

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Klinikum der Ludwig–Maximilians-Universität München  
Direktor: Professor Dr. med. Sven Mahner

**Optische Kohärenztomografie in Kombination  
mit Mikroskopie  
in der Diagnostik zervikaler intraepithelialer Neoplasien**  
**Validierung einer neuen Methode ex vivo**

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

vorgelegt von  
Aydan Jalilova  
aus Baku, Aserbaidtschan  
2019

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. med Julia Gallwas

Mitberichterstatterin: Prof. Dr.med Doris Mayr

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2019

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Bemerkungen zur Anatomie und Histologie der Zervix	1
1.2 Zervikale intraepitheliale Neoplasie	2
1.3 Infektionen mit humanem Papilloma Virus (HPV)	4
1.4 Das Zervixkarzinom	6
1.5 Primäre und sekundäre Prävention des Zervixkarzinoms	7
1.5.1 Primäre Prävention durch HPV Impfung	7
1.5.2 Sekundäre Prävention durch Screening	8
1.6 Optische Kohärenztomographie	11
<b>2. Fragestellung</b>	<b>15</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>15</b>
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>19</b>
<b>5. Diskussion</b>	<b>22</b>
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>26</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>29</b>
<b>8. Lebenslauf</b>	<b>40</b>
<b>9. Danksagung</b>	<b>42</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Bemerkungen zur Anatomie und Histologie der Zervix uteri

Der Uterus wird unterteilt in Corpus, Isthmus und Zervix uteri. Die Zervix, im Deutschen auch als Gebärmutterhals bezeichnet, stellt den Übergang von der Vagina zum Corpus uteri dar. Anatomisch wird zwischen Ektozervix und Endozervix unterschieden. Die Ektozervix ist histologisch mit mehrschichtigem unverhornten Plattenepithel versehen, die Endozervix zeigt Zylinderepithel. Die Transformationszone stellt eine Umbauzone zwischen Platten- und Zylinderepithel dar. Dieser Bereich ist von wesentlicher Bedeutung, da sich hier bevorzugt zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) entwickeln. Die Grenze zwischen den beiden Epithelformen verändert sich in Abhängigkeit vom Hormonstatus (Abb. 1) [1-3].



Abb. 1: Die Zervix aus kolposkopischer Sicht. Normalbefund. In diesem Bereich geht die Ektozervix, bestehend aus mehrschichtigem unverhornten Plattenepithel in die aus Zylinderepithel bestehende Endozervix über. Die Transformationszone stellt eine Umbauzone zwischen Platten- und Zylinderepithel dar.

## **1.2 Zervikale intraepitheliale Neoplasie**

Die zervikale intraepitheliale Neoplasie stellt eine Vorstufe des invasiven Zervixkarzinoms dar. In der WHO-Klassifikation wird sie als präkanzeröse Läsion des Plattenepithels definiert, gekennzeichnet durch eine Reifungs- und Schichtungsstörung mit Kernanomalien, Polaritätsverlust, Kernpleomorphien, Hyperchromasie, Doppelkernen und Mitosen [4,5].

Man unterscheidet drei Schweregrade (CIN1 – CIN3) wobei die CIN3 auch das Carcinoma in situ, (CIS) beinhaltet. Die CIN1 ist gekennzeichnet durch geringe Kernatypien, die im basalen Drittel des Epithels zu finden sind und in den oberen Lagen des Epithels dagegen kaum beobachtet werden. Reifung und Schichtung sind gut strukturiert. Die CIN2 zeigt ausgeprägte Kernanomalien mit deutlicher Ausbildung von Nukleolen. Diese Veränderungen finden sich überwiegend in den basalen zwei Dritteln des Epithels. Im oberen Drittel des Plattenepithels können mäßiggradige Kernanomalien gefunden werden, jedoch bleiben Reifung und Schichtung erhalten. Die CIN3 ist gekennzeichnet durch ausgeprägte Kernanomalien und den Verlust der Reifung in über zwei Dritteln der Epitheldicke. Es besteht eine ausgeprägte Kernpolymorphie, mit Bildung von Nukleolen. Auch zeigen sich dichte hyperchromatische Kerne und Mitosen, die bis in die oberen Epithellagen reichen. Bei dem Carcinoma in situ handelt es sich um eine hochgradige Dysplasie, die in voller Epitheldicke die zellulären Kennzeichen eines Karzinoms aufweist, ohne dass jedoch eine Invasion des Stromas vorliegt (Abb. 2) [4,5].

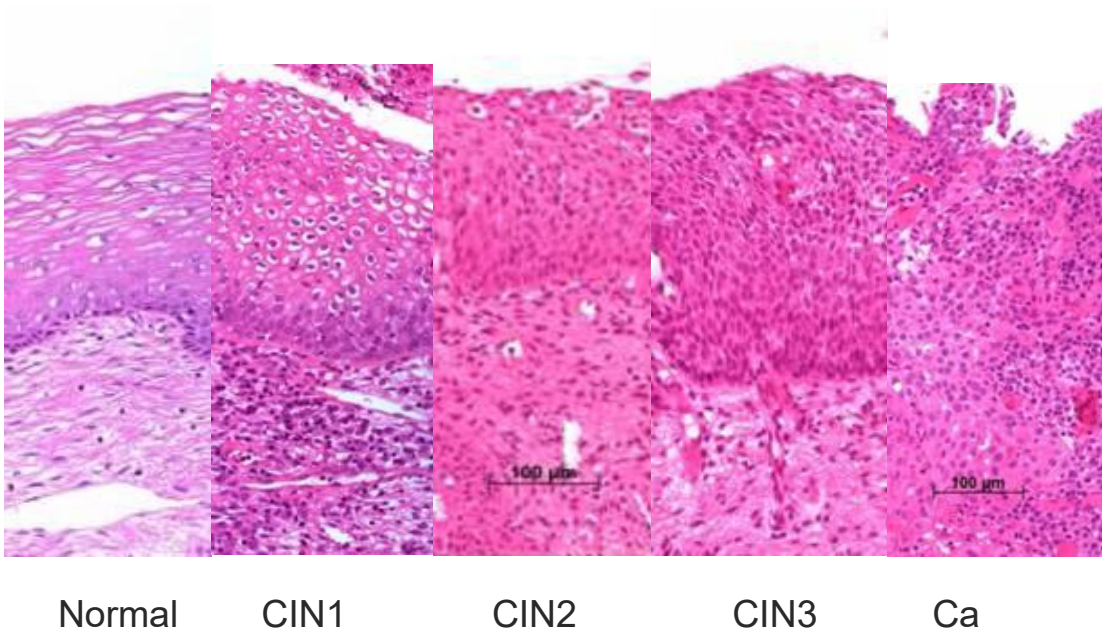


Abbildung 2: Entwicklungsstufen des Plattenepithels der Zervix vom Normalbefund zum Karzinom. Von links nach rechts: Normales Epithel, CIN1, CIN2, CIN3, Karzinom

Ein Teil der zervikalen intraepithelialen Dysplasien bildet sich im Verlauf von 6 bis 24 Monaten spontan zurück. Ein geringer Teil der Dysplasien entwickelt sich im Verlauf von Jahren zu einem Karzinom (Abb. 3)

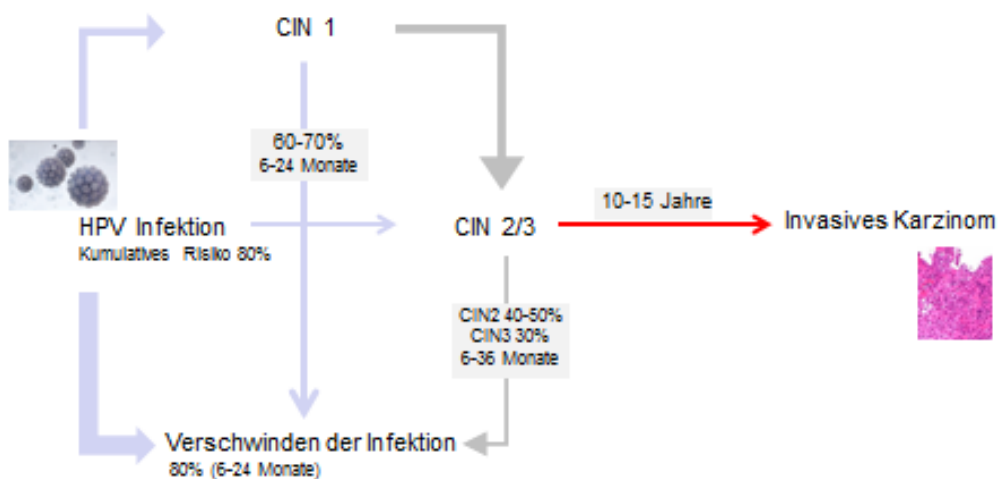


Abbildung 3: Natürlicher Verlauf zervikaler Dysplasien

Eine weitere Klassifikation wurde 1988 auf der sogenannten Bethesda-Konferenz vorgenommen (Bethesda Klassifikation). Wesentlicher Punkt ist hier der Begriff der squamösen intraepithelialen Läsion (SIL) wobei zwischen zwei Schweregraden unterschieden wird (Low grade Squamous Intraepithelial Lesion, High grade Squamous Intraepithelial Lesion). Obwohl diese Einteilung ursprünglich als zytologische Klassifikation gedacht war, können beide Klassifikationen miteinander korreliert werden (Tab. 1) [8].

Cytological classification (used for screening)		Histological classification (used for diagnosis)	
Pap	Bethesda system	CIN	WHO descriptive classifications
Class I	Normal	Normal	Normal
Class II	ASC-US ASC-H	Atypia	Atypia
Class II	LSIL	CIN 1 including flat condyloma	Koilocytosis
Class III	HSIL	CIN 2	Moderate dysplasia
Class III	HSIL	CIN 3	Severe dysplasia
Class IV	HSIL	CIN 3	Carcinoma in situ
Class V	Invasive carcinoma	Invasive carcinoma	Invasive carcinoma

Tabelle 1: Die Bethesda Klassifikation im groben Vergleich zur Einteilung nach Papanicolaou sowie zu CIN 1-3.

### 1.3 Infektionen mit humanem Papilloma Virus (HPV)

Humane Papilloma Viren (HPV) sind kleine DNA-Viren. Aktuell sind mehr als 150 Genotypen bekannt. Sie stellen die häufigste Ursache sexuell übertragbarer Infektionen dar und kommen weltweit vor. Die Übertragung von HPV erfolgt überwiegend beim Geschlechtsverkehr aber auch selten durch Kontakt mit infizierter Haut bzw. Schleimhaut [9-11].

HPV Viren gelangen vor allem in der Transformationszone in die Basalzellen des Zervixepithels. Nach zunächst latentem Verlauf wird die Genexpression mit beginnender Differenzierung der Basalzellen aktiviert. Das virale Onkogen E7

zwingt die infizierten Zellen in weitere Zellzyklen, das Onkogen E6 verhindert eine Apoptose. Die zufällige Integration viraler DNA in das zelluläre Genom bewirkt eine Fixierung der Infektion mit der Folge einer erhöhten Proliferation und Häufung genetischer Aberrationen [12,13].

Persistierende Infektionen mit dem humanen Papilloma Virus (HPV) spielen eine herausragende Rolle in der Entstehung von Dysplasien der Cervix uteri. Sie werden bei fast allen höhergradigen intraepithelialen Neoplasien gefunden. Von den über 150 heute bekannten Stämmen des HP-Virus können etwa 30 den Urogenitaltrakt des Menschen befallen. Man unterscheidet zwischen Hochrisiko (high-risk, hrHPV) und Niedrigrisiko Viren. Die für die Zervix Dysplasie relevantesten und häufigsten Hochrisiko Stämme stellen HPV 16 und 18 dar. Weitere Hochrisiko Stämme sind HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 und 82. Eine Infektion mit HPV muss jedoch nicht zwangsläufig zu einer Neoplasie führen. Etwa 80 Prozent aller Frauen stecken sich mindestens einmal im Leben mit humanen Papilloma Virus an. Je häufiger man die Sexualpartner wechselt, umso höher ist das Risiko einer HPV Infektion [14,15].

Man weiß heute, dass eine Vielzahl anogenitaler und oropharyngealer Karzinome durch eine HPV Infektion induziert werden. Einen Überblick hierüber gibt Tabelle 2 [16-20].

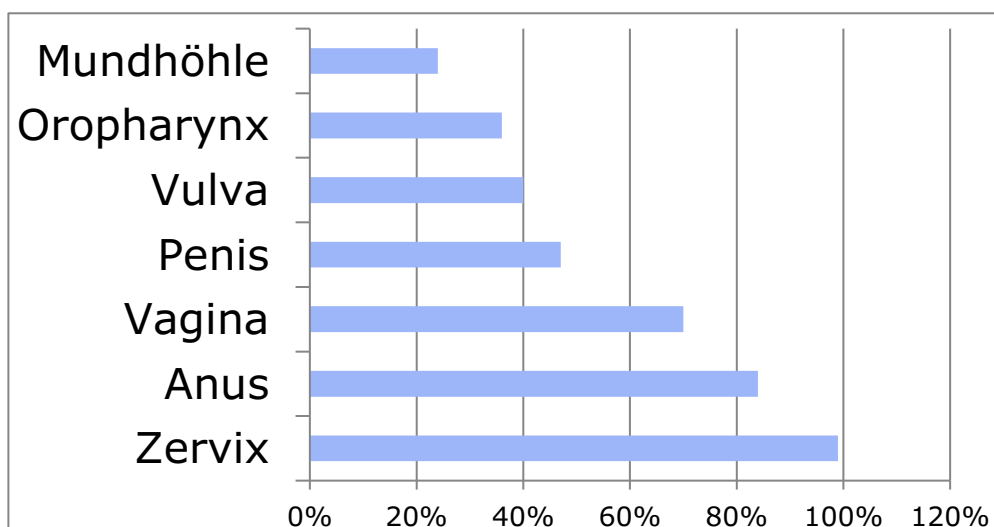


Tabelle 2: Spektrum HPV bedingter Erkrankungen



## 1.4 Das Zervixkarzinom

Pro Jahr erkranken in Deutschland ca. 5000 Frauen an einem Zervixkarzinom. Der Gebärmutterhalskrebs ist eine Erkrankung vor allem jüngerer Frauen. Das Erkrankungsalter beträgt im Mittel 50 Jahre und liegt damit 19 Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter aller Krebserkrankungen [21-23]. Es bestehen zwei Altersgipfel zwischen dem 35. und 54. Lebensjahr und nach dem 65. Lebensjahr. Die im Vergleich zu den meisten anderen Ländern sehr niedrige Neuerkrankungsrate liegt an dem in Deutschland etablierten und sehr effektiven Vorsorgeprogramm. In vielen Entwicklungsländern zählt das Zervixkarzinom zu einer der häufigsten Krebserkrankungen der Frau mit über 300.000 Todesfällen pro Jahr (Abb. 3). Durch die rechtzeitige Erkennung und Behandlung schwerer Dysplasien kann die Entstehung eines Karzinoms verhindert werden [21,24]. Die Inzidenz zervikaler Krebsvorstufen liegt im Vergleich zur Karzinominzidenz etwa um den Faktor 100 höher.

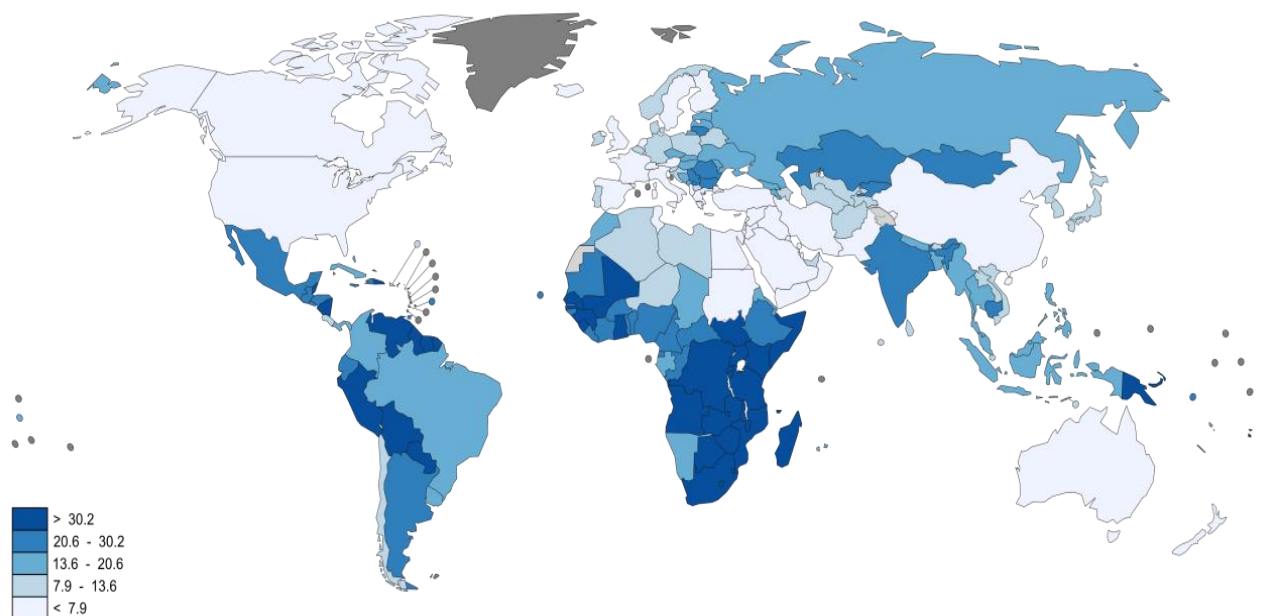


Abbildung 4: Verteilung der Inzidenz des Zervixkarzinoms weltweit. WHO 2008 [21-22]

## **1.5 Primäre und sekundäre Prävention des Zervixkarzinoms**

### **1.5.1 Primäre Prävention durch HPV Impfung**

Seit 2007 besteht die Möglichkeit einer Impfung gegen humane Papillomaviren. Derzeit sind in Deutschland drei verschiedene Impfstoffe erhältlich: Cervarix®, Gardasil4® und Gardasil9®. Cervarix® war der erste verfügbare HPV Impfstoff und richtete sich gegen die Typen HPV 16 und 18. Gardasil4® beinhaltet eine Impfung gegen die Typen HPV 16 und 18 sowie zusätzlich gegen die Typen HPV 6 und 11. Seit April 2016 ist Gardasil9® als weiterer Impfstoff gegen insgesamt neun HPV-Typen erhältlich (Tab. 3). Die Ständige Impfkommision (STIKO) des Robert-Koch Instituts empfiehlt die HPV-Impfung für Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren. Sie folgt damit der Impfempfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Je früher geimpft wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Mädchen noch nicht mit dem HPV Virus infiziert hat [25-31].

In einigen Ländern erkennt man schon heute die Erfolge konsequent durchgeführter Impfprogramme. Kavanagh publizierte 2014 die ersten Daten des schottischen Programms und konnte zeigen, dass durch die Impfung die Prävalenz von HPV16 und 18 signifikant gesenkt wurde [32]. Eine australische Studie konnte belegen, dass durch die Impfung mit Gardasil das Auftreten von Genitalwarzen bei jungen Frauen unter 21 Jahren innerhalb von vier Jahren um 90% gesenkt werden konnte [33].

	Gardasil®	Cervarix®	Gardasil 9®
Hersteller	Sanofi Pasteur MSD SNC	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	Sanofi Pasteur MSD SNC
HPV Typen	Quadrivalent (HPV 6,11,16,18)	Bivalent (HPV 16,18)	Nonavalent (HPV 6,11,16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)
Zulassung	FDA und EMA 2006	EMA 2007, FDA 2009	FDA 2014, EMA 2015
Prävention	Dysplasien der Zervix, Genitalwarzen	Dysplasien der Zervix	Dysplasien von Zervix, Vulva, Vagina und Anus, Genitalwarzen
Effektivität	Prävention CIN 98% Prävention CIN unabhängig vom initialen HPV Status 44%	Prävention CIN 96-98% Prävention CIN unabhängig vom initialen HPV Status 30% Höhere Immunogenität als Gardasil®	
Kreuzreaktionen	Wahrscheinliche Kreuzprotektion für den Subtyp 31	Wahrscheinliche Kreuzprotektion für die Subtypen 31,33,45,52	

Tab.3: Übersicht über die derzeit in Deutschland zugelassenen Impfstoffe (FDA = Federal Drug Administration; EMA = European Medical Association)

### 1.5.2 Sekundäre Prävention durch Screening

Wichtigstes Ziel zur Vermeidung eines Zervixkarzinoms ist die Erkennung von Dysplasien. Seit den 60er Jahren wird der zytologische Abstrich zur Erkennung zervikaler Dysplasien im Rahmen nationaler Vorsorgeprogramme angewandt. In vielen Ländern zeigte sich in der Folge ein Abfall der Zervixkarzinominzidenz um mehr als 70%, und man kann mit Recht sagen, dass die Einführung des zytologischen Screenings eine der erfolgreichsten präventivmedizinischen Maßnahmen in der Medizin darstellt (Abb. 5) [21,24].

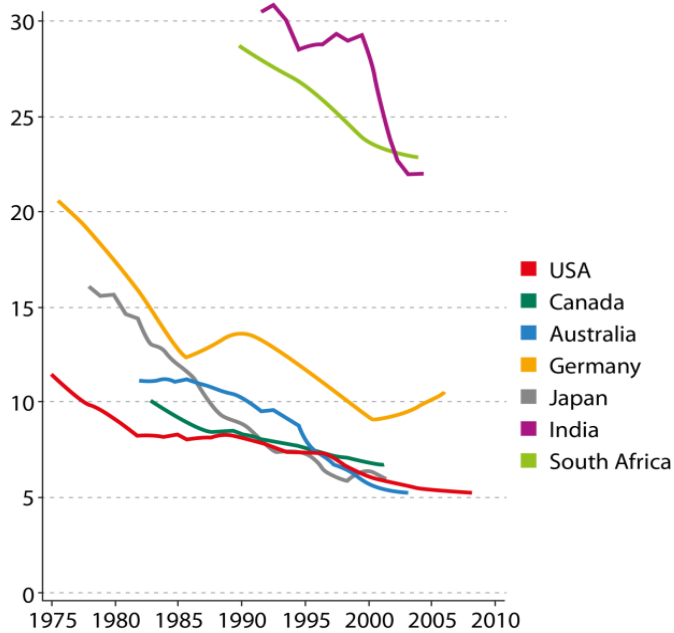


Abb. 5: Rückgang der Inzidenz des Zervixkarzinoms in verschiedenen Ländern nach Implementierung eines Vorsorgeprogramms. WHO 2008 [21-22]

In Deutschland ist seit den 1970er Jahren im Rahmen der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchung primär eine zytologische Untersuchung in jährlichem Abstand vorgesehen. Zytologische Befunde werden anhand der Münchener Nomenklatur III klassifiziert. In Abhängigkeit des Ergebnisses erfolgt gegebenenfalls eine weitere Abklärung in Form einer ergänzenden HPV-Testung und Kolposkopie mit Biopsieentnahme [10].

## HPV-Testung

Die HPV Testung gewinnt im Rahmen nationaler Vorsorgeprogramme eine immer größere Bedeutung. Zunächst als Ergänzung zur zytologischen Untersuchung verwendet, arbeiten inzwischen viele Gesundheitssysteme an dem Konzept, ein primäres HPV- Screening einzuführen. Das Problem der zytologischen Untersuchung ist ihre eingeschränkte Sensitivität. Die HPV Testung dagegen besitzt eine sehr hohe Sensitivität bei zugegebenermaßen niedriger Spezifität, jedoch auch einen langfristig hohen Negativen Prädiktiven Wert. Dillner et al. konnten 2008 in einer

Europäischen Kohortenstudie, auch unter Einbeziehung zweier Deutscher Studien, mit über 24.000 Teilnehmerinnen zeigen, dass bei HPV Negativität das Risiko innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 6 Jahren eine CIN3 oder ein Karzinom zu entwickeln sehr gering ist [34]. Bei unauffälliger Zytologie aber positivem HPV-Test betrug die kumulative Inzidenz dagegen 10%. Inzwischen konnte in den letzten Jahren eine große Zahl prospektiver randomisierter Studien und Kohortenstudien überzeugend darlegen, dass ein HPV basiertes Screening dem rein zytologischen Screening überlegen ist. Die wichtigsten dieser Arbeiten sind in Tabelle 4 aufgeführt. Dazu gehören die Kaiser Permanente Northern California Studie aus den USA mit über einer Million teilnehmender Frauen, die Ronco Studie aus dem Jahr 2014, die die Ergebnisse mehrerer europäischer prospektiver Studien zusammenfasste, die klassische Athena Studie in der der Kobas HPV-Test und die high risk 16/18 Genotypisierung im großen Rahmen untersucht wurden, sowie eine neue kanadische Kohortenstudie. Sie alle belegen mit großer Evidenz, dass ein primäres HPV Screening im Vergleich zum zytologischen Screening eine höhere Sensitivität in der Erkennung schwerer Dysplasien aufweist [35-37].

HPV Infektionen als maßgeblicher Auslöser einer zervikalen Dysplasie bzw. eines Karzinoms können durch den Nachweis viraler Nukleinsäuren im Gewebe identifiziert werden. Es stehen zwei prinzipiell unterschiedliche Testmethoden zur Verfügung. Mit dem Hybrid-Capture 2 (HC2) Test lassen sich 13 high-risk- und 5 low-risk-HPV-Typen nachweisen. Eine weitere Spezifizierung ist mit diesem Test jedoch nicht möglich. Mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) wird die DNA des HPV vervielfältigt und anschließend analysiert. Dieses Prinzip erlaubt eine genaue Differenzierung des HPV Typs, z.B. der high risk Typen 16 und 18. Diese Subtypisierung hat in vielen großen Screeningstudien eine Rolle gespielt und findet auch Eingang in einige nationale Screeningprogramme. Durch den HPV-Nachweis mittels HC2 oder PCR können zervikale intraepitheliale Neoplasien mit deutlich höherer Sensitivität jedoch schlechterer Spezifität als der zytologische Abstrich erkannt werden. Hierbei ist die Spezifität des HC2-Tests bei mindestens gleicher Sensitivität höher als jene der PCR. Die Spezifität des HPV Tests nimmt ab einem Lebensalter von 30 Jahren zu. Bei jungen Frauen ist durch die hohe Anzahl transienter Infektionen die Spezifität so gering, dass die HPV-Testung zum Beispiel im Rahmen des Primärscreenings wenig aussagefähig ist [34-38].

Population/study (Author, year)	N	Negative test at baseline	3-y CIN2+	5-y CIN2+	10-y CIN2+	3-y CIN3+	5-y CIN3+	3-y cancer	5-y cancer
7 European studies <sup>a</sup> (Dillner et al., 2008)	24,295	Cytology	0.79	1.76	-	0.51	0.83	-	-
		HPV	0.19	0.67	-	0.12	0.25	-	-
		Cytology & HPV	-	-	-	-	-	-	-
KPNC (Katki et al., 2011)	331,818	Cytology	0.48	0.96	-	0.17	0.36	0.018	0.037
		HPV	0.20	0.53	-	0.063	0.17	0.012	0.019
		Cytology & HPV	0.15	0.54	-	0.047	0.16	0.008	0.016
KPNC <sup>b</sup> (Gage et al., 2014)	1,011,092	Cytology	0.48	0.79	-	0.19	0.31	0.02	0.031
		HPV	0.20	0.40	-	0.07	0.14	0.011	0.017
		Cytology & HPV	0.15	0.34	-	0.05	0.11	0.007	0.014
4 European trials <sup>c</sup> (Ronco et al., 2014)	176,464	Cytology	-	-	-	-	-	0.0154	0.036
		HPV	-	-	-	-	-	0.0046	0.0087
		Cytology & HPV	-	-	-	-	-	-	-
ATHENA (Wright et al., 2015)	42,209	Cytology	-	-	-	0.8	-	-	-
		HPV	-	-	-	0.3	-	-	-
		Cytology & HPV	-	-	-	0.3	-	-	-
CCCaST <sup>d</sup> (Isidean et al., 2016)	10,154	Cytology	1.40	0.35	1.62	-	-	-	-
		HPV	0.90	0.04	1.13	-	-	-	-
		Cytology & HPV	0.87	0.04	1.15	-	-	-	-

Tabelle 4: Überblick über die wichtigsten kontrollierten prospektiven Studien zum HPV-basierten Primärscreening. Aus [38].

## 1.6. Optische Kohärenztomographie (OCT)

### Prinzip

Die optische Kohärenztomographie (OCT) stellt ein hoch auflösendes diagnostisches Verfahren dar, welches auf dem Prinzip der Interferometrie basiert. Ziel in der medizinischen Anwendung ist die nicht-invasive Abbildung von biologischem Gewebe im Mikrometerbereich. Das Verfahren ermöglicht auch die Darstellung und optische Charakterisierung von epithelialen Strukturen bis zu einer Tiefe von 2 mm. Als Strahlquelle dient eine Superlumineszenzdiode. Ein Laserstrahl im nahen Infrarotbereich (NIR, 1300nm) wird senkrecht zur Gewebeoberfläche eingestrahlt und das zurückgestreute Licht interferometrisch anhand eines Referenzstrahls analysiert. Die hohe Bildauflösung der OCT ist ideal für den Nachweis kleinster morphologischer Veränderungen in der Frühphase der Tumorgenese [39-43].

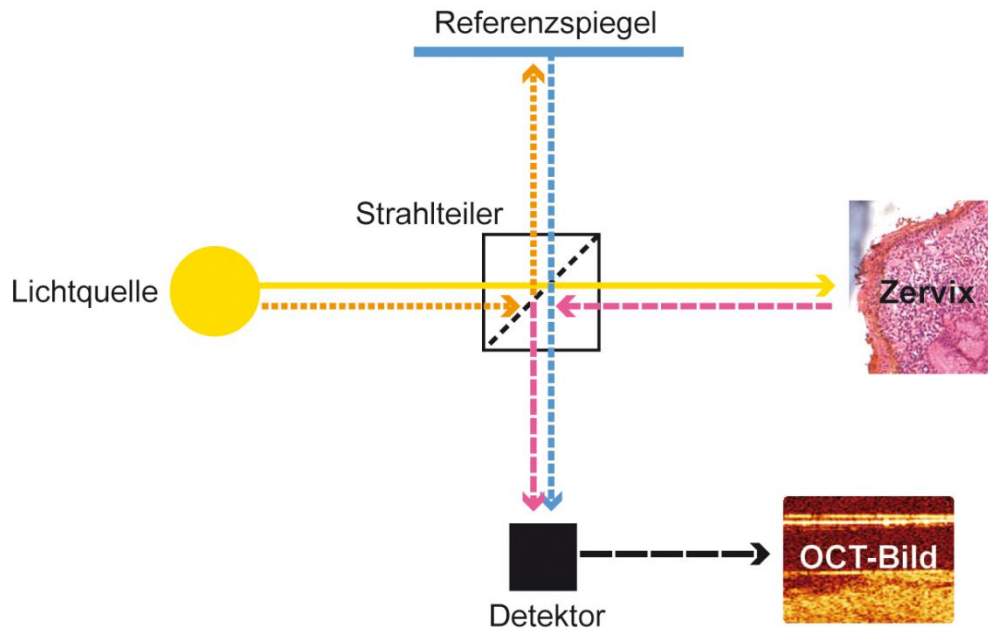


Abb. 6: Darstellung des Prinzips der optischen Kohärenztomographie. Nahes Infrarotlicht wird in zwei Fraktionen aufgeteilt. Die Laufzeiten des vom Gewebe reflektierten Lichts und des gespiegelten Referenzlichts werden nach dem Michelson Prinzip durch Interferometer miteinander verglichen. Hierbei ergibt die Interferenz beider Signale ein Muster, aus dem die relative optische Weglänge eines Tiefenprofils berechnet werden kann. Zur Erzeugung eines zweidimensionalen Bildes wird der longitudinale Strahl transversal geführt. Aus Gallwas [44].

## Optische Kohärenztomographie in der Gynäkologie

Im Bereich der Gynäkologie wurde in erster Linie das Plattenepithel der Zervix uteri untersucht. Erste Studien durch Sergeev et al. 1997 und Pitris et al. 1999 zeigten, dass die Gewebestrukturen der Ektozervix mit den wesentlichen Strukturen Epithel, Basalmembran und Stroma kohärenztomographisch gut dargestellt werden können. [45,46]. Escobar et al. Definierten in einer ersten in vivo Studie 2004 Kriterien zur Unterscheidung von Normalbefund, CIN und invasivem Karzinom [47,48]. Zuluaga et al. untersuchten Unterschiede in der Intensität der Rückstrahlung zwischen normalem und verändertem Zervixepithel und konnten diesbezüglich signifikante Unterschiede aufzeigen [49]. Liu et al. und Wulan et al. publizierten 2010 erstmals chinesische Feldstudien, in der OCT als Ergänzung zur Kolposkopie bzw. einfachen Inspektion der Zervix mit Verwendung

von Essigsäure eingesetzt wurde (VIA) [50,51]. Ihre Ergebnisse zeigten, dass die Sensitivität für CIN2+ unter Verwendung von OCT zusätzlich zur Kolposkopie von 60% auf 29% fiel, während die Spezifität von 83% auf 93% stieg. Für VIA allein berechnete die Arbeitsgruppe eine Sensitivität und Spezifität von 43% und 96% in Bezug auf die Erkennung von CIN2+. In Kombination mit OCT kam es zu einem Anstieg der Sensitivität auf 62% während die Spezifität auf 80% fiel. 2011 stellten Kang et al. erstmals ein computergestütztes Programm zur Analyse zervikaler OCT Bilder vor [52]. Gallwas et al. analysierten 2012 die Intensität des rückgestreuten Lichts und konnten signifikante Unterschiede zwischen normalem und dysplastischem Zervixepithel belegen [53]. In weiteren Studien untersuchten die gleichen Autoren den Einfluss von Essigsäure und optischen Clearing Substanzen auf die Qualität von OCT Bildern [54,55].

In der optischen Kohärenztomographie zeigt gesundes zervikales Plattenepithel eine klare Trennung zwischen Epithel und Stroma. Die dünne Basalmembran kann dabei kohärenztomographisch nicht aufgelöst werden, kommt jedoch als scharfe Grenzlinie zwischen Epithelschicht und Stroma zur Darstellung (Abb. 7).

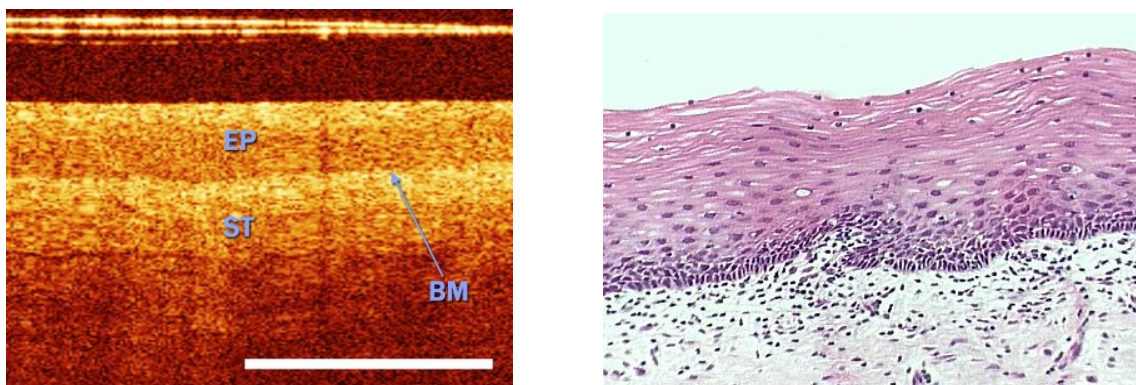


Abbildung 7: Rechts: Kohärenztomographische Darstellung von gesundem Plattenepithel der Zervix ( EP: Epithel, ST: Stroma, BM: Basalmembran). Das Gewebe wird mit dem hier verwendeten Niris® Imaging System bis in eine Tiefe von 1,5 mm erfasst, die axiale und laterale Auflösung liegt bei 10-20 µm. Links: Die korrespondierende Histologie in Hämatoxylin-Eosin Färbung. Bilder aus [56].



Die CIN1 verfügt noch über eine Abgrenzung zwischen Epithel und Stroma, jedoch zeigen sich in der untersten Epithelschicht Unregelmäßigkeiten des Gewebes, auch werden häufig als Ausdruck einer HPV Infektion Koilozyten gesehen. Bei einer CIN2 und noch stärker bei einer CIN3 geht die scharfe Abgrenzung zwischen Epithelschicht und Stroma verloren und optisch entsteht der Eindruck, dass das Stroma in Form vertikaler Säulen an die Gewebeoberfläche drängt. Das Epithel ist unregelmäßig und verdickt. Invasive Karzinome zeigen ein vollkommen unstrukturiertes Gewebe. Eine erkennbare Grenze zwischen Epithel und Stroma ist nicht mehr zu erkennen. Entzündliche Prozesse zeichnen sich dadurch aus, dass die Dreischichtung zwar erhalten ist, jedoch aufgrund der ödematösen Schwellung des Gewebes die scharfe Abgrenzung durch die Basalmembran verloren geht (Abb. 8).

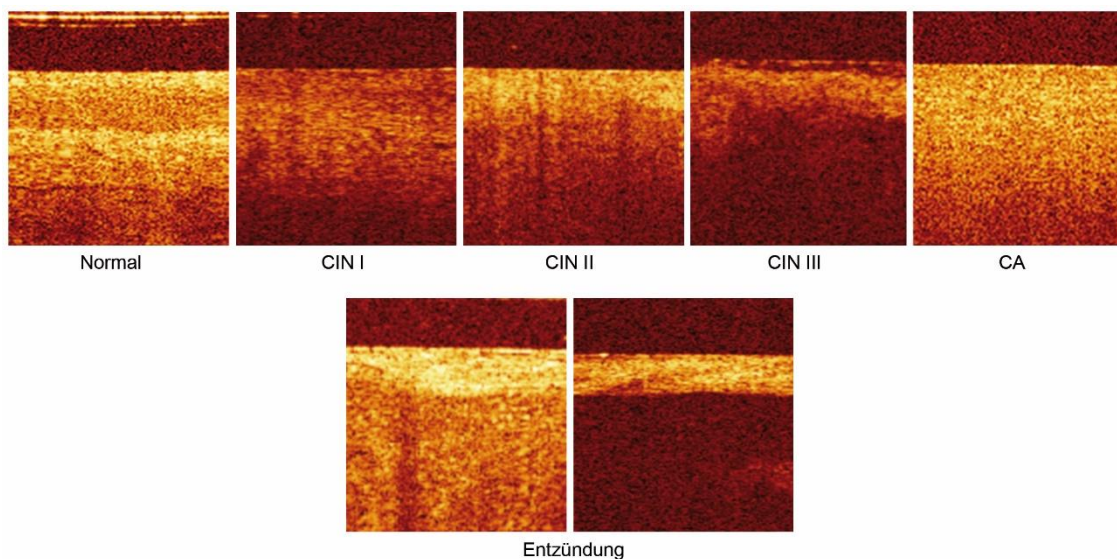


Abb. 8: OCT Bilder von gesundem, entzündlichen und dysplastischem Plattenepithel der Zervix. Beim Karzinom ist die Schichtung komplett aufgehoben und das Gewebe unstrukturiert. Schwere Dysplasien zeigen starke Unregelmäßigkeiten der Dreischichtung. Es entsteht das optische Bild eines säulenartigen Hervordrängens von Gewebe an die Oberfläche. Bei entzündlichen Prozessen bleibt die Dreischichtung zwar erhalten, jedoch geht aufgrund der ödematösen Schwellung des Gewebes die scharfe Abgrenzung durch die Basalmembran verloren [56].

## **2. Fragestellung**

Die vorliegende ex vivo Studie hatte zum Ziel, ein in ein Mikroskop integriertes OCT Gerät auf seine Eignung in der Beurteilung zervikaler intraepithelialer Dysplasien hin zu überprüfen. Folgende Fragestellungen sollten beantwortet werden.

Kann mit ausreichender Sensitivität und Spezifität zwischen Normalbefunden oder geringen Dysplasien und schweren Dysplasien unterschieden werden?

Lassen sich durch die Kombination von OCT und Mikroskopie größere Gewebeareale untersuchen?

Können durch das Gerät Grenzen zwischen dysplastischem und gesundem Gewebe erkannt werden?

## **3. Material und Methoden**

Die vorliegende ex-vivo Studie wurde an der Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde des Klinikums der Universität München durchgeführt. Vorausgehend war eine Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät eingeholt worden (Antrag 264-08). Alle Patientinnen hatten in die Studie schriftlich eingewilligt.

### **Probengewinnung**

Für die Studie wurden insgesamt 20 Konisationspräparate verwendet. Diese wurden kurz vor den Versuchen in der LEEP (loop electrosurgical excision procedure) Technik entnommen. Sie hatten einen Durchmesser zwischen 1,6 und 2,3 cm. Jedes Konisat wurde zur Orientierung fadenmarkiert. Von jedem Konisat wurden pro Quadrant zwei Bilder, also acht Bilder pro Konus, erstellt. Damit ergab sich eine Gesamtzahl von 160 OCT Bildern. Abbildung 9 zeigt ein Konisationspräparat, in dem die radiäre Anordnung der angefertigten OCT Aufnahmen abgebildet ist.

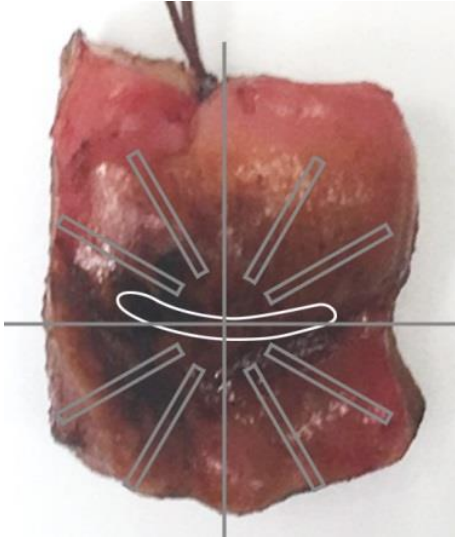


Abbildung 9: Konisationspräparat mit Fadenmarkierung bei 12.00 und Aufteilung in vier Quadranten. Von jedem Quadranten wurden in der Regel zwei radiär angelegte OCT Bilder generiert. Aus [57].

## OCT Mikroskopie

Die Durchführung der optischen Kohärenztomographie erfolgte mit einer in ein Operationsmikroskop integrierten OCT-Kamera (Abb. 10). Diese war vom Hersteller für eine Lichttransmission im nahen Infrarotbereich optimiert worden (HS Hi-R1000G, Haag-Streit Surgical GmbH, Wedel, Germany). Das OCT-Kamerasystem bestand aus einer 840 nm Breitband Lichtquelle mit einer spektralen Bandbreite von 55nm, einem "spectral domain" OCT Detektor mit einer Geschwindigkeit von 15.000 OCT A- Scans pro Sekund, einer motorisierten OCT Referenzoptik und einem OCT scanner der mit dem Kameraport des Operationsmikroskops verbunden war. Die Referenzoptik ermöglichte die kohärenztomographische Anwendung in verschiedenen Arbeitsabständen zwischen 220 und 500 mm. Die Kamera ermöglichte eine optische Fenstertiefe von 4,2 mm. Der axiale Pixelabstand betrug 4.1  $\mu\text{m}$  in der Luft und 3.1  $\mu\text{m}$  im Gewebe mit einem Refraktionsindex von 1,34. Die axiale Auflösung betrug ca. 10  $\mu\text{m}$  in der Luft und ca. 7,5  $\mu\text{m}$  im Gewebe. Die laterale Scanbreite variierte in Abhängigkeit der Vergrößerung des Mikroskops zwischen 5 mm und 37 mm. Die laterale Auflösung lag zwischen 23  $\mu\text{m}$  und 47  $\mu\text{m}$ , abhängig von der Vergrößerung und dem Arbeitsabstand [58-61].

Die OCT Bilder wurden in Echtzeit dargestellt, die Bildanalyse erfolgte jedoch später. Die gespeicherten OCT Bilder bestanden aus 1000 Pixel lateral und 1024 Pixel axial. Dies resultierte in axialen Pixel Abständen von  $4.1 \mu\text{m}$  in Luft und  $3.1 \mu\text{m}$  im Gewebe mit einem Refraktionsindex von 1.34. Die lateralen pixelabstände waren abhängig von der Vergrößerung durch das chirurgische Mikroskop.



Abbildung 10: Darstellung eines OCT Kamerakopfes (a) verbunden mit dem Kameraport eines chirurgischen Mikroskops (HS Hi-R1000G) (b). Dieses verfügt über einen kleinen Touch-Screen Monitor zur Beurteilung und Bearbeitung des OCT Bildes (c). Das OCT Bild wird auch für beide Augen auf das mikroskopische Bild projiziert (d). Das System kann synchron Bilder und Videos sowohl der CCD Kamera als auch der OCT Kamera archivieren (e). Aus [57].

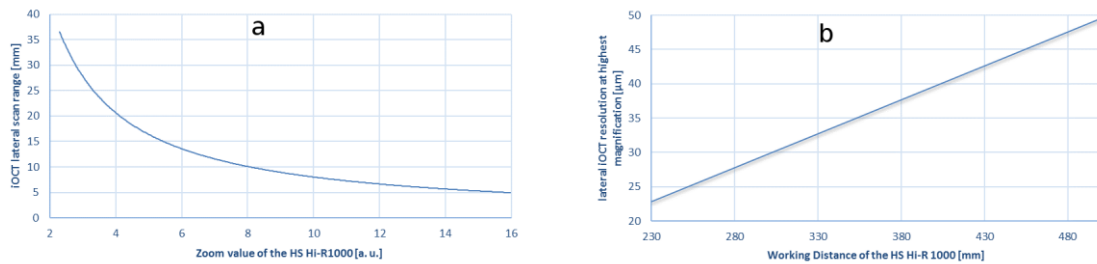


Abbildung 11: (a) Abhängigkeit der lateralen Scanbreite von der Vergrößerung des Mikroskops bei einem Arbeitsabstand von 232 mm. (b) laterale Auflösung der OCT Bilder in Abhängigkeit des Arbeitsabstandes bei höchster Auflösung des chirurgischen Mikroskops. Aus [57].

Die Rohdaten wurden nach ihrer Erstellung vom OCT Mikroskop auf einen Computer transferiert und mit dem Programm Image J ([www.imagej.net](http://www.imagej.net)) in jpeg-Bilder konvertiert.

## Auswertung

In einem ersten Schritt wurden 60 zufällig ausgewählte OCT Bilder dafür verwendet, um reproduzierbare Beurteilungskriterien für die nachfolgende Evaluation zu definieren.

Die verbliebenen 100 Bilder wurden in der Weise verschlüsselt, dass bei der nachfolgenden Auswertung kein Rückschluss auf die Herkunft möglich war. Diese Bilder wurden von zwei Untersuchern unabhängig voneinander nach den zuvor definierten Kriterien beurteilt. Die Befunde wurden später mit der korrespondierenden Histologie verglichen. Auch erfolgte eine Analyse der Übereinstimmung zwischen beiden Untersuchern.

Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die korrekte Identifizierung von CIN2+ wurden kalkuliert als  $RP / (RP + FN)$  (falsch negativ) und  $RN / (RN + FP)$  (falsch positiv). Als richtig positiv (RP) wurden die OCT Bilder definiert, bei denen eine CIN2+ korrekt erkannt wurde. Als richtig negativ (RN) wurden die OCT Bilder angesehen, bei denen normales Zervixepithel oder eine

CIN1 korrekt erkannt wurden. Als falsch negative Ergebnisse (FN) wurden OCT Bilder gewertet, bei denen eine CIN2+ nicht als solche identifiziert wurde.

Die Übereinstimmung der beiden Untersucher wurde durch Kalkulation des ungewichteten Kappa Werts nach Cohen berechnet [62]. Die Interpretation des Kappa Werts erfolgte entsprechend der Definition von Malpica et al. (0,0- 0,2 bedeutet kaum Übereinstimmung, 0,2- 0,4 geringe Übereinstimmung, 0,4- 0,6 ordentliche Übereinstimmung, 0,6- 0,8 substantielle Übereinstimmung und 0,8- 1,0 fast perfekte Übereinstimmung) [63].

#### **4. Ergebnisse**

Die Untersuchungen erfolgten an 20 frischen Konisationspräparaten. Das mittlere Alter der Frauen betrug 37,8 Jahre (24-72 Jahre). Zum Operationszeitpunkt waren 16 Frauen prämenopausal und 18 Frauen HPV positiv. Die Indikationen zur Konisation waren eine bioptisch nachgewiesene CIN3 bei 13 Patientinnen und eine persistierende CIN2 in 7 Fällen. Zytologisch zeigten 13 Frauen einen Pap IV a-p und 7 Frauen einen Pap IIID. Insgesamt wurden 160 OCT Bilder, 2 in jedem Quadranten, erstellt. Das Mikroskop diente dazu, die für die OCT Aufnahmen interessanten Areale zu identifizieren. Alle OCT Bilder wurden später mit der korrespondierenden Histologie verglichen.

Von den insgesamt 160 OCT Bildern wurden 60 zufällig ausgewählte Bilder verwendet, um reproduzierbare Kriterien für die Interpretation der verbliebenen 100 Bilder festzulegen. Es zeigte sich, dass eine verlässliche Unterscheidung zwischen normalem Zervixepithel und einer CIN1 genauso wenig möglich war wie eine Differenzierung zwischen einer CIN2 und CIN3. Im Endeffekt wurde zwischen zwei Gruppen unterschieden:

- Normales Epithel und CIN1 zeigen eine gut strukturierte zweischichtige Architektur. Die dünne Basalmembran lässt sich nicht als eigene Schicht darstellen, entspricht aber optisch der scharfen Trennlinie zwischen Stroma und Epithel (Abb. 12a,b).

- Bei einer CIN2 oder CIN3 sind die Schichten deutlich weniger strukturiert. Die scharfe Trennlinie zwischen Stroma und Epithel kann nicht mehr erkannt werden. Es besteht der optische Eindruck, dass die unteren Epithelschichten oder das Stroma säulenförmig an die Epitheloberfläche drängen. Das Epithel ist in seiner Struktur irregulär und verdickt (Abb. 12c,d).

Ein invasives Karzinom wurde in der vorliegenden Studie nicht diagnostiziert.

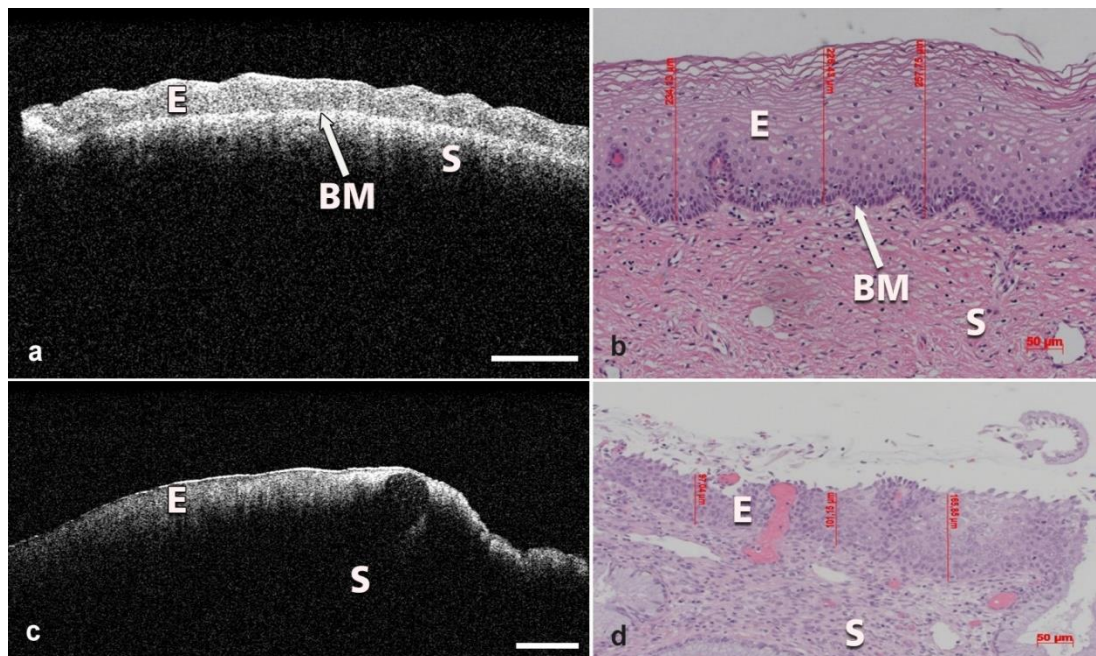


Abbildung 12: (a) kohärenzoptische Aufnahme von gesundem Zervixepithel. Es zeigt sich eine gut strukturierte zweischichtige Architektur. Die Basalmembran (BM) entspricht optisch der scharfen Trennlinie zwischen Stroma (S) und Epithel (E). (b) histologisches Bild von normalem Plattenepithel der Zervix. (c) kohärenzoptische Aufnahme einer CIN 3. Die scharfe Trennlinie zwischen Stroma und Epithel lässt sich nicht mehr erkennen. (d) histologisches Bild einer CIN 3.



Die verbliebenen 100 OCT Bilder wurden in Bezug auf ihre Herkunft anonymisiert. Zwei voneinander unabhängig agierende Untersucher bewerteten die OCT Bilder entsprechend den zuvor definierten Kriterien. Die Befunde wurden mit der korrespondierenden Histologie verglichen und in einer Kontingenztabelle zusammengefasst (Tab.5).

		HISTOLOGIE		
		Normal/LSI I	HSIL	gesamt
OCT	Normal/LSIL	24 (22)	7 (9)	31 (31)
	HSIL	11 (12)	50 (48)	61 (60)
	gesamt	35 (34)	57 (57)	92 (91)

Richtig positiv	50 (48)	Richtig negativ	24 (22)
Falsch negativ	7 (9)	Falsch positiv	11 (12)
Sensitivität	88% (84%)	Spezifität	69% (65%)

Tabelle 5: Korrelation zwischen den OCT Befunden und der korrespondierenden Histologie (n=100). Die Befundungen von Untersucher 2 sind in Klammern aufgeführt. Die Untersucher konnten 8 (9) OCT Bilder aufgrund schlechter Qualität nicht beurteilen.

Es zeigten sich 50 (zweiter Untersucher: 48) richtig positive, 11 (12) falsch positive, 7 (9) falsch negative and 24 (22) richtig negative Bewertungen. Daraus errechnet sich eine Sensitivität von 88% (84%) und eine Spezifität von 69% (65%).

Das ungewichtete Kappa als Maßstab der Untersucherübereinstimmung betrug im Vergleich aller drei Kategorien (normales Epithel/CIN1, CIN2/CIN3, Befund nicht beurteilbar) 0,85 (,95 Konfidenzintervall 0,75-0;95). Dieser Wert entspricht einer hervorragenden Übereinstimmung zwischen beiden Untersuchern (Tab.6)



		UNTERSUCHER 1			
		Normal/LSIL	HSIL	Keine Beurteilung möglich	Gesamt
Unters. 2	Normal/LSIL	28	3	-	31
	HSIL	2	57	1	60
	Keine Beurteilung möglich	1	1	7	9
	Gesamt	31	61	8	100

Ungewichtetes Kappa 0.85 (.95 Konfidenz Intervall 0.75- 0.95)

Tabelle 6: Die Untersucher Übereinstimmung wurde durch Berechnung des Kappa ( $\kappa$ ) Koeffizienten unter Vergleich der Beurteilung eines jeden OCT Bildes durch die beiden Untersucher ermittelt.

## 5. Diskussion

Eine Reihe vorausgegangener Studien konnte zeigen, dass die optische Kohärenztomographie mit großer Genauigkeit eine Unterscheidung zwischen normalem und dysplastischem Zervixepithel erlaubt [40,45,46]. Escobar et al. definierten als erste feste Kriterien zur Differenzierung, die später von Gallwas et al. verfeinert wurden [44,47,48,53,56]. Neben der Intaktheit der Basalmembran als wichtigstem Kriterium für gesundes Gewebe spielen zusätzliche Faktoren für die Interpretation eine Rolle. In der 200 bis 400  $\mu\text{m}$  dicken Epithelschicht grenzt sich eine stärker streuende Oberflächenschicht von einer signalärmeren tieferen Schicht ab. Dieser folgt dann unterhalb der Basalmembran wieder eine stark signalgebende Stromaschicht. Bei entzündlichen Prozessen bleibt diese Dreischichtung grundsätzlich erhalten, aufgrund der ödematösen Schwellung des Gewebes sind jedoch diese klaren Abgrenzungen nicht so deutlich zu erkennen. Auch bei der CIN1 ist diese Dreischichtung noch grundsätzlich vorhanden, jedoch sind auch die Grenzen weniger klar erkennbar. Mit zunehmender Dysplasie

kommt es zum letztendlich vollständigen Verlust der Dreischichtung mit einer zunehmenden Irregularität der Epithelschicht und dem optischen Bild eines säulenartigen Hervordrängens von tiefergelegenen Gewebe an die Epitheloberfläche. Die Dysplasie bedingte Zunahme des Streuungskoeffizienten verringert den Kontrast zwischen Epithel und Stroma, so dass die einzelnen Schichten nicht mehr unterschieden werden können. Der Übergang von CIN2 zu CIN3 ist fließend, was in der Befundung natürlich viel interpretatorischen Spielraum lässt. Das Karzinom ist gekennzeichnet durch eine vollständige Auflösung der normalen Schichtung und fehlenden abgrenzbaren Strukturen [40,44,47,53,56].

In der vorliegenden Studie konnten diese zuvor definierten Kriterien nur eingeschränkt beobachtet werden. Es war nicht möglich, zwischen normalem Epithel und einer CIN1 zu unterscheiden, oder zwischen einer CIN2 und CIN3. Der Vorteil, das Gewebe über eine größere Länge beurteilen zu können wurde mit einer schlechteren Auflösung erkauft. Jedoch waren wir in der Lage, höhergradige Dysplasien (CIN2/CIN3) sicher zu erkennen. Dies ist klinisch von großer Relevanz, da sich hieraus eine Indikation zur Kolposkopie ableitet. Auch war es möglich auf mehreren OCT Bildern die Grenze zwischen normalem und dysplastischem Epithel zu erkennen (Abb.13). Eine in Bezug auf die Lokalisation derart präzise Differenzierung könnte Biopsieentnahmen während der Kolposkopie steuern.

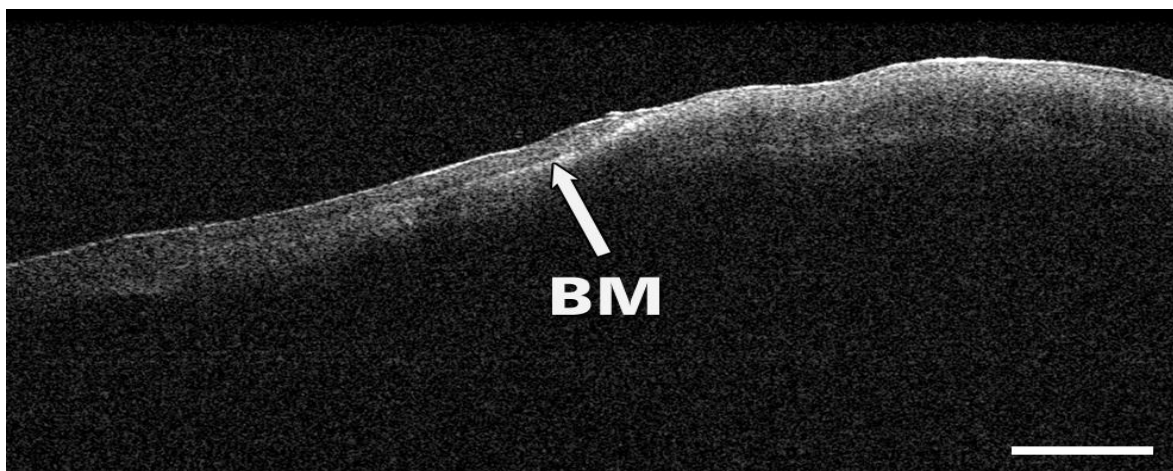


Abbildung 13: Kohärenzoptische Aufnahme von Plattenepithel der Cervix uteri. Die linke Bildhälfte zeigt normales Gewebe mit einer gut erkennbaren Basalmembran (BM) als scharfe Grenze zwischen Epithelschicht und Stroma, rechts als Ausdruck einer höhergradigen Dysplasie ist diese Grenze aufgelöst.

Die Interpretation von OCT Bildern ist nicht leicht und abhängig von der Erfahrung des Untersuchers, ähnlich wie bei anderen bildgebenden Verfahren auch. Die Beurteilung erfolgte durch zwei in der OCT Diagnostik erfahrene Untersucher. In Bezug auf die Erkennung einer CIN2/CIN3 zeigte sich eine Sensitivität von 88% (zweiter Untersucher: 84%) und eine Spezifität von 69% (65%). Damit entsprechen die Ergebnisse denen in vorangegangenen Studien der Arbeitsgruppe [44,53,56]. Jedoch muß bei gerade einmal 100 ausgewerteten OCT Bildern die Berechnung von Sensitivität und Spezifität zurückhaltend bewertet werden. In Bezug auf die Interpretation der Bilder zeigte sich zwischen beiden Untersuchern eine sehr gute Übereinstimmung. Der errechnete Kappa- Wert von 0.85 bestätigt auch die gute Reproduzierbarkeit der definierten Kriterien zur Beurteilung der OCT Bilder.

Die vorliegende Studie weist einige Einschränkungen auf. Die große Zahl falsch positiver Ergebnisse ist verantwortlich für die niedrige Spezifität von 69% (65%) und wahrscheinlich bedingt durch eine Überinterpretation der Befunde. Auch wenn die OCT Bilder gegenüber den Kolposkopie- und Histologiebefunden verblindet wurden, so war den beiden Untersuchern doch bekannt, dass die Studie anhand von Konisationspräparaten erfolgte und damit in den Präparaten höhergradige Dysplasien vorliegen mußten. Da die Ergebnisse aus einer sehr ausgewählten Gruppe von Patientinnen stammten war auch der Anteil histologischer Normalbefunde mit insgesamt 38% sehr niedrig. Weiterhin fanden sich keine Präparate mit einem Karzinom oder einer schweren Entzündung in der Gruppe.

Die Kombination von optischer Kohärenztomographie und Mikroskopie erleichtert die Beurteilung größerer Gewebeareale. Durch das Mikroskop werden auffällige Regionen fokussiert, während die OCT zeitgleich den Grad und das Ausmaß der dysplastischen Veränderungen erkennen kann. Die Zoom Funktion des Mikroskops erlaubt eine sechsfache Vergrößerung mit einer Längenausdehnung von 4 mm bis 24 mm. Die laterale Auflösung des OCT Bildes wird bestimmt durch die Weite des Brennpunkts des Laserstrahls und die Eindringtiefe des Lichts in das Gewebe, und ist damit abhängig von der Vergrößerung und dem Arbeitsabstand des Mikroskops. Aufgrund des langen Arbeitsabstands kann der Brennpunkt nicht so klein sein wie mit einem normalem Objektiv. Dadurch kann die laterale Auflösung kaum 23 µm übersteigen. Trotz dieser Limitierungen war es möglich, die Basalmembran zu definieren und in den

meisten Fällen zwischen normalem Epithel und höhergradigen Dysplasien zu differenzieren.

Die Kombination von optischer Kohärenztomographie und Kolposkopie stellt nur eines von mehreren neuen Konzepten zur Verbesserung der derzeitigen Kolposkopie dar. Die computergesteuerte Kolposkopie verfolgt den Ansatz mit Hilfe automatisierter Bildanalyseverfahren die subjektive Beurteilung des Situs durch den Kolposkopiker zumindest zu ergänzen. Mehlhorn et al. entwickelten eine Methode der Bildverarbeitung, die die Oberflächenstruktur des Zervixepithels aber auch deren Farbe auswertet und erreichten eine Sensitivität von 85% sowie eine Spezifität von 75% in der Erkennung höhergradiger zervikaler Dysplasien [64]. Vercellino et al. verwendeten ersetzten das Kolposkop durch eine high-definition (HD) Laparoskopie- System und erzielten eine Sensitivität und Spezifität von 90% bzw. 77% in der Erkennung einer CIN2 oder eines schwereren Befundes [65].

Die Fluoreszenz- und Reflektions- Spektroskopie kombiniert zwei Verfahren der spektralen Analyse die biochemische und strukturelle Veränderungen während der Karzinogenese detektieren können. In mehreren in vivo Studien wurde diese Kombination evaluiert, und es zeigte sich eine Sensitivität zwischen 71% und 100% sowie eine Spezifität zwischen 50% und 81% in der Erkennung hochgradiger zervikaler Dysplasien [66-70]. Die dynamische Spektroskopie analysiert die Weißfärbung des Zervixepithels nach lokaler Applikation von Essigsäure als Ausdruck der Schwere dysplastischer Veränderungen. Balas et al. verglichen die Intensität zurückgestreuten Lichts vor und nach Applikation von Essigsäure. Anhand der Daten wurde ein topographisches Bild der Zervix erstellt um die Regionen mit maximaler Rückstreuungs Intensität anzuzeigen [71]. Soutter et al. analysierten die Veränderungen der Rückstreuung im zeitlichen Verlauf und entwickelten einen Algorithmus um die größten Unterschiede dem entsprechenden Epithelabschnitt zuordnen zu können [72]. Die dynamische Spektroskopie erreicht eine Sensitivität von ca. 70% und eine Spezifität von ca. 83% in der Erkennung einer höhergradigen Dysplasie. Andere Techniken wie die elektrische Impedanz- Spektroskopie oder die konfokale Mikroskopie versuchen, histologische Veränderungen auf zellulärer Ebene zu analysieren [73-77].

Das in der vorliegenden Studie verwendete OCT- Mikroskop ist sehr groß und nicht geeignet für eine klinisch gynäkologische Anwendung im Rahmen einer Dysplasiesprechstunde. Dies beeinträchtigt jedoch nicht das grundsätzliche Konzept, ein OCT Gerät in ein Kolposkop zu integrieren. Der Vorteil dieser Kombination gegenüber der Verwendung eines OCT Gerätes mit einer Sonde, die das Zervixepithel nur punktuell abtasten kann, besteht wie schon erwähnt darin, dass größere Gewebeflächen systematisch untersucht werden können.

Vielleicht ist es noch zu früh anzunehmen, dass sich die OCT Kolposkopie zu einem wesentlichen Bestandteil der Standard Kolposkopie entwickeln könnte. Jedoch erlaubt die optische Kohärenztomographie im Vergleich zu anderen bildgebenden Techniken eine Auflösung im Mikrometerbereich. Berücksichtigt man die Entwicklung der OCT Technologie in den letzten 10 Jahren, so zeigen sich kontinuierliche Verbesserungen der Geräte in Bezug auf die laterale und axiale Auflösung mit der Möglichkeit der 3D Rekonstruktion sowie erhebliche Verbesserungen in der Bildverarbeitung mit Aquisitionsraten in Echtzeit und Videoqualität. Der Gedanke, die OCT Technologie in ein Kolposkop zu integrieren ist verlockend und besitzt durchaus das Potential die Diagnostik intraepithelialer zervikaler Dysplasien zu verbessern.

## **6. Zusammenfassung**

Das Zervixkarzinom ist mit 500.000 Neuerkrankungen und 300.000 Todesfällen pro Jahr eines der häufigsten Karzinome der Frau weltweit. Fast alle diese Karzinome entstehen auf der Grundlage einer HPV Infektion. Die zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) geht dem invasiven Karzinom voraus. Durch die rechtzeitige Diagnose und Behandlung der intraepithelialen Neoplasie kann die Entstehung eines Karzinoms verhindert werden. Vor allem in den entwickelten Ländern konnte durch Implementierung von Vorsorgeprogrammen die Inzidenz des Zervixkarzinoms deutlich reduziert werden. In Deutschland liegt das Zervixkarzinom nur noch an 12. Stelle der Krebserkrankungen der Frau. Das deutsche Vorsorgeprogramm basiert auf jährlichen zytologischen Untersuchungen. Zytologische Befunde werden nach der Münchener Nomenklatur

III befundet, zur weiteren Abklärung auffälliger zytologischer Befunde steht die kolposkopische Untersuchung und histologische Abklärung mittels Biopsie zu Verfügung. Die Indikation zur Konisation stellt sich in der Regel bei einer histologisch nachgewiesenen schweren Dysplasien.

Für die Kolposkopie werden mit erheblicher Schwankungsbreite eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 65% angegeben. Die Ergebnisse sind in hohem Maße abhängig von der Erfahrung der Untersuchers. Aus diesem Grund wird seit Jahren in vieler Weise versucht, mit Hilfe moderner optischer Verfahren die Aussagekraft der Kolposkopie zu verbessern. Neben verschiedenen spektroskopischen Methoden hat diesbezüglich auch die optische Kohärenztomographie (OCT) Bedeutung erlangt. Sie ist in der Lage, auch in dichtem Gewebe bis zu einer Tiefe von einigen Millimetern Strukturen im Mikrometerbereich darzustellen.

Ziel der vorliegenden ex vivo Studie war es, ein in ein Mikroskop integriertes OCT Gerät auf seine Eignung in der Beurteilung zervikaler intraepithelialer Dysplasien zu überprüfen. Es stellte sich die Frage, ob mit ausreichender Sensitivität und Spezifität zwischen Normalbefunden oder geringen Dysplasien und schweren Dysplasien unterschieden werden kann.

Die Untersuchungen erfolgten an 20 frischen Konisationspräparaten. Insgesamt wurden 160 OCT Bilder, 2 in jedem Quadranten, erstellt. Das Mikroskop diente dazu, die für die OCT Aufnahmen interessanten Areale zu identifizieren. Alle OCT Bilder wurden später mit der korrespondierenden Histologie verglichen.

Von den insgesamt 160 OCT Bildern wurden 60 zufällig ausgewählte Bilder verwendet, um reproduzierbare Kriterien für die Interpretation der verbliebenen 100 Bilder festzulegen. Es zeigte sich, dass eine scharfe Grenze zwischen Epithel und Stroma als Ausdruck einer intakten Basalmembran eine sichere Unterscheidung zwischen normalem Zervixepithel oder geringgradiger Dysplasie und höhergradigen Dysplasien erlaubt. Die Auswertung ergab für die OCT eine Sensitivität von 88% (zweiter Untersucher: 84%) und eine Spezifität von 69% (65%). Die Übereinstimmung zwischen beiden Untersuchern war mit einem Kappa von 0,85 hervorragend.

Das Konzept, die OCT Technologie in ein Kolposkop zu integrieren erscheint in vieler Hinsicht vorteilhaft. Während das Kolposkop mit einer 4- bis 40-fachen Vergrößerung makroskopische Veränderungen der Zervix und des endozervikalen Übergangs übersichtlich darstellt, bietet die optische Kohärenztomographie aufgrund ihrer hohen Auflösung die Möglichkeit, auffällige Areale genauer zu untersuchen und schwere Dysplasien zu erkennen. Auch ermöglicht die Kombination beider Verfahren die Grenze zwischen normalem und dysplastischem Epithel besser darzustellen und die Entnahme von Biopsien während der Kolposkopie zu steuern. Unterstützt wird dieses Konzept durch die kontinuierliche Weiterentwicklung der OCT Technologie mit deutlichen Verbesserungen in Bezug auf die laterale und axiale Auflösung sowie in der Bildverarbeitung mit Aquisitionsraten in Echtzeit und Videoqualität. Die Kombination von optischer Kohärenztomographie und Kolposkopie besitzt das Potential, höhergradige Dysplasien der Zervix sicher zu erkennen.

## 7. Literatur

1. Standring, S. (2016). Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice / editor-in-chief, Susan Standring ; section editors, Neel Anand (Forty-first edition Ausg.). New York: Elsevier Limited.
2. Lellé, Ralph J., Küppers, V. (2008). Kolposkopie in der Praxis. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
3. Schmidt-Matthiesen H., Wallwiener D. (2004). Gynäkologie und Geburtshilfe: Lehrbuch für Studium und Praxis (10. Auflage Ausg.). (W. D. Schmidt-Matthiesen Heinrich, Hrsg.) Stuttgart: Schattauer.
4. Koss, L.G. (1992). Diagnostic cytology and its histopathologic bases. Philadelphia: Lippincott.
5. Vooijs, G. (1991). Benign proliferative reactions, intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix. In M. Bibbo, & B. M (Hrsg.), Comprehensive Cytopathology (S. 153-230). Philadelphia: WB Saunders Company.
6. Rodriguez, A. C., Schiffman, M., Herrero, R., Wacholder, S., Hildesheim, A., Castle, P. E., Proyecto Epidemiologico Guanacaste, G. (2008). Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. Journal of the National Cancer Institute, 100(7), 513-517. doi:10.1093/jnci/djn044
7. Rodriguez, A. C., Schiffman, M., Herrero, R., Hildesheim, A., Bratti, C., Sherman, M. E., Burk, R. D. (2010). Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. Journal of the National Cancer Institute, 102(5), 315-324. doi:10.1093/jnci/djq001



8. Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, M., Bethesda, W. (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*, 287(16), 2114-2119.
9. zur Hausen, H. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews: Cancer*, 2(5), 342-350.  
doi:10.1038/nrc798
10. Beckmann, M. (2008). Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).
11. Baseman, J. G., & Koutsky, L. A. (2005). The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology*, 32 Suppl 1, S16-24.  
doi:10.1016/j.jcv.2004.12.008
12. Groves, I.J., & Coleman, N. (2015). Pathogenesis of human papillomavirus-associated mucosal disease. *Journal of Pathology*, 235(4), 527-538. doi:10.1002/path.4496
13. Reuschenbach, M., Vinokurova, S., & von Knebel Doeberitz, M. (2011). [HPV-associated carcinomas of the female genital tract. Molecular mechanisms of development]. *Pathologe*, 32(6), 451-460. doi:10.1007/s00292-011-1474-7
14. Bernard, H. U., Burk, R. D., Chen, Z., van Doorslaer, K., zur Hausen, H., & de Villiers, E. M. (2010). Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 401(1), 70-79. doi:10.1016/j.virol.2010.02.002
15. Clifford, G. M., Smith, J. S., Plummer, M., Munoz, N., & Franceschi, S. (2003). Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 88(1), 63-73.  
doi:10.1038/sj.bjc.6600688

16. Weinstock, H., Berman, S., & Cates, W., Jr. (2004). Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health*, 36(1), 6-10. doi:10.1363/psrh.36.6.04
17. Ernster, J. A., Sciotto, C. G., O'Brien, M. M., Finch, J. L., Robinson, L. J., Willson, T., & Mathews, M. (2007). Rising incidence of oropharyngeal cancer and the role of oncogenic human papilloma virus. *Laryngoscope*, 117(12), 2115-2128. doi:10.1097/MLG.0b013e31813e5fbb
18. Longworth, M. S., & Laimins, L. A. (2004). Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 68(2), 362-372. doi:10.1128/mnbr.68.2.362-372.2004
19. Giuliano, A. R., Lee, J. H., Fulp, W., Villa, L. L., Lazcano, E., Papenfuss, M. R., Smith, D. (2011). Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet*, 377(9769), 932-940. doi:10.1016/s0140-6736(10)62342-2
20. Fox, P. A. (2006). Human papillomavirus and anal intraepithelial neoplasia. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 19(1), 62-66.
21. World Health Organization (WHO). (2014). (Incidence, mortality and survival database) Von [www.who.int/cancer](http://www.who.int/cancer) abgerufen
22. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M. (2013). *GLOBOCAN 2012: Cancer Incidence and Mortality Worldwide*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Von IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: <http://globocan.iarc.fr> abgerufen
23. Santesso, N., Mustafa, R. A., Schunemann, H. J., Arbyn, M., Blumenthal, P. D., Cain, J., Broutet, N. (2016). World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 132(3), 252-258. doi:10.1016/j.ijgo.2015.07.038
24. Quaas, J., Bertz, J., Stegmaier, C. (2008). Screening auf Zervixkarzinom - epidemiologische Veränderungen. *Frauenarzt* (49), 38-44.

25. Franco, E. L., & Harper, D. M. (2005). Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine*, 23(17-18), 2388-2394. doi:10.1016/j.vaccine.2005.01.016
26. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. (2007). *New England Journal of Medicine*, 356(19), 1915-1927. doi:10.1056/NEJMoa061741
27. Paavonen, J., Naud, P., Salmeron, J., Wheeler, C. M., Chow, S. N., Apter, D., Dubin, G. (2009). Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*, 374(9686), 301-314. doi:10.1016/s0140-6736(09)61248-4
28. Giuliano, A. R., Palefsky, J. M., Goldstone, S., Moreira, E. D., Jr., Penny, M. E., Aranda, C., Guris, D. (2011). Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *New England Journal of Medicine*, 364(5), 401-411. doi:10.1056/NEJMoa0909537
29. Vesikari, T., Brodzki, N., van Damme, P., Diez-Domingo, J., Icardi, G., Petersen, L. K., Baudin, M. (2015). A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil(R) in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 34(9), 992-998. doi:10.1097/inf.0000000000000773
30. Harper, D. M., & DeMars, L. R. (2017). HPV vaccines - A review of the first decade. *Gynecologic Oncology*, 146(1), 196-204. doi:10.1016/j.ygyno.2017.04.004
31. Robert Koch Institut. (2016). Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO): Anwendung des neunvalenten Impfstoffs gegen Humane Papillomviren (HPV). *Infektionsschutz, Epidemiologisches Bulletin*.
32. Kavanagh, K., Pollock, K. G., Potts, A., Love, J., Cuschieri, K., Cubie, H., Donaghy, M. (2014). Introduction and sustained high coverage of the HPV

- bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *British Journal of Cancer*, 110(11), 2804-2811. doi:10.1038/bjc.2014.198
33. Read, T. R., Hocking, J. S., Chen, M. Y., Donovan, B., Bradshaw, C. S., & Fairley, C. K. (2011). The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sexually Transmitted Infections*, 87(7), 544-547. doi:10.1136/sextrans-2011-050234
  34. Dillner, J., Rebolj, M., Birembaut, P., Petry, K. U., Szarewski, A., Munk, C., Iftner, T. (2008). Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*, 337, a1754. doi:10.1136/bmj.a1754
  35. Ronco, G., Dillner, J., Elfstrom, K. M., Tunesi, S., Snijders, P. J., Arbyn, M., Meijer, C. J. (2014). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*, 383(9916), 524-532. doi:10.1016/s0140-6736(13)62218-7
  36. Gage, J. C., Katki, H. A., Schiffman, M., Fetterman, B., Poitras, N. E., Lorey, T., Kinney, W. K. (2015). Age-stratified 5-year risks of cervical precancer among women with enrollment and newly detected HPV infection. *International Journal of Cancer*, 136(7), 1665-1671. doi:10.1002/ijc.29143.
  37. Wright, T. C., Stoler, M. H., Behrens, C. M., Sharma, A., Zhang, G., & Wright, T. L. (2015). Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecologic Oncology*, 136(2), 189-197. doi:10.1016/j.ygyno.2014.11.076
  38. Tota, J. E., Bentley, J., Blake, J., Coutlee, F., Duggan, M. A., Ferenczy, A., Ratnam, S. (2017). Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Preventive Medicine*, 98, 5-14. /j.ygyno.2016.11.029

39. Fujimoto, J. G., Pitris, C., Boppart, S. A., & Brezinski, M. E. (2000). Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*, 2(1-2), 9-25.
40. Turchin, I. V., Sergeeva, E. A., Dolin, L. S., Kamensky, V. A., Shakhova, N. M., & Richards-Kortum, R. (2005). Novel algorithm of processing optical coherence tomography images for differentiation of biological tissue pathologies. *J Biomed Opt*, 10(6), 064024. doi:10.1117/1.2137670
41. Zysk, A. M., Nguyen, F. T., Oldenburg, A. L., Marks, D. L., & Boppart, S. A. (2007). Optical coherence tomography: a review of clinical development from bench to bedside. *J Biomed Opt*, 12(5), 051403. doi:10.1117/1.2793736
42. Johansson, A., Kromer, K., Sroka, R., Stepp, H. (2006). Clinical optical diagnostics – status and perspectives. *Med Laser Appl* , 155-174
43. Bazant-Hegemark, F., Edey, K., Swingler, G. R., Read, M. D., & Stone, N. (2008). Review: optical micrometer resolution scanning for non-invasive grading of precancer in the human uterine cervix. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 7(6), 483-496. doi:10.1177/153303460800700610
44. Gallwas, J., Turk, L., Stepp, H., Friese, K., Dannecker, C. (2009). Die optische Kohärenztomografie als nicht invasives Untersuchungsverfahren in der Beurteilung zervikalen Gewebes – Erste Ergebnisse. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* , 69 (10), 931-935.
45. Sergeev, A., Gelikonov, V., Gelikonov, G., Feldchtein, F., Kuranov, R., Gladkova, N., Streltsova, O. (1997). In vivo endoscopic OCT imaging of precancer and cancer states of human mucosa. *Optics Express*, 1(13), 432-440.
46. Pitris, C., Goodman, A., Boppart, S. A., Libus, J. J., Fujimoto, J. G., & Brezinski, M. E. (1999). High-resolution imaging of gynecologic neoplasms using optical coherence tomography. *Obstetrics and Gynecology*, 93(1), 135-139.

47. Escobar, P. F., Belinson, J. L., White, A., Shakhova, N. M., Feldchtein, F. I., Kareta, M. V., & Gladkova, N. D. (2004). Diagnostic efficacy of optical coherence tomography in the management of preinvasive and invasive cancer of uterine cervix and vulva. *International Journal of Gynecological Cancer*, 14(3), 470-474. doi:10.1111/j.1048-891x.2004.14307.x
48. Escobar, P. F., Rojas-Espallat, L., Tisci, S., Enerson, C., Brainard, J., Smith, J., Belinson, J. L. (2006). Optical coherence tomography as a diagnostic aid to visual inspection and colposcopy for preinvasive and invasive cancer of the uterine cervix. *International Journal of Gynecological Cancer*, 16(5), 1815-1822. doi:10.1111/j.1525-1438.2006.00665.x
49. Zuluaga, A. F., Follen, M., Boiko, I., Malpica, A., & Richards-Kortum, R. (2005). Optical coherence tomography: a pilot study of a new imaging technique for noninvasive examination of cervical tissue. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193(1), 83-88. /j.ajog.2004.11.054
50. Wulan, N., Rasool, N., Belinson, S. E., Wang, C., Rong, X., Zhang, W., Belinson, J. L. (2010). Study of the diagnostic efficacy of real-time optical coherence tomography as an adjunct to unaided visual inspection with acetic acid for the diagnosis of preinvasive and invasive neoplasia of the uterine cervix. *International Journal of Gynecological Cancer*, 20(3), 422-427. doi:10.1111/IGC.0b013e3181d09fbb
51. Liu, Z., Belinson, S. E., Li, J., Yang, B., Wulan, N., Tresser, N. J., Belinson, J. L. (2010). Diagnostic efficacy of real-time optical coherence tomography in the management of preinvasive and invasive neoplasia of the uterine cervix. *International Journal of Gynecological Cancer*, 20(2), 283-287. doi:10.1111/IGC.0b013e3181cd1810
52. Kang, W., Qi, X., Tresser, N. J., Kareta, M., Belinson, J. L., & Rollins, A. M. (2011). Diagnostic efficacy of computer extracted image features in optical coherence tomography of the precancerous cervix. *Medical Physics*, 38(1), 107-113. doi:10.1118/1.3523098

53. Gallwas, J., Mortensen, U., Gaschler, R., Stepp, H., Ditsch, N., Friese, K., & Dannecker, C. (2012). Diagnostic efficacy of backscattering intensity measurements in optical coherence tomography of cervical intraepithelial dysplasia. *Lasers in Surgery and Medicine*, 44(1), 11-19. doi:10.1002/lsm.21146
54. Gallwas, J., Stanchi, A., Dannecker, C., Ditsch, N., Mueller, S., Mortensen, U., & Stepp, H. (2014). Effect of acetic acid on optical coherence tomography (OCT) images of cervical epithelium. *Lasers in Medical Science*, 29(6), 1821-1828. doi:10.1007/s10103-014-1581-9
55. Gallwas, J., Stanchi, A., Ditsch, N., Schwarz, T., Dannecker, C., Mueller, S., Mortensen, U. (2015). Effect of optical clearing agents on optical coherence tomography images of cervical epithelium. *Lasers in Medical Science*, 30(2), 517-525. doi:10.1007/s10103-014-1674-5
56. Gallwas, J., Turk, L., Friese, K., & Dannecker, C. (2010). Optical coherence tomography as a non-invasive imaging technique for preinvasive and invasive neoplasia of the uterine cervix. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 36(5), 624-629. doi:10.1002/uog.7656
57. Gallwas, J., Jalilova, A., Ladurner, R., Kolben, T. M., Kolben, T., Ditsch, N., Dannecker, C. (2017). Detection of cervical intraepithelial neoplasia by using optical coherence tomography in combination with microscopy. *J Biomed Opt*, 22(1), 16013. doi:10.1117/1.jbo.22.1.016013
58. Lankenau, E. (2003). *Optische Kohärenztomographie: Dispersive Einflüsse und Anwendungen in der medizinischen Diagnostik*. Dissertation, Medizinische Universität zu Lübeck, Technisch-Naturwissenschaftliche Fakultät.
59. Lankenau, E., Klinger, D., Winter, C., Malik, A., Müller, H. H., Oelckers, S., Hüttmann, G. (2007). *Combining Optical Coherence Tomography (OCT) with an Operating Microscope*, Berlin, Heidelberg

60. Just, T., Lanckenau, E., Prall, F., Huttmann, G., Pau, H. W., & Sommer, K. (2010). Optical coherence tomography allows for the reliable identification of laryngeal epithelial dysplasia and for precise biopsy: a clinicopathological study of 61 patients undergoing microlaryngoscopy. *Laryngoscope*, 120(10), 1964-1970. doi:10.1002/lary.21057
61. Finke, M., Kantelhardt, S., Schlaefer, A., Bruder, R., Lanckenau, E., Giese, A., & Schweikard, A. (2012). Automatic scanning of large tissue areas in neurosurgery using optical coherence tomography. *International Journal of Medical Robotics + Computer Assisted Surgery*, 8(3), 327-336. doi:10.1002/rcs.1425
62. Cohen, J. (1960). A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement*, 20 (1), 37-46
63. Malpica, A., Maticic, J. P., Niekirk, D. V., Crum, C. P., Staerke, G. A., Yamal, J. M., Follen, M. (2005). Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: qualitative histopathologic analysis and methodologic issues. *Gynecologic Oncology*, 99(3 Suppl 1), S38-52.
64. Mehlhorn, G., Munzenmayer, C., Benz, M., Kage, A., Beckmann, M. W., & Wittenberg, T. (2012). Computer-assisted diagnosis in colposcopy: results of a preliminary experiment? *Acta Cytologica*, 56(5), 554-559. doi:10.1159/000341546
65. Vercellino, G. F., Erdemoglu, E., Kyeyamwa, S., Drechsler, I., Vasiljeva, J., Cichon, G., & Schneider, A. (2011). Evaluation of the VITOM in digital high-definition video exocolposcopy. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 15(4), 292-295. doi:10.1097/LGT.0b013e3182102891
66. Huh, W. K., Cestero, R. M., Garcia, F. A., Gold, M. A., Guido, R. S., McIntyre-Seltman, K., Alvarez, R. D. (2004). Optical detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in vivo: results of a 604-patient study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190(5), 1249-1257. doi:10.1016/j.ajog.2003.12.006



67. Cantor, S. B., Yamal, J. M., Guillaud, M., Cox, D. D., Atkinson, E. N., Benedet, J. L., Follen, M. (2011). Accuracy of optical spectroscopy for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: Testing a device as an adjunct to colposcopy. *International Journal of Cancer*, 128(5), 1151-1168. doi:10.1002/ijc.25667
68. Mirabal, Y. N., Chang, S. K., Atkinson, E. N., Malpica, A., Follen, M., & Richards-Kortum, R. (2002). Reflectance spectroscopy for in vivo detection of cervical precancer. *J Biomed Opt*, 7(4), 587-594. doi:10.1117/1.150267569.
69. T. DeSantis et al. " Spectroscopic imaging as a triage test for cervical disease: a prospective multicenter clinical trial" *J Low Genit Tract Dis* 11:18–24 (2007)
70. Yamal, J. M., Zewdie, G. A., Cox, D. D., Atkinson, E. N., Cantor, S. B., MacAulay, C., Follen, M. (2012). Accuracy of optical spectroscopy for the detection of cervical intraepithelial neoplasia without colposcopic tissue information; a step toward automation for low resource settings. *J Biomed Opt*, 17(4), 047002. doi:10.1117/1.jbo.17.4.047002
71. Balas, C. (2001). A novel optical imaging method for the early detection, quantitative grading, and mapping of cancerous and precancerous lesions of cervix. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 48(1), 96-104. doi:10.1109/10.900259
72. Soutter, W. P., Diakomanolis, E., Lyons, D., Ghaem-Maghani, S., Ajala, T., Haidopoulos, D., Balas, C. (2009). Dynamic spectral imaging: improving colposcopy. *Clinical Cancer Research*, 15(5), 1814-1820. doi:10.1158/1078-0432.ccr-08-1636
73. Brown, B. H., Tidy, J. A., Boston, K., Blackett, A. D., Smallwood, R. H., & Sharp, F. (2000). Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in cervical neoplasia. *Lancet*, 355(9207), 892-895. doi:10.1016/s0140-6736(99)09095-9

74. Brown, B. H., Milnes, P., Abdul, S., & Tidy, J. A. (2005). Detection of cervical intraepithelial neoplasia using impedance spectroscopy: a prospective study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112(6), 802-806. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00530.x
75. Abdul, S., Brown, B. H., Milnes, P., & Tidy, J. A. (2006). The use of electrical impedance spectroscopy in the detection of cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecological Cancer*, 16(5), 1823-1832. doi:10.1111/j.1525-1438.2006.00651.x
76. Tan, J., Quinn, M. A., Pyman, J. M., Delaney, P. M., & McLaren, W. J. (2009). Detection of cervical intraepithelial neoplasia in vivo using confocal endomicroscopy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 116(12), 1663-1670. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02261.x
77. Quinn, M. K., Bubi, T. C., Pierce, M. C., Kayembe, M. K., Ramogola-Masire, D., & Richards-Kortum, R. (2012). High-resolution microendoscopy for the detection of cervical neoplasia in low-resource settings. *PloS One*, 7(9), e44924. doi:10.1371/journal.pone.0044924





## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen ganz herzlich bedanken, die mich während der Erschaffung meiner Doktorarbeit erhöht und motiviert haben. Ganz besonders gilt dieser Dank meiner Doktormutter Frau Professor Gallwas, die meine Arbeit mit großem Engagement betreut hat. Frau Professor Gallwas gab mir durch beständiges kritisches Hinterfragen nicht nur hochwertige Hinweise, auch ihre motivierende menschliche Unterstützung hat einen sehr großen Teil zum Abschluss meiner Doktorarbeit beigetragen. Vielen Dank für die Geduld, Verständnis, Aufmerksamkeit und Mühe. Mein Dank richtet sich auch an Frau Dr. Eva Lankenau und ihr Team, die mir in einer sehr netten Zusammenarbeit hervorragende Beihilfe der Ausfertigung der Bilder leistete. Bei Frau PD Dr. med. Susanna Müller bedanke ich mich für die Fertigstellung und Bearbeitung der histologischen Bilder. Auch geht mein besonderer Dank an meine Eltern, an meinen Mann und an meinen Sohn Murad die mich immer in allem unterstützt und motiviert haben.

### **Die Forschungsergebnisse wurden wie folgt publiziert:**

Gallwas J, Jalilova A, Ladurner R, Kolben TM, Kolben T, Ditsch N, Homann C, Lankenau E, Dannecker C. Detection of cervical intraepithelial neoplasia by using optical coherence tomography in combination with microscopy. J Biomed Optics 2017, Jan 1;22(1):16013.



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



**Eidesstattliche Versicherung**

**Jalilova, Aydan**

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Optische Kohärenztomographie in Kombination mit Mikroskopie in der Diagnostik zervikaler intraepithelialer Neoplasien - Validierung einer neuen Methode ex vivo**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**Frankfurt, 13.02.2018**

Ort, Datum

**Aydan Jalilova**