen werden hierbei übersehen (Zaak et al., 2002). Durch die gleichzeitige Anwendung der **photodynamischen Diagnostik** (siehe Kapitel 1.2. S.12) können sowohl flache Läsionen als auch papilläre Tumoren effizienter diagnostiziert werden. Dieses Verfahren ermöglicht eine bessere Kontrastierung zwischen Tumor und Normalgewebe und weist gegenüber der Weißlichtendoskopie eine hohe Sensitivität von 92% auf (Hungerhuber et al., 2007). Als Konsequenz daraus erwägt die Europäische Urologenvereinigung (EAU) die Anwendung der Fluoreszenzzystoskopie bei Verdacht auf CIS (Oosterlinck et al., 2006). Während der Zystoskopie wird aus verdächtigen

Arealen eine **Biopsie** entnommen und die Diagnose histopathologisch gesichert. Im positiven Falle kann unter Narkose eine **transurethrale Elektroresektion (TUR)** als diagnostisch therapeutischer Eingriff folgen. Hierbei werden getrennte Biopsien aus Tumogrund und aus den Tumorrändern entnommen.

Weitere diagnostisch bildgebende Verfahren, wie **Computertomographie (CT)**, **Magnetresonanz-Tomographie (MRT)**, **Röntgen-Thorax** und **Skelettszintigraphie**, sind bei fortgeschrittenen Stadien im Rahmen des Metastasen-Screenings von Bedeutung. Beurteilt wird eine lymphogene oder hämatogene Fernmetastasierung im Bereich von Lunge, Leber, Knochen und des zentralen Nervensystems.

1.1.6 Therapie

Die Behandlungsmethode des Harnblasenkarzinoms wird in Abhängigkeit von TNM Stadium und histologischem Differenzierungsgrad gewählt.

Die **TUR** ist die Standardtherapie bei lokal begrenzten oberflächlichen Harnbasentumoren. Hierbei wird mit einer Hochfrequenzstrom führenden Schlinge der Tumor fraktioniert abgetragen. Zunächst wird der exophytisch wachsende Anteil des Tumors, dann die Tumorbasis mit Anteilen der Blasenwandmuskulatur und schließlich die Tumorränder reseziert/biopsiert und histologisch beurteilt. In gleicher Sitzung können aus anderen Blasenregionen auffällige Areale biopsiert werden, um begleitende Dysplasien zu entdecken.

Die Nachresektion, die 2-6 Wochen nach der Erstresektion erfolgt, korrigiert in 9-49% der Fälle übersehene Areale und detektiert einen Residualtumor in bis zu 83% der Fälle (Miladi et al., 2003).

Als Indikationen für eine **Nachresektion** gelten:

- pT1 und pTa Tumoren, bei denen eine komplette Tumorresektion zunächst nicht möglich war.
- fehlender Nachweis von Muskelgewebe im pathologischen Präparat

- nachgewiesenes Ta/T1-G3 Urothelkarzinom in der Erstresektion (Die Wahrscheinlichkeit einer Muskelinvasion liegt bei 10%)

Die Therapie der Wahl bei infiltrierenden Tumoren ist die **radikale Zystektomie**. Hierbei wird beim Mann Blase, Prostata und ggf. die Harnröhre sowie ein Teil der Harnleiter entfernt und bei der Frau Blase, Harnröhre, ein Teil der Harnleiter, Gebärmutter und Ovarien. Als Indikationen gelten:

- Muskelinvasives Blasenkarzinom
- Rezidivierende therapierefraktäre oberflächliche Tumore/CIS (Hassan et al., 2004)
- Eine fehlgeschlagene lokale Therapie

Nach Durchführung der Zystektomie könne nach Absprache mit dem Patienten und in Abhängigkeit der individuellen technischen Durchführbarkeit eine kontinente Harnableitung (z.B. Ersatzblase) oder eine inkontinente Ableitung mit einem künstlichen Ausgang (Ileum/Kolon-Conduit) durchgeführt werden.

Die **Strahlentherapie** ist beim Harnblasenkarzinom eine effektive lokale Therapiemaßnahme. Sie wird zunehmend zur Organ- und Funktionserhaltung eingesetzt und ist eine Alternative zur Zystektomie. Insbesondere in Verbindung mit Chemotherapie steht für ältere, multimorbide Patienten hiermit eine gute tolerable Therapie zur Verfügung. Wenn eine alleinige Chemotherapie nicht durchgeführt werden kann, ist eine alleinige Radiatio möglich und sinnvoll, allerdings sind die Ergebnisse bei fortgeschrittenen Tumoren unbefriedigend (Vacha et al., 2001).

Die **adjuvante Therapie** nach TUR sollte das Tumorrezidiv und nach Möglichkeit auch die Progression verhindern. Adjuvante Therapiemaßnahmen können die Chemo- oder Immuntherapie sein.

Intravesikale Chemotherapie: Die Instillation von **Medikamenten** in die Blase ist bei der Behandlung von nicht-invasiven Blasenkarzinomen gegenüber systemischer Applikation von Vorteil, da unter Verringerung unerwünschter Nebenwirkungen eine hohe Medikamentenkonzentration an der Blasenoberfläche erreicht wird. Zu den üblicherweise verwendeten Substanzen

gehören: Mitomycin, Doxorubicin und Epodyl. Empfohlen wird eine unmittelbar postoperative Frühinstillation mit Zytostatika innerhalb der ersten 6 Stunden nach TUR-Blase (Sylvester et al., 2004). In Abhängigkeit der Bewertung der Tumoraggressivität und des Rezidivverhaltens nach den Vorgaben der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) wird zudem eine Erhaltungstherapie mit den genannten chemoaktiven Substanzen empfohlen.

Einen weiteren therapeutischen Ansatz zur intravesikalen Therapie stellen die **Immuntherapeutika** Bacillus Calmette-Guerin (BCG) und alpha-Interferon dar. Kontrollierte Studien mit BCG zeigen eine Senkung der Rezidivrate bis zu 56% im Vergleich zur alleinigen TUR (Shelley et al., 2001). Bei der intravesikalen Immuntherapie des high grade Karzinoms beziehungsweise des CIS zeigt die derzeitige Datenlage, dass die BCG-Therapie die Progression verzögern kann (Sylvester et al., 2002).

1.1.7 Rezidiv- Progressionsverhalten

Die wesentlichen prognostischen Faktoren für das Urothelkarzinom sind Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad. Ein erhöhtes Rezidivrisiko ist erkennbar bei Patienten mit multiplen Tumoren, einem Tumordurchmesser größer 3cm, bei zunehmender Entdifferenzierung, bei begleitendem CIS und bei Vorliegen eines pT1 Stadiums. Bei 75-85% der erkrankten Patienten wird bei Erstdiagnose ein nicht muskelinvasives Tumorstadium diagnostiziert. Bis zu 50-70% dieser Patienten entwickeln ein Tumorrezipidiv und 10-20% der Fälle einen Progress ihrer Erkrankung innerhalb der ersten beiden Jahre nach Diagnosestellung (Oosterlinck et al., 2002). Die Überlebensraten der Patienten mit nichtinvasiven Tumoren (Ta G1-3, T1 G1-2) liegen 5 Jahre nach der TUR zwischen 81% und 96%. Eine ungünstigere Prognose zeigen Patienten mit pT1G3 Karzinomen: 36% der Patienten sterben innerhalb von 5 Jahren (Kaubisch et al., 1991). Nichtinvasive Tumoren führen in weniger als 1% der Fälle zur Metastasierung. 99,3% dieser Patienten überleben metastasenfrei 5 Jahre ab Erstdiagnose (vom Dorp F et al., 2007). Laut WHO verstarben im Jahr 2000 weltweit 132.432 Patienten an einem Harnblasenkarzinom.

1.2 Photodynamische Diagnostik (PDD)

Derzeit stellt die Zystoskopie in Verbindung mit der Urinzytologie den sog. Goldstandard in der Diagnostik von Blasentumoren dar. Dennoch konnten mittlerweile verschiedene Studien zeigen, dass dieser Goldstandard nur eine eingeschränkte Sensitivität in der Detektion von papillären und im speziellen von flachen urothelialen Läsionen wie dem Carcinoma in situ aufweist, welches im Gegensatz zu papillären Tumoren häufig nicht an typischen morphologischen Kriterien zu erkennen ist und endoskopisch leicht übersehen werden kann (Kirkali et al., 2005). Zur Optimierung der Sensitivität und Verminderung der Residualtumorraten wie auch der Rezidivrate steht seit kurzem die Fluoreszenzzystoskopie (auch Photodynamische Diagnostik, PDD genannt) als ergänzendes Verfahren zur Weißlichtendoskopie in der Diagnostik von Harnblasentumoren zur Verfügung. Es hat sich gezeigt, dass die Fluoreszenzdiagnostik der Weißlichtendoskopie in dieser Hinsicht deutlich überlegen ist (Babjuk et al., 2005b).

1.2.1 Grundlagen

Das Grundprinzip der PDD basiert auf der Wechselwirkung von Licht mit bestimmten photoaktiven Farbstoffen (Photosensibilisatoren) im Gewebe. Wenn diese Photostabilisatoren durch Licht einer für sie charakteristischen Wellenlänge angeregt werden, führt dies zu einer detektierbaren Fluoreszenz. Bei der PDD wird das Gewebe der Harnblase endoskopisch, oberflächlich beleuchtet und die sich darstellende Fluoreszenz diagnostisch genutzt. Man unterscheidet zwischen Autofluoreszenz, bei welcher körpereigene Fluorochrome angeregt werden, von induzierter Fluoreszenz, bei welcher von außen applizierte Fluorochrome angeregt werden können. Die ersten Versuche zur Fluoreszenzdiagnostik urothelialer Tumoren wurden bereits Anfang der 60er Jahre vorgenommen (Whitmore, Jr. et al., 1965). In den darauf folgenden Jahren wurden unterschiedliche Verfahren zur Fluoreszenzdarstellung entwickelt, die sich jedoch zunächst nur bedingt klinisch anwendbar darstellten. 1994 berichteten Kriegmair und Hofstetter erstmals über die PDD der Harnblase unter der Verwendung von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) als Vorstufe

eines Photosensibilisators (Kriegmair et al., 1994). 5-ALA ist ein Ausgangssubstrat der zelleigenen Hämbiosynthese, das nach exogener topischer Applikation (Harnblaseninstillation) zu einer endogenen Akkumulation von photodynamisch aktiven Porphyrinen, hauptsächlich Protoporphyrin IX (PPIX), in Harnblasenkarzinomzellen führt. Trifft blauviolettes Licht mit einer Wellenlänge um ca. 405nm auf PPIX, entsteht eine charakteristische Rotfluoreszenz. Tumorzellen reichern PPIX wesentlich stärker (Faktor 20) an als Normalgewebe (Stepp et al.; 2007). Die Aufnahme in das Gewebe von 5-ALA ist durch die hydrophilen Eigenschaften dieser Substanz eingeschränkt. Durch Methylierung und Veresterung von 5-ALA konnten Derivate entwickelt werden, die eine bessere Gewebeaufnahme aufwiesen (Gaullier et al., 1997). In einer Studie konnten Lange und Mitarbeiter diese schnellere Aufnahme in den Zellverband mit dem Hexylester Hexylaminolävulinat gegenüber 5-ALA nachweisen (Lange et al., 1999). Mittlerweile ist der Hexylester (Hexvix®) als einzige Substanz zur Diagnostik des Harnblasenkarzinoms im Rahmen der PDD durch die EMA (European Medicines Agency) zugelassen (Zaak D et al., 2007).

1.2.2 Klinische Daten

PDD und CIS Diagnostik: In den vergangenen 10 Jahren wurde in mehreren Studien die Effizienz der Fluoreszenzzystoskopie in der Diagnostik von flachen Urothelläsionen untersucht. 1996 konnte erstmals eine signifikante Zunahme an diagnostizierten CIS um 50% der Fälle nachgewiesen werden. Mittlerweile wurden diese Daten durch weitere Studien bestätigt (Hungerhuber et al., 2007; Zaak et al., 2002). In einer aktuell publizierten Multicenterstudie konnte unter der Verwendung von Hexvix® eine Detektionsrate für das CIS von 92% gezeigt werden (Fradet et al., 2007). Aufgrund dieser Datenlage wurde die Fluoreszenzzystoskopie zur Diagnostik des CIS der Harnblase in die aktuellen Guidelines der European Association of Urology (EAU) mit aufgenommen (van der Meijden et al., 2005).

PDD und Diagnostik papillärer Tumoren: In mehreren klinischen Untersuchungen wurde die Fluoreszenzzystoskopie in der Diagnostik papillärer

Tumoren evaluiert. Es wurde ein Unterschied zugunsten der PDD gegenüber der Weißlichtendoskopie nachgewiesen (Filbeck et al., 1999; Jichlinski et al., 2003). In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnten diese Daten unter Verwendung von Hexvix® bestätigt werden. Dabei wurden 95% Ta Tumoren mit PDD unter der Verwendung mit Hexvix®, gegenüber 83% mittels Weißlichtendoskopie detektiert. Bei den untersuchten Patienten mit Ta und T1 Tumoren wurde unter PDD jeweils 1 Tumor mehr entdeckt als mit Weißlichtendoskopie (Grossman et al., 2007).

PDD und der Einfluss auf die Rezidivraten: Durch eine Regensburger Arbeitsgruppe konnte in einer Langzeitstudie gezeigt werden, dass die Fluoreszenzdiagnostik im Rahmen einer initialen TUR einen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate hat (Denzinger et al., 2007). In zwei weiteren Studien mit kürzeren Nachbeobachtungsintervallen konnten ähnliche Ergebnisse beobachtet werden. Dabei zeigten sich nach 12 Monaten geringere Frührezidivraten zugunsten der mit PDD behandelten Patienten gegenüber der Weißlichtendoskopie (Babjuk et al., 2005a; Daniltchenko et al., 2005).

1.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)

1.3.1 Prinzip

Die OCT ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, welches sich in den letzten Jahren in der Ophthalmologie, Dermatologie und Kardiologie zu einer etablierten Untersuchungsmethode entwickelt hat. Sie erlaubt eine Darstellung von Gewebestrukturen bis in maximal 2mm Gewebetiefe. Das in dieser Arbeit benutzte OCT Gerät der Firma Imalux® hat eine axialen Auflösung von 15-20µm und eine laterale Auflösung von kleiner als 50µm. Ähnlich der Sonographie werden rückgestreute und reflektierte Signale zur Bilderzeugung herangezogen. Anstelle von Schallwellen (akustischen Wellen) wird jedoch Licht im Infrarotbereich verwendet. Im Vergleich zur hochauflösenden Sonographie mit 10-700µm Auflösung besitzen die neusten OCT Geräte mit 1-10µm (in vitro) eine um den Faktor 10-100 höhere Auflösung. Demgegenüber steht eine Untersuchungstiefe von 0,5-2mm bei der OCT und von 2-70mm bei

der Sonographie. Der prinzipielle Aufbau eines OCT Gerätes ist in folgender Abbildung 3 dargestellt.

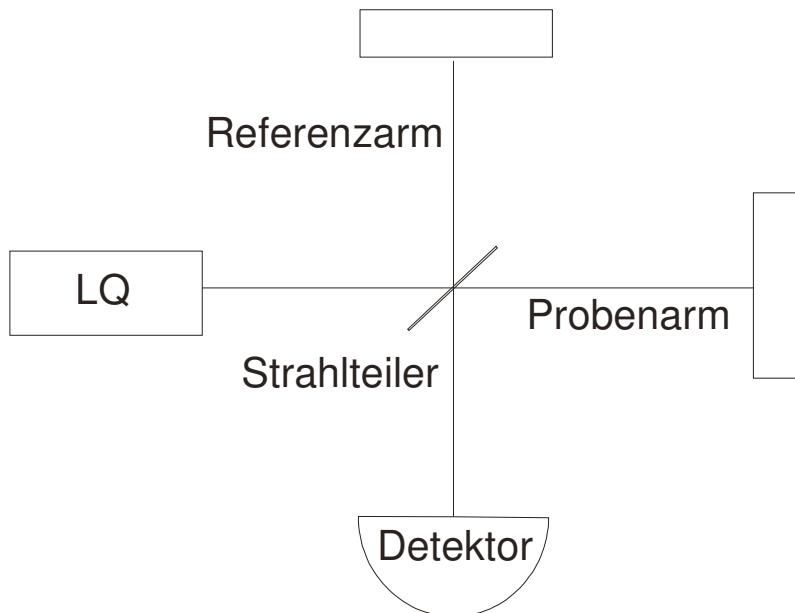


Abbildung 3: OCT Grundaufbau bestehend aus Lichtquelle, Strahlteiler, Spiegel, Probe und Detektor

Zentrales Element eines OCT Gerätes ist ein Michelson-Interferometer. Die Schlüsselkomponenten hierfür sind eine Lichtquelle mit kurzer Kohärenzlänge (im Bereich von $10\mu\text{m}$), ein faseroptischer Strahlteiler und ein Detektor. Das Licht wird an dem Strahlteiler in zwei Wellenzüge aufgeteilt. Ein Teil trifft im weiteren Verlauf auf einen reflektierenden Spiegel, der andere Teil wird mittels OCT Sonde auf das zu untersuchende Objekt gelenkt. Die Lichtwellen aus Referenzarm (reflektiert vom Spiegel) und Probenarm (reflektiert vom Objekt) werden über den Strahlteiler überlagert. Das entstandene Interferenzsignal gelangt schließlich zum Detektor und liefert anhand unterschiedlicher reflektierter Lichtintensitäten die Bildinformation. Wegen der kurzen Kohärenzlänge des verwendeten Lichts registriert der Detektor ein Interferenzsignal genau dann, wenn Proben- und Referenzarm gleich lang sind. Die Amplitude des Interferenzsignals entspricht der Rückstreuintensität aus

dem Probenarm aus genau der Tiefe, die der Länge des Referenzarms entspricht. Das Verschieben des Spiegels bewirkt, dass die Probe in variabler Tiefe auf ihr Rückstreuverhalten untersucht wird. Die Auftragung der registrierten Interferenzamplitude über die Position des Referenzspiegels (bzw. der Gewebetiefe) stellt die eindimensionale Tiefeninformation des aus dem Gewebe zurück gestreuten Lichts dar (A-Scan). Die laterale Auflösung wird durch den Durchmesser des Lichtbündels im Gewebe bestimmt.

Durch ein laterales Abtasten erhält man zweidimensionale Tiefenschnittbilder, die analog zur Sonographie als B-Scan bezeichnet werden (siehe folgende Abbildung 4). Wichtige optische Parameter sind der Streu- und Absorptionskoeffizient und die Brechzahl des Gewebes.

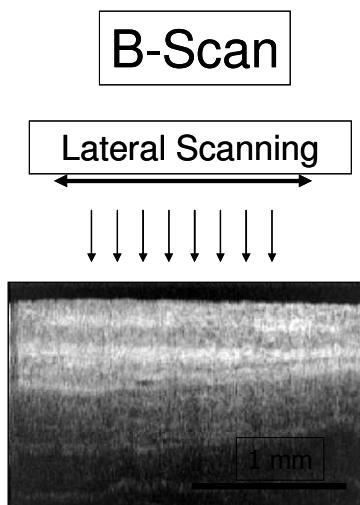


Abbildung 4: Darstellung eines B-Scans

Bei der OCT wird zwischen zwei grundlegenden Techniken unterschieden: Der Time-domain-OCT (TD-OCT) und der Fourier-domain-OCT (FD-OCT). Wird der Referenzarmspiegel verschoben und somit ein Tiefenscan erzeugt, spricht man von einer TD-OCT. Bei der FD-OCT wird anstatt eines gewöhnlichen Detektors ein Spektrometer verwendet. Somit wird der A-Scan ohne ein Verschieben des Referenzspiegels ermöglicht (siehe folgende Abbildung 5a/b).

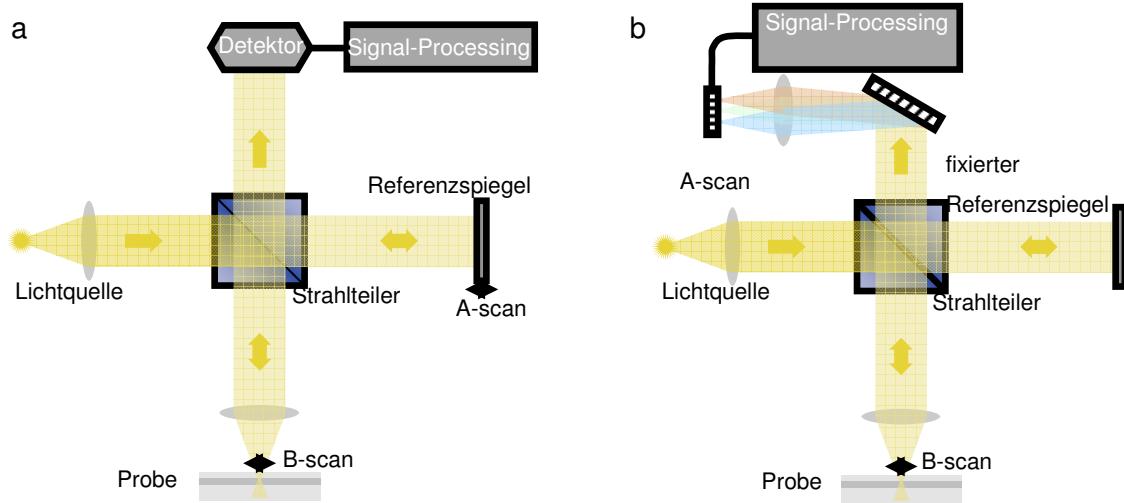


Abbildung 5: Time-domain-OCT Aufbau (a); Fourier-domain-OCT Aufbau (b) [Medical Laser Application 23 (2008) S.165]

1.3.2 Klinische Daten

Die erste Anwendung der OCT wurde 1991 anhand von ex vivo Untersuchungen an der Retina und an Koronararterien durchgeführt (Huang et al., 1991). 1997 wurden zum ersten Mal verschiedene Gewebe endoskopisch (Ösophagus, Larynx, Magen, Harnblase und Uterus) mittels OCT untersucht (Sergeev et al., 1997). Es stellte sich heraus, dass ein Unterschied in der Schichtung zwischen malignem und normalem Gewebe per OCT erkennbar ist. Dabei kam der Wunsch auf, das OCT in ein Endoskop zu integrieren. Jesser et al. führten spezifische in vitro OCT Untersuchungen der menschlichen Harnblase und in vivo Untersuchungen an Hasenblasen zur Diagnostik von Urothelkarzinomen durch. Nachdem die endoskopische Anwendbarkeit der OCT anhand von Tierversuchen gezeigt werden konnte (Jesser et al., 1999; Wang et al., 2007), etablierten einige Arbeitsgruppen die Umsetzbarkeit der OCT mittels Zystoskopie bei der menschlichen Blase zur Diagnostik von Harnblasenkarzinomen (Jesser et al., 1999; Manyak et al., 2005; Wang et al., 2007; Zagaynova et al., 2002).

Bei den neusten Untersuchungen in der Urologie, wurde die OCT in der Blase (Daniltchenko et al., 2006) und im Harnleiter verwendet (Mueller-Lisse et al.,

2009). Hier wurde gezeigt, dass es mit der OCT möglich ist, maligne Areale der Blase intraoperativ zu beurteilen und die Wandschichten eines Ureters ex vivo mit OCT besser zu differenzieren sind als mit der Sonographie.

1.4 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die optische Kohärenztomographie (OCT) als technisch unkompliziertes und nebenwirkungsfreies Verfahren in der Diagnostik und Differenzierung von Harnblasentumoren einzusetzen. Ebenso soll dieses Verfahren zur Steigerung der Spezifität der Fluoreszenzzystoskopie eingesetzt werden.

Da OCT Geräte Gewebestrukturen mit hoher Auflösung darstellen können, wäre dieses neue Verfahren in der Zukunft im Rahmen der „optischen Biopsie“ ideal einzusetzen. Als Fernziel könnte eine nicht invasive OCT gekoppelt mit der PDD die invasive Biopsie ersetzen.

Als Bewertungskriterien wurden hierfür die Sensitivität und Spezifität der Weißlicht-, Fluoreszenzzystoskopie und OCT Untersuchungen herangezogen.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

In die Untersuchungen wurden 57 Patienten zwischen 21 und 91 Jahren, davon 27 Frauen und 30 Männer.

Alle Patienten wurden über das Untersuchungsverfahren und die möglichen Risiken eingehend aufgeklärt. Der Einsatz des OCT Gerätes im Rahmen dieser Studie wurde von der Ethikkommission der LMU geprüft und genehmigt.

Nach schriftlicher Einwilligung wurden Patienten ab 18 Jahren eingeschlossen, bei denen der Verdacht auf einen Blasentumor oder ein Tumorrezipidiv bestand. Dieser Verdacht sollte durch eine Zystoskopie, Sonographie oder positive Zytologie bestätigt worden sein. Ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren und Schwangere.

Insgesamt wurden OCT Messungen von 166 Arealen der Blase durchgeführt und ausgewertet. Im Interesse der Untersuchungen lagen Areale der Blase mit normaler Schleimhaut, Entzündungen, Plattenepithelmetaplasien, Hyperplasien, intraepitheliale Pathologie (dies beschreibt einen pathologischen Vorgang, der nicht eindeutig zuzuordnen ist), papilläre und solide Tumoren sowie das Carcinoma in situ. Die Untersuchungen fanden von Januar 2007 bis November 2007 statt.

Einschlusskriterien:

- Patienten mit Verdacht auf einen Blasentumor aufgrund positiver Anamnese oder aufgrund einem positiven Sonographie-, Zystoskopie- oder Zytologiebefund
- Schriftliche Einverständniserklärung
- Alter über 18 Jahren

Ausschlusskriterien:

- Keine schriftliche Einverständniserklärung

- Alter unter 18 Jahren
- Schwangerschaft

2.2 Untersuchungsablauf

2.2.1 Vorbereitung zur Zystoskopie

Mindestens eine Stunde vor Zystoskopiebeginn wird den Patienten ein Hexyl-Derivat der 5-Aminolävulinsäure (HAL, Hexvix®; GE Healthcare, München) intravesikal verabreicht. Dazu werden 8mM Hexvix® in 50ml Instillationsflüssigkeit gelöst und per 14F Einmalkatheter in die Blase instilliert.

2.2.2 Diagnostische Zystoskopie

Bei der geplanten OCT Messung erfolgt zunächst transurethral die Urethrozystoskopie unter Sicht mit einem üblichen Zystoskop (siehe Abbildung 6 S.26). Nach Einführung einer 30 Grad Optik wird zunächst unter Weißlicht die gesamte Blase videoendoskopisch zystoskopiert. Im Anschluss findet eine Beurteilung der Blase unter Blaulicht zur Fluoreszenzanregung statt. Die gesamte Untersuchung wird mittels Videoaufnahme gesichert.

2.2.3 OCT

Die OCT Sonde wird über den Arbeitskanal des Zystoskops in die Blase eingeführt und möglichst senkrecht auf das zu untersuchende Gewebe platziert. Durch sanftes Aufsetzen der OCT Sonde direkt auf die Blasenoberfläche werden Bewegungsartefakte weitgehend vermieden. Zur Weißlichtendoskopie werden parallel OCT Aufnahmen erstellt.

Zunächst wird an gut erreichbarer Stelle der Harnblasenwand ein möglichst unauffälliges Areal aufgesucht und mit der OCT Sonde im online-Modus die individuelle Schichtung der normalen Blasenwand beurteilt (Dicke der Urothelschicht, Kontrast zur Bindegewebsschicht, Dichte und Dicke der Bindegewebsschicht) und ein repräsentatives Bild aufgezeichnet. Veränderte Areale, bei denen entweder unter Weißlicht- oder Fluoreszenzlicht ein

(prä)maligner Prozess nicht ausgeschlossen werden kann - wie zum Beispiel Narben, Erytheme, Ödeme, CIS verdächtige Areale, oder entzündliche Veränderungen – werden mit der OCT untersucht. Der Messvorgang benötigt pro Bild ca. 5-10 Sekunden und das jeweils gemessene Areal hat eine Breite von ca. 2mm. Auf einem Dokumentationsblatt wird die Lokalisation, die Gewebestruktur, der Weißlichtbefund, der Fluoreszenzbefund und die OCT Bewertung des entsprechenden Bildes codiert und dokumentiert.

2.2.4 Biopsie

Zur Gewährleistung der korrekten histologischen Aufarbeitung der mit der OCT untersuchten Areale, wurde nach dem OCT Scan an dieser Lokalisation eine Gewebeprobe mit einer flexiblen Biopsiezange entnommen und zur feingeweblichen Untersuchung in das Pathologische Institut nach Aachen geschickt. Die Entnahme der Biopsie wird per Video mitgeschnitten und die Zeit des Videobandes (im Display ablesbar) wird dokumentiert. Somit kann beurteilt werden, wie exakt die Entnahmestelle mit dem gescannten Areal übereinstimmt.

2.2.5 Auswertung

Mit Hilfe des Dokumentationsblattes werden alle Daten mit den entsprechenden Codes in eine Excel Tabelle übertragen. Per Videograbber (Video-to-Firewire Con., The Imaging Source, Model: DFG/1394-1e; Software: IC Capture) werden die Videoaufnahmen zu den OCT Bildern in Weißlicht- und Fluoreszenzaufnahme und die Probeentnahmen als Einzelbild (jpg) oder als kurze Videosequenz (avi) gespeichert. Somit ist es möglich zu beurteilen, wie exakt das OCT Areal biopsiert wurde.

Die OCT Bilder werden in einer Word-Datei zusammengestellt und zwei in der OCT Befundung erfahrenen Personen zugesandt, die diese Bilder verblindet beurteilen. Die Beurteilung beschränkt sich auf zwei Möglichkeiten: der Normalbefund wird mit der Ziffer 0, und eine (intra)epitheliale Pathologie mit der Ziffer 1 kodiert und als Word-Datei zurückgeschickt.

Sobald der histologische Befund verfügbar ist, wird dieser ebenfalls kodiert in die Tabelle eingetragen. Histologischer Befund, OCT Aufnahme und Fluoreszenzbefund werden korreliert. Mit Verwendung des Softwareprogramms Sigma-Plot werden Graphen erstellt, die diese Korrelation darstellen und verdeutlichen (siehe Kapitel 3 S.27). Ebenso können die Sensitivität, Spezifität, sowie der positive und negative Vorhersagewert aus den Tabellendaten errechnet werden.

2.2.5.1 Berechnung der Sensitivität und Spezifität

Aus den Daten wurden die klinisch statistischen Parameter nach folgenden Formeln berechnet:

RP richtig positiv = Histologie und OCT tumorpositiv

FN falsch negativ = Histologie tumorpositiv und OCT tumornegativ

RN richtig negativ = Histologie und OCT sind tumornegativ

FP falsch positiv = Histologie tumornegativ und OCT tumorpositiv

Sensitivität: RP/ [RP+FN]

$$\begin{aligned} &= [\text{Anzahl richtig positiven Befunde}] / [\text{Anzahl der richtig positiven Befunde} + \text{Anzahl der falsch negativen Befunde}] \\ &= [\text{Anzahl Patienten mit positiven OCT und histologisch gesichertem Tumor}] / [\text{Anzahl aller Personen mit histologisch gesichertem Tumor}] \end{aligned}$$

Die Sensitivität wird auch als Richtig-Positiv-Rate oder Trefferquote bezeichnet. Sie beschreibt die Fähigkeit eines diagnostischen Verfahrens, aus einem Kollektiv Personen mit einer Krankheit zu identifizieren. Im Ergebnis werden somit alle richtig positiven Befunde auch als solche erkannt.

Spezifität: RN/ [RN+ FP]

- = [Anzahl der richtig negativen Befunde] / [Anzahl der richtig negativen Befunde + Anzahl der falsch positiven Befunde]
- = [Anzahl der Patienten mit negativem OCT und histologisch gesichertem negativen Tumor] / [Anzahl aller Patienten die histologisch gesichert tumornegativ sind]

Die Spezifität wird auch als Richtig Negativ Rate bezeichnet. Sie beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein gesunder Patient einen negativen Test aufweist. Die Spezifität beschreibt die Fähigkeit eines diagnostischen Verfahrens, ausschließlich Personen mit einer Krankheit zu erfassen und Gesunde damit auszuschließen.

Zusammenfassend beschreiben Sensitivität und Spezifität die Wahrscheinlichkeit eines positiven Befundes bei Vorliegen eines Urothelkarzinoms.

2.2.5.2 Berechnung des positiven und negativen Vorhersagewert

Ebenso wurden aus den Ergebnisdaten die statistischen Parameter nach folgenden Formeln berechnet:

Positiver Vorhersagewert = PPV (Positive Predictive Value) = RP/ [RP+FP]

- = [Anzahl der richtig positiven Befunde] / [Anzahl der richtig positiven Befunde + Anzahl der falsch positiven Befunde]
- = [Anzahl der Patienten mit positiven OCT und histologisch gesichertem Tumor] / [Anzahl aller Patienten die in der OCT tumorpositiv sind]

Der Positive Vorhersagewert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein OCT positiv getesteter Patient an einem Urothelkarzinom leidet.

Negativer Vorhersagewert = NPV (Negative Predictive Value) = RN / [RN+FN]

$$\begin{aligned} &= [\text{Anzahl der richtig negativen Befunde}] / [\text{Anzahl der richtig negativen Befunde} + \text{Anzahl der falsch negativen Befunde}] \\ &= [\text{Anzahl der Patienten mit negativem OCT und histologisch gesichertem negativen Befund}] / [\text{Anzahl der Patienten die in der OCT tumornegativ sind}] \end{aligned}$$

Der negative Vorhersagewert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein OCT negativ getesteter Patient kein Urothelkarzinom aufweist.

PPV und NPV sind im Gegensatz zu Sensitivität und Spezifität von der Prävalenz der Krankheit (Harnblasenkarzinom) abhängig. Daher sind sie als Parameter nur für die Patienten aussagekräftig, bei denen das OCT angewandt wurde.

2.2.6 Technischer Aufbau

- Komtech Video System
- D-Light C Karl Storz 20133620
- Tricam SL II 20223020 (Karl Storz Endoskope)
- Video Recorder: Panasonic AJ D230H
- Monitor: Sony Trinitron Color Videomonito Model: PVM- 1443 MD
- Mixer: Sima SFX-9 Video effects Mixer

2.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die Untersuchungen wurden mit einem tragbaren OCT Gerät (Imalux Niris Imaging System®) durchgeführt. Es besteht aus einer zentralen OCT Einheit (Rechner, Michelson-Interferometer, Bildschirm und Fußschalter), an der die flexible Imalux Sonde angeschlossen ist, die eine genaue Platzierung in der Blase ermöglicht (siehe Abbildung 7+8 S.26). Das Gerät ist mit einem Konverter verbunden, der über einen Videomixer das OCT Bild auf den Monitor projiziert. Die verwendete Kamera (Storz), ist ebenfalls mit dem Videogerät und –mixer verbunden. Somit ist es möglich, gleichzeitig das endoskopische Bild und das OCT Bild auf dem Monitor zu verfolgen und aufzunehmen.

Die Konsole beinhaltet als Lichtquelle eine Superlumineszenz-Diode mit einer zentralen Wellenlänge von 1310nm, einer spektralen Bandbreite von 65nm und einer Ausgangsleistung von <6mW. Das Infrarotlicht verlässt die Konsole über die Fiberoptik der Sonde zum zu untersuchenden Gewebe. Das vom Gewebe zurückgestreute Licht erzeugt ein Bild mit einer axialen Auflösung von 15-20µm (Imalux Corporation „Operator Manual for Model 1300“). Pro Bild ist eine Aufnahmedauer von 1,5s bei einer lateralen Auflösung (<50µm) von 200 Pixeln notwendig.

Die Sonde ist sterilisierbar und besteht aus einer Fiberoptik mit einem internen elektromechanisch durchgeführten lateralen Scan. Die Sondenspitze hat einen Außendurchmesser von 2,7mm. Die Scantiefe beträgt 2mm in Luft (entsprechend etwa 1,6mm in Gewebe). Mit der Sonde kann Gewebe lateral über 1,9-2,1mm abgescannt werden, wobei man die Bildbreite in einer Text-Datei ablesen kann.

Die Bildaufnahme kann mit den Tasten am Bildschirm bedient werden. Mit Anklicken der „Scan“ Taste oder Benutzung des Fußschalters wird der Aufnahmemodus gestartet. Mit „Freeze“ oder erneutem Betätigen des Fußschalters wird ein Standbild erzeugt. Gespeichert wird das Bild mit Hilfe der Taste „Save“ und anschließend wird es durch einen Kommentar im Kasten „Image Comment“ beschriftet.



Abbildung 6: Zystoskop

Abbildung 7: Imalux Niris Imaging System Model 1300 mit Fußschalter und Sonde im Vordergrund



Abbildung 8: Imalux Sonde

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Bei insgesamt 57 Patienten im Alter von 21-91 Jahren wurde an 166 Stellen innerhalb der Blase unter Verwendung von Weißlichtzystoskopie, PDD und OCT eine Untersuchung vorgenommen, gleichzeitig eine Biopsie der korrelierenden Areale entnommen und anschließend histologisch ausgewertet. In den Ergebnissen ist zunächst die Gesamtzahl aller 166 untersuchten Areale aufgelistet. Als Hit wurden ausschließlich die Areale bezeichnet, bei denen exakt die untersuchte Stelle biopsiert wurde. Die Treffsicherheit wurde einerseits durch den Operateur bestätigt, andererseits durch die Videoaufnahme bewiesen. Von 166 Arealen wurden 102 Areale sicher getroffen, bei 64 Arealen ist die Biopsie nicht exakt von der mit OCT untersuchten Stelle entnommen.

Von den Patienten waren 30 männlichen und 27 weiblichen Geschlechts. Zwei Patienten wurden je zweimal zu verschiedenen Zeitpunkten im Rahmen der Nachsorge untersucht.

Bei 32 Patienten war die Anamnese für ein Harnblasenkarzinom in der Vorgeschichte positiv. Sie wurden im Rahmen der routinemäßigen Nachsorge untersucht. Weitere 20 Patienten wurden mit dem bereits auswärts geäußerten Verdacht auf Karzinom zystoskopiert (Mikro- oder Makrohämaturie, Raumforderung in vorausgegangener Zystoskopie, unklare Raumforderung in der Sonographie etc.). Bei den Patienten mit positiver Anamnese wurden folgende Tumorstadien diagnostiziert (aufgeführt ist das höchste Stadium des jeweiligen Patienten):

- TaG1: 9 TaG1+CIS:1
 - TaG2: 6 TaG2+CIS: 2
 - TaG3: 1 TaG3+CIS: 2
 - T1G1: 2

- T1G2: 1 T1G2+CIS: 2
- T1G3: 2 T1G3+CIS: 2
- T2G3:1 CIS:1

3.2 Lokalisation, Morphologie und Histologie

3.2.1 Lokalisation und Morphologie

An verschiedenen Lokalisationen der Blase wurden Biopsien entnommen. Biopsiert wurden zum einen die normale Blasenschleimhaut und zum anderen die in der Weißlichtendoskopie morphologisch auffälligen Areale wie z.B. Erytheme, suspekte Läsionen, ödematöse Schleimhaut und sichtbare Tumoren. Zu diesen Biopsiestellen wurden OCT Aufnahmen durchgeführt, wobei an manchen Stellen zur Sicherheit mehrere Bilder von einer Läsion angefertigt wurden. Jeder Lokalisation wurde ein Zahlencode zugewiesen. In Tabelle 1 (S. 29) wird die Häufigkeit der biopsierten Lokalisationen beschrieben. Wurden exakt an diesen Lokalisationen eine oder mehrere OCT Aufnahmen angefertigt, wurden diese als Hits bezeichnet. Beispiel: Der Blasenboden wurde 45mal biopsiert, von denen 30 OCT Aufnahmen genau an dieser Stelle durchgeführt wurden.

Die Abbildung 9 (S.29) zeigt einerseits einen sagittalen Schnitt durch die Blase (oben) und andererseits einen Frontalschnitt in der longitudinalen Achse (hierbei wird die Blase nach oben aufgeklappt). Die Zahlen entsprechen den Lokalisationen in der folgenden Tabelle.

Code	Lokalisation	Anzahl	Hits
1	Hinterer Blasenhals	1	3
2	Trigonum	7	0
3	Blasenostium rechts	11	8
4	Blasenostium links	15	10
5	Blasenboden	45	30
6	Rechte Blasenseitenwand	12	11
7	Blasenhinterwand	47	28
8	Linke Blasenseitenwand	15	6
9	Blasendach	13	6
10	Vordere Blasenwand	0	0
11	Vorderer Blasenhals	0	0
Summe		166	102

Tabelle 1: Anzahl der Lokalisationen

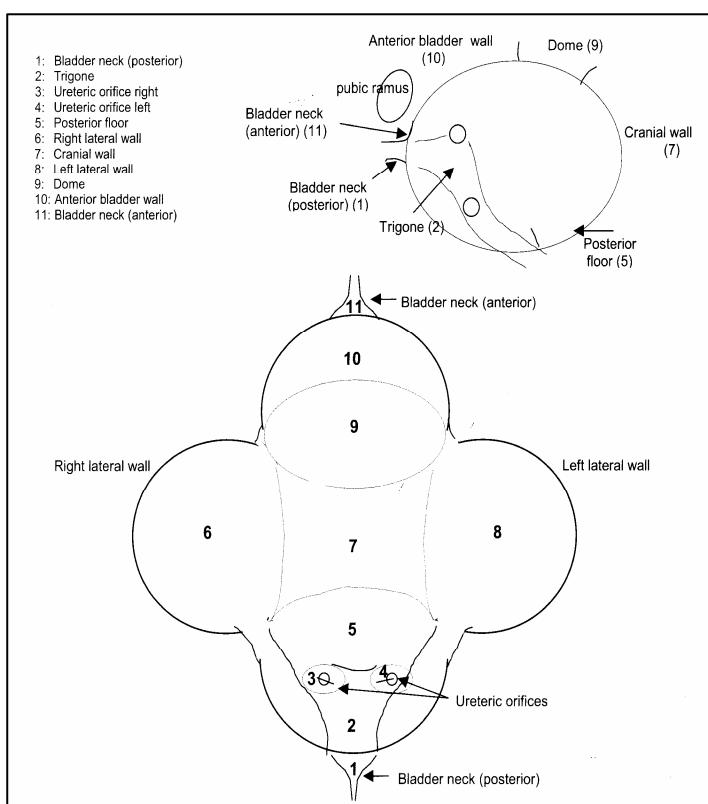


Abbildung 9 : Lokalisationen in Frontal- und Sagittalebene

Der Operateur beurteilt die zu untersuchenden Lokalisationen nach ihrer Struktur als flach, erosiv, mikropapillär, papillär oder solide. In der folgenden Tabelle 2 sind die Anzahl der nach ihrer Morphologie beurteilten Areale und die dazugehörigen exakt durchgeführten OCT Aufnahmen dargestellt.

Tabelle 2: Anzahl der Morphologien

Code	Morphologie	Anzahl	Hits
0	flach	121	71
1	erosiv	7	3
2	mikropapillär	13	9
3	papillär	24	18
4	Solide	1	1
Summe		166	102

3.2.2 Histologische Ergebnisse

Die histologischen Ergebnisse wurden mit Hilfe einer speziellen Verschlüsselung dokumentiert und anschließend ausgewertet (siehe Tabelle 3 S. 31). Als Grenze zwischen benignen und malignen Befunden wurde die high-grade Dysplasie (Code 30) gewählt, die zu den malignen Erkrankungen gezählt wird. Nach dieser Einteilung wurden 144 benigne und 22 maligne Befunde histologisch gesichert.

Die in der Tabelle 3 dargestellte „Anzahl“ stellt die Zahl der histologisch gesicherten Befunde dar. Die hier aufgeführten Hits sind die Areale, bei denen exakt die mit OCT untersuchte Stelle biopsiert wurde. Beispiel: Von 166 biopsierten Arealen sind 7 als Narbe histologisch identifiziert worden. Bei 5 von diesen 7 Arealen wurde exakt die Stelle biopsiert, bei der auch ein OCT Bild an dieser Stelle angefertigt wurde.

Im Einzelnen stellen sich die beurteilten Befunde wie folgt dar:

Tabelle 3: Einteilung und Anzahl der histologisch gesicherten Befunde

Code	Beschreibung	Anzahl	Hits	Code	Beschreibung	Anzahl	Hits
10	Normalgewebe	20	12	30	high grade Dysplasie	2	2
11	Narbe	7	5	31	CIS	4	1
12	Ödem	3	3	41	TaG1/ low grade	5	4
13	Erythem	3	2	43	TaG3/ high grade	6	2
14	Metaplasie	10	6	52	T1G2	1	1
15	Hyperplasie	3	1	53	T1G3	2	2
17	Intraepitheliale Pathologie	5	4	62	T2G2	1	1
20	Entzündung	11	8	63	T2G3	1	1
21	Chronische Entzündung	77	43	Summe		166	102
23	Low grade Dysplasie	5	4				

Diese Befunde sind in drei wesentliche Gruppen einteilbar:

- Entzündliche Veränderungen: (n=94)
 - Ödem, Erythem, akute und chronische Entzündungen
- Nicht entzündliche, nicht maligne Befunde: (n=50)
 - Normalgewebe, Narbe, Metaplasie, Hyperplasie, intraepitheliale Pathologie (pathologisches Geschehen, dass nicht eindeutig zuzuordnen ist), Low grade Dysplasie
- Maligne Befunde: (n=22)
 - Zahlencode ≥ 30 – high grade Dysplasie, CIS, TaG1/ low grade, TaG3/ high grade, T1G2, T1G3, T2G2, T2G3

3.3 Ergebnisse: Weißlicht- und Fluoreszenzzystoskopie

Die 166 Areale innerhalb der Blase wurden zunächst allein unter Weißlichtbedingungen dahingehend beurteilt, inwieweit in den Augen des Operateurs von einer entzündlichen Läsion (Erythem, Ödem, etc.) oder von

einem malignen Prozess (mit Beurteilung der möglichen Infiltrationstiefe eines Tumors) auszugehen ist. Zur Dokumentation wurden ebenfalls erneut Zahlencodes verwendet, die in der folgenden Tabelle 2 mit dazugehöriger Anzahl aufgelistet sind. Der Operateur beurteilte die entsprechenden Areale der Blasenschleimhaut in der Weißlichtendoskopie als unauffällig (Code 0= nicht malignomverdächtig) oder suspekt (Code 1= malignomverdächtig). In der Fluoreszenzzystoskopie wurden die Areale als fluoreszenzpositiv (Code 1) oder fluoreszenznegativ (Code 0) dokumentiert. In 6 Fällen wurde keine PDD durchgeführt. In diesen 6 Fällen wurden die zu untersuchenden Areale 5mal getroffen, d.h. die OCT Aufnahmen wurden exakt an der biopsierten Stelle durchgeführt. Die beschriebenen Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Ergebnisse der intraoperativen Beurteilung der Weißlicht- und Fluoreszenzzystoskopie an den biopsierten Arealen.

Code	Beschreibung	Weißlicht-zystoskopie	Hits	Fluoreszenz-zystoskopie	Hits
10	Normalbefund	43	22	46	22
11	Narbe	24	22	17	16
12	Ödem	15	6	14	5
13	Erythem	16	11	5	4
14	Plattenepithelmetaplasie	2	2	2	2
15	Hyperplasie	5	2	6	2
20	Entzündung	5	1	5	3
30	CIS	25	11	33	18
40	Papillärer Tumor	30	24	30	23
50	Solider Tumor	1	1	2	2
Summe		166	102	160	97
0	Nicht malignomverdächtig	87	52		
1	malignomverdächtig	79	50		
Summe		166	102		
0	Fl negativ			71	40
1	FL positiv			89	57
Summe				160	97

3.4 Ergebnisse: OCT Untersuchungen

Alle 166 biopsierten Areale wurden mit Hilfe der OCT untersucht. Bei der Auswertung wurden die Bilder intraoperativ anhand verschiedener Bewertungskriterien (normal, Narbe, Ödem, Erythem, Hyperplasie und intraepitheliale Pathologie, Entzündung, CIS, Papillärer Tumor, Solider Tumor) ausgewertet (folgende Tabelle 3), wobei zu einem Areal kein OCT Bild angefertigt wurde und dieses demzufolge auch nicht beurteilt werden konnte. Den Bewertungen wurden Zahlencodes zugeordnet.

Tabelle 3: Beurteilung der OCT nach Bewertungskriterien intraoperativ

Code	Beschreibung	Anzahl	Hits
10	Normal	51	27
11	Narbe	13	11
12	Ödem	3	2
13	Erythem	1	1
15	Hyperplasie	20	10
17	Intraepitheliale Pathologie	5	0
20	Entzündung	8	6
30	CIS	25	16
40	Papillärer Tumor	19	16
50	Solider Tumor	20	12
	Nicht beurteilbar	1	1
	Summe	166	102

Die OCT Scans wurden intraoperativ als benigne (negativer Befund= Code 0) oder malignomverdächtig (positiver Befund= Code1) eingestuft. Geblendet erfolgte dann eine erneute Beurteilung durch 2 unabhängige Experten (MK und NT). Dabei konnten 8 OCT Bilder bei allen Befunden und 3 Bilder bei den Hits aufgrund einer nicht ausreichend zuverlässigen Dokumentation nicht eindeutig zugeordnet werden (folgende Tabelle 4).

Tabelle 4: Beurteilung der OCT Bilder intraoperativ und verblindet (NT; MK)

	Code	Anzahl	Hits	NT	Hits	MK	Hits
benigne	0	99	57	71	38	50	27
malignomverdächtig	1	67	45	87	61	108	72
Nicht beurteilt				8	3	8	3
Summe		166	102	166	102	166	102

Es wurde versucht, bei den malignomverdächtigen Befunden eine Unterscheidung zwischen Stremainvasion und Muskelinvasion vorzunehmen, was sich jedoch klinisch als schwer beurteilbar herausstellte (folgende Tabelle 5).

Tabelle 5: Beurteilung der OCT nach Invasion

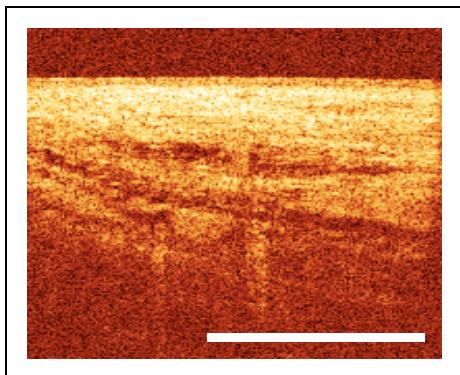
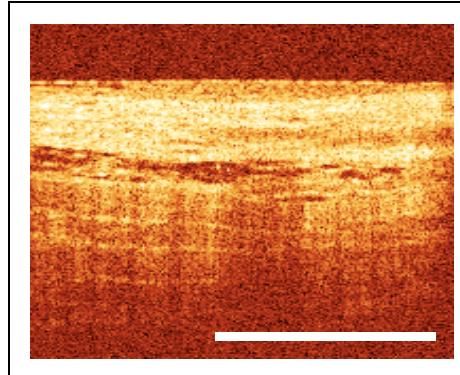
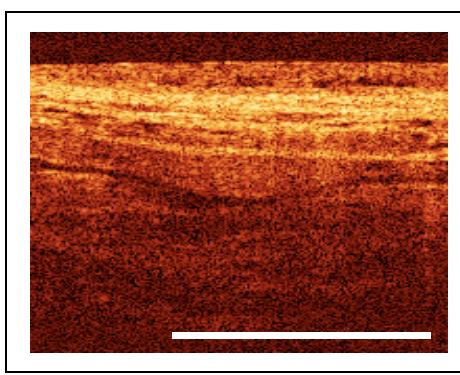
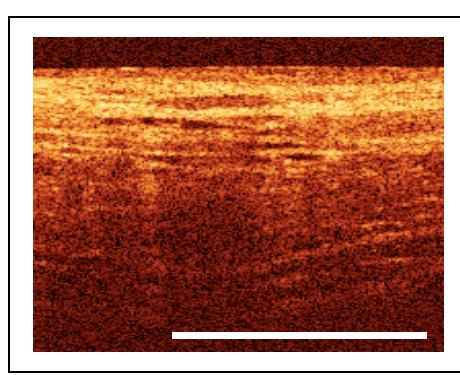
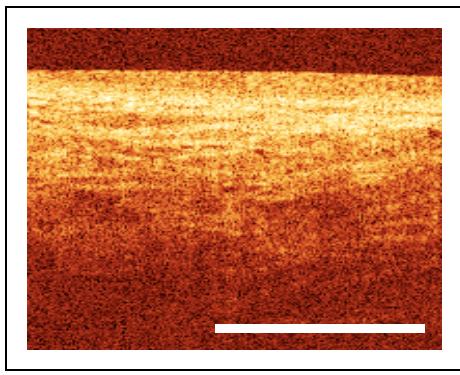
	Code	Anzahl	Hits
Nichtinvasiv	0	129	79
Stremainvasiv	1	34	20
Muskelinvasiv	2	1	1
Nicht beurteilt		2	2
Summe		166	102

Nach welchen Aspekten die OCT Bilder bewertet und interpretiert wurden, soll an folgenden Beispielen verdeutlicht werden:

3.4.1 OCT Bilder von Normalgewebe der Harnblase

Auf dem OCT Bild kann man die Schichtstruktur als unterschiedliche kontrastreiche Schichtung erkennen. Die normale Urothelschicht, bei der die Schichtdicke schwankt (ca. 8 Zellreihen), zeigt sich als gering reflektierende dünne, scharf abgrenzbare Oberschicht. Die Basalmembran, welche das Urothel von der Lamina propria trennt, ist auf den OCT Bildern nicht klar visualisierbar. Die Lamina propria hingegen zeigt sich als gut abgrenzbare intensiv reflektierende Schicht mit meist längsorientierenden Subschichten. Die Kapillaren bilden sich als wenig reflektierende ovale längsorientierte Strukturen

ab. Auf die Lamina propria folgt die oberflächliche Muskelschicht (Muscularis propria). Diese stellt sich im OCT Bild homogen und reflexarm dar (folgende Abbildungen 10-14).

**Abbildung 10****Abbildung 11****Abbildung 12****Abbildung 13****Abbildung 14**

Abbildungen 10-14: OCT Bilder mit Darstellung von Normalgewebe der Harnblase

3.4.2 OCT Bilder mit inflammatorischen Veränderungen

Bei 60 zystoskopisch entzündlichen Arealen der Blase wurden OCT Messungen durchgeführt. Dabei stellte sich bei 53 Arealen die Blasenschleimhaut unter Weißlicht als narbig, ödematös, erythematös und entzündlich verändert dar. Bei 7 Arealen wurde die Schleimhaut in der Weißlichtendoskopie als plattenepitheliale Dysplasie oder Hyperplasie beurteilt.

Im OCT Bild wurde die Entzündung als eine leichte Verdickung des Urothels charakterisiert (ca. 10-15 Zellreihen), die allerdings gut von der Lamina propria abgrenzbar ist. Die Lamina propria und Muscularis sind ebenfalls bei unterschiedlicher Intensität gut voneinander abgrenzbar. Jedoch tritt im Gegensatz zu dem Normalbefund eine Abnahme der Intensität auf, sodass die Grenzen zwischen den Schichten nicht so eindeutig abzugrenzen sind.

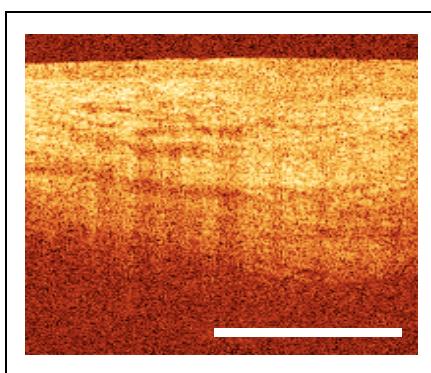


Abbildung 15

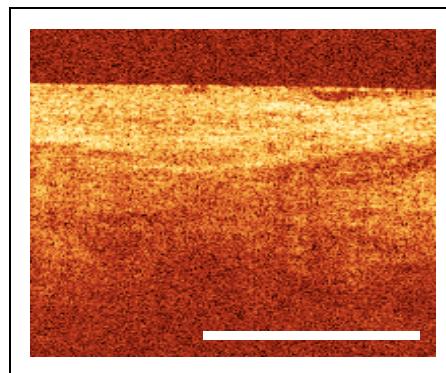


Abbildung 16

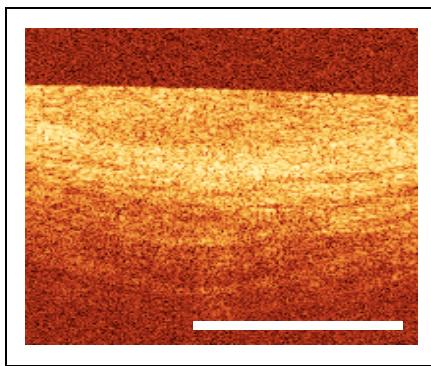


Abbildung 17

Abbildungen 15-17: OCT Bilder mit Darstellung von inflammatorischen Veränderungen

3.4.3 OCT Darstellung beim Urothelkarzinom

An 56 Arealen der Blase wurden OCT Messungen durchgeführt, die in der Zystoskopie als Urothelkarzinom beurteilt wurden. Dabei wurde unterschieden zwischen flachen CIS verdächtigen Arealen (Code 30), die außer in 3 Fällen fluoreszenz positiv waren, papillären Strukturen (Code 40), die außer in 1 Fall fluoreszenzpositiv waren, und ein fluoreszenz negativer solider Tumor (siehe Tabelle 2 S.32). In der Histologie wurden 22 maligne Befunde bestätigt.

Im OCT Bild stellt sich das CIS (Code 30) durch eine deutliche Verdickung des Urothels dar. Die darunter liegende Lamina propria ist jedoch eindeutig abgrenzbar (siehe Abbildung 22 S.38).

Bei Urothelkarzinomen, die die Lamina propria überschreiten, kommt es im OCT Bild zur Aufhebung der strukturierten Anteile der Blasenwand. Das Bild erscheint völlig unstrukturiert und inhomogen bei mittlerer Intensität des von der Probe zurückgestreuten Lichts. Ist die Lamina propria noch darstellbar, jedoch nicht eindeutig zu differenzieren, ist ein stromainvasives Karzinom zu vermuten (siehe Abbildungen 18, 19 S. 37/38). Ist weder Struktur noch Schichtung erkennbar, wird das OCT Bild als muskelinvasiver Tumor interpretiert (siehe Abbildung 21 S.38). Bei den papillären Tumoren können sich unterschiedliche OCT Bilder präsentieren. Zum einen kann sich ein papillärer Tumor stromainvasiv (siehe Abbildung 19 S.38) oder muskelinvasiv (siehe Abbildung 21 S.38) mit unstrukturierter Schichtung darstellen, zum anderen kann ein papillärer Tumor sich durchaus auch nicht invasiv darstellen. In diesem Fall wäre eine Schichtung der Blasenwand trotz Urothelkarzinom erkennbar.

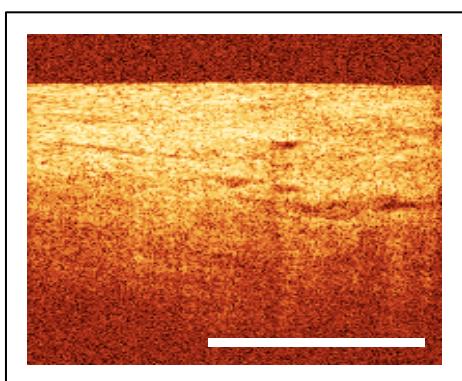


Abbildung 18: OCT Beurteilung-> stromainvasiver solider Tumor; Histologiebefund-> Urothelkarzinom high grade (pT2aG3)

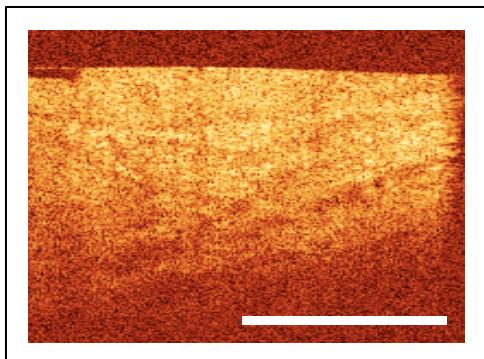


Abbildung 19: OCT Beurteilung-> stromainvasiver (LP überschritten) solider Tumor; Histologiebefund-> nicht invasives Urothelkarzinom low grade pTaG1

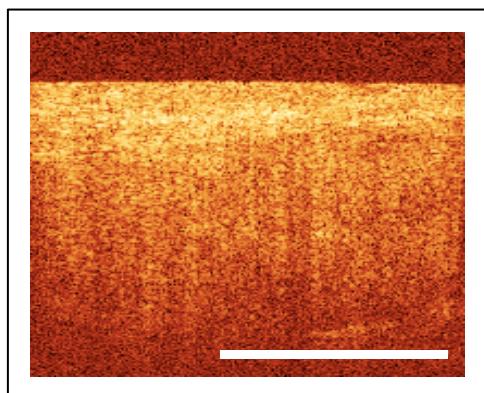


Abbildung 20: OCT Beurteilung-> papillärer Tumor; Histologiebefund-> nicht invasiver papillärer Urothelkarzinom high grade pTaG3

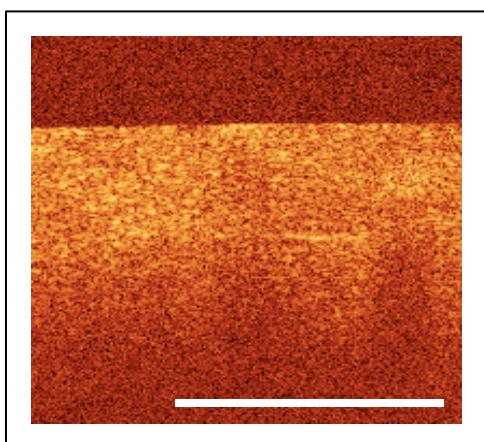


Abbildung 21: OCT Beurteilung-> papillärer muskelinvasiver Tumor; Histologiebefund-> stromainvasives Plattenepithelkarzinom pT2G2

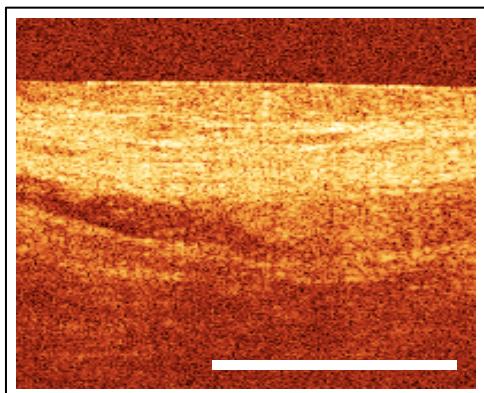


Abbildung 22: OCT Beurteilung-> CIS; Histologiebefund-> flache urothiale Neoplasie high grade (CIS)

3.5 Korrelation der Diagnostikmethoden

Die Beurteilung des Operateurs in der Weißlichtendoskopie, Fluoreszenzzystoskopie und OCT werden mit den histologischen Ergebnissen verglichen. Dabei wird zwischen der Erhebung mit allen 166 Befunden und derjenigen mit den Hits (sichere Zuordnung von Biopsiestelle und OCT interpretierten Läsion) mit 102 Befunden unterschieden. Ebenso werden die Ergebnisse der OCT jenen der PDD gegenübergestellt.

3.5.1 Vergleich von Histologie und OCT

In Abbildung 23 S.40 werden alle 166 OCT gescannten Läsionen berücksichtigt, in Abbildung 24 S.41 nur Läsionen, in denen das gescannte OCT Bild mit der biopsierten Stelle *sicher* übereinstimmt (Hits). Die x-Achse stellt den Code der Malignität dar (siehe Kap. 3.2 S.28). Von Code 10-17 sind Normalbefunde dargestellt, Code 20 und Code 21 stellen Entzündungen dar, Code>30 beginnt mit steigender Malignität die Gruppe der Malignome (siehe Tabelle 3 S.31). Die y-Achse beschreibt die OCT Befunde eingeteilt nach positiven, malignen Befunden= Code 1 und negativen Normalbefunden= Code 0. Damit die einzelnen Datenpunkte sichtbar wurden, mussten sie in aufsteigender Reihenfolge separiert werden. So treten sie als balkenähnlicher Graph in Erscheinung.

Aus dem Graph in Abbildung 23 (S.40) wird ersichtlich, dass die malignen Befunde zum größten Teil als solche mittels OCT erkannt werden (18 von 22= 81%). 34 von 49 (69%) der falsch positiven Befunde lassen sich der Gruppe der Entzündungen zuordnen. Bei den richtig negativen Befunden ist die Gruppe der Entzündungen mit 53 von 95 (56%) Befunden ebenfalls stark vertreten. Es wurden von 144 histologisch negativen Befunden 95 richtig erkannt (66%). Unter den 51 nicht entzündlich veränderten histologisch negativen Befunden waren 39 unter OCT ebenfalls negativ (76%).

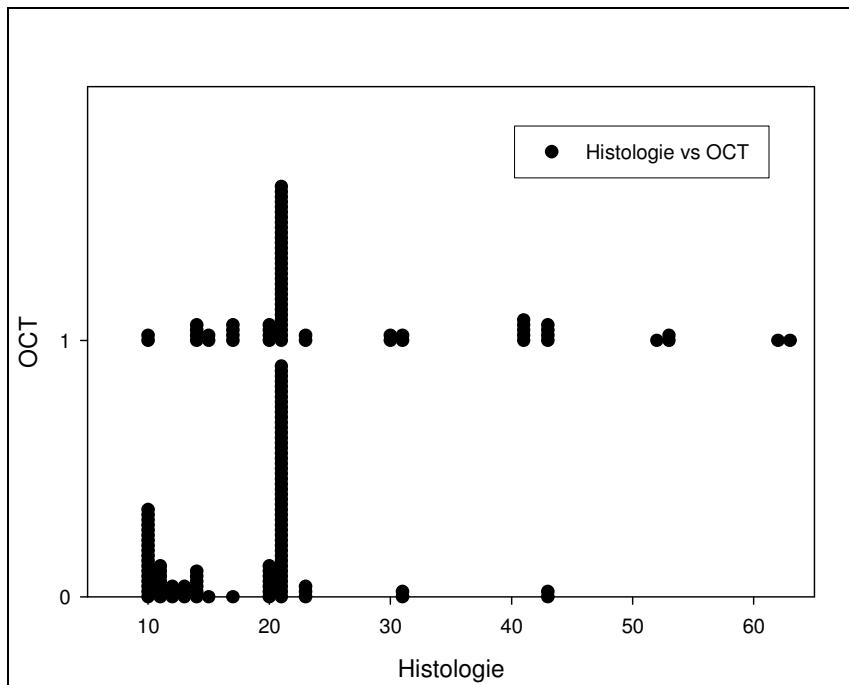


Abbildung 23: Histologie vs. OCT 166 Befunde

In der folgenden Tabelle 6 sind alle 166 Befunde zusammengefasst nach falsch positiven, richtig positiven, falsch negativen, und richtig negativen Ergebnissen.

Tabelle 6: Vierfeldertafel für die Berechnung der Sensitivität/ Spezifität und PPV/NPV aller Befunde

		„Goldstandard“	
		Histo positiv	Histo negativ
OCT positiv	18 (RP)	49 (FP)	
OCT negativ	4 (FN)	95 (RN)	

Aus diesen in der Tabelle dargestellten Werten wurden die Sensitivitäten und Spezifitäten berechnet (siehe Kapitel 2.2.5.1 S.22) sowie der positive und negative Vorhersagewert (siehe Kapitel 2.2.5.2 S.23), wobei sich folgendes ergab:

$$\text{Sensitivität OCT: } 18 / (4 + 18) = 81,8\%$$

$$\text{Spezifität OCT: } 95 / (49 + 95) = 66,0\%$$

PPV OCT: $18 / (18+49) = 26,9\%$

NPV OCT: $95 / (95+4) = 96,0\%$

Bei den Hits kam es zu folgenden Ergebnissen:

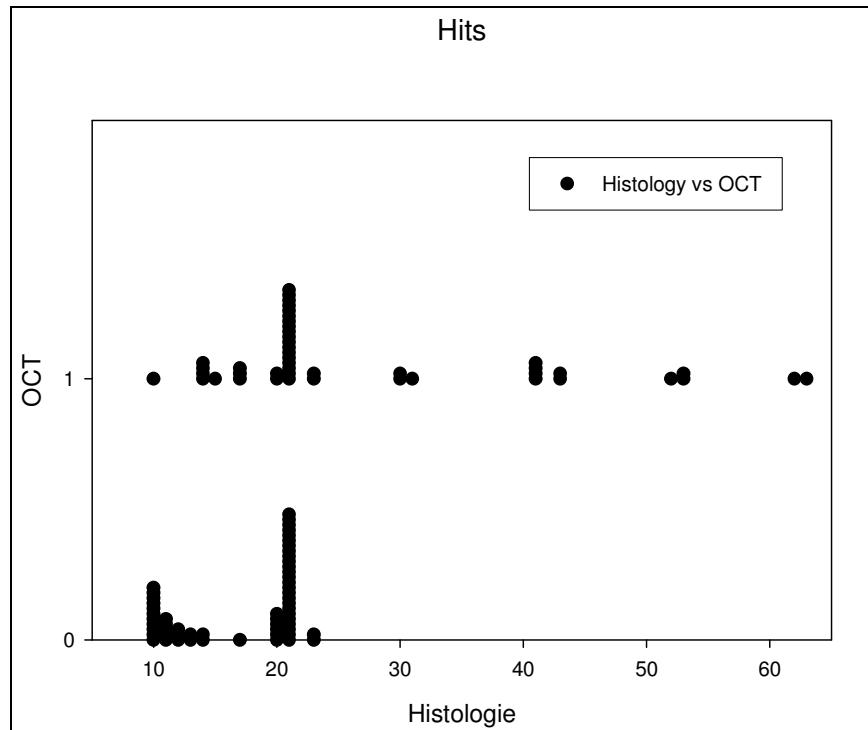


Abbildung 24: Histologie vs. OCT Hits

Tabelle 7: Vierfeldertafel für die Berechnung Sensitivität/Spezifität und PPV/NPV der Hits

		„Goldstandard“	
		Histo positiv	Histo negativ
OCT positiv	14 (RP)	31 (FP)	
OCT negativ	0 (FN)	57 (RN)	

Sensitivität OCT Hits: $14 / (0+14) = 100\%$

Spezifität OCT Hits: $57 / (31+57) = 65\%$

PPV OCT Hits: $14 / (14+31) = 31\%$

NPV OCT Hits: $57 / (57+0) = 100\%$

Bei den Hits wurden alle histologisch malignen Befunde auch als maligne erkannt. Die Spezifität, das heißt die Anzahl der falsch positiven Befunde an der Gesamtheit der Normalbefunde, ist um 1% geringer als in der Betrachtung der gesamten 166 Befunde.

Vergleicht man die Ergebnisse der verblindeten Bewertung von NT und MK ergeben sich folgende Graphen und Werte.

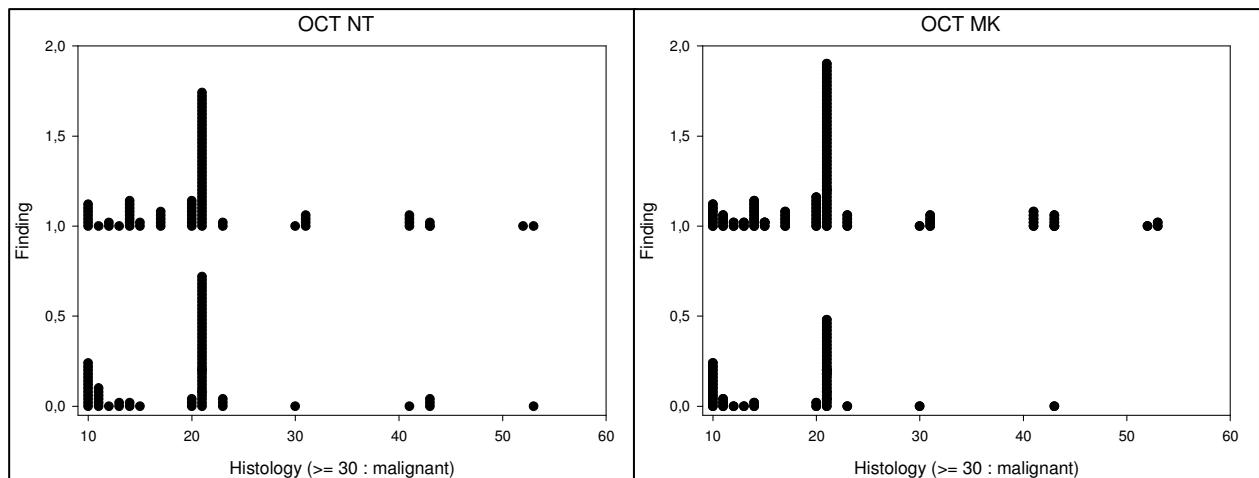


Abbildung 25: OCT Bewertung NT und MK aller 166 Befunde

Tabelle 8: Vierfeldertafel für die Berechnung von Sensitivität/Spezifität und von NT

NT	Alle Befunde		Hits	
	Histo positiv	Histo negativ	Histo positiv	Histo negativ
OCT positiv	15 (RP)	72 (FP)	10 (RP)	51 (FP)
OCT negativ	6 (FN)	65 (RN)	3 (FN)	35 (RN)
Fehlende Daten	8		3	

Tabelle 9: Vierfeldertafel für die Berechnung von Sensitivität/Spezifität und PPV/NPV von MK

MK	Alle Befunde		Hits	
	Histo positiv	Histo negativ	Histo positiv	Histo negativ
OCT positiv	19 (RP)	89 (FP)	12 (RP)	60 (FP)
OCT negativ	2 (FN)	48 (RN)	1 (FN)	26 (RN)
Fehlende Daten	8		3	

Tabelle 10: Sensitivität/Spezifität und PPV/NPV von OCT vs Histo NT und MK in Prozent

	NT		MK	
	gesamt	Hits	gesamt	Hits
Sensitivität	72,7%	75,0%	90,9%	87,5%
Spezifität	48,6%	37,8%	36,8%	34,2%
PPV	17,2%	16,4%	17,6%	16,7%
NPV	91,5%	87,5%	96,0%	96,3%

Hierbei liegen die Sensitivität und Spezifität deutlich niedriger als für die intraoperativ beurteilten Befunde.

3.5.2 Sensitivität / Spezifität von Fluoreszenz- und Weißlichtendoskopie

Um die OCT mit den klassischen Diagnoseverfahren zu vergleichen, muss deren Sensitivität und Spezifität berechnet werden. In Tabelle 13 (S.44) ist zunächst die Vierfeldertafel aufgeführt, um daraus die entsprechenden Ergebnisse zu berechnen. Unter Weißlicht positiv ist ein suspektes Areal zu verstehen, bei der der Operateur eine Malignität nicht ausschließen kann und eine Biopsie angezeigt ist. In der Fluoreszenzzystoskopie bedeutet ein positiver Befund, dass das Urothel an dieser Stelle rot fluoresziert. Ein negativer Befund liegt vor, wenn das Urothel nicht spezifisch fluoresziert. Bei 6 Patienten wurde keine PDD durchgeführt.

Tabelle 11: Vierfeldertafel für die Berechnung der Sensitivität /Spezifität und PPV/NPV der Fluoreszenz- und Weißlichtendoskopie aller Befunde

alle	Weißlicht		Fluoreszenz	
	Histo positiv	Histo negativ	Histo positiv	Histo negativ
positiv	22 (RP)	57 (FP)	17 (RP)	72 (FP)
negativ	0 (FN)	87 (RN)	5 (FN)	66 (RN)
			6 (keine PDD)	

Tabelle 12: Vierfeldertafel für die Berechnung der Sensitivität/ Spezifität und PPV/NPV der Fluoreszenz- und Weißlichtendoskopie der Hits

Hits	Weißlicht		Fluoreszenz	
	Histo positiv	Histo negativ	Histo positiv	Histo negativ
positiv	14 (RP)	36 (FP)	12 (RP)	45 (FP)
negativ	0 (FN)	52 (RN)	2 (FN)	38 (RN)
			5 (keine PDD)	

Tabelle 13: Sensitivität/ Spezifität und PPV/NPV für Fluoreszenz- und Weißlichtendoskopie aller Befunde und Hits

	Weißlicht		Fluoreszenz	
	gesamt	Hits	gesamt	Hits
Sensitivität	100 %	100 %	77,3 %	85,7 %
Spezifität	60,4 %	59,1 %	47,8 %	45,8 %
PPV	27,8%	28,0%	19,1%	21,1%
NPV	100%	100%	93,0%	95,0%

3.5.3 Vergleich OCT mit Fluoreszenzzystoskopie

Um zu beurteilen, ob die OCT eine gute Ergänzung zur PDD darstellt, werden diese Diagnosemethoden miteinander korreliert. Wie der Graph in folgender Abbildung 26 zu interpretieren ist, wird in Kapitel 3.5.1 (S.39) näher erläutert. Ergänzend wird in diesem Graph der Zusammenhang mit der Fluoreszenz erkennbar. Die fluoreszenzpositiven Areale sind rot gekennzeichnet und die

fluoreszenznegativen blau. Schwarz gekennzeichnet sind die Areale, bei denen keine PDD stattgefunden hat.

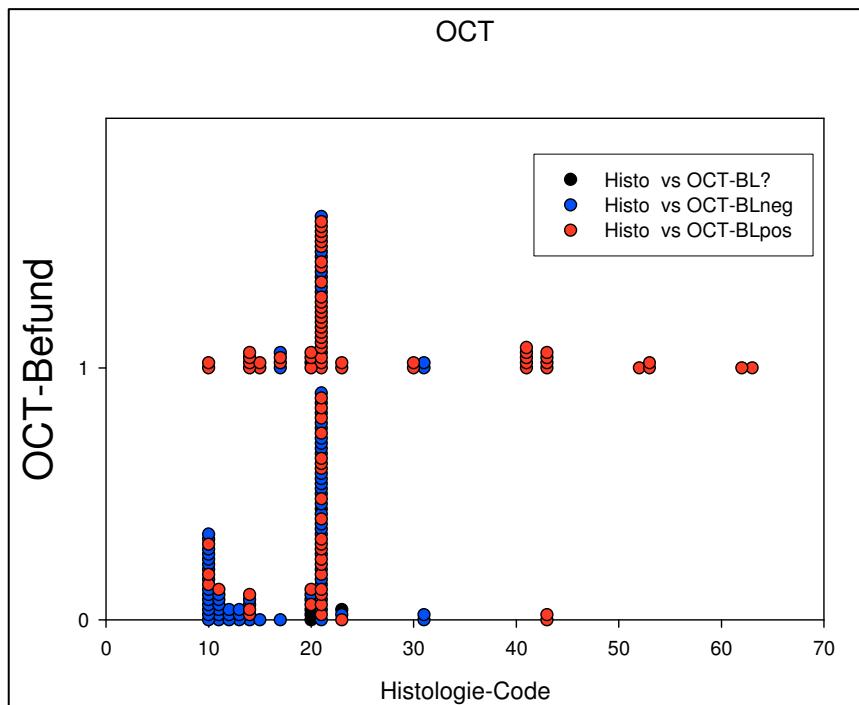


Abbildung 26: Vergleich Histologie vs OCT und Fluoreszenzzystoskopie aller Befunde

In der Abbildung wird deutlich, dass von den 18 richtig positiven OCT Befunden 16 fluoreszenzpositiv und 2 fluoreszenznegativ waren. Bei den 4 falsch negativen OCT Ergebnissen war die Hälfte fluoreszenzpositiv. Die fluoreszenznegativen Befunde, die bei dem gleichen Patienten gefunden wurden, beschränken sich in beiden Fällen auf die flachen Läsionen (CIS).

Bei der Gruppe der falsch positiven Befunde stellen die Entzündungen mit einem Anteil von ca. 70% (35 Befunden) den Hauptteil dar. Von den insgesamt 49 falsch positiven Befunden sind 39 fluoreszenzpositiv und 10 fluoreszenznegativ.

Die Gruppe der richtig negativen Befunde zählt 95. Davon zählen 55 Befunde zu den Entzündungen. Insgesamt gibt es 57 fluoreszenznegative und 33 fluoreszenzpositivpositive Befunde in dieser Gruppe. Bei 5 Befunden wurde keine PDD durchgeführt.

4 Diskussion

4.1 Stellenwert der OCT

4.1.1 Fazit aus den erhobenen Ergebnissen

Zur Diagnostik des Harnblasenkarzinoms werden derzeit unterschiedliche Untersuchungsverfahren angewandt (siehe Kap.1.1.5 S.8), um eine möglichst sensitive und spezifische Tumordiagnose stellen zu können. Die OCT ist ein Verfahren, welches bereits in verschiedenen Bereichen der Medizin, wie der Dermatologie, Ophthalmologie und experimentellen Urologie angewandt wird (Cabrera et al., 2006; Gambichler et al., 2005; Manyak et al., 2005). Die Zystoskopie stellt den „Goldstandard“ bei der Diagnose von Blasentumoren dar. Durch invasive Biopsien während der Zystoskopie ist es möglich, eine spezifische Diagnose zu stellen und einen malignen Tumor zu verifizieren bzw. auszuschließen. Der hier vorgestellte zusätzliche Einsatz der OCT könnte dem Operateur helfen, zwischen einem benignen und malignen Geschehen innerhalb der Harnblase zu unterscheiden und ggf. auf eine invasive Biopsie zu verzichten. Hierbei besteht der Wunsch, mithilfe der OCT die Anzahl von Biopsien zu reduzieren bzw. gänzlich zu ersetzen, um auf einen invasiven operativen Eingriff unter Anästhesie verzichten zu können. Einige Arbeitsgruppen haben die Leistungsfähigkeit der OCT in Tierversuchen, wie auch in klinischen Studien in der Urologie bestätigt (Wang et al., 2007; Wang et al., 2005). In allen Studien konnte gezeigt werden, dass eine klare Unterscheidung der Blasenschleimhaut in Mukosa, Lamina propria und Muskularis mittels OCT möglich ist. Die vorgelegte Arbeit untersucht die Anwendbarkeit der OCT als einfaches, sensitivs und objektives Verfahren zur Erkennung von Blasentumoren und Beurteilung der Invasionstiefe des Tumorwachstums. Dazu wurden die OCT Untersuchungen mit den Ergebnissen der Histologie, der Weißlicht- und Fluoreszenzzystoskopie korreliert.

Weißlicht- und Fluoreszenzzystoskopie: Zunächst sollen die Ergebnisse der Weißlichtendoskopie diskutiert werden. In Tabelle 2 (siehe S.32) ist eine Unsicherheit in der Weißlichtbefundung seitens des Operateurs erkennbar. Diese äußert sich darin, dass mehr Befunde als malignomverdächtig eingestuft wurden (79 Areale) als letztlich mit dem Verdacht auf einen bestimmten Tumorbefund (Einstufung mit Befundcode ≥ 30) dokumentiert wurden (56 Areale). Hieraus wird die Schwierigkeit ersichtlich, bei einem wahrscheinlich nur gutartig veränderten Aussehen der Schleimhaut (Erosion, Narbe, Entzündung, etc.) einen malignen Prozess sicher ausschließen zu können. Areale, die in der Weißlichtzystoskopie auffällig waren, wurden meist als malignomverdächtig eingestuft. Die Problematik der Weißlichtendoskopie zeigt sich ebenfalls darin, dass die in 30 Fällen vom Operateur gestellte Verdachtsdiagnose eines papillären Urothelkarzinoms nur in 14 Fällen histologisch gesichert werden konnte (47%). Bei den Hits (Biopsiestelle stimmt mit dem beurteilten Weißlichtareal überein) wurden 10 von 24 vermuteten papillären Tumoren histologisch gesichert (42%). In Tabelle 13 (siehe S.44) sind die Sensitivitäten und Spezifitäten der Weißlichtzystoskopie aufgeführt. Hierbei wird deutlich, dass zwar die richtig positiven Befunde als solche erkannt werden (Sensitivität= 100%), jedoch weist die Spezifität = ca. 60% (Richtig- Negativ-Rate) Mängel auf. Die Zahlen belegen, dass eine alleinige makroskopische Beurteilung einer Läsion durch den Operateur zur Diagnosestellung nicht ausreichend ist.

Bei der Fluoreszenzzystoskopie liegen bei dem hier untersuchten Patientengut die Sensitivitäten und Spezifitäten deutlich niedriger (Tabelle 13 S.44). Die Sensitivität aller Befunde liegt bei 77,3% und die der Hits bei 85,7%. Die Spezifität aller Befunde liegt bei 47,8% und die der Hits bei 45,8%. Dies steht zunächst im Widerspruch zur Literatur über die Fluoreszenzzystoskopie (Stepp et al., 2007) lässt sich aber durch die sehr spezielle Selektion der zu untersuchenden Areale erklären. Es war Ziel der Arbeit, vor allem flache, in Weißlicht nicht eindeutig maligne Befunde, die sich aber in der Fluoreszenz auffällig zeigen, zusätzlich mit OCT zu untersuchen. Hierbei wird deutlich, dass fluoreszierende Areale histologisch häufig nicht als Urothelkarzinom bestätigt wurden. Diese niedrige Spezifität ist dadurch begründet, dass sich viele

Entzündungen und hyperplastische Blasenschleimhaut in der Fluoreszenzzystoskopie (falsch) positiv darstellten.

OCT: Die Beurteilungskriterien zur Interpretation der OCT Bilder wurden in Kapitel 3.4.1. (siehe S.34) näher erläutert. Normale Blasenschleimhaut ist anhand der klaren Abgrenzung der Schichten von suspekten Bildern, deren Schichtstruktur nicht deutlich abgegrenzt werden kann, zu unterscheiden. Ob die OCT als neues Verfahren eine ergänzende diagnostische Methode zur Weißlicht- und Fluoreszenzdiagnostik darstellen kann, soll anhand der Ergebnisse diskutiert werden.

Von 39 (24 Hits) falsch positiven Befunden in der Weißlichtzystoskopie wurden 16 (5 Hits) OCT Bilder als (richtig) negativ bewertet. Das bedeutet, dass 41% (21% der Hits) der suspekten Areale bei Weißlichtendoskopie durch die OCT als nicht maligne erkannt wurden und Biopsien hätten eingespart werden können. 20 (12 Hits) Biopsien wurden in der Histologie als absolut normale Blasenschleimhaut (Code 10) identifiziert. Davon wurden nur 2 (1 Hit) OCT Bilder als maligne beurteilt (falsch positiv), im Gegensatz zu 4 (3 Hits) Befunden bei der Weißlichtendoskopie. Von 31 (21) Stellen der Blase, die histologisch nicht als entzündlich sondern als Narbe, Metaplasie, Ödem, etc. bewertet wurden, sind 10 (9) OCT Bilder als suspekt zu interpretieren. Die restlichen nicht malignen Befunde, die sich auf die Gruppen der Entzündungen (88 bzw. 51 Hits) und low grade Dysplasien (5 bzw. 4) beschränken, wurden in 58 (33) Fällen durch die OCT als richtig negativ bewertet. In der Weißlichtendoskopie waren es 68 (40) richtig negative Fälle. Bei 23 (14) Entzündungen, die in der Weißlichtzystoskopie als falsch positiv gewertet wurden, ergab in 10 (3) Fällen das OCT Bild einen negativen Befund. Bei den Hits wurden alle histologisch bestätigten malignen Befunde auch als solche in der OCT erkannt. Bei der Anzahl der Gesamtbefunde beschränkt sich die Anzahl auf 4 Befunde. Die Gegenüberstellung der Sensitivität und Spezifität der Weißlicht- und OCT Untersuchungen ergibt, dass die Sensitivität mit 100% bei den Hits gleich ist, jedoch die Spezifität bei der OCT mit 65% höher ist als mit 59% bei der Weißlichtendoskopie. Bei der Anzahl der gesamten Befunde verhalten sich die Sensitivitäten und Spezifitäten bei der OCT gegenüber der

Weißlichtzystoskopie 81% zu 100% und 66% zu 60%. Die Ergebnisse machen deutlich, dass die OCT eine gute Ergänzung zur Weißlichtzystoskopie darstellen könnte.

Im Kapitel 3.5.3 (siehe S.44) wurde die OCT mit der Fluoreszenzdiagnostik korreliert. Die OCT ist hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität (82% und 66%) der Fluoreszenzdiagnostik (77% und 48%) überlegen. Hier soll diskutiert werden, ob die OCT in Verbindung mit der Fluoreszenzdiagnostik die Spezifität weiter erhöhen kann, um somit die falsch positiv Rate zu reduzieren. Abbildung 26 (siehe S.45) macht deutlich, dass bei insgesamt 22 histologisch verifizierten Urothelkarzinomen 18 mit Hilfe der OCT als maligne erkannt wurden und 16 Areale fluoreszenzpositiv waren. Bei den 18 OCT Karzinomen handelte es sich bei 6 Fällen um flache Tumoren (2mal high grade Dysplasie und 4mal CIS). Die high grade Dysplasie wurde von der OCT wie auch der PDD als maligne erkannt. Das CIS war in allen 4 Fällen in der Fluoreszenz negativ, wurde jedoch in 2 Fällen von der OCT als solches interpretiert. Hierbei wird deutlich, dass 50% der CIS Befunde mittels OCT richtig erkannt wurden. Bei den weiteren 16 Urothelkarzinomen (TaG1-T2G2) waren alle bis auf ein Areal fluoreszenzpositiv. In der OCT wurden 2 von den 16 Tumoren als unauffällig bewertet. In der Bewertung der papillären Tumoren würde die OCT in Zusammenhang mit der PDD somit keinen Zugewinn bringen. Es stellt sich die Frage, ob die Eindringtiefe der OCT bei den papillären Tumoren zu gering ist, um diese als solche zu klassifizieren.

Bei Betrachtung der Gruppe von 144 histologisch nicht malignen Befunden ergeben sich folgende Schlussfolgerungen: 88 der nicht malignen Befunde zählen zu der Gruppe der Entzündungen (Code 20 und 21). Warum die Gruppe der Entzündungen so groß, ist lässt sich am besten dadurch erklären, dass in dieser Arbeit das Augenmerk auf die malignomverdächtigen flachen Läsionen gelenkt wurde. 13 von 25 (52%) dieser in der Weißlichtzystoskopie beurteilten flachen Läsionen stellten sich histologisch nicht als CIS oder high grade Dysplasie, sondern als Entzündung heraus. Bei der Fluoreszenzdiagnostik ist aufgrund der hohen Zahl der Entzündungen eine niedrige Spezifität zu verzeichnen. 51 von 83 (61%) entzündlichen Arealen (bei fünf Untersuchungen

wurde keine PDD durchgeführt) waren fluoreszenzpositiv. Von diesen 51 fluoreszenzpositiven Entzündungen wurden 27 (53%) mit der OCT als nicht maligne identifiziert. Diese Zahlen zeigen, dass die Spezifität der Fluoreszenzdiagnostik mittels OCT in der Gruppe der Entzündungen deutlich verbessert werden kann. Bei den restlichen 56 histologisch benignen Befunden sind 17 fluoreszenzpositiv, von denen 7 (41%) durch die OCT richtig als benigne eingestuft wurden. Auch diese Ergebnisse zeigen, dass eine Kombination aus OCT und PDD sinnvoll ist.

Wie in Kap. 2.2.5 (siehe S.21) erwähnt, wurden alle OCT Bilder von zwei Experten verblindet nach den Kriterien maligne oder benigne beurteilt. Tabelle 10 (S.43) zeigt Sensitivitäten der Gesamtbefunde der zwei Experten von 72,7% und 90,9% und bei den Hits von 75% und 87%. Die Spezifitäten liegen bei allen Befunden bei 75% und 87% und bei den Hits bei 37,8% und 34,2%. Hierbei ist auffällig, dass die Sensitivitäten und Spezifitäten der Hits nicht höher liegen, als die der Gesamtbefunde. Zusätzlich unterscheiden sich die verblindeten Ergebnisse deutlich von den intraoperativ beurteilten Bildern mit einer Sensitivität und Spezifität von 81,8% und 66% bei allen Befunden und 100% und 65% bei den Hits. Die Beurteilung der OCT Bilder bei Kenntnis des Aussehens der Blasenwand unter Weißlicht und Fluoreszenz sowie bei bekannter Vorgeschichte der Patienten ist demnach deutlich besser. Hieraus wird ersichtlich, dass eine perioperative Beurteilung der Läsion das Ergebnis beeinflussen kann. Eine objektive Beurteilung mit Hilfe eines Computers, untersucht in einer Arbeit von Lingley- Papadopoulos (Lingley-Papadopoulos et al., 2008), stellt eine Möglichkeit zur Lösung des Problems dar.

4.1.2 Vergleich: Eigene Ergebnisse und Literaturergebnisse

Weißlicht- und Fluoreszenzzystoskopie: Verschiedene klinische Studien belegen, dass in der Diagnostik von Harnblasenkarzinomen die PDD der Weißlichtzystoskopie vor allem hinsichtlich der Sensitivität überlegen ist. Ein Übersichtsartikel von 2008 zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Sensitivität von 82-97% für die Fluoreszenzdiagnostik und 62-84% für die Weißlichtendoskopie (Jocham et al., 2008). In der vorliegenden Arbeit ergab

sich allerdings eine bessere Sensitivität für die Weißlichtzystoskopie (100%) als für die PDD (77,3%), da maligne Läsionen (insbesondere die flachen Läsionen) in der PDD gegenüber Weißlicht übersehen wurden. Bei den sicher biopsierten Arealen verhielten sich die Sensitivitäten 100% zu 85,7%. Der Grund für das Ergebnis könnte sein, dass in dieser Arbeit 16 papilläre Tumoren gefunden wurden und diese gut in der Weißlichtzystoskopie erkennbar sind. Alle papillären Tumoren fluoreszierten. Die flachen Läsionen wurden in diesem Fall alle in der Weißlichtzystoskopie als malignomverdächtig interpretiert, in der PDD fluoreszierten jedoch nur 33%. Um eine bessere Aussagekraft der Sensitivität zu erlangen, hätten in dieser Arbeit deutlich mehr Tumoren aufgenommen werden müssen.

In dem gleichen Übersichtsartikel von zeigte sich eine Spezifität der Fluoreszenzdiagnostik von 41,4% bis 98,5% (Jocham et al., 2008). Es wurde belegt, dass die Rate der falsch positiven Befunde durch Hyperplasien, Entzündungen und Narbenbildung nach vorangegangener TUR bedingt ist (Zaak et al., 2005). Diese Ergebnisse bestätigen die niedrige Spezifität der Fluoreszenzzystoskopie im Vergleich zur Weißlichtendoskopie, die in der vorliegenden Arbeit festgestellt wurde (47,8% zu 60,4%). Die Gruppe der histologisch nicht normalen und nicht malignen Befunde, die einen Großteil der falsch positiven Ergebnisse ausmacht, war in dieser Arbeit sehr stark vertreten.

OCT: Die ersten *in vitro* Versuche mittels OCT wurden 1991 an Retina und Koronararterien durchgeführt (Huang et al., 1991). 1997 folgten endoskopische *in vivo* Untersuchungen an verschiedenen Geweben (Sergeev et al., 1997). Die Untersuchungen zeigten, dass die OCT in der Lage ist, die normale Blasenschleimhaut in 3 Schichten zu differenzieren: Urothel, Lamina propria und Muskularis. Es wurde deutlich, dass diese Fähigkeit auf einer unterschiedlichen Rückstreuung des Gewebes beruht, die in verschiedenen Intensitäten auf dem OCT Bild ersichtlich wird (Jessner et al., 1999; Tearney et al., 1997). Weitere Studien verweisen darauf, dass im Falle eines Blasenkarzinoms diese Schichten nicht mehr deutlich voneinander abzugrenzen sind (Hermes et al., 2008; Jesser et al., 1999; Pan et al., 2001; Wang et al., 2007). In Kapitel 3.4.3 (siehe S.37) sind Bilder von

Urothelkarzinomen dargestellt, die ebenfalls keine Unterscheidung der verschiedenen Schichten mehr zulassen. Studien wie diese Arbeit untersuchen die Anwendbarkeit der OCT bei der Diagnostik von Harnblasenkarzinomen, indem sie OCT Bilder mit dem histologischen Befund korrelieren:

Manyak et al. untersuchten 87 suspekte und normale Blasenareale mittels Zystoskopie, OCT und anschließender Biopsie mit einem Ergebnis von 100% Sensitivität und 89% Spezifität. Im Einzelnen wurden 100% der Normalgewebe und papillären Tumoren richtig erkannt und 29 von 36 suspekten Arealen (7 falsch positive Befunde) wurden detektiert. Die Studie zeigte, dass durch die OCT durchaus Biopsien vermieden werden können (Manyak et al., 2005). In der vorliegenden Arbeit stimmt die Sensitivität der Hits (Areale, an denen das OCT Bild exakt an der biopsierten Stelle durchgeführt wurde) mit 100% überein. Im Gegensatz zur Studie von Manyak et al (35 Normalbefunde) liegt die Spezifität dieser Arbeit mit 65% etwas niedriger, was daran liegen könnte, dass mehr Areale (102) biopsiert wurden und darunter 88 histologisch benigne Befunde vorlagen. Somit ist die Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit höher.

Goh et al. konnten zeigen, dass eine Unterscheidung von Blasentumoren, die sich auf die Mukosa beschränken (Ta), mittels OCT mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 89% möglich ist. Die Sensitivität für die Detektion von T1 bzw. T2 Tumoren wurde mit 75% bzw. 100% und die Spezifität mit 97% bzw. 90% angegeben (Goh et al., 2008). Diese Ergebnisse basieren auf der Untersuchung von 32 Patienten, von denen 38 eindeutige Läsionen mit der Histologie korreliert wurden. In der vorliegenden Arbeit wurden die OCT Bilder ebenfalls nach Invasivität beurteilt (siehe Kap 3.4 S.33). In der OCT wurden 67 von 166 Blasenarealen als malignomverdächtig beurteilt. Dabei wurden 36% (4 von 11) der Ta Tumoren, 33% (1 von 3) der T1 und 50% (1 von 2) der T2 Tumoren mittels OCT in Hinsicht der Invasivität richtig beurteilt. 6 der 11 Ta Tumoren wurden fälschlicherweise als invasiv beurteilt und 4 als nicht maligne. Die Zahlen weisen darauf hin, dass es in dieser Arbeit nicht gelungen ist, bei malignomverdächtigen Arealen die Invasion mittels OCT genau zu beurteilen. Bei den Entzündungen stellte es sich teilweise als schwierig heraus, die Lamina

propria zu identifizieren und somit wurde fälschlicherweise eine Invasivität vermutet. Ebenso war der Unterschied zwischen Stroma- und Muskelinvasivität schwer voneinander abzugrenzen, da die Lamina propria bei T1 Tumoren per Definition zwar vorhanden, jedoch schwer abgrenzbar ist. Würde man T1 und T2 Tumoren zusammenfassen, wäre ein besseres Ergebnis mittels OCT zu erwarten. Die Spezifität der OCT in Bezug auf die Invasion stellt sich mit 83% deutlich besser dar (119 von 143 histologisch benignen Befunden wurden mit der OCT als nicht invasiv beurteilt). Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich relativ einfach durch die unterschiedlichen Studiendesigns erklären. In der Studie von Goh et al. wurden fast nur Patienten mit einer positiven Krankengeschichte und einem sichtbaren Tumor in der Zystoskopie eingeschlossen. Dies könnte Ursache für die abweichende Sensitivität darstellen.

Eine Untersuchung von Lingley-Papadopoulos et al. hat nachgewiesen, dass die meisten falsch positiven Befunde (Spezifität 62%) auf einer Entzündung der Blasenschleimhaut beruhen (Lingley-Papadopoulos et al., 2008). Sie werteten 182 OCT Bilder mittels eines Bildverarbeitungsalgorithmus aus. In der vorliegenden Arbeit wurden innerhalb der Gruppe der Entzündungen 88 Entzündungen histologisch bestätigt, wobei 55 mit der OCT als nicht maligne identifiziert und 33 als maligne eingestuft wurden. Das ergibt eine Spezifität von 62,5% für die Gruppe der Entzündungen. Das Ergebnis stimmt mit den Untersuchungen von Lingley-Papadopoulos überein. Hier konnte ebenfalls bestätigt werden, dass es mit der OCT schwierig ist, entzündliches Gewebe von einem Urothelkarzinom zu unterscheiden. Bei den Entzündungen wird das OCT Bild durch die erschwerte Differenzierung der Schichtung oft falsch bewertet.

4.1.3 Praktikabilität der OCT

Im klinischen Alltag besteht der Wunsch nach einer einfach anzuwendenden nicht invasiven optischen in-vivo Untersuchungsmethode mit hoher Ortsauflösung. Die OCT erfüllt diese Kriterien und wird bereits in der Ophthalmologie und Dermatologie verwendet. In der Ophthalmologie wird mit Hilfe der OCT die komplette Netzhautübersicht beurteilt. Im Rahmen der

vorliegenden Arbeit soll der Einsatz in der Urologie untersucht werden. Hierbei ist es aufgrund der Blasengröße nicht möglich, im Gegensatz zum Auge, eine komplette Übersicht zu erhalten. Da die OCT hier ein punktuelles Messsystem darstellt, wurde zur herkömmlichen Weisslichtendoskopie zusätzlich eine Bildgebung mit hoher Sensitivität in Form der PDD verwendet.

Das verwendete OCT Gerät der Firma Imalux erwies sich im Allgemeinen als anwenderfreundlich. Um die Treffsicherheit und somit die klinische Anwendbarkeit zu verbessern, müsste das Gerät jedoch optimiert werden.

Nachdem der Operateur die Blase in Weißlichtendoskopie und Fluoreszenzendoskopie gesichtet hatte, wurde von den suspekten Arealen ein OCT Bild angefertigt (siehe Kap. 2.2 S.20). Dazu wurde die Sonde auf dem zu untersuchenden Areal platziert. War das zu untersuchende Areal an der Blasenhinterwand, konnte die Sonde unproblematisch platziert werden. Befand sich die zu untersuchende Läsion jedoch an der Blasenseitenwand, wurde das Urothel teilweise aufgeworfen, da ein senrektes Platzieren der Sonde durch den entstandenen Winkel nicht immer möglich war. Hier wäre die Verwendung einer winkeladaptierten Sonde wünschenswert. Durch unterschiedlichen Druck der Sonde durch die Operatoren auf das Urothel gestaltete sich die Auswertung der OCT Bilder teilweise schwierig. So konnte z.B. die Dicke der Urothelschicht als Beurteilungsparameter keine Verwendung finden, da sich wegen der Druckabhängigkeit keine sichere Reproduzierbarkeit gewährleisten ließ.

Die Biopsie sollte genau an der Stelle erfolgen, an der das OCT Bild angefertigt wurde. Nur so kann gewährleistet werden, dass die Histologie mit dem OCT Befund übereinstimmt und als Hit gewertet werden kann. In der klinischen Durchführung stellte es sich als schwierig heraus, millimetergenau diese Stelle wieder zu treffen, da die Sonde zuerst aus dem Arbeitskanal entfernt werden musste und erst darauf die Biopsiezange durch den Schaft eingeführt werden konnte. Wenn es möglich wäre, die OCT Sonde durch einen unabhängigen Arbeitskanal zu führen, könnte man im gleichen Arbeitsschritt eine Aufnahme anfertigen und diese Stelle direkt biopsieren. Somit könnte die Trefferquote und damit auch Sensitivität und Spezifität sicherlich deutlich verbessert werden.

Es stellte sich zudem als umständlich heraus, dass der gesamte Endoskopschaft nach Durchführung der OCT Aufnahmen und der Biopsien zur Resektion auf einen Resektionsschaft gewechselt werden musste. Hier müsste ein Schaft zum Einsatz kommen, der diagnostische und therapeutische Maßnahmen gleichzeitig ermöglicht.

4.1.4 Zugewinn von Informationen durch OCT

Um den Zugewinn von Informationen durch die OCT zu beurteilen, wird hier die Einschätzung der OCT Bilder differenziert nach Normalbefunden, Entzündungen und Urothelkarzinomen genauer betrachtet:

Normalbefunde: Die Kriterien zur Beurteilung einer normalen Blasenschleimhaut sind in Kapitel 3.4.1. S.34 aufgeführt. Bei allen untersuchten Patienten wurde die Blase zunächst mittels Weißlichtendoskopie untersucht. An 43 unauffälligen Arealen erfolgten OCT Messungen mit nachfolgender Biopsie. Alle in der Weißlichtendoskopie unauffällig erscheinenden Areale wurden auch in der Histologie als dysplasie- und tumorfreie Schleimhaut beschrieben. 3 OCT Bilder wurden falsch positiv als CIS interpretiert. In diesen Fällen war keine klare Abgrenzung der Urothel- von der Bindegewebeschicht auf dem OCT Bild möglich. Zwei Spezialisten, die die OCT Bilder verblindet beurteilten, stuften diese Bilder ebenfalls als maligne ein. In 93% der Fälle stimmt das histologische Ergebnis mit dem OCT Befund überein. Betrachtet man das Ergebnis der Hits (exakte Übereinstimmung mit OCT Bild und Biopsie) reduziert sich die Anzahl der Normalbefunde auf 22, wobei 100% der OCT Bilder als nicht maligne eingestuft werden. Somit wird deutlich, dass die oben genannten als CIS beurteilten Bilder nicht sicher mit der Biopsiestelle übereinstimmten. Theoretisch ist es möglich, dass die entsprechenden OCT Aufnahmen doch aus einem malignen Areal entstammten.

Von 12 Fällen beurteilt die OCT ein Areal richtig (negativ) als Normalbefund, wohingegen diese Stelle in der Weißlicht- wie auch der Fluoreszenzdiagnostik als maligne eingestuft wurde (falsch positiv). In 8% der Fälle stellt die OCT einen Vorteil gegenüber den anderen Diagnostikmethoden dar. Dies würde den Einsatz der OCT im klinischen Alltag als ergänzende Methode rechtfertigen.

Nicht maligne Befunde: Zu dieser Gruppe werden alle Befunde gezählt, bei denen die Blasenschleimhaut verändert ist, diese jedoch nicht einem Urothelkarzinom zugeordnet werden (Narbe, Ödem, Erythem, Metaplasie, intraepitheliale Pathologie, Entzündung und low grade Dysplasie). Hier erwies sich die Interpretation der OCT Bilder als schwierig. 124 von 166 Befunden sind dieser Gruppe histologisch zugehörig, bzw. 66 von 102 bei den Hits. Warum hierzu die meisten falsch positiven Ergebnisse vorliegen (insbesondere bei den Entzündungen), wurde bereits diskutiert. Es soll nun gezeigt werden, inwiefern die OCT einen Zugewinn zur Diagnostik dieser nicht malignen Befunde ermöglicht. Betrachtet werden hierbei nur die Hits (102 Blasenareale). Die Narben, Ödeme und Erytheme wurden in der Weißlichtzystoskopie und OCT als solche erkannt und fluoreszierten nicht. Bei den Entzündungen (51 Biopsien) ist ein deutlicher Zugewinn der OCT gegenüber der Fluoreszenzdiagnostik erkennbar. Hier wurden 31 (61%) per OCT als nicht maligne interpretiert, bei der PDD dagegen nur 15 (32%). 31 von 47 (66%) Arealen fluoreszierten bei den Entzündungen, von denen 13 als nicht maligne von der OCT erkannt wurden. Durch die Anwendung der OCT könnte auf ein Viertel der Biopsien verzichtet und die Invasivität der Harnblasendiagnostik verringert werden. Hier ist ein deutlicher Zugewinn von Informationen durch die OCT gegeben.

Maligne Befunde: Zu den malignen Befunden (Urothelkarzinomen) werden high grade Dysplasie, CIS, TaG1, TaG3, T1G2, T1G3 und T2G3 gezählt. Es wurden an 56 Arealen der Blase, die in der Zystokopie als verdächtig auf ein Urothelkarzinom beurteilt wurden, OCT Messungen durchgeführt. In der Histologie wurden 22 maligne Befunde bestätigt.

Betrachtet wird zunächst die Gruppe der flachen Urothelkarzinome: Die histologische Beurteilung ergab 6 flache Läsionen (high grade Dysplasie, CIS), von denen nur die Hälfte exakt biopsiert wurde. Von diesen 3 flachen Läsionen wurden 2 auch im OCT Befund, anhand der Beurteilungskriterien in Kap. 3.4.3 (siehe S.37) als solche interpretiert. Ein OCT Befund wurde als solider Tumor gewertet. Eine dieser flachen Läsionen wurde in der Weißlichtzystoskopie als Normalbefund gewertet und zeigte sich fluoreszenznegativ. Hier zeigt sich ein

Zugewinn der OCT, wobei die Anzahl der histologisch gefundenen flachen Läsionen zu gering ist, um eine generelle Aussage zu treffen. Anhand von 16 OCT Bildern wurde eine flache Läsion interpretiert, davon haben sich 12 (75%) als Normalbefund (falsch positiv) erwiesen. In der Zystoskopie hingegen wurden 11 Areale als flache maligne Läsionen gewertet und nur bei einem wurde das bestätigt. Hieraus ergibt sich eine Rate von 90% falsch positiver Ergebnisse. Dies lässt auf einen deutlichen Zugewinn der OCT in Bezug auf eine Reduktion falsch positiver Ergebnisse bei flachen Läsionen gegenüber der Zystoskopie schließen.

Histologisch wurden 16 papilläre Tumoren bei einer Gesamtzahl von 166 Blasenarealen diagnostiziert. Die OCT Beurteilung hinsichtlich der Invasion stellte sich als schwierig heraus und wurde im Vergleich mit den Untersuchungen von Goh et al. bereits diskutiert. Die Sensitivität betrug 40% und die Spezifität 83% in Bezug auf die Invasion. Bei der Gruppe der Tumoren gibt es einen Zugewinn durch die OCT. Ein Areal war fluoreszenznegativ, wurde in der OCT als Urothelkarzinom interpretiert und histologisch als solches bestätigt. Bei allen weiteren Tumoren identifizierten die drei diagnostischen Methoden die Urothelkarzinome als maligne und fluoreszenzpositiv. Hier wären weitere Untersuchungen zum möglichen Zugewinn durch die OCT mit mehr histologisch gesicherten Urothelkarziomen angezeigt.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob die OCT als unkompliziertes, nicht invasives Verfahren in der Diagnostik von Harnblasenkarzinomen geeignet ist um die Aussagekraft der Fluoreszenzzystoskopie zu optimieren und die Anzahl von Biopsien aus vornehmlich falsch fluoreszenzpositiven flachen Arealen zu vermindern. Dazu wurde die Harnblase zunächst mittels Weisslichtzystoskopie und PDD beurteilt. Von 57 Patienten wurden an 166 Blasenarealen OCT Bilder angefertigt, nach festgelegten Kriterien interpretiert und anschließend biopsiert. Anhand der intraoperativ angefertigten Videoaufnahmen konnte beurteilt werden, dass an 102 Blasenarealen das OCT Bild exakt mit der biopsierten Stelle übereinstimmte. Diese Befunde wurden als Hit definiert. Die OCT Aufnahmen wurden zusätzlich von zwei Experten verblindet ausgewertet. Um eine Aussage zur Optimierung der Weißlichtzystoskopie und PDD treffen zu können, wurden die drei eingesetzten diagnostischen Verfahren verglichen.

Im Hinblick auf alle untersuchten Blasenareale ergaben sich für die OCT eine Sensitivität von 81,8%, eine Spezifität von 66%, ein PPV von 26,9% und ein NPV von 96%. Bei den Hits stellten sich die Ergebnisse wie folgt dar: Eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 65%, ein PPV von 31% und eine NPV von 100%. Die verblindeten Beurteilungen der OCT Bilder lagen in den Ergebnissen erheblich niedriger, wobei deutlich wird, dass eine Kenntnis der Patientenanamnese die Interpretation der Bilder beeinflusst.

Die Ergebnisse machen deutlich, dass die OCT der Weißlichtendoskopie hinsichtlich der Spezifität überlegen ist. Des Weiteren zeigte sich die OCT in dieser Untersuchung in der Lage, die hohe Anzahl der falsch positiven Befunde in der Fluoreszenzdiagnostik zu verringern. Insgesamt könnte auf ein Viertel der Biopsien durch die Anwendung der OCT verzichtet werden und damit die Invasivität der Harnblasendiagnostik weiter verringert werden. Die OCT kann den Goldstandard Biopsie nicht ersetzen, jedoch bei der Auffindung der richtigen Biopsiestelle eine Hilfestellung geben, um ein frühes Erkennen und Interpretieren von Harnblasentumoren zu optimieren. Vor allem in Verbindung mit der hochsensitiven PDD hat die OCT das Potential, die intraoperative

Diagnostik des Harnblasenkarzinoms zu optimieren. Das hat zur Folge, dass ein Befund schon während der zystoskopischen Inspektion als benigne erkannt werden und ein invasives operatives Verfahren vermieden werden kann. Ob die OCT eine gute diagnostische Methode ist, um flache maligne Läsionen zu detektieren, kann aufgrund der geringen Fallzahl aktuell nicht abschliessend beurteilt werden.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die OCT eine anatomisch differenzierte bildliche Darstellung der Blasenschleimhaut erlaubt. Es lassen sich die gesunde Blasenwand und unterschiedliche Krankheitszustände wie Tumoren, Narben und Entzündungen unterscheiden. Des Weiteren stehen diese Informationen intraoperativ zur Verfügung. Hinsichtlich der Praktikabilität im klinischen Alltag sind weitere technische Verbesserungen des aktuell verwendeten Gerätes wünschenswert. So sollte zum einen die Eindringtiefe ins Gewebe weiter gesteigert sowie zum anderen die Ortsauflösung weiter optimiert werden.

In der Zukunft könnte die OCT eine gute Möglichkeit zur Früherkennung und Nachsorge von Blasenkarzinomen darstellen und sich ggf. als Vorläufer der optischen Biopsie etablieren.

6 Literaturverzeichnis

- Babjuk, M., Soukup, V., Petrik, R., Jirsa, M., and Dvoracek, J. (2005a). 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU.Int.* 96(6):798-802.
- Babjuk, M., Soukup, V., Petrik, R., Pavlik, I., Jirsa, M., Dvoracek, J., and Pecen, L. (2005b). [Fluorescence cystoscopy in the diagnostics and treatment of superficial urinary bladder tumors]. *Cas.Lek.Cesk.* 144 Suppl 2:15-8.:15-18.
- Boice, J. D., Jr., Day, N. E., Andersen, A., Brinton, L. A., Brown, R., Choi, N. W., Clarke, E. A., Coleman, M. P., Curtis, R. E., Flannery, J. T., and . (1985). Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J.Natl.Cancer Inst.* 74(5):955-975.
- Cabrera, S., Katz, A., and Margalit, E. (2006). Vitreopapillary traction: cost-effective diagnosis by optical coherence tomography. *Can.J.Ophthalmol.* 41(6):763-765.
- Daniltchenko, D., Konig, F., Lankenau, E., Sachs, M., Kristiansen, G., Huettmann, G., and Schnorr, D. (2006). [Utilizing optical coherence tomography (OCT) for visualization of urothelial diseases of the urinary bladder]. *Radiologe.* 46(7):584-589.
- Daniltchenko, D. I., Riedl, C. R., Sachs, M. D., Koenig, F., Daha, K. L., Pflueger, H., Loening, S. A., and Schnorr, D. (2005). Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J.Urol.* 174(6):2129-33, discussion.
- Denzinger, S., Burger, M., Walter, B., Knuechel, R., Roessler, W., Wieland, W. F., and Filbeck, T. (2007). Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology.* 69(4):675-679.
- Filbeck, T., Roessler, W., Knuechel, R., Straub, M., Kiel, H. J., and Wieland, W. F. (1999). 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy applied at secondary transurethral resection after conventional resection of primary superficial bladder tumors. *Urology.* 53(1):77-81.
- Fradet, Y., Grossman, H. B., Gomella, L., Lerner, S., Cookson, M., Albala, D., and Droller, M. J. (2007). A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J.Urol.* 178(1):68-73.
- Gambichler, T., Moussa, G., Sand, M., Sand, D., Altmeyer, P., and Hoffmann, K. (2005). Applications of optical coherence tomography in dermatology. *J.Dermatol.Sci.* 40(2):85-94.

- Gaullier, J. M., Berg, K., Peng, Q., Anholt, H., Selbo, P. K., Ma, L. W., and Moan, J. (1997). Use of 5-aminolevulinic acid esters to improve photodynamic therapy on cells in culture. *Cancer Res.* 57(8):1481-1486.
- Goh, A. C., Tresser, N. J., Shen, S. S., and Lerner, S. P. (2008). Optical coherence tomography as an adjunct to white light cystoscopy for intravesical real-time imaging and staging of bladder cancer. *Urology.* 72(1):133-137.
- Grossman, H. B., Gomella, L., Fradet, Y., Morales, A., Presti, J., Ritenour, C., Nseyo, U., and Droller, M. J. (2007). A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J.Urol.* 178(1):62-67.
- Harris, R. E., Chen-Backlund, J. Y., and Wynder, E. L. (1990). Cancer of the urinary bladder in blacks and whites. A case-control study. *Cancer.* 66(12):2673-2680.
- Hassan, J. M., Cookson, M. S., Smith, J. A., Jr., Johnson, D. L., and Chang, S. S. (2004). Outcomes in patients with pathological carcinoma in situ only disease at radical cystectomy. *J.Urol.* 172(3):882-884.
- Hautmann, H. (2006). *Urologie.*
- Hermes, B., Spoler, F., Naami, A., Bornemann, J., Forst, M., Grosse, J., Jakse, G., and Knuechel, R. (2008). Visualization of the basement membrane zone of the bladder by optical coherence tomography: feasibility of noninvasive evaluation of tumor invasion. *Urology.* 72(3):677-681.
- Herr, H. W., Donat, S. M., and Dalbagni, G. (2002). Correlation of cystoscopy with histology of recurrent papillary tumors of the bladder. *J.Urol.* 168(3):978-980.
- Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., Hee, M. R., Flotte, T., Gregory, K., Puliafito, C. A., and . (1991). Optical coherence tomography. *Science.* 254(5035):1178-1181.
- Hungerhuber, E., Stepp, H., Kriegmair, M., Stief, C., Hofstetter, A., Hartmann, A., Knuechel, R., Karl, A., Tritschler, S., and Zaak, D. (2007). Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 69(2):260-264.
- Jakse G, Algaba F, Fossa S, Stenzl A, and Sternberg C (2006). Muscle-invasive and Metastatic Bladder cancer. Guidelines on bladder cancer:5.
- Jesser, C. A., Boppart, S. A., Pitris, C., Stamper, D. L., Nielsen, G. P., Brezinski, M. E., and Fujimoto, J. G. (1999). High resolution imaging of transitional cell carcinoma with optical coherence tomography: feasibility for the evaluation of bladder pathology. *Br.J.Radiol.* 72(864):1170-1176.
- Jichlinski, P., Guillou, L., Karlsen, S. J., Malmstrom, P. U., Jocham, D., Brennhovd, B., Johansson, E., Gartner, T., Lange, N., van den, B. H., and Leisinger, H. J. (2003). Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer--a multicenter study. *J.Urol.* 170(1):226-229.

- Jocham, D., Stepp, H., and Waidelich, R. (2008). Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. *Eur.Urol.* 53(6):1138-1148.
- Kälble T (2001). Ätiopathologie, Risikofaktoren, Umwelteinflüsse und Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms. *Urologe*:447-450.
- Kaubisch, S., Lum, B. L., Reese, J., Freiha, F., and Torti, F. M. (1991). Stage T1 bladder cancer: grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. *J.Urol.* 146(1):28-31.
- Kirkali, Z., Chan, T., Manoharan, M., Algaba, F., Busch, C., Cheng, L., Kiemeneij, L., Kriegmair, M., Montironi, R., Murphy, W. M., Sesterhenn, I. A., Tachibana, M., and Weider, J. (2005). Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 66(6 Suppl 1):4-34.
- Kriegmair, M., Baumgartner, R., Knuechel, R., Steinbach, P., Ehsan, A., Lumper, W., Hofstadter, F., and Hofstetter, A. (1994). Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *Urology*. 44(6):836-841.
- Lange, N., Jichlinski, P., Zellweger, M., Forrer, M., Marti, A., Guillou, L., Kucera, P., Wagnieres, G., and van den, B. 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(1-2):185-193.
- Lingley-Papadopoulos, C. A., Loew, M. H., Manyak, M. J., and Zara, J. M. (2008). Computer recognition of cancer in the urinary bladder using optical coherence tomography and texture analysis. *J.Biomed.Opt.* 13(2):024003.
- Manyak, M. J., Gladkova, N. D., Makari, J. H., Schwartz, A. M., Zagaynova, E. V., Zolfaghari, L., Zara, J. M., Iksanov, R., and Feldchtein, F. I. (2005). Evaluation of superficial bladder transitional-cell carcinoma by optical coherence tomography. *J.Endourol.* 19(5):570-574.
- Mihatsch, M. J., Manz, T., Knusli, C., Hofer, H. O., Rist, M., Guetg, R., Rutishauser, G., and Zollinger, H. U. (1980). [Phanacetin abuse III. Malignant urinary tract tumors in phenacetin abuse in Basle 1963-1977]. *Schweiz.Med.Wochenschr.* 110(7):255-264.
- Miladi, M., Peyromaure, M., Zerbib, M., Saighi, D., and Debre, B. (2003). The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur.Urol.* 43(3):241-245.
- Mohseni, M., Zand, S., and Aghamir, S. (2004). Effect of smoking on prognostic factors of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol.J.* 1(4):250-252.
- Montironi, R. and Lopez-Beltran, A. (2005). The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary. *Int.J.Surg.Pathol.* 13(2):143-153.
- Mueller-Lisse, U. L., Meissner, O. A., Bauer, M., Weber, C., Babaryka, G., Stief, C. G., Reiser, M. F., and Mueller-Lisse, U. G. (2009). Catheter-based intraluminal optical coherence tomography versus endoluminal ultrasonography of porcine ureter ex vivo. *Urology*. 73(6):1388-1391.

- Oosterlinck, W., Lobel, B., Jakse, G., Malmstrom, P. U., Stockle, M., and Sternberg, C. (2002). Guidelines on bladder cancer. *Eur.Urol.* 41(2):105-112.
- Oosterlinck, W., van der Meijden A, Sylvetser R, Böhle A, Rintala E, Solsona Narvon E, and Lobel B (2006). TaT1 (Non-muscle invasive) Bladder cancer. European Association of urology:3.
- Pan, Y., Lavelle, J. P., Bastacky, S. I., Meyers, S., Pirtskhalaishvili, G., Zeidel, M. L., and Farkas, D. L. (2001). Detection of tumorigenesis in rat bladders with optical coherence tomography. *Med.Phys.* 28(12):2432-2440.
- Pedersen-Bjergaard, J., Ersboll, J., Hansen, V. L., Sorensen, B. L., Christoffersen, K., Hou-Jensen, K., Nissen, N. I., Knudsen, J. B., and Hansen, M. M. (1988). Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 318(16):1028-1032.
- Piper, J. M., Tonascia, J., and Matanoski, G. M. (1985). Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N.Engl.J.Med.* 313(5):292-295.
- Schmähl D, Habs M, Lorenz M, and Wagner I (1982). Occurrence of second tumors in man after anticancer drug treatment. *Cancer Treatment Reviews* 9:167-194.
- Sergeev, A., Gelikonov, V., Gelikonov, G., Feldchtein, F., Kuranov, R., Gladkova, N., Shakhova, N., Snopova, L., Shakhov, A., Kuznetzova, I., Denisenko, A., Pochinko, V., Chumakov, Y., and Streltzova, O. (1997). In vivo endoscopic OCT imaging of precancer and cancer states of human mucosa. *Opt.Express.* 1(13):432-440.
- Shelley, M. D., Kynaston, H., Court, J., Wilt, T. J., Coles, B., Burgon, K., and Mason, M. D. (2001). A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU.Int.* 88(3):209-216.
- Stepp, H. and Waidelich, R. (2007). [Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in urology]. *Aktuelle Urol.* 38(6):455-464.
- Sylvester, R. J., Oosterlinck, W., and van der Meijden, A. P. (2004). A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J.Urol.* 171(6 Pt 1):2186-90, quiz.
- Sylvester, R. J., van der Meijden, A. P., and Lamm, D. L. (2002). Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J.Urol.* 168(5):1964-1970.
- Tearney, G. J., Brezinski, M. E., Southern, J. F., Bouma, B. E., Boppart, S. A., and Fujimoto, J. G. (1997). Optical biopsy in human urologic tissue using optical coherence tomography. *J.Urol.* 157(5):1915-1919.

- Tricker, A. R., Mostafa, M. H., Spiegelhalder, B., and Preussmann, R. (1989). Urinary excretion of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds in Schistosomiasis and bilharzia bladder cancer patients. *Carcinogenesis*. 10(3):547-552.
- Vacha, P., Buttner, H., Bohle, A., and Feyerabend, T. (2001). [Radiotherapy of urothelial carcinomas of the urinary bladder]. *Urologe A*. 40(5):376-379.
- van der Meijden, A. P., Sylvester, R., Oosterlinck, W., Solsona, E., Boehle, A., Lobel, B., and Rintala, E. (2005). EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur.Urol.* 48(3):363-371.
- vom Dorp F, Kausch I, and Jocham D (2007). Diagnostik und Therapie des nichtinvasiven Harnblasenkarzinoms. *Dtsch Arztebl* 104(12):797-802.
- Wang, Z., Lee, C. S., Waltzer, W. C., Liu, J., Xie, H., Yuan, Z., and Pan, Y. (2007). In vivo bladder imaging with microelectromechanical-systems-based endoscopic spectral domain optical coherence tomography. *J.Biomed.Opt.* 12(3):034009.
- Wang, Z. G., Durand, D. B., Schoenberg, M., and Pan, Y. T. (2005). Fluorescence guided optical coherence tomography for the diagnosis of early bladder cancer in a rat model. *J.Urol.* 174(6):2376-2381.
- Whitmore, W. F., Jr. and Bush, I. M. (1965). Ultraviolet cystoscopy in patients with bladder cancer. *Trans.Am.Assoc.Genitourin.Surg.* 57:149-55.:149-155.
- Zaak D, Karl A, Stepp H, Tritschler S, Tilki D, Burger M, Knuechel R, and Stief C (2007). Die Fluoreszenzzystoskopie beim Harnblasenkarzinom.
- Zaak, D., Hungerhuber, E., Schneede, P., Stepp, H., Frimberger, D., Corvin, S., Schmeller, N., Kriegmair, M., Hofstetter, A., and Knuechel, R. (2002). Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. *Cancer* 95(6):1234-1238.
- Zaak, D., Karl, A., Knuchel, R., Stepp, H., Hartmann, A., Reich, O., Bachmann, A., Siebels, M., Popken, G., and Stief, C. (2005). Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU.Int.* 96(2):217-222.
- Zagaynova, E. V., Streltsova, O. S., Gladkova, N. D., Snopova, L. B., Gelikonov, G. V., Feldchtein, F. I., and Morozov, A. N. (2002). In vivo optical coherence tomography feasibility for bladder disease. *J.Urol.* 167(3):1492-1496.
- Zeegers, M. P., Tan, F. E., Dorant, E., and van den Brandt, P. A. (2000). The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*. 89(3):630-639.

7 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Eva Willmann
Geboren am	06.12.1979 in Trier
Familienstand	ledig
Nationalität	Deutsch

Ausbildung

Schulische Ausbildung

09/1990 – 06/1999 Gymnasium Konz
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung

09/1999 – 09/2002 Ausbildung zur Krankenschwester an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Abschluss: staatliche Prüfung zur Krankenschwester

Studium

04/2003 – 03/2005	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München Abschluss: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
03/2005 – 05/2009	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München Abschluss: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Famulaturen

02/2006 – 03/2006 Innere Medizin: Klinik Dr. Müller, München
06/2006 – 07/2006 Rechtsmedizin: Institut für Rechtsmedizin der Universität München
07/2006 – 09/2006 Notfallambulanz: Taranaki Base Hospital Neuseeland
09/2006 – 10/2006 Allgemeinmedizin: Harrison Clinical Research München

Praktisches Jahr

- 02/2008 – 06/2008 Anästhesie: Klinikum Innenstadt, München
- 06/2008 – 10/2008 Innere Medizin: Spital Saanen, Schweiz
- 10/2008 – 12/2008 Chirurgie: Tribhuvan University Teaching Hospital Kathmandu, Nepal
- 12/2008 – 02/2009 Chirurgie: Rinecker Klinik, München

Praktische-/ Berufs- Erfahrungen

- 10/2002 – 03/2003 Krankenschwester in der Abteilung für Anästhesiologie am Klinikum Rechts der Isar München
- 08/2003 – 10/2009 Studentische Aushilfe in der klinischen Forschung als Clinical Unit Associate am Institut Harrison Clinical Research München
- 03/2007 – 01/2009 Studentische Aushilfe auf der Station der geriatrischen Rehabilitation im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder München
- 10/2009 – aktuell Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesie der Schön Klinik München Harlaching

8 Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Ganz herzlich danke ich Dr. Alexander Karl und Dr. Herbert Stepp für die ausgezeichnete Unterstützung und Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit. Sie waren für alle meine Fragen offen, nahmen sich viel Zeit, unterstützen mich wo sie nur konnten, halfen mir bei technischen Problemen und verstanden es mich zu motivieren. Ohne sie wäre mir diese Arbeit sicher nicht gelungen.

Allen Mitarbeitern der Urologischen Klinik, die an der Studie mitgewirkt haben, danke ich herzlich für die gute Zusammenarbeit, ohne die diese klinisch orientierte Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke allen Mitarbeitern des Laserforschungslabores, die mir eine großzügige interdisziplinäre Unterstützung boten und mich sehr gut in ihr Team integriert haben. Ein großes Dankeschön gilt Michaela, Katja und Kathrin, die für den nötigen Spaß sorgten, immer ein offenes Ohr für mich hatten und mich unterstützten, wenn es gerade nötig war.

Nancy Tresser und Margarita Karetta danke ich herzlichst für die gute Zusammenarbeit.

Meiner Familie und meinen Freunden, die meine Launen ertragen mussten, mich moralisch unterstützen und an mich glaubten, danke ich sehr dafür. Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Bruder Andreas, der mir und dieser Arbeit sehr viel Zeit widmete und zur Vollendung beigetragen hat.