

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

**Vasomotionsanalyse am Basalzellkarzinom
versus gesunde Haut**

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

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

**vorgelegt von
Carolin Radke
aus
Schwäbisch Hall**

2010

Dekan:	Professor Dr. I.B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Breuninger
2. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Heinle

Inhaltsverzeichnis:

Inhaltsverzeichnis:.....	3
1 Einleitung	6
1.1 Definition Basalzellkarzinom	7
1.2 Wachstumsformen und histologische Subtypen der Basalzellkarzinomen, sowie deren Lokalisation	7
1.2.1 Initiales Basalzellkarzinom	8
1.2.2 Solides Basalzellkarzinom	8
1.2.3 Zikatrixierendes Basalzellkarzinom	9
1.2.4 Sklerodermiformes Basalzellkarzinom	9
1.2.5 Exulzerierendes Basalzellkarzinom	9
1.2.6 Destruierendes Basalzellkarzinom	9
1.2.7 Pigmentiertes Basalzellkarzinom	10
1.2.8 Rumpfhaut-Basalzellkarzinom	10
1.2.9 Sonderformen: Pinkus-Tumor (Fibroepitheliom)	10
1.3 Ungewöhnliche klinische Manifestationen.....	11
1.4 Histopathologie	13
1.5 Ätiopathogenese	13
1.5.1 Genetik	13
1.5.2 Aktinische Belastung.....	13
1.5.3 Ionisierende Strahlen	14
1.5.4 Karzinogene.....	14
1.5.5 Chronische Hautschädigung	14
1.5.6 Weitere Faktoren	15
1.6 Neoangiogenese – Kapillarveränderungen	15
1.6.1 Gefäßmuster im Basalzellkarzinom	17
1.6.2 Diagnostische Bedeutung der Gefäßmuster	20
1.7 Analyse kontinuierlicher Zeitreihen von biologischen Systemen	20
1.7.1 Methodik	20
1.7.2 Auswertung von LDF-Zeitreihen	22
1.8 Zielsetzung der Arbeit	23

2	Material und Methoden.....	24
2.1	Patienten.....	24
2.2	Messanordnung und Studienverlauf.....	24
2.3	Laser Doppler Fluxmetrie (LDF).....	27
2.4	Waveletanalyse.....	29
3	Ergebnisse	35
3.5	Auswertung der Fragebögen.....	35
3.5.1	Lokalisationen	35
3.5.2	Rezidiv	36
3.5.3	Familiäre Häufungen vom Basalzellkarzinom	37
3.5.4	Raucher	38
3.5.5	Alkoholkonsum.....	38
3.5.6	Sportliche Aktivitäten	39
3.5.7	psychische Erkrankungen.....	40
3.5.8	Patienten mit erhöhtem Blutdruck.....	41
3.5.9	Medikamentenanamnese.....	41
3.5.10	Patientencompliance.....	42
3.6	LDF Mittelwerte	43
3.7	Multivariatanalyse	44
3.7.1	ANCOVA.....	44
3.7.2	ANCOVA.....	46
3.7.3	ANCOVA.....	47
3.8	Waveletanalyse.....	48
3.8.1	Skalierungsbereich SL1: 0.026-0.056 Hz.....	48
3.8.2	Skalierungsbereich SL2: 0,056-0,16 Hz.....	50
3.8.3	Skalierungsbereich SL3: 0,16-0,56 Hz.....	52
3.8.4	Skalierungsbereich SL4: 0,79- 1,23 Hz.....	55
4	Diskussion.....	58
4.1	Studienablauf und Aufbau.....	58
4.2	LDF Mittelwerte	59
	Multivariatanalyse	61

4.3	ANCOVA.....	61
4.4	ANCOVA.....	62
4.5	SL1: 0,026-0,056 Hz Thermoregulation	63
4.6	SL2: 0,056-0,16Hz eigenständige Gefäßwandregulation.....	65
4.7	SL3: 0,16-0,56Hz Atmungseinfluss.....	67
4.8	SL4: 0,79-1,23Hz Herzschlag	68
5	Schlussfolgerungen.....	70
6	Literaturverzeichnis	72
7	Danksagung	72
8	Lebenslauf.....	79

1 Einleitung

Zu den epidemiologisch wichtigsten epithelialen Hauttumoren zählen das Basalzellkarzinom (Synonym: Epithelioma basocellulare, Basalzellkarzinom) und das Plattenepithelkarzinom (Synonym: Spinozelluläres Karzinom). Sie werden auch unter dem Begriff „nicht melanozytärer Hautkrebs“ oder „weißer“ beziehungsweise „heller Hautkrebs“ zusammengefasst. Die Inzidenz des Basalzellkarzinoms nimmt momentan schneller zu als die aller anderen Tumore. Als Hauptursache für diesen Anstieg wird eine zunehmende Belastung der Haut durch Ultraviolett (UV) -Strahlung angesehen, bedingt durch ein verändertes Freizeitverhalten, die Nutzung von Solarien und durch die Ausdünnung der Ozonschicht hervorgerufen. So belegen Untersuchungen, dass von den im Jahre 1930 geborenen Menschen bereits einer von 1.500 im Laufe seines Lebens ein malignes Melanom entwickelte. Im Gegensatz dazu wird von den im Jahre 2000 geborenen Kindern bereits jedes 75zigste erkranken.⁽⁵¹⁾ Die Erkrankungshäufigkeit dieses ebenfalls nachweislich UV- induzierten Hauttumors ist somit auf das 20fache gestiegen. Für Deutschland wurden jährliche Inzidenzen von 53,6/100.000 für Männern und 44,0/100.000 für Frauen berichtet.⁽³⁰⁾

Bis ins Jahr 2015 soll sich die Zahl der Patienten mit Basalzellkarzinomen um nahezu 80% erhöhen.⁽¹²⁾

Es ist dabei ebenfalls ein deutlicher Anstieg in der Altersgruppe zwischen 15 und 34 Jahren zu beobachten.

Der weltweite kontinuierliche Anstieg der Inzidenz innerhalb der weißen Bevölkerung zwingt zur Entwicklung, Organisation und Durchführung von unterschiedlichsten Bemühungen auf der Ebene der primären und sekundären Prävention. Ziel ist es, in der Bevölkerung, der Ärzteschaft und bei den politischen Entscheidungsträgern Aufmerksamkeit für das spezifische Problem zu erzeugen und zu erhöhen.

1.1 Definition Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom stellt einen Tumor der Haut dar, welcher von den basalen Zellschichten der Epidermis und der Terminalfollikel ausgeht. Diese Tumorart wächst örtlich infiltrierend und destruierend, metastasiert aber im Gegensatz zu den Spinozellulären Karzinomen gewöhnlich nicht. Histologisch ist die palisadenartige Stellung der Zellen an der Peripherie des Tumorparenchyms sehr charakteristisch. Da Basalzellkarzinome, von sehr seltenen Ausnahmen abgesehen, nicht zur Metastasenbildung fähig sind, fehlt ihnen eines der wichtigsten Kennzeichen echter maligner Tumore. Um sie in dieser Weise sowohl von den benignen als auch von den malignen Tumoren abzugrenzen, hat man sie als semimaligne oder auch als aggressive Tumore bezeichnet. An Schleimhäuten kommen Basalzellkarzinome primär nicht vor, können aber in diese hineinwachsen.(27,52)

1.2 Wachstumsformen und histologische Subtypen der Basalzellkarzinome, sowie deren Lokalisation

Die primäre Prädispositionsstelle für Basalzellkarzinome ist das Gesicht. 80% aller Basalzellkarzinome finden sich im so genannten „zentrofazialen“ Bereich. Dieser Bereich befindet sich innerhalb der Verbindungslinie beider Mundwinkel zum unteren Ohransatz und dem Haaransatz am Kapillitium. Als weitere Lokalisationen folgen in abnehmender Häufigkeit das untere Gesichtsdrittel, Ohrmuscheln, Retroaurikulärbereich und Kopfhaut. Nur 5% der Basalzellkarzinome finden sich an Stamm und Extremitäten (Abbildung 1).

Im Gegensatz zu Spinozellulären Karzinomen entstehen Basalzellkarzinome gewöhnlich an klinisch normal aussehender Haut ohne Vorstufen.(23,52)

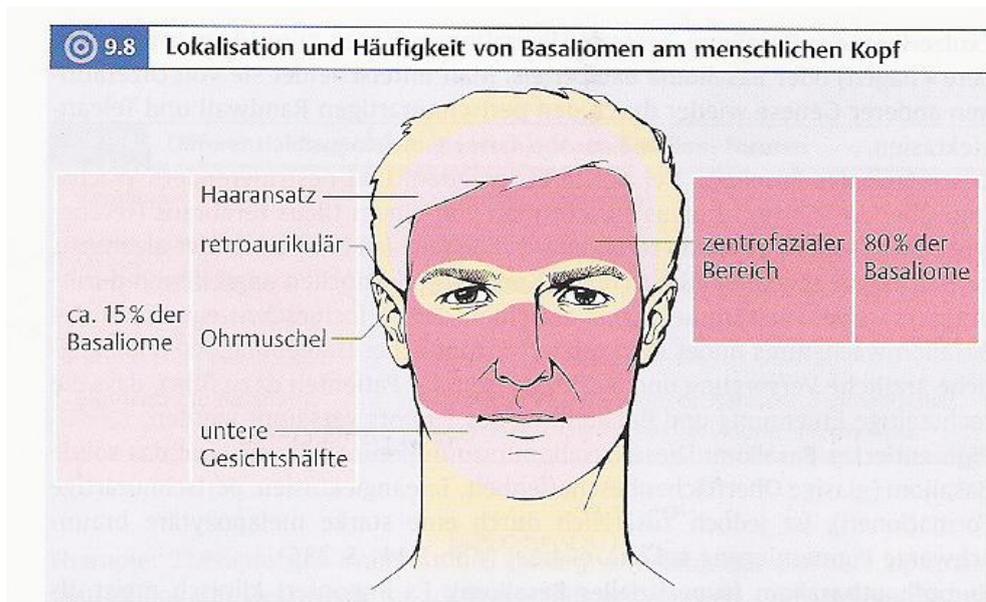


Abbildung 1: Verteilungswahrscheinlichkeit der Basalzellkarzinome.

1.2.1 Initiales Basalzellkarzinom

Dieses stellt sich entweder als stecknadelkopfgroßes, hautfarbenedes, derbes Knötchen oder als hautfarbene Induration dar. Klinisch ist es allenfalls durch Palpation und das Auftreten kleiner Teleangiektasien am Rand des befallenen Gewebes von gesunder Haut zu unterscheiden.

Im weiteren Verlauf finden sich häufig zentral atrophisierende Areale und fibrotische Schrumpfungen des umgebenden Gewebes. Im fortgeschrittenen Stadium sind exulzierende oder destruierende Verläufe möglich.(27)

1.2.2 Solides Basalzellkarzinom

Indolenter, bläulich-glasiger, weicher Tumor mit Teleangiektasien (Abbildung 2A).(22)

1.2.3 Ziktrisiertes Basalzellkarzinom

Zentral atrophisierender, nach zentripetal wachsender Tumor mit Teleangiektasien und einer perlschnurartigen Randleiste.

1.2.4 Sklerodermiformes Basalzellkarzinom

Häufig besitzt das sklerodermiforme Basalzellkarzinom eine vollkommen unauffällige Induration. Typisches Merkmal sind die fehlenden basalzellkarzinomverdächtigen Kriterien, wie der perlschnurartige Randsaum oder die Teleangiektasien. Daher ist eine Diagnose sehr problematisch. Bei klinisch-makroskopisch häufig uncharakteristischem Befund ist der Tumor häufig auch histologisch nicht eindeutig von gesundem Gewebe abzugrenzen (Abbildung 2B).

1.2.5 Exulzierendes Basalzellkarzinom

Zentrale Ulzerationen führen zum *Ulcus rodens* (rodere [lat.] = nagen). Durch den charakteristischen perlschnurartigen Randwall und Teleangiektasien sind diese Läsionen von Ulzerationen anderer Genese zu unterscheiden (Abbildung 2C).

1.2.6 Destruierendes Basalzellkarzinom

Das *Ulcus terebrans* (terebrans = bohren) wächst tief infiltrierend und destruierend über das Corium hinaus. Es neigt zu Blutungen und greift Knorpel, sowie Knochen an, was bis zu ausgeprägten Entstellungen führen kann. Diese fortgeschrittene Form des Basalzellkarzinomwachstums findet man gehäuft in ländlicher Umgebung. Hier führt häufig eine unzureichende ärztliche Versorgung und

Nachlässigkeit der Patienten dazu, dass die rechtzeitige Diagnose und Therapie versäumt wird (Abbildung 2D).

1.2.7 Pigmentiertes Basalzellkarzinom

Diese Basalzellkarzinomform besitzt ähnliche Merkmale wie das solide Basalzellkarzinom, ist jedoch von ihm durch eine starke melanozytäre braunschwarze Pigmentierung zu unterscheiden (Abbildung 2E).

1.2.8 Rumpfhaut-Basalzellkarzinom

Es tritt klinisch zumeist als scharf begrenzter, planer, erythematosquamöser Herd auf. Typische Merkmale sind die braun-rötliche Farbe und seine wenigen perlschnurartigen Basalzellkarzinomformationen. Rumpfhaut-Basalzellkarzinome befinden sich häufig neben Psoriasisherden bei älteren Menschen, die in jungen Jahren einer Arsenbehandlung unterzogen wurden (Abbildung 2F).

1.2.9 Sonderformen: Pinkus-Tumor (Fibroepitheliom)

Dies ist ein Basalzellkarzinom, welches vor allem bei älteren Männern auftritt und einem Fibrom oder einem Akrochordon ähnelt. Es stellt ein nässendes erodiertes Basalzellkarzinom dar, dessen Lokalisation sich am Unterschenkel befindet.(27)

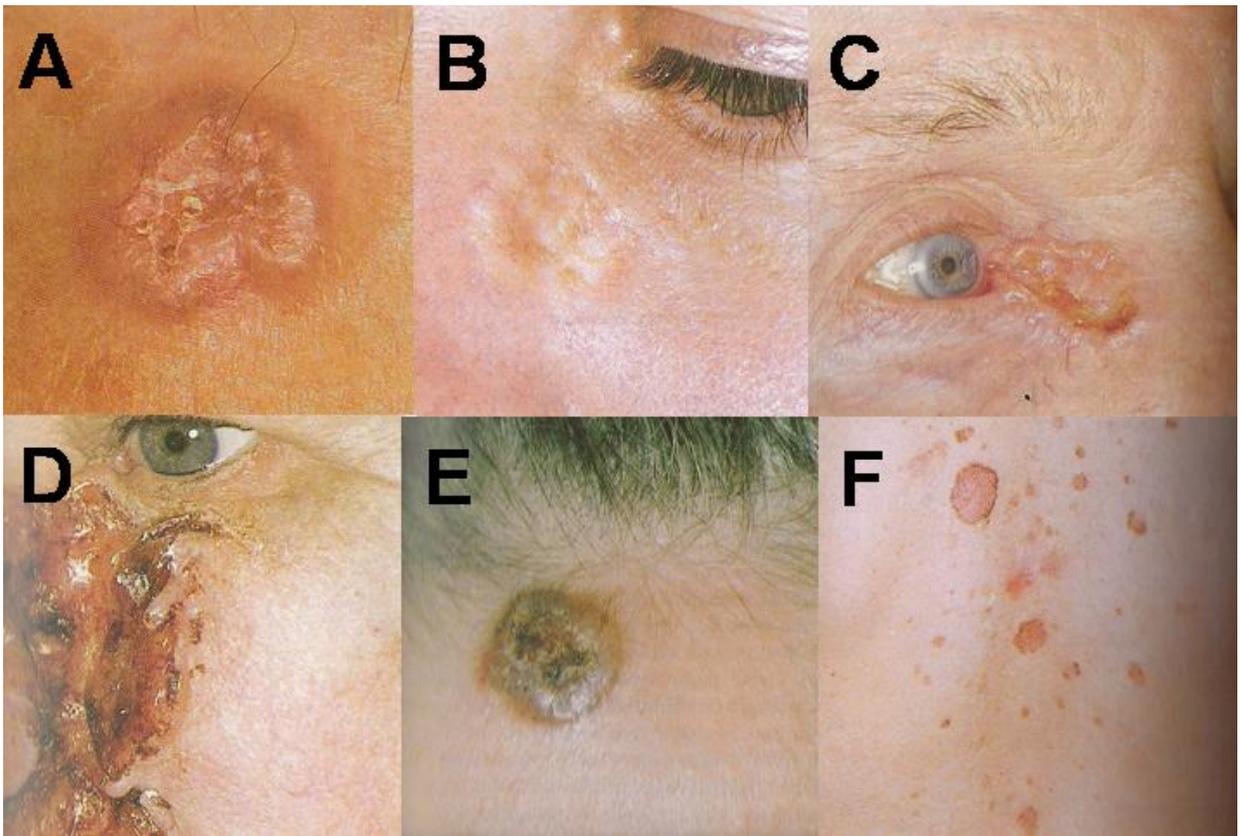


Abbildung 2: Histologisch zu differenzierende Subklassifikationen vom Basalzellkarzinom und das klinische Erscheinungsbild (14,52):
A: Solides Basalzellkarzinom
B: Sklerodermiformes Basalzellkarzinom
C: Exulcerierendes Basalzellkarzinom
D: Destruierendes Basalzellkarzinom
E: Pigmentiertes Basalzellkarzinom
F: Rumpfhaut-Basalzellkarzinom

1.3 Ungewöhnliche klinische Manifestationen

Basalzellkarzinome zeichnen sich durch eine hohe histologische und klinische Variabilität aus. Neben diesen typischen Wachstumsformen, die in der Regel leicht zu diagnostizieren sind, gibt es Basalzellkarzinome mit atypischen Lokalisationen, beziehungsweise einem ungewöhnlichen klinischen Erscheinungsbild. Dies kann erhebliche diagnostische Schwierigkeiten bereiten, da diese seltenen Formen andere, häufig auftretende Erkrankungen imitieren.

So können ulzerierende Basalzellkarzinome am Unterschenkel als Ulcus cruris fehl interpretiert werden, insbesondere bei Vorliegen einer chronisch venösen Insuffizienz vorliegt. Während das Ulcus cruris eine relativ häufige Erkrankung darstellt, sind nur 0,2-1,6% aller Basalzellkarzinome am Unterschenkel lokalisiert.(10,48)

Eine ähnliche Problematik ergibt sich im Genitalbereich, in welchem sich 0,1-0,2% aller Basalzellkarzinome befinden. Insbesondere Basalzellkarzinome am Penis oder am Skrotum stellen eine Rarität dar und wurden erst in wenigen Kasuistiken dokumentiert. (15)

Primär werden meist andere Erkrankungen diagnostiziert, insbesondere infektiöse Dermatosen. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einer humanen Papillomavirus-(HPV-) Infektion und der Entstehung von Basalzellkarzinomen konnte nicht nachgewiesen werden. (28)

Eine ebenfalls seltene klinische Variante stellt das polypoide Basalzellkarzinom dar, das durch ein gestieltes exophytisches Wachstum gekennzeichnet ist. Bevorzugte Lokalisation sind das Capillitium sowie die Genital- und Gefäßregion. Sie stellen eine wichtige Differentialdiagnose zu anderen Tumoren, darunter Nävuszellnävi, polypoide Melanome, Adnextumoren und angiomatöse Tumore dar.(41)

Aufgrund der steigenden Patientenzahl und seiner vielfältigen klinischen Varianten, kommt dem Basalzellkarzinom eine große Bedeutung in der Dermatologie zu. Da diese Tumore andere Erkrankungen imitieren können, ist es wichtig, auch seltene Manifestationen des Basalzellkarzioms differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen, um Verzögerungen bei der Diagnose und späteren Therapie vorzubeugen.

Daher sind neue nicht invasive Verfahren, zur Ergänzung der vorhandenen Diagnostik sinnvoll und notwendig. Ein derartiges nicht invasives Verfahren stellt die Laser Doppler Fluxmetrie (LDF) dar, mit welchem im Rahmen dieser Studie gearbeitet wurde. Daher hat diese Studie aktuelle Relevanz.

1.4 Histopathologie

Basalzellkarzinome besitzen eine zelluläre Ähnlichkeit zum Stratum basale. Die Basalzellkarzinomzellen haben große, längsovale, basophile Kerne mit wenig Stratum. Von der meist atrophischen und häufig ulzerierten Epidermis aus wachsen die Basalzellkarzinomzellstränge in das Corium hinein. Die Zellen im Zentrum des Tumors sind unregelmäßig angeordnet, während die äußere Zellschicht palisadenartig ist. Zwischen den Basalzellkarzinomsträngen liegt das Bindegewebe, das sich mehr (sklerodermiformes Basalzellkarzinom, Pinkus-Tumor) oder weniger am Gesamtaufbau des Tumors beteiligt. Der Tumor ist oft durch eine charakteristische Spaltbildung zum Bindegewebe hin begrenzt, die (fixationsbedingt) durch Retraktion des Tumorgewebes entsteht.(23)

1.5 Ätiopathogenese

1.5.1 Genetik

Lichtempfindliche Rassen weisen häufig Basalzellkarzinome auf, wie das Beispiel der irischen Einwanderer in Australien oder die Basalzellkarzinomhäufigkeit in den Südstaaten der USA gezeigt haben. Besonders gefährdet sind dabei Menschen mit sonnenempfindlicher Haut (Typ I und II nach Fitzpatrick).

Hingegen sind Basalzellkarzinome bei Menschen schwarzer Hautfarbe sehr selten.

Ein weiteres Beispiel für die genetische Belastung ist das Baszellnävussyndrom (Goltz-Gorlin Syndrom), welches auf dem Chromosom 9 vererbt wird. Ferner kann man heute auch ein familiär gehäuftes Vorkommen von Basalzellkarzinomen beobachten.(52)

1.5.2 Aktinische Belastung

Die UV-Strahlung der Sonne, wie auch aus künstlichen Bestrahlungsquellen (Solarien oder medizinische UV- Bestrahlung (Photochemotherapie)) können

wesentliche ätiopathogenetische Faktoren sein. Insbesondere bei langandauernder PUVA (Psoralen plus UV-A) –Therapie mit hohen, kumulativen Gesamtdosen besteht ein erhöhtes Risiko, Basalzellkarzinome zu entwickeln.

1.5.3 Ionisierende Strahlen

Auch die ionisierenden Strahlen, welche bei einer Röntgen- oder Kobalttherapie auftreten, stellen einen entscheidenden Kofaktor für die Basalzellkarzinomentstehung dar. Ab Oberflächendosen von 10 Gray (Gy) besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für deren Entstehung. Die mittlere Latenzzeit wird auf etwa 25-35 Jahre geschätzt, wobei bereits 4 Jahre nach der Therapie erste Tumore auftreten können.

1.5.4 Karzinogene

Arsen (trivalentes anorganisches Arsen, zum Beispiel als Fowler-Lösung) kann nach einer Latenzzeit von 10-30 Jahren zur Entwicklung zahlreicher Basalzellkarzinome führen. Hierbei ist zu beachten, dass es ebenfalls zur Ausbildung an nicht lichtexponierten Hautstellen, sowie zu Karzinomen an inneren Organen (Nasen-, Rachenraum, Nieren, Ösophagus, Leber, Pankreas, etc.) kommt.

1.5.5 Chronische Hautschädigung

Die Entwicklung von Basalzellkarzinomen auf chronischer Radiodermatitis, oder bei atrophischen Narben bei Lupus vulgaris oder Lupus erythematoses ist bekannt. Chronisch mechanische Reize wirken dabei basalzellkarzinominduzierend. Basalzellkarzinome können ebenfalls durch lang bestehende Ulzera bei chronisch-venöser Insuffizienz, bei Acne inversa und bei mechanisch bean-

spruchten Narbenarealen (Brandnarben, Unfallnarben und Druckstellen von Prothesen) auftreten.

1.5.6 Weitere Faktoren

Trotz intensiver Suche konnten bis heute noch keine Onkogene sicher mit der Basalzellkarzinomentstehung in Zusammenhang gebracht werden. Auch die Rolle der Immunabwehr ist noch Gegenstand der Forschung. Es wurden numerische oder funktionelle Defekte im Bereich der CD 4+/- T-Helferzellen beschrieben. Beobachtet wurde ferner, dass für immunsupprimierte Patienten ein etwa vierfach erhöhtes Basalzellkarzinomrisiko besteht.

In der Onkogenese besonders bedeutsam scheint die aktinische Belastung, da Basalzellkarzinome überwiegend an lichtexponierter Haut (wie Ohren, Hals, Nacken oder Unterschenkel) auftreten. Auffallend ist jedoch, dass der chronisch-lichtexponierte Handrücken relativ selten von Basalzellkarzinomen befallen ist.(52)

1.6 Neoangiogenese – Kapillarveränderungen

Verantwortlich für die Entstehung von Blutgefäßen ist in der Embryonalentwicklung die Vaskulogenese mit Bildung eines primären, kapillaren Plexus aus dem Mesoderm durch Differenzierung endothelialer Progenitorzellen und späterer Bildung primitiver Blutgefäße. Weitere embryonale, sowie postembryonale Mechanismen der Neovaskularisation basieren auf einer kapillären Sprossung aus präexistenten Gefäßen.(51)

Man geht heute davon aus, dass Kapillarwachstum in einem ischämischen Zielgebiet durch ein ausgeglichenes Wechselverhalten stimulierender, angiogenetischer Wachstumsfaktoren reguliert wird. Dazu gehören unter anderem vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (aFGF, bFGF), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) und platelet derived growth

factor (PDGF). In diesem Fachbereich liegen momentan die intensivsten Bemühungen der Tumorforschung. Man ist bemüht, eine tumorinduzierte Neoangiogenese zu verhindern.(55)

Grundvoraussetzung dafür ist, detailliertere Kenntnisse über die tumorinduzierte Neoangiogenese und die dadurch veränderte Durchblutung des Basalzellkarzinoms versus gesunde Haut zu erhalten. Dies soll im Rahmen dieser Studie erarbeitet werden.

Zunächst sollen in diesem Abschnitt die Gefäßmuster beschrieben werden, auf ihre Bedeutung wird im späteren Verlauf eingegangen. Da in dieser Untersuchung die Durchblutung in gesunder Haut als Referenzstruktur diente, werden zunächst die zwei wichtigsten Gefäßstrukturen in gesunder Haut erläutert.

Am häufigsten trifft man in normaler Haut der proximalen Extremitäten und des Stammes auf feine, rote Punkte an. Dabei sind sie stets in den Maschen des Pigmentnetzes gelegen, welches je nach Bräunungsgrad des Individuums mehr oder weniger klar zu erkennen ist. Diese Gefäßpunkte entsprechen den Spitzen der Kapillaren, die in den dermalen Papillen senkrecht zur Hautoberfläche aufsteigen. Der horizontal orientierte dermale Gefäßplexus, aus dem sie entspringen, ist manchmal in der Tiefe zu sehen. Die Gefäßpunkte fehlen in den Körperregionen, in denen die dermoepidermale Grenzfläche nicht die Verzahnung von dermalen Papillen mit mehr oder weniger langen epidermalen Reteleisten aufweist. Das bedeutet, dass sie vor allem in der lichtgeschädigten Haut des Gesichts und der Unterarme lokalisiert sind. Die Gesichtshaut zeigt jedoch abhängig von Alter, Hauttyp und vorangegangener Lichtexposition häufig kalibrierstarke, makroskopisch gut sichtbare Gefäße. Sie sind kaum gekrümmt und zeigen wenige, kurze Verzweigungen. Da alle Gefäße im oberen Stratum reticulare liegen, erscheinen sie etwas unscharf. Gefäßschlingen dermalen Papillen, die am Rumpf als Punkte erscheinen, sind nicht vorhanden. Es ist wichtig, gerade im Gesicht dieses Gefäßmuster von demjenigen in Basalzellkarzinomen abgrenzen zu können, da bekanntlich über 80% der Basalzellkarzinome hier lokalisiert sind.(31)

1.6.1 Gefäßmuster im Basalzellkarzinom

Prozentuale Anteile im Basalzellkarzinom sind in Abbildung 3 dargestellt. Die Gefäßstrukturen in Hauttumoren lassen sich in 5 Muster unterteilen:

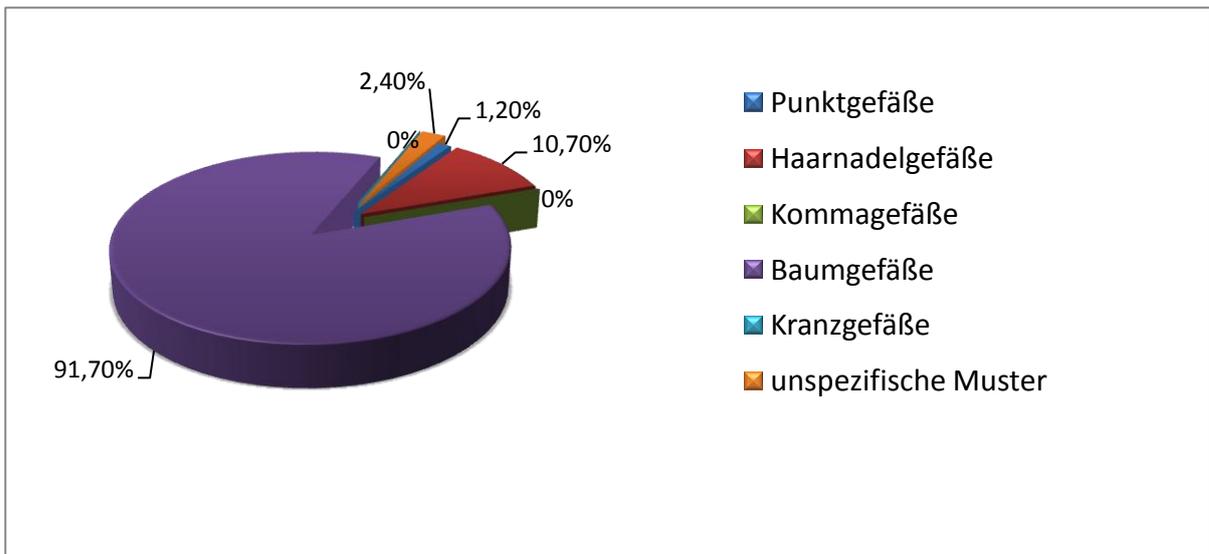


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der Gefäßmuster

1. Die so genannten Baumgefäße sind mit 91,7% das häufigste Gefäßmuster im Basalzellkarzinom. Es sind stark verzweigte, geschlängelte Gefäße, welche dem Tumor aufgelagert sind. Die dicken Hauptgefäße (Gefäße 1. Ordnung) verzweigen sich unregelmäßig und spitzwinkelig (50-90%), bis hin zu feinsten Kapillaren (Gefäße 2. Ordnung). Anastomosen bestehen selten, allerdings überkreuzen sich Äste gelegentlich. Die Hauptgefäße besitzen einen Durchmesser von 0,18mm, die Nebengefäße von 0,055mm mit individueller Schwankungsbreite. Kaliberstarke Anteile derartiger Gefäße sind bekanntlich makroskopisch in Basalzellkarzinomen als „Teleangiektasien“ zu erkennen.

2. *Haarnadelgefäße* sind mit 10,7% im Basalzellkarzinom vertreten. Sie stellen lange Gefäßschlingen dar, welche unterschiedlich stark geknüllt oder geschlängelt auftreten. Das Gefäßkaliber beträgt 0,03mm. Dieses Gefäßmuster ist gut an den Tumorrändern zu erkennen, auf denen sie schräg aufliegen.

3. *Punktgefäße* kommen zu 1,2% im Basalzellkarzinom vor. In der histologischen Übersicht sieht man nur dichtstehende rote Punkte, welche nicht von einem Pigmentnetz umgeben sind. Dieses Vaskulierungsmuster verleiht pigmentarmen Tumoren einen rötlichen Farbton. Bei starker Vergrößerung erweisen sich die Punkte als die Spitzen der vertikal stehenden Gefäßschlingen.

4./5. *Komma-* und *Kranzgefäße* sind im Basalzellkarzinom nicht vertreten.

6. Die restlichen 2,4% der Gefäße werden hingegen unter dem Begriff *unspezifische Muster* zusammengefasst und sind all jene, welche keinem der fünf Mustertypen zuzuordnen sind.(31)

Die spezifische Gefäßstruktur eines Basalzellkarzinoms wird in Abbildung 4 mikroskopisch dargestellt.

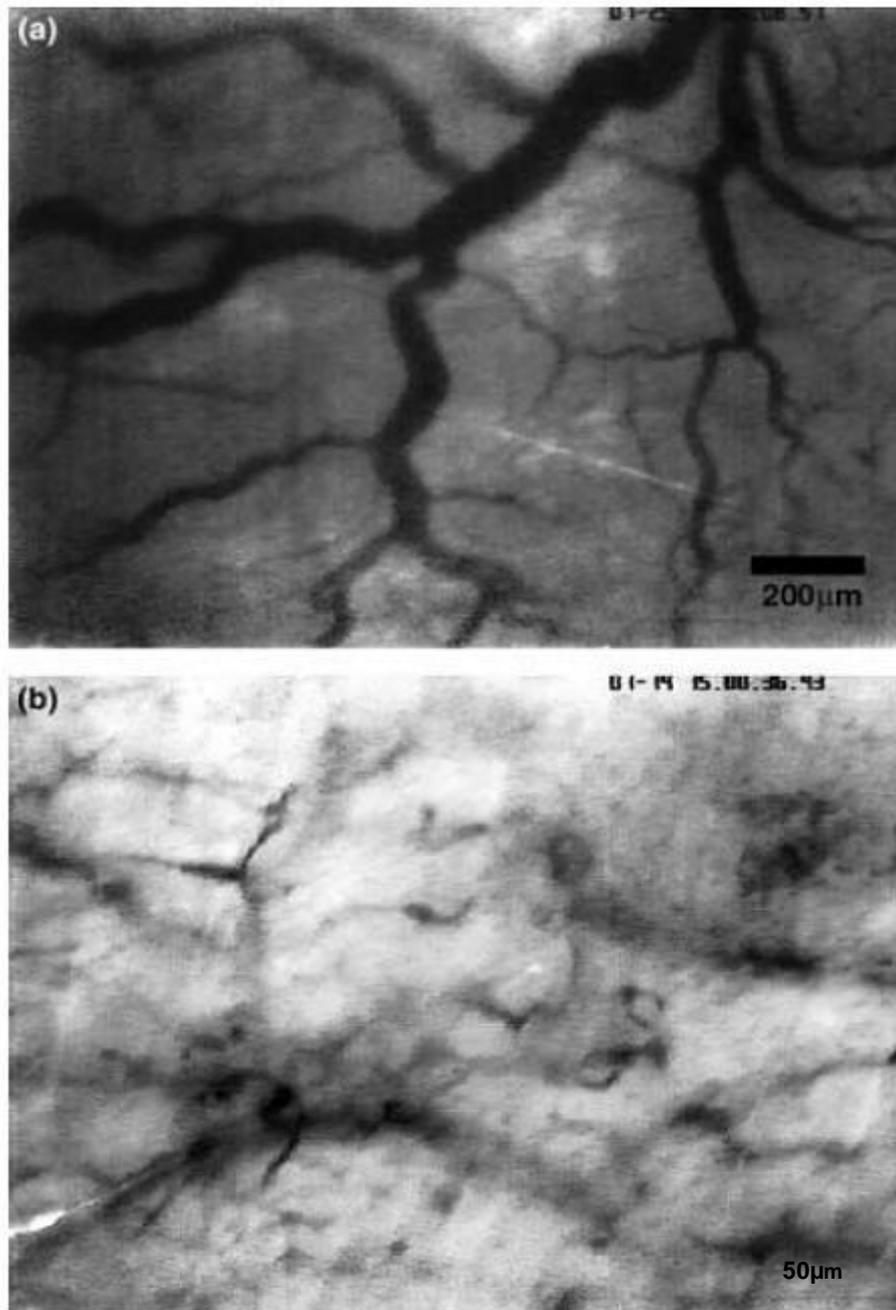


Abbildung 4: Kapillarmikroskopische Aufnahmen der Gefäßstruktur in einem Basalzellkarzinom in (a): 200µm und (b): 50µm Vergrößerung.

1.6.2 Diagnostische Bedeutung der Gefäßmuster

Das Gefäßmuster ist für die Diagnostik von sehr hoher Bedeutung, dabei sind jedoch zwischen den einzelnen Basalzellkarzinomvarianten charakteristische Unterschiede zu berücksichtigen. So sind solide, aber auch sklerodermiforme Basalzellkarzinome unterschiedslos gut erkennbar vaskularisiert. Hingegen sind in superfiziellen Basalzellkarzinomen die Gefäßstrukturen weniger deutlich sichtbar. Man trifft gelegentlich in blauen Nävi, ferner in Melanomen und anderen Tumoren auf Gefäßmuster hohen Vertikaldurchmessers, die denen in Basalzellkarzinomen sehr ähnlich sind. Fast immer ist die Differenzierung dann jedoch durch andere typische Merkmale gut möglich. Besonders wertvoll sind die Gefäßmuster in der Diagnostik von initialen Basalzellkarzinomen oder Basalzellkarzinomrezidiven. Da in kleinen Tumoren die typischen Differenzierungsmerkmale reifer Basalzellkarzinome (Randwall, Perlschnurraum) noch nicht voll ausgebildet sind, stellen die noch sehr zarten „Teleangiektasien“ ein verlässlicheres Erkennungsmerkmal dar. Auch die Erkennung von Basalzellkarzinomrezidiven in Narbengewebe konnte durch die Suche nach dem baumartigen Gefäßmuster deutlich erleichtert werden. Die haarnadelartigen Gefäße in Narben unterscheiden sich dabei deutlich von den verzweigten Gefäßen der Basalzellkarzinomrezidive.(56)

1.7 Analyse kontinuierlicher Zeitreihen von biologischen Systemen

1.7.1 Methodik

Zeitreihen erhält man durch Integration von Differentialgleichungen der dynamischen Systeme oder durch Messung von physikalischen Größen an natürlichen Systemen. Zur Analyse betrachtet man konventionell die Amplituden, die Fourier Spektren oder die Korrelationsfunktionen. Diese Methoden sind für lineare

Systeme hervorragend geeignet. In solchen Systemen überlagern sich die verschiedenen Freiheitsgrade ungestört und können mit den linearen Analysemethoden getrennt und dargestellt werden.

Natürliche Systeme sind in der Regel sehr komplex oder nur unvollkommen von der Umwelt zu isolieren. Die Fourier-Spektren zeigen dann keine scharfen Linien. Sie bestehen aus sehr breiten Verteilungen und sind kaum auszuwerten. Ferner ist es für natürliche Systeme in der Regel nicht möglich, alle physikalischen Größen des Systems messtechnisch vollständig zu erfassen. Oft misst man nur die zeitliche Entwicklung einer einzigen Observablen.

Solche Systeme können dann mit nichtlinearen Methoden wesentlich besser analysiert werden als mit linearen.

Experimentell zugängliche Systeme mit nichtlinearen Phänomenen sind unter anderem:

- elektrische Oszillationen in Halbleitern,
- Laser bei hoher Pumprate,
- hydrodynamische Systeme (Taylor-Couette, Bernard Rollen),
- Plasmaentladungen,
- elektrische und magnetische Aktivitäten in Nervensystemen / Elektroenzephalografie (EEG),
- elektrische und magnetische Aktivitäten in Herzen / Elektrokardiogramm (EKG),
- Blutflussgeschwindigkeiten im Adersystem,
- Fluktuationen der Pupillenweite,
- Wetterdaten,
- Aktienkurse,

Bei biologischen Systemen müssen moderne Methoden der Chaos-Theorie zum Einsatz kommen.

Dazu gehören:

- die Rekonstruktion kompletter Systemtrajektorien aus eindimensionalen Zeitreihen,

- die Bestimmung von Einbettungsdimensionen und weiteren Rekonstruktionsparametern,
- die Isolierung einzelner Freiheitsgrade mit der Biorthogonalzerlegung,
- die Charakterisierung rekonstruierter Systemtrajektorien mit fraktalen Dimensionen, Lyapunov-Exponenten, Entropie,
- die Wavelet-Analyse.

In den medizinischen Studien, die sich mit den verschiedenen Oszillationen am Menschen beschäftigen, wurden verschiedene mathematische Modelle und Algorithmen verwendet. In der Ursprungszeit der Analyse des Laser Doppler Fluxmeters (LDF) bediente man sich des Mittelwertes. Es folgten lineare Analysemethoden wie die Fast Fourier Transform (FFT) , die univariate Spektralanalyse, die bivariate spektral Analyse, Kreuzkorrelationen und lineare mathematische Modelle.(4,7,9,11,46,50,54)

In der aktuellen Literatur wird in die Wavelet Transformation verwendet, um Oszillationen physiologischen Kreislaufparametern zuzuordnen. Motivation dafür war die Tatsache, dass der kutane Blutfluss zwar periodischen Schwankungen unterliegt, diese aber nicht in einem linearen Zusammenhang stehen.

Die Wavelet Transformation ist effizienter und schneller als Fourier Methoden, um die Inhalte von Daten zu erfassen.(37) Anwendungen werden beschrieben in der Bioinformatik, der Genom Sequenz Analyse,(3) der Erforschung von Proteinstrukturen (43) und von Gen Expressions Daten.(44) Die Einführung der Wavelet-Transformation in die Analyse von Laser Doppler Flux oder auch von EKG Zeitreihen ist jedoch recht neu.(5,26,33,59)

1.7.2 Auswertung von LDF-Zeitreihen

Die nichtlinearen Methoden der Chaostheorie werden seit 1997 zur Analyse der LDF-Messreihen in der Dermatologie eingesetzt. In der Zwischenzeit sind die meisten Methoden ausgereift und klinisch erfolgreich getestet. Verwendet werden verschiedene nichtlineare Analysemethoden:

Wavelet-Analyse zur Visualisierung der einzelnen physiologischen Einflussgrößen wie Herzaktion, Atmung, myogene Aktivität in der Gefäßwand und sympathische Einflüsse.(17,18)

Biorthogonalzerlegung zur Rekonstruktion der physiologischen Einflussgrößen, die einer direkten Messung nicht zugänglich sind.

Bestimmung der Fraktalen Dimension D_2 des dermalen Blutflusses zu dessen Quantifizierung. Bestimmung der Entropie S des dermalen Blutflusses zu dessen Quantifizierung.

Mit jeder Analysemethode können andere Aspekte des Flusses dargestellt und so verschiedene charakteristische Informationen über gesunde und pathologisch veränderte Mikrozirkulation gewonnen werden, u.a.:

- Identifizierung des Raynaud-Syndroms mit der Fraktalen Dimension des dermalen Blutflusses.
- Unterscheidung zwischen benignen und malignen pigmentierten kutanen Tumoren mit hoher Sensitivität und Spezifität durch Kenngrößen der Wavelet-Analyse des dermalen Blutflusses.
- Bestimmung des Stenosegrades bei Verschlusskrankheit der vorgeschalteten Arterien über die Entropie des dermalen Blutflusses.

1.8 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Studie ist es, mittels einer nichtlinearen Analyse das Blutflussverhalten in einem histologisch gesicherten Basalzellkarzinom gegenüber gesunder Haut zu analysieren. Es soll erarbeitet werden, in wieweit sich die Durchblutung in der Tumormitte und dem Randbereich des Tumors den körperlichen Regulationsmechanismen entzieht, beziehungsweise diese zerstört. Das LDF soll als ein nicht invasives Verfahren zur Abgrenzung von Problemtumoren neben dem histologischen Verfahren an Bedeutung gewinnen.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Im Zeitraum vom 21.02.2008 bis zum 03.04.2008 wurden an der Universitäts-Hautklinik Tübingen insgesamt 67 Patienten untersucht. Die Messung fand unmittelbar vor Operationsbeginn und anschließender histologischer Untersuchung des Präparates statt. So konnte sichergestellt werden, dass nur Patienten mit einem histologisch gesicherten Basalzellkarzinom in die Studie involviert wurden.

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde durch einen Anamnesebogen erfasst und dokumentiert. Der Bogen enthält Angaben über Name, Geschlecht, Geburtsdatum, sowie Größe und Gewicht zur Errechnung des BMI-Indexes. Des Weiteren wurden Begleiterkrankungen, Medikamentenanamnese, Familienanamnese und die Lebensgewohnheiten (Alkoholkonsum, Rauchgewohnheiten und sportliche Aktivitäten) erfragt. Das Basalzellkarzinom wurde in seiner Größe vermessen, fotografiert, sowie dessen Lokalisation erfasst. Alle Patienten wurden über das genaue Vorgehen und über eventuelle Risiken der Messung aufgeklärt. Jeder Patient wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig sei und dass ein Ausstieg zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen möglich ist.

2.2 Messanordnung und Studienverlauf

Zunächst erfolgte die Erhebung der Krankheitsanamnese. Anschließend wurden die Studienziele und der Studienablauf erklärt. Nach schriftlicher Einverständniserklärung wurden die Probanden aufgefordert, in bequemer Position auf der Untersuchungsliege Platz zu nehmen. Um die individuellen Durchblutungsmuster der einzelnen Patienten vergleichen zu können, war es wichtig, die

Körperlage zu standardisieren. Bei der von uns durchgeführten einmaligen Messung waren die Bedingungen zur Durchführung der Untersuchung folgendermaßen standardisiert: die Untersuchungsräume waren klimatisiert auf eine Temperatur von 23°C, die Patienten wurden in liegender Körperhaltung untersucht und der Beginn der Messung erfolgte nach einer Akklimatisierungsphase von 15 min. Die Haut war nicht erhitzt und es wurden keine Provokationsmanöver durchgeführt.

Nach Einnahme der entsprechenden Position und Akklimatisierung wurden dann die drei eingesetzten Laser Doppler Messsonden auf den zu untersuchenden Hautarealen mit doppelseitig klebenden Ringen am liegenden Patienten fixiert. Dabei wurden die Sonden des Laser Doppler Flux Gerätes in der Mitte und am Rand des Basalzellkarzinoms, und falls möglich, kontralateral in einem von dem Basalzellkarzinom nicht betroffenen Hautgebiet angebracht. Die korrekte Lokalisation der Faseroptiksonden wurde mittels Fotoaufnahmen dokumentiert. In Abbildung 5 ist die Anordnung der Messsonden am Patienten exemplarisch dargestellt.

Es wurde darauf geachtet, dass das gemessene Hautareal durch Anpassung der höhenverstellbaren Liege auf Herzhöhe gelagert war. Nachdem der Patient eine für ihn angenehme Körperposition eingenommen hatte und alle Sensoren Messwerte lieferten, wurden die Patienten aufgefordert, möglichst ruhig zu liegen und gleichmäßig zu atmen. Anschließend wurde die Messung gestartet. Über einen Zeitraum von 10 Minuten wurden so bei spontaner Hauttemperatur und 23°C Raumtemperatur simultan Messwerte aus den drei Arealen erfasst und kontinuierlich auf dem PC gespeichert.

Dabei erfassten die angewendeten Laser eine Oberfläche von 0,12mm². Die Karzinomflächen betragen hingegen zwischen 0,12cm² (0,3 x 0,4 cm) und 27,5cm² (5,0 x 5,5 cm). Die durchschnittliche Fläche aller involvierten Patienten betrug 1,96cm².

Man konnte somit in Bezug auf die Durchmesser der Basalzellkarzinome versus Laser ein mittleres und randständiges Areal definieren.

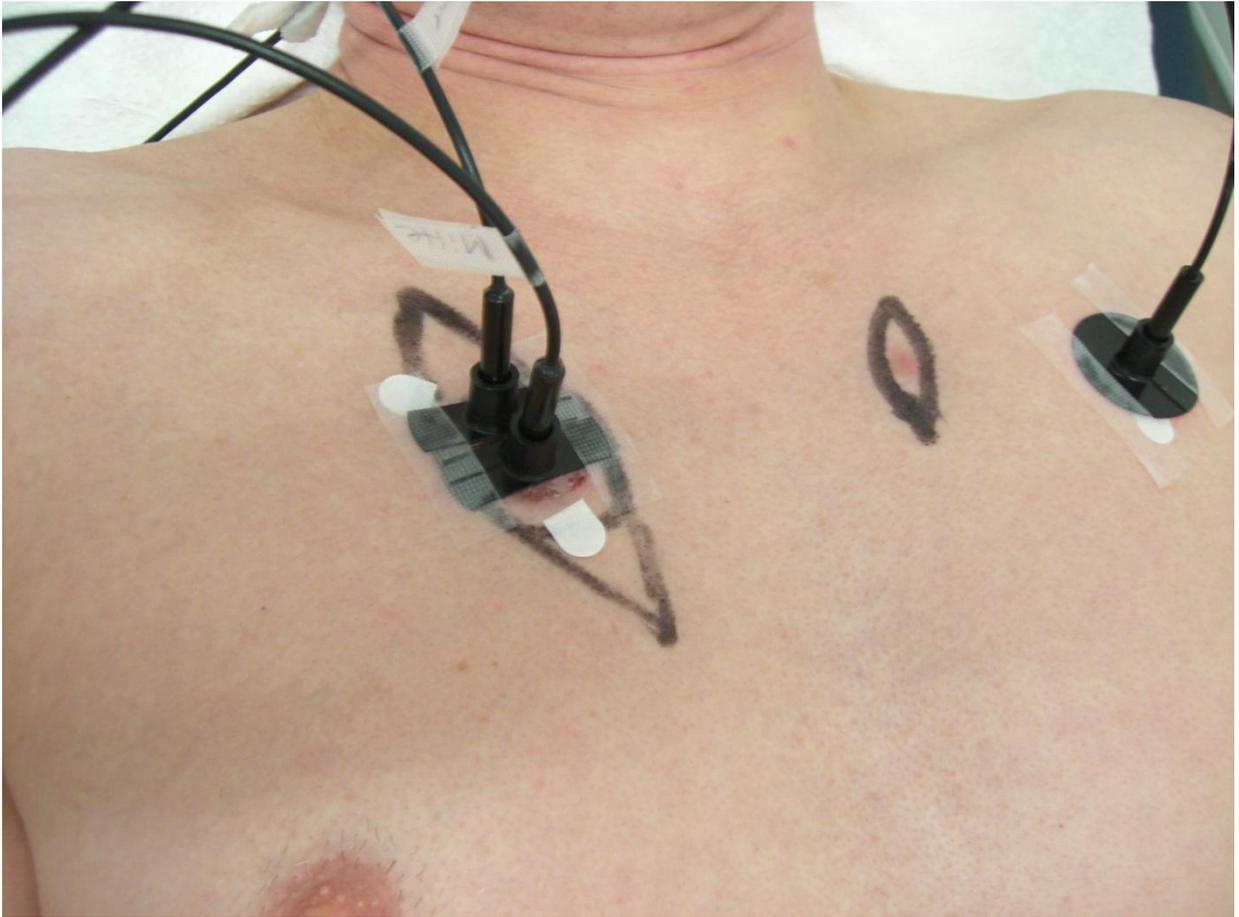


Abbildung 5: Sondenhalter mit den aufgesetzten Sonden und den optischen Lichtleitern. Die Messung erfolgt im Bereich des Randes und der Mitte des Basalzellkarzinoms. Simultan wurde mittels einer Sonde im Bereich klinisch gesunder Haut (Referenzareal) auf der kontralateralen Körperseite gemessen.

Für die Laser Doppler Flux Messung kam das Modell Perimed PF2b (Perimed, Stockholm, Schweden) (gesundes Vergleichsareal) und das Modell Perimed Master 4001 (Perimed, Stockholm, Schweden) mit zwei Kanälen (Zentrum bzw. Rand des Basalzellkarzinoms) zum Einsatz. Mit dieser Anordnung der Messsonden, welche zuvor aufeinander abgestimmt worden waren, wurden simultan Werte ermittelt.

Die Laser Doppler Flux Daten wurden von einem PC aufgezeichnet (Diadem[®] Vs. 8.0 (National Instruments, Aachen)). Pro Kanal wurden 30.000 Einzeldaten gespeichert.

2.3 Laser Doppler Fluxmetrie (LDF)

Die Laser Doppler Fluxmetrie (LDF) beruht auf dem Doppler-Prinzip, welches 1843 von dem österreichischen Physiker Christian Doppler (1803–1853) beschrieben wurde. Das Laser Doppler Signal korreliert linear mit der Gewebepерfusion, definiert als Produkt aus Gewebehämatokrit und mittlerer Partikelgeschwindigkeit. Die Laser Doppler Flux Messung ist ein nichtinvasives und schmerzloses Verfahren zur Quantifizierung der Durchblutung der Haut. Der Laser emittiert monochromatisches hochfrequentes Licht, welches über eine Glasfaser zur Hautoberfläche des zu untersuchenden Gewebes geleitet und dort diffus gestreut wird. Das an den sich bewegenden Erythrozyten reflektierte und phasenverschobene Licht wird über einen Photodetektor erfasst und in ein elektrisches Laser Doppler Signal umgewandelt. Die Höhe des Signals ist dabei sowohl proportional zur mittleren Geschwindigkeit als auch zur Konzentration der Blutzellen. In die als „Flux“ bezeichnete relative richtungslose Messgröße gehen hierbei Blutflussgeschwindigkeit und Volumen der sich im Messbereich befindlichen Teilchen ein; sie wird in perimetrischen-(Perimed Units = PU) oder arbitrарischen- (arbitrary Units = AU) Einheiten angegeben. Die Eindringtiefe des Lasers ist zum einen von der Wellenlänge des emittierten Lichtes abhängig, zum anderen von der Beschaffenheit der Oberfläche. Dabei nimmt die Eindringtiefe bei niederen Frequenzen zu. Die Eindringtiefe eines Laserstrahls mit der Wellenlänge von 780 nm beträgt in der Haut ca. 1.5 mm-2 mm. Üblicherweise wird der Laser Doppler Flux als Mittelwert eines Messzyklus angegeben. In Abbildung 6 ist ein typischer Verlauf des LDF Signals dargestellt und es wird deutlich, dass in dem Kurvenverlauf mehr Informationsgehalt über Kreislaufparameter enthalten sind als der Mittelwert einer Messkurve wiedergeben kann. Je nach Auflösung bzw. Betrachtung unterschiedlicher Zeitintervalle, werden verschiedene periodische Schwankungen im Blutfluss sichtbar, die Rückschlüsse auf deren Ursprung oder Effekt liefern sollten. Aus den Abbildungen 6 und 7 wird ersichtlich, wie viel Informationsgehalt der Messkurven bei

der reinen Berechnung des Mittelwertes oder der Extremwerte einer Zeitreihe verloren geht.

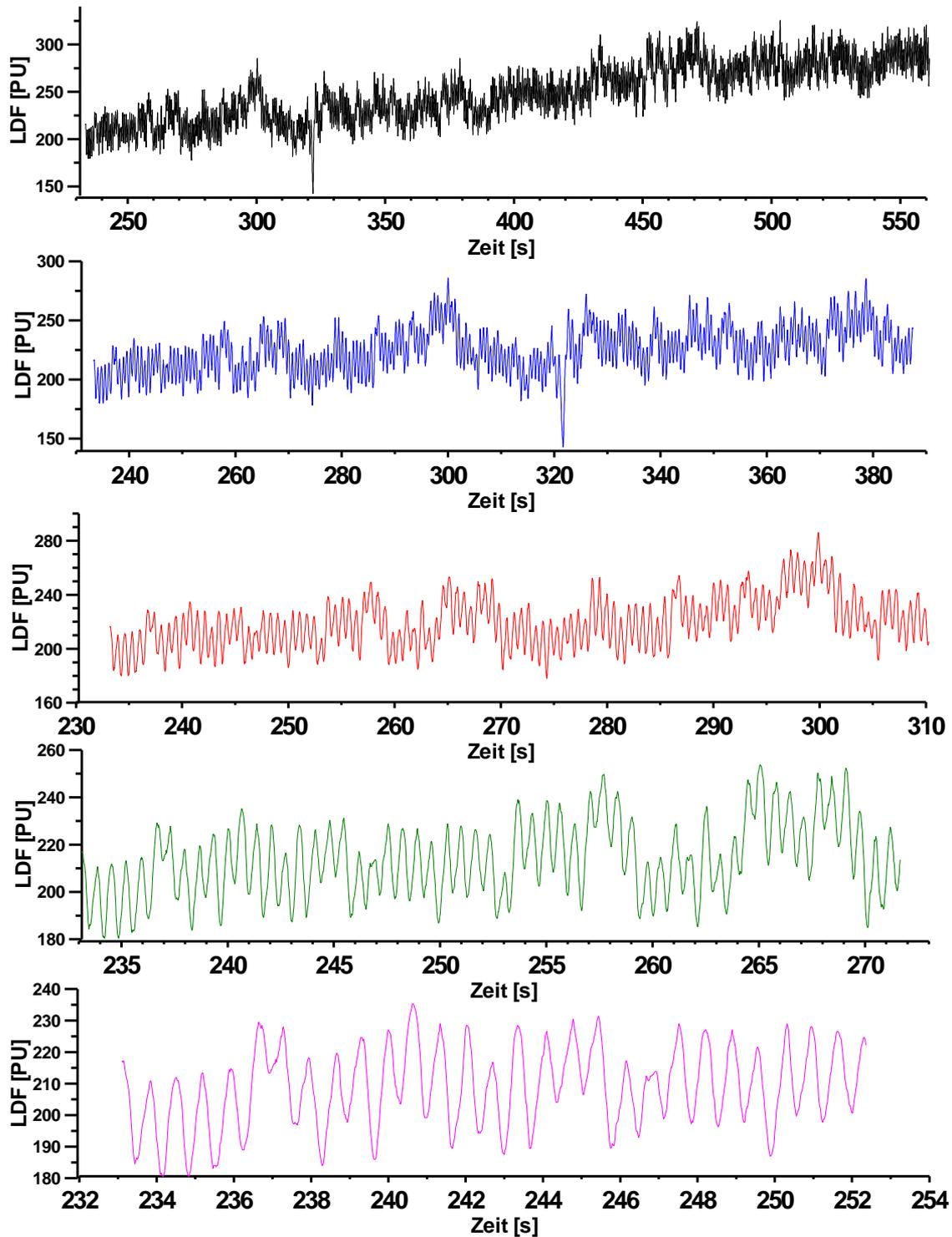


Abbildung 6: Typischer Verlauf eines LDF Signals. Alle Abbildungen zeigen dieselbe Zeitreihe eines Patienten in unterschiedlicher zeitlicher Auflösung.

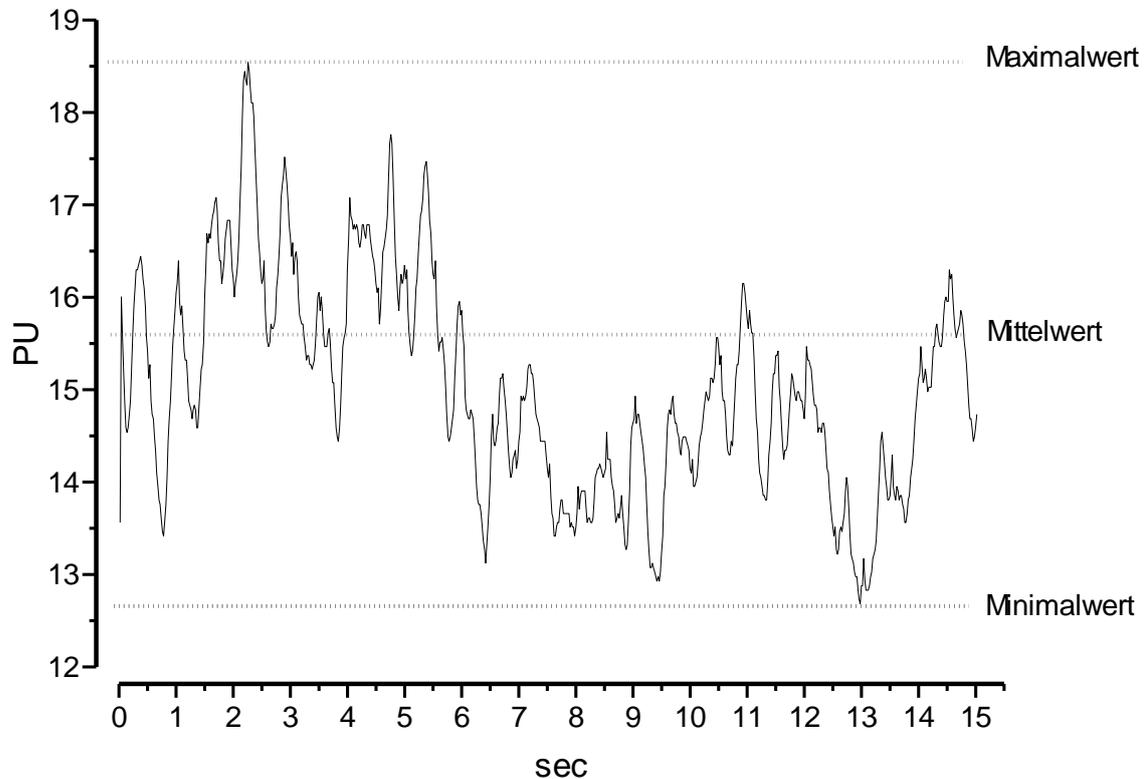


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Bestimmung von Maximalwert, Minimalwert und Mittelwert am Beispiel einer LDF-Messkurve über 15 sec. Bei der Betrachtung der unterschiedlichen Amplituden und Frequenzen wird ersichtlich, wie viel Informationsgehalt über das unterschiedliche Durchblutungsverhalten bei dieser Betrachtungsweise verloren geht.

2.4 Waveletanalyse

Die Wavelet-Analyse ist eine Weiterentwicklung der Fourier-Analyse und ermöglicht auch die Untersuchung nichtlinearer oder unregelmäßiger Systeme. Bei der Fourier-Analyse liegt nur eine Frequenzauflösung vor, bei der Wavelet-Analyse wird sowohl eine Frequenzauflösung, als auch eine Zeitaufklärung durchgeführt.

Die Wavelet-Analyse eines Laser Doppler Flux Signals (LDF) wird interpretiert, indem Vasomotions-Ereignisse zu Skalierungsebenen der Wavelet-Darstellung zugeordnet werden. Dieses Vorgehen erlaubt eine Differenzierung zwischen langsamen Prozessen und schnellen Prozessen. Die Wavelet-Darstellung wird als Vasomotionsfeld V bezeichnet.

Im Folgenden werden die hier genannten Größen erklärt:

Eine Wavelet-Transformation zerlegt gleichzeitig die Zeit-Skalierungs-Ebenen und die Zeit selbst. Diese zweidimensionale Darstellung der eindimensionalen Vasomotionsdaten stellt die Basis für die qualitativen Interpretationen und die statistische Auswertung dar. Die häufig und auch üblicherweise verwendete Darstellung mit Hilfe des Fourier-Energie Spektrums dagegen bildet die Daten lediglich auf der Skala ihrer Frequenz, zum Beispiel auf verschiedenen Zeitskalierungen, aber ohne Zeitauflösung ab. Sowohl die Zeit-Darstellung als auch die Fourier-Darstellung zeigen unterschiedliche Aspekte und sind beide von großer Wichtigkeit. Für sehr komplexe und unregelmässige Daten ist es jedoch mit keiner der beiden Darstellungsmethoden möglich, die Daten übersichtlich zu präsentieren. Darüber hinaus erlaubt es deshalb keine der beiden Verfahren, sicheren Schlüsse daraus zu ziehen. Ändert sich nämlich die Frequenz während der Messung, werden die Fourier-Energie Spektren so verwaschen und unscharf, dass keine klaren Spitzen mehr heraus detektiert werden können. Dies kann nun aber bei Zeitserien der Laser-Doppler-Fluxmetrie eher der Fall sein.

Das Herzstück der Wavelet-Analyse stellt das sogenannte Mutter-Wavelet dar. Dieses Mutter-Wavelet dient anschaulich gesprochen als Schablone, die über die Zeitreihe geführt wird. Es wird überprüft, wie gut die Schablone zu jeder Zeit auf die Zeitreihe passt. Zusätzlich wird die Schablone auch noch verkleinert oder vergrößert, bzw. gestaucht oder gestreckt. Ziel ist es, immer eine möglichst große Deckungsgleichheit mit den Oszillationen der Vasomotions-Messkurve zu erreichen.

In Abbildung 8 sind verschiedene Mutter-Wavelets als Beispiele angegeben.

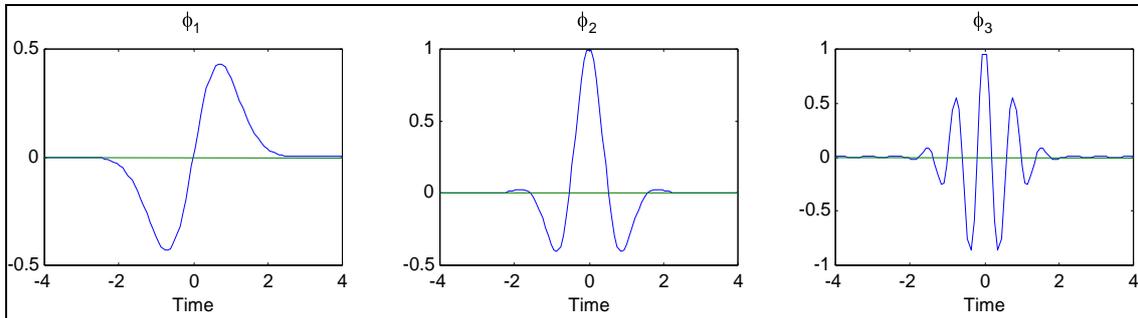


Abbildung 8: Darstellung verschiedener Mutter-Wavelets

Abbildung 9 zeigt ein Beispiel einer Wavelet-Analyse, wie sie auf dem Bildschirm nach computergestützter Berechnung dargestellt wird. Der unterste Graph zeigt das Vasomotionsfeld V als zweidimensionale Darstellung mit farb-kodierten Amplituden. Diese Darstellung gibt wohl den besten qualitativen Einblick in den Prozess im Hintergrund der Daten. Aufgelöst werden in dieser Abbildung der Herzschlag und die Atmung. Die exakten Parameter und die mathematische Beschreibung der Analyse findet sich in (17).

Da die Wavelet-Analyse in einer dreidimensionalen Darstellung endet, sind in Abbildung 9 und Abbildung 10 unterschiedliche Arten dargestellt.

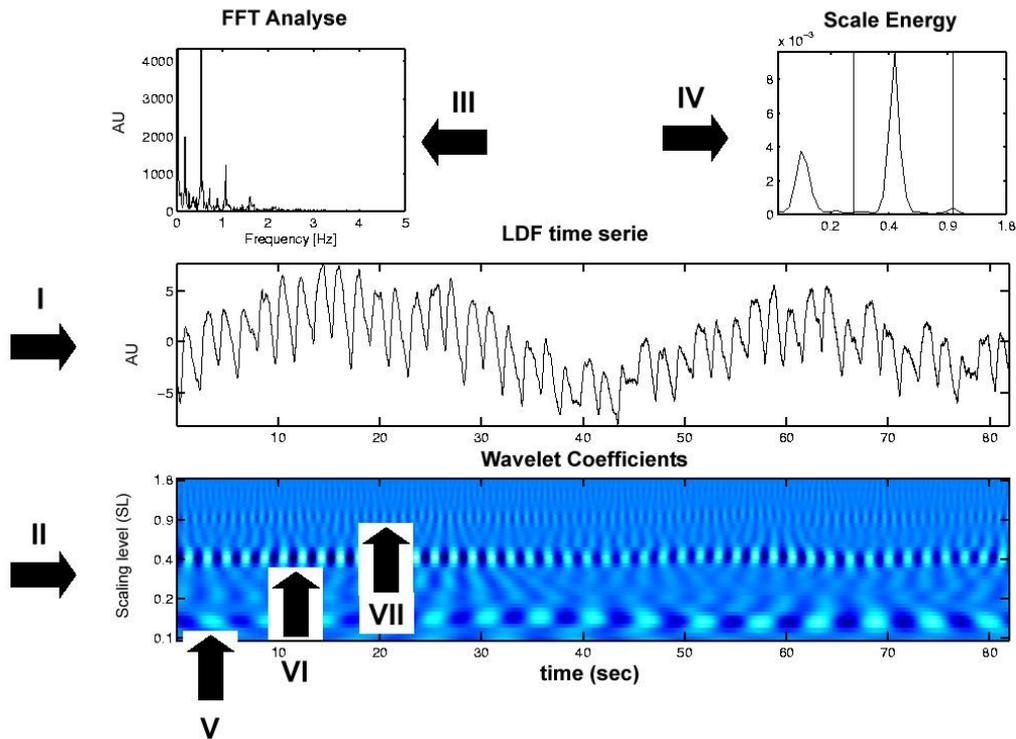


Abbildung 9: Darstellung einer Waveletanalyse mit der Computer Software LaDoFlu. Der obere Graph links (III) zeigt die Fourier Analyse, die Zeitreihe in der Mitte das LDF Signal (I). Die eigentliche Waveletanalyse ist im unteren Graph aufgetragen (II). Deutlich erscheint die Herzaktion bei 0,4 SL (VI) und die Atmung bei 0,15 SL (V). Im höherfrequenten Bereich werden die Oberschwingungen aufgelöst (0.9 SL, VII). Eine scharfe Trennung und die prozentualen Anteile an der Gesamtvasomotion in diesem zeitskalierten Bereich ist in dem Graph rechts oben als Scale Energy gezeigt (IV). Hier sieht man im direkten Vergleich mit der FFT links, wie definiert die unterschiedlichen Einflüsse getrennt werden.

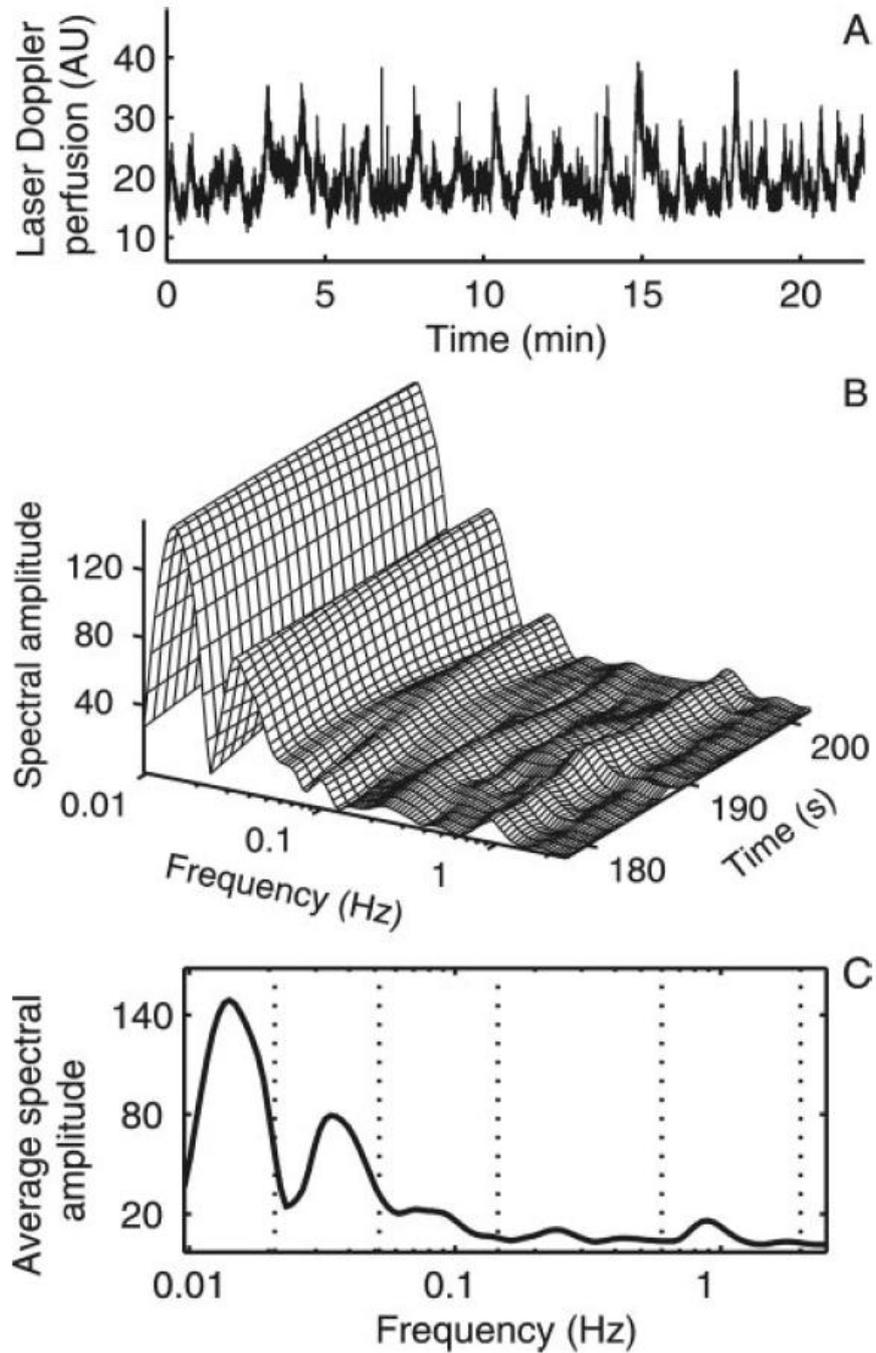


Abbildung 10: weitere 2 bzw. 3-dimensionale Darstellungsformen einer Wavelet-Analyse nach Computer gestützter Berechnung.(34)

In zahlreichen Studien konnten folgende Frequenzbereiche den unten aufgelisteten physiologischen Größen zugeordnet werden.

SL1: 0.026-0.056 Hz: Thermoregulation

SL2: 0.056-0.16 Hz: eigenständige Gefäßwandregulation

SL3: 0.16-0.56 Hz: Atmungseinfluss

SL4: 0.79-1.23 Hz: Herzschlag.(17,18,33,34,43,59)

3 Ergebnisse

67 Patienten (davon 40 Männer/ 27 Frauen) wurden im Rahmen dieser Studie untersucht. Alle wiesen ein histologisch gesichertes Basalzellkarzinom auf. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug dabei 68 Jahre, wobei der jüngste Teilnehmer 33 Jahre und der älteste 91 Jahre alt waren (SD 13 Jahre).

Im Rahmen der Anamnese wurden Nebenerkrankungen, Medikamentenkonsum, sowie die weiteren Lebensumstände (inklusive Noxen etc.) der Patienten erfasst.

3.5 Auswertung der Fragebögen

3.5.1 Lokalisationen

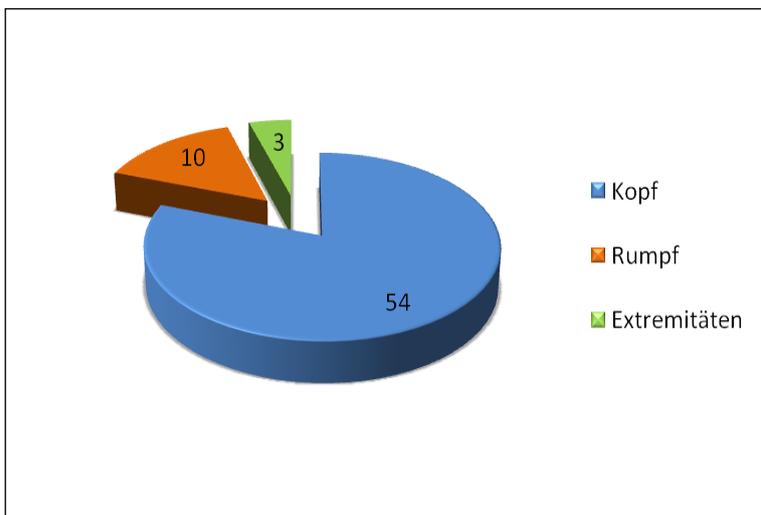


Abbildung 11: Lokalisation der Basalzellkarzinome (Häufigkeitsverteilung)

Die anatomische Lokalisation des Basalzellkarzinoms konnte bei den untersuchten Patienten erfasst und nach Auftreten der Tumore an Rumpf, Kopf und Extremitäten eingeteilt werden. Dabei konnte eine Verteilung wie folgt ermittelt werden:

54 Patienten hatten ein histologisch gesichertes Basalzellkarzinom am Kopf, 10 Patienten am Rumpf und 3 Patienten an den Extremitäten. Eine grafische Darstellung ist in Abbildung 11 zu sehen.

3.5.2 Rezidiv

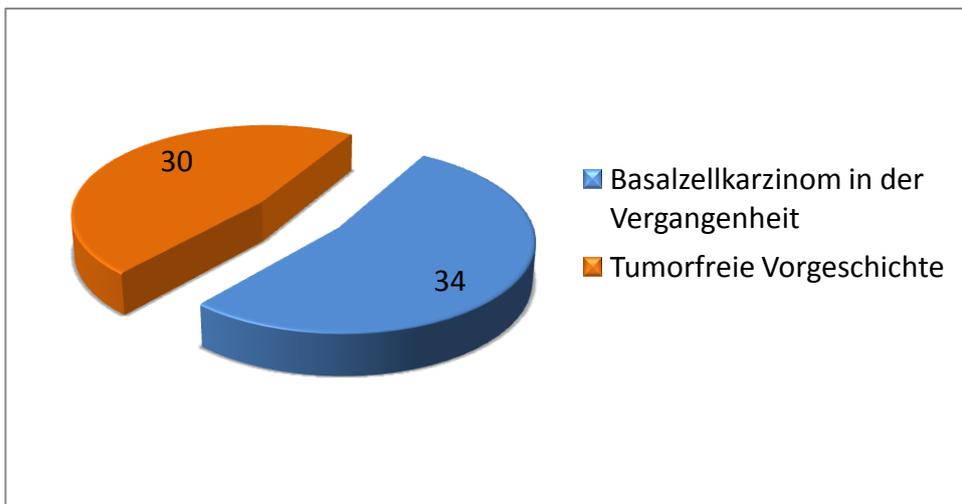


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Patienten bezüglich deren Angaben über Rezidive.

34 Patienten gaben an, dass bereits in der Vergangenheit an ihnen ein histologisch gesichertes Basalzellkarzinom diagnostiziert worden ist. Die erneut aufgetretenen Basalzellkarzinome befanden sich dabei an anderen anatomischen Lokalisationen. 30 Patienten waren hingegen zuvor tumorfrei. Eine grafische Darstellung ist in Abbildung 12 zu sehen.

3.5.3 Familiäre Häufungen vom Basalzellkarzinom

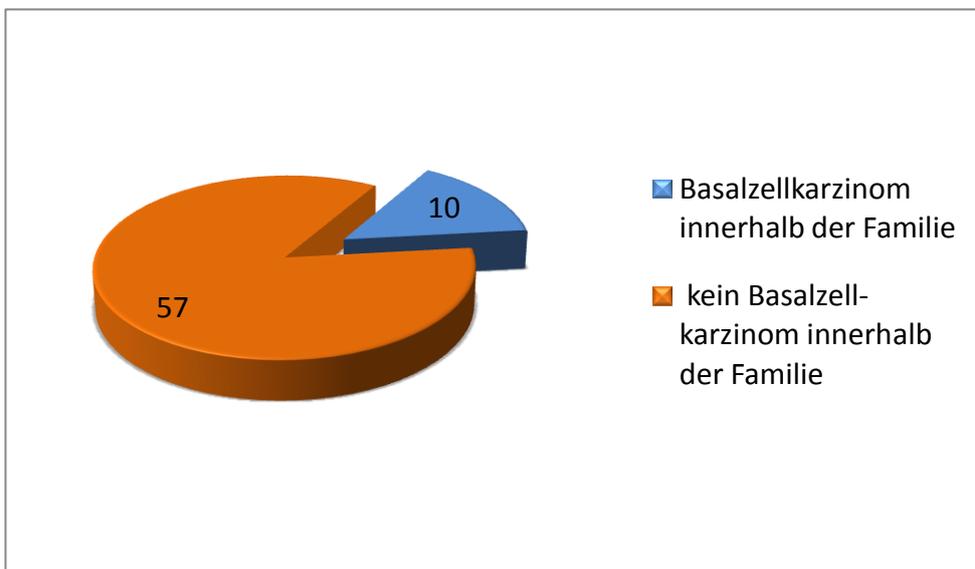


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Patienten bezüglich deren Angaben über Basalzellkarzinome innerhalb der Familie.

Bei 10 Patienten konnte eine familiäre Belastung festgestellt werden, hingegen wurde bei 57 Patienten kein familiärer Zusammenhang gefunden. Eine grafische Darstellung ist in Abbildung 13 zu sehen.

Desweiteren wurden mit dem Anamnesebogen Daten zu den Lebensgewohnheiten der Patienten und deren eventuellem Einfluss erfasst. Ebenfalls wurden Nebenerkrankungen, sowie die Medikamenteneinnahme dokumentiert.

3.5.4 Raucher

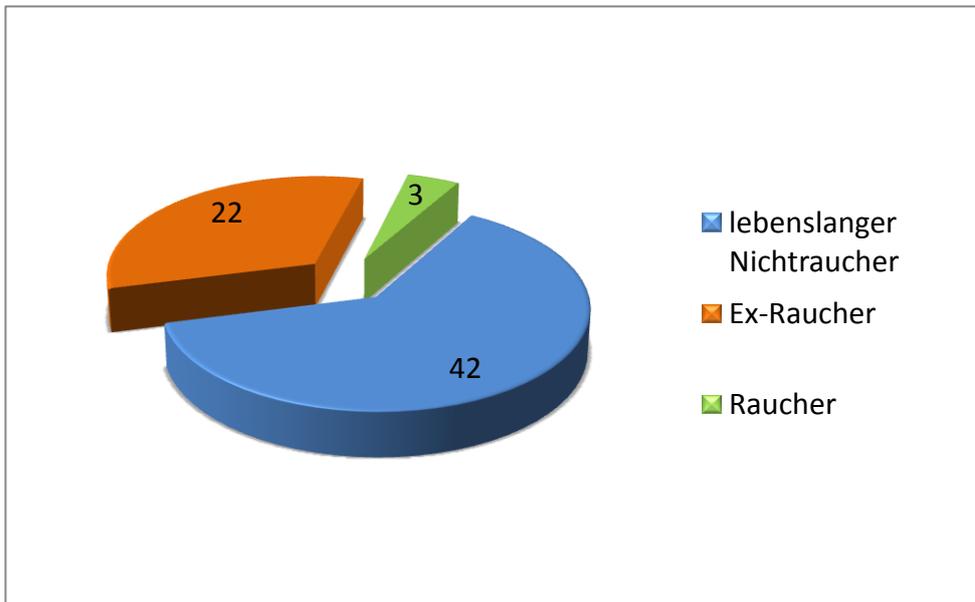


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Patienten bezüglich deren Angaben über ihr Rauchverhalten.

An der Studie waren 42 lebenslange Nichtraucher, 22 Ex-Raucher und 3 Raucher beteiligt. Eine grafische Darstellung ist in Abbildung 14 zu sehen.

3.5.5 Alkoholkonsum

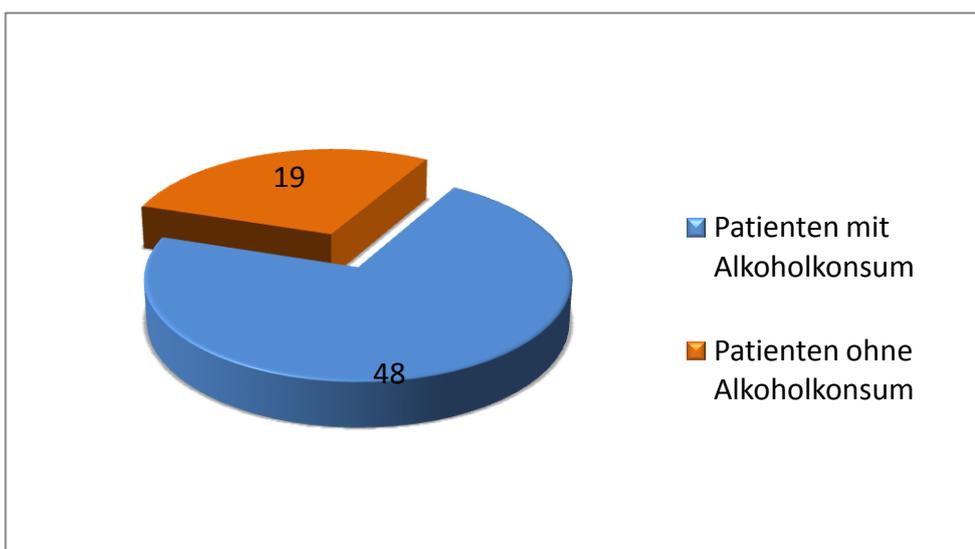


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der Patienten bezüglich deren Angaben über ihren Alkoholkonsum.

Es waren 48 Patienten mit einem gelegentlichen Alkoholkonsum sowie 19 Patienten ohne Alkoholkonsum an der Studie beteiligt. Eine grafische Darstellung ist in Abbildung 15 zu sehen.

3.5.6 Sportliche Aktivitäten

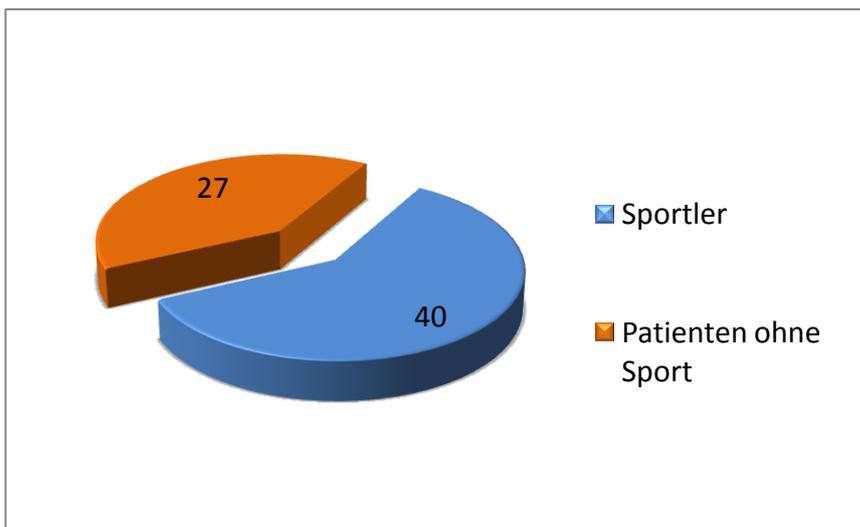


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der Patienten bezüglich deren Angaben über ihre sportliche Aktivität.

An den Messungen beteiligten sich 40 Patienten, welche sich regelmäßig sportlich betätigten. Diese sportlichen Aktivitäten waren dabei alters- und fitnessabhängig. Hierdurch resultierte eine weite Spannbreite innerhalb des Betätigungsfeldes (vom Walken bis zur Teilnahme am Halbmarathon). 27 Patienten waren involviert, welche sich nicht körperlich betätigten. Eine grafische Darstellung ist in Abbildung 16 zu sehen.

3.5.7 Psychische Erkrankungen

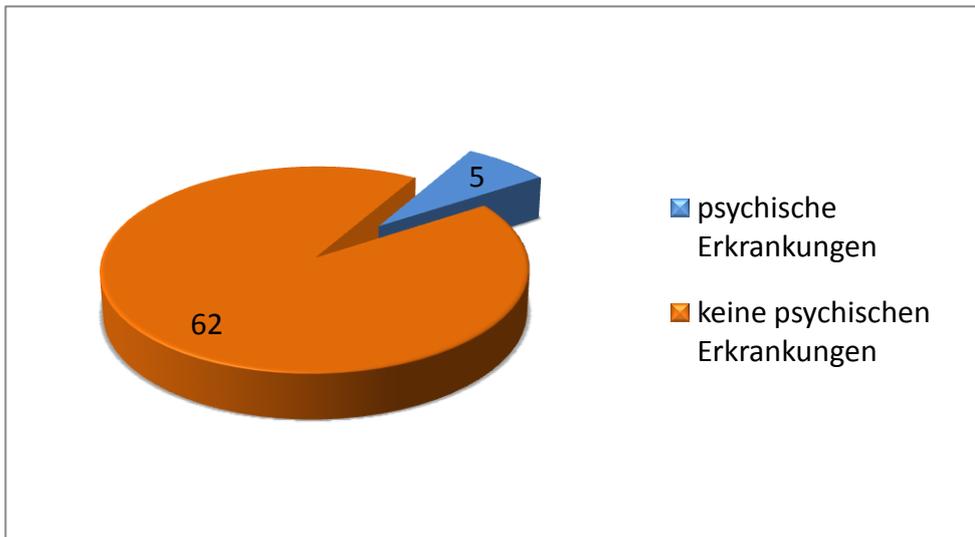


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der Patienten bezüglich deren Angaben über psychische Erkrankungen.

Aufgrund der Medikamentenanamnese konnten 5 Patienten mit psychischen Erkrankungen analysiert werden. Es wurden bei allen 5 Patienten Depressionen, in verschiedenen Schweregraden diagnostiziert. 62 Patienten waren hingegen aufgrund der Medikamentenanamnese psychisch unauffällig. Eine grafische Darstellung ist in Abbildung 17 zu sehen.

3.5.8 Patienten mit erhöhtem Blutdruck

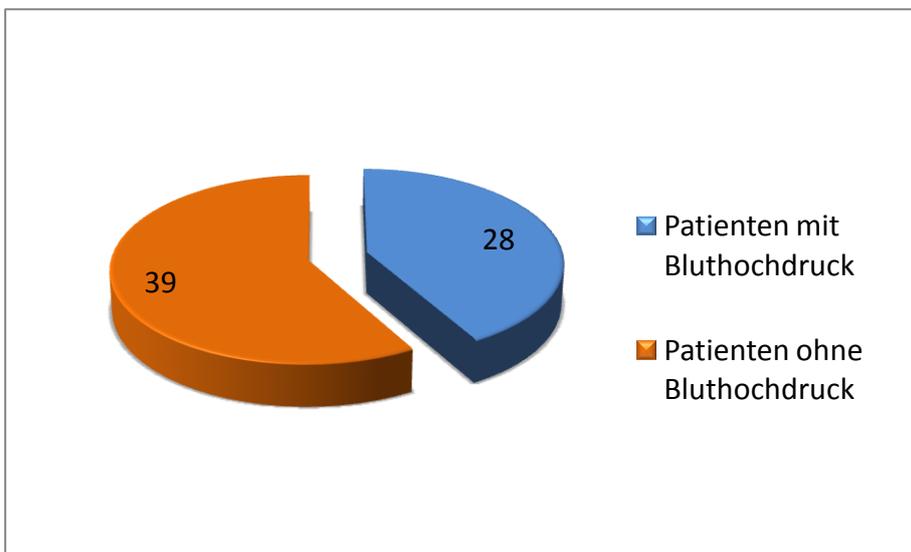


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der Patienten bezüglich deren Angaben über ihren Blutdruck (arterieller Hypertonus).

In die Studie wurden 28 Patienten involviert, welche eine antihypertensive Medikation erhielten. 39 Patienten waren aufgrund der Medikamentenanamnese und eigenen Angaben zufolge unauffällig. Eine grafische Darstellung ist in Abbildung 18 zu sehen.

3.5.9 Medikamentenanamnese

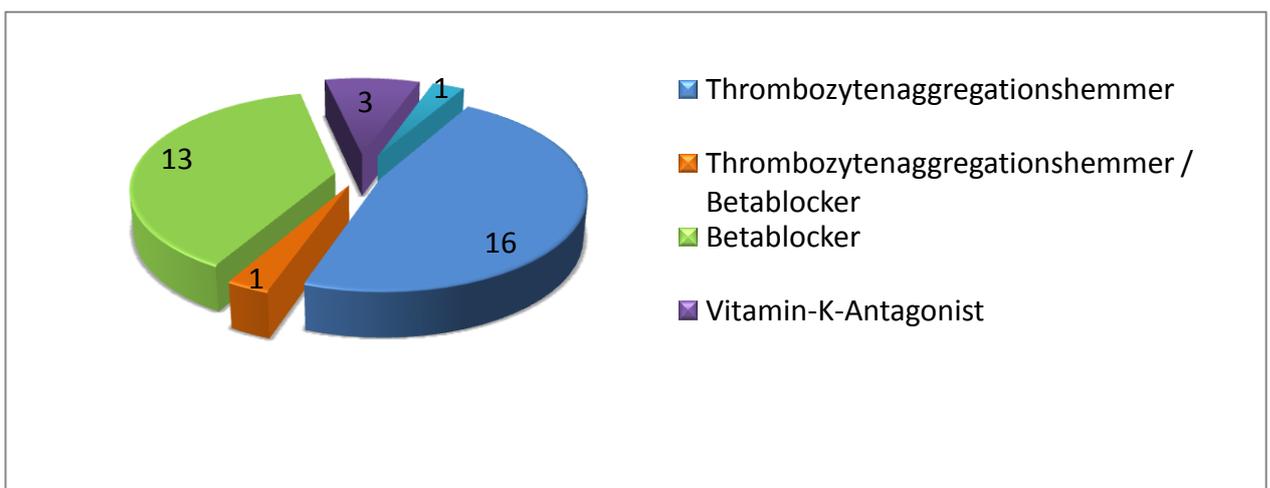


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der Patienten bezüglich deren Angaben über ihren Medikamentenkonsum.

Erfasst wurden sämtliche Medikamente mit Einfluss auf die Mikrozirkulation. Anderweitige Begleitmedikationen, ohne rheologische oder vasoaktive Effekte, blieben hingegen unberücksichtigt.

16 Patienten nahmen dabei einen Thrombozytenaggregationshemmer ein, 1 Patient einen Thrombozytenaggregationshemmer + Betablocker, 13 Patienten einen Betablocker, 3 Patienten einen Vitamin-K-Antagonisten, und 1 Patient einen Vitamin-K-Antagonisten + Betablocker. 43 Patienten blieben ohne Medikation aus den oben genannten Stoffgruppen. Eine grafische Darstellung ist in Abbildung 19 zu sehen, wobei die 43 Patienten ohne Medikation in der Abbildung nicht berücksichtigt wurden.

3.5.10 Patientcompliance

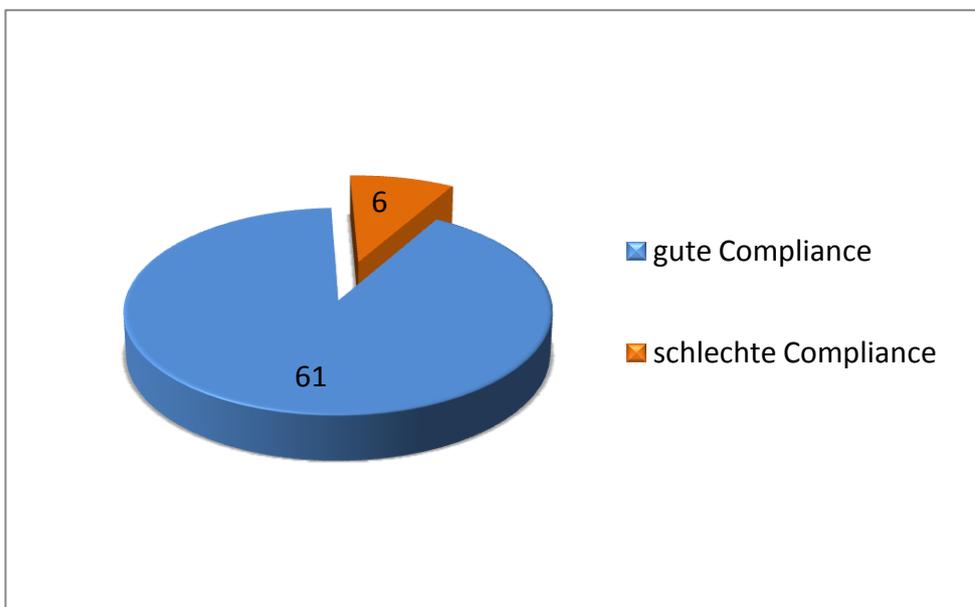


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der Patienten bezüglich deren Compliance.

Es waren 62 Patienten an der Studie beteiligt, welche eine gute Compliance aufwiesen. 6 Patienten hatten hingegen eine schlechte Compliance. Das ergibt eine gute Patientcompliance von 91%. Eine grafische Darstellung ist in Abbildung 20 zu sehen.

3.6 LDF Mittelwerte

In der Tumormitte betrug der LDF im Median 224 PU [132,3/402,6], am Randbereich 124 PU [62,3/197,0] und im gesunden Referenzareal 14 PU [8,4/30,8]. Eine Übersicht der Mittelwerte ist in Abbildung 21 dargestellt.

Es wurde mit dem Student T-Test für gepaarte Beobachtungen geprüft, ob sich die Messwerte vom gesunden Referenzareal zur Mitte, bzw. zum Rand systematisch unterscheiden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied sowohl zwischen Mitte des Basalzellkarzinoms und gesundem Hautareal ($p < 0.001$) als auch zwischen dem Randbereich des Basalzellkarzinoms und gesunder Haut. Die Übersichten sind in Abbildung 22 dargestellt.

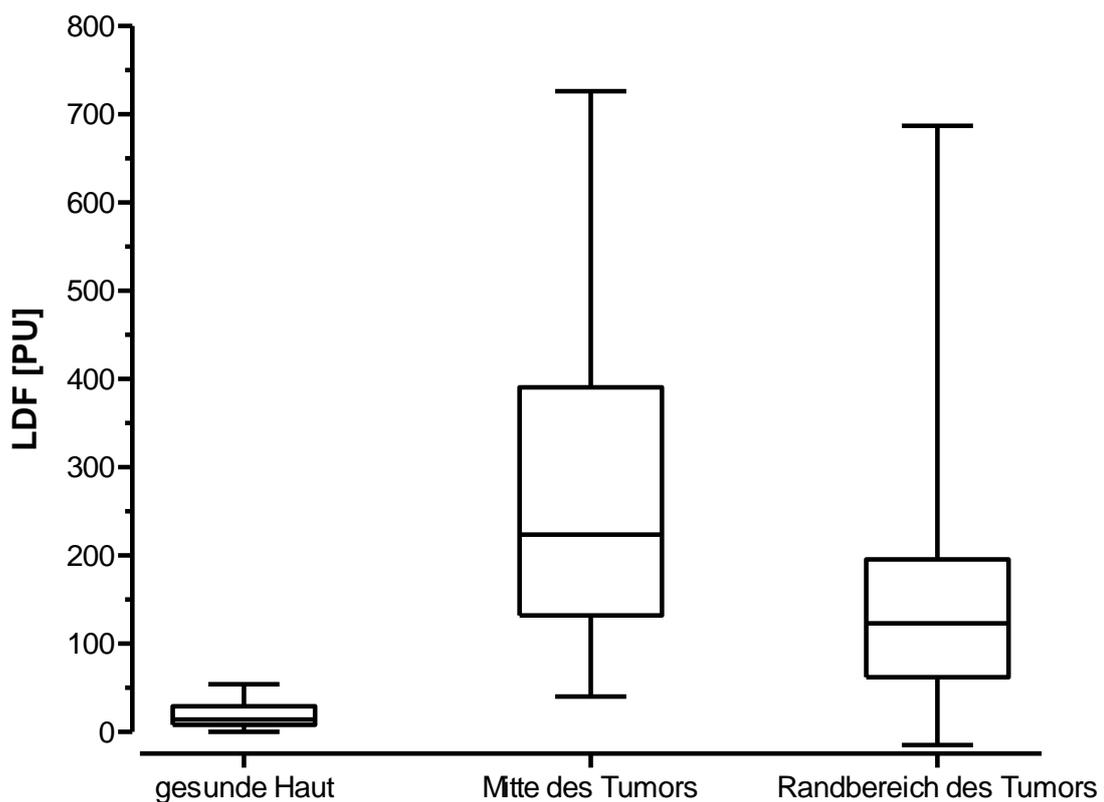


Abbildung 21: Dargestellt sind die LDF Mittelwerte für die gesunde Haut, die Mitte und für den Randbereich des Tumors. Zusätzlich sind in der Grafik die 25-75% Quartile, sowie die Extremwerte für die einzelnen Bereiche dargestellt.

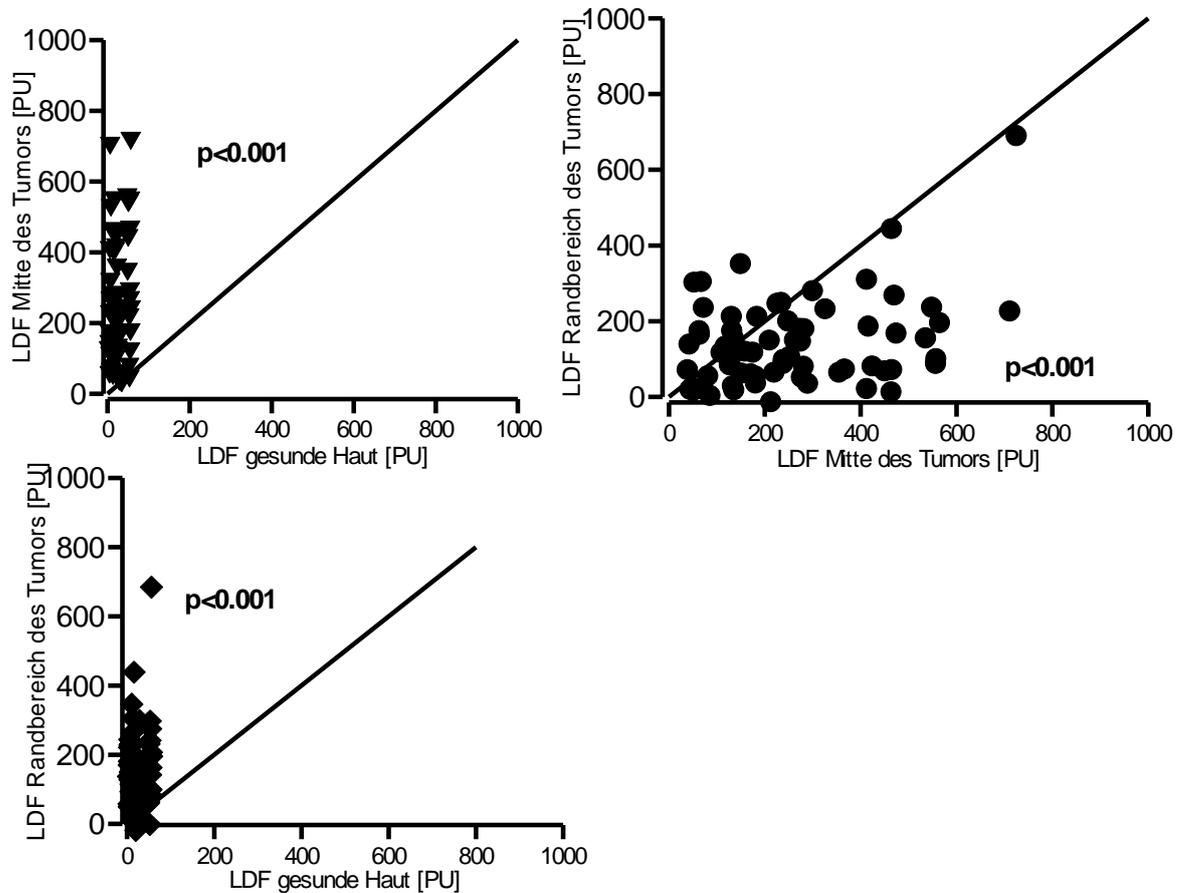


Abbildung 22: Dargestellt sind: LDF Mittelwert gesund versus Mitte, gesund versus Rand, sowie Mitte versus Rand. Die Werte werden als Mittelwerte \pm Standardabweichungen (SD) angegeben. Der p-Wert wurde dabei mit dem gepaarten Student t-Test berechnet. Man kann in der Abbildung gesund versus Mitte eine deutliche Anordnung der Messpunkte in Richtung Mitte erkennen. Gesund versus Rand zeigt ebenfalls eine Verschiebung der Messpunkte zum Randbereich. In der Abbildung Mitte versus Rand ist eine Verschiebung der Messpunkte zur Mitte gegeben. Diese Abbildung stimmt daher mit der Abbildung 21 überein.

3.7 Multivariatanalyse

3.7.1 ANCOVA

Zur Erklärung des mittleren LDFs in gesunder Haut, wurde eine Ancova durchgeführt. Hierfür werden als kontinuierliche Einflussgrößen das Alter und der BMI

berücksichtigt. Als nominale Einflussgrößen werden das Geschlecht, Rauchgewohnheiten, Medikamente, Hypertonus, Lokalrezidiv, sowie die Lokalisation berücksichtigt. Als einzige statistisch signifikante Einflussgröße konnte die anatomische Lokalisation des Basalzellkarzinoms errechnet werden.

Es findet sich eine unterschiedlich hohe Durchblutung für die Bereiche Kopf, Rumpf und Extremitäten im gesunden Areal (siehe Abbildung 23). Die höchste Durchblutung konnte hierbei im Bereich des Kopfes gefolgt vom Rumpfareal ermittelt werden.

Die niedrigste Durchblutung zeigte im gesunden Areal die Extremitätenlokalisierung auf (ANCOVA $p < 0,001$, $r^2 = 0,43$).

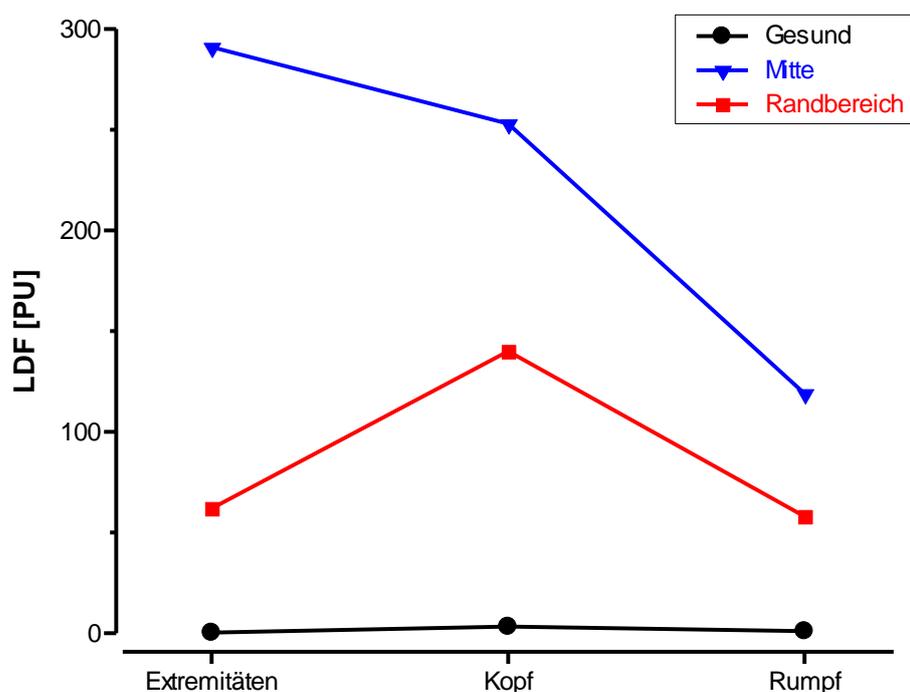


Abbildung 23: Dargestellt ist die mittlere Hautdurchblutung in Abhängigkeit von der Lokalisation des Basalzellkarzinoms. Während es gesunder Haut es kaum zu Unterschieden hinsichtlich der mittleren Hautdurchblutung in Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation des Basalzellkarzinomes kommt, ist diese sowohl im Bereich der Mitte als auch im Randbereich deutlich erhöht.

3.7.2 ANCOVA

Zur Erklärung des mittleren LDFs in der Mitte des Tumors, wurde erneut eine Ancova durchgeführt. Hierfür werden als kontinuierliche Einflussgrößen das Alter und der BMI berücksichtigt. Als nominale Einflussgrößen werden das Geschlecht, Rauchgewohnheiten, Medikamente, Hypertonus, Lokalrezidiv, sowie die Lokalisation berücksichtigt. Als einzige statistisch signifikante Einflussgröße konnte der Nikotinkonsum errechnet werden.

Es ergab sich im Vergleich Raucher zu Nichtraucher ein 2-fach erhöhter Wert(444 PU /232PU). Eine grafische Darstellung der mittleren Hautdurchblutung im Bereich der Tumormitte ist in Abbildung 24 ersichtlich.

(ANCOVA $p=0,0477$, $r^2=0,31$)

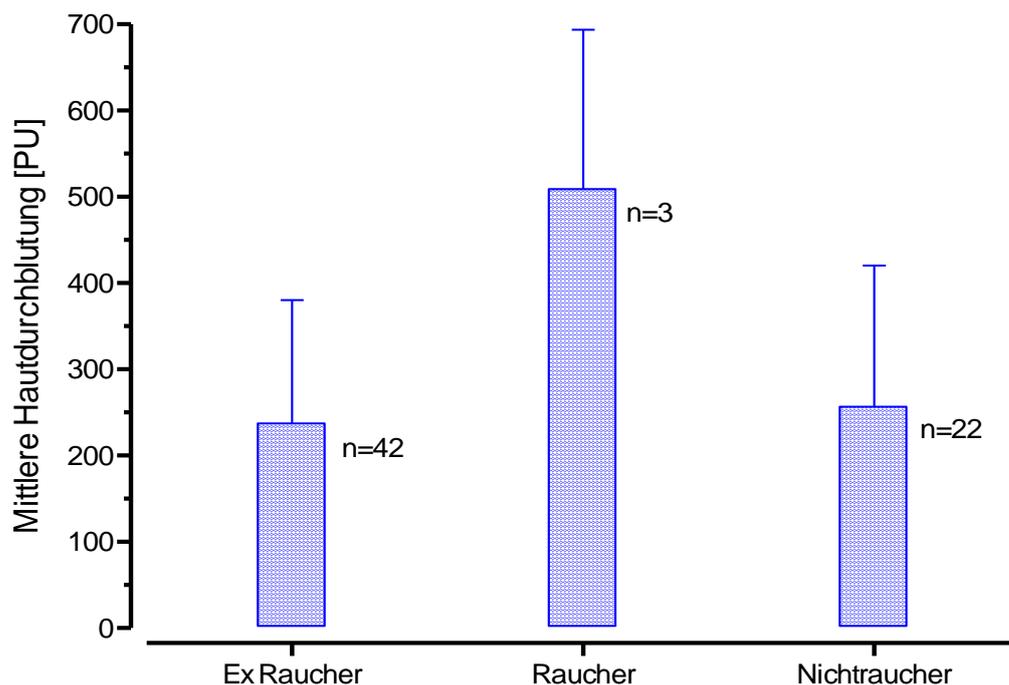


Abbildung 24: Dargestellt ist die mittlere Hautdurchblutung in Abhängigkeit vom Rauchverhalten für die Mitte des Tumors. Während sich die Ex-Raucher kaum von den Nichtrauchern unterscheiden, ist die Hautdurchblutung bei den Rauchern deutlich erhöht.

3.7.3 ANCOVA

Zur Erklärung des mittleren LDFs für den Randbereich des Tumors wurde ebenfalls eine Ancova durchgeführt. Hierfür werden als kontinuierliche Einflussgrößen das Alter und der BMI berücksichtigt. Als nominale Einflussgrößen werden das Geschlecht, Rauchgewohnheiten, Medikamente, Hypertonus, Lokalrezidiv, sowie die Lokalisation berücksichtigt. Als einzige statistisch signifikante Einflussgröße konnte erneut das Rauchen errechnet werden.

Wie auch in der Mitte des Tumors erhöht sich im Randbereich die Durchblutung bei Rauchern im Gegensatz zu Nichtrauchern. Die Steigerung vom Mittelwert Raucher versus Nichtraucher beträgt hierbei das 7,6 fache. (163 PU / 21,31 PU).

Grafisch ist dies in Abbildung 25 dargestellt. (ANCOVA $p=0,0559$, $r^2=0,28$)

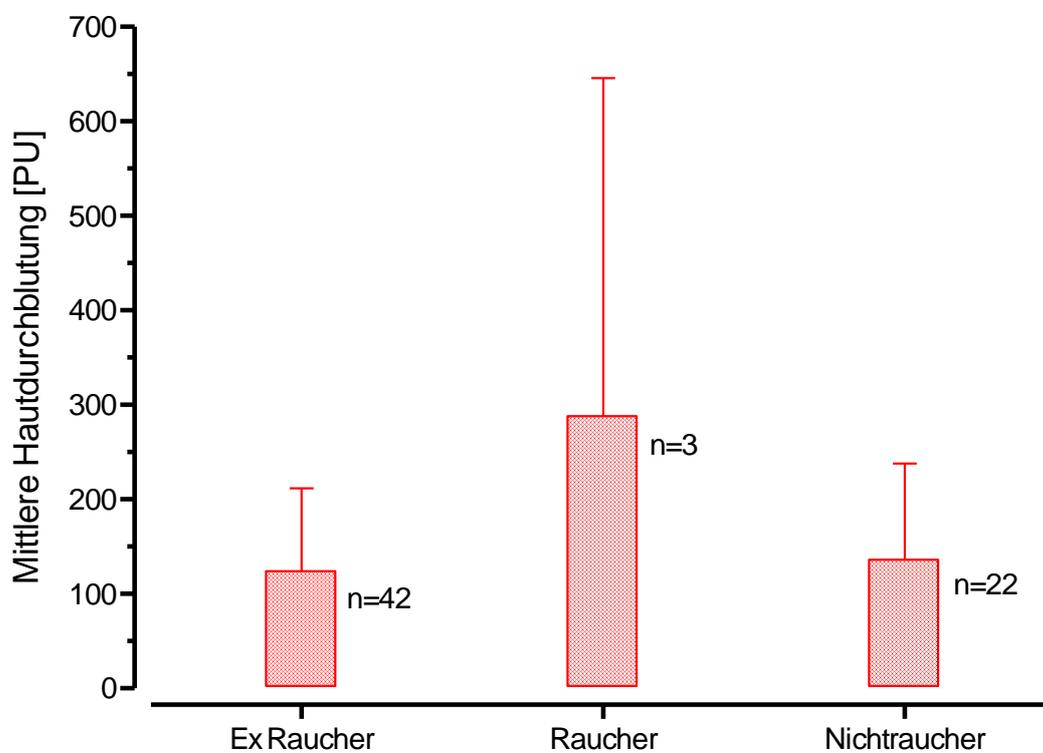


Abbildung 25: Dargestellt ist die mittlere Hautdurchblutung in Abhängigkeit vom Rauchverhalten für den Randbereich des Tumors. Während sich die Ex-Raucher kaum von den Nichtrauchern unterscheiden, ist die Durchblutung bei den Rauchern deutlich erhöht.

3.8 Waveletanalyse

3.8.1 Skalierungsbereich SL1: 0.026-0.056 Hz

In der Tumormitte betrug der SL1 $43,5\% \pm 14,2$ am Randbereich lag der SL 1 bei $45,94\% \pm 16,2$ und im gesunden Referenzareal war der SL1 $61,21\% \pm 21,4$. Eine Übersicht der Skalierungswerte ist in Abbildung 26 dargestellt.

Es wurde mit dem Student t-Test für gepaarte Beobachtungen geprüft, ob sich die Messwerte vom gesunden Referenzareal zur Mitte, bzw. zum Rand systematisch unterscheiden. Des Weiteren wurden die Messwerte von der Tumormitte und vom Randbereich miteinander verglichen.

Es konnten in dieser Auswertung statistisch signifikante Unterschiede sowohl zwischen der Mitte des Basalzellkarzinoms und dem gesundem Hautareal ($p < 0,0001$), als auch zwischen dem Randbereich des Basalzellkarzinoms und gesunder Haut ($p < 0,0001$) ermittelt werden. Hingegen konnten im Vergleich zwischen der Mitte des Basalzellkarzinoms und dem Randbereich des Basalzellkarzinoms ($p = 0,15$) keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden. Die einzelnen Übersichten sind in Abbildung 27 dargestellt.

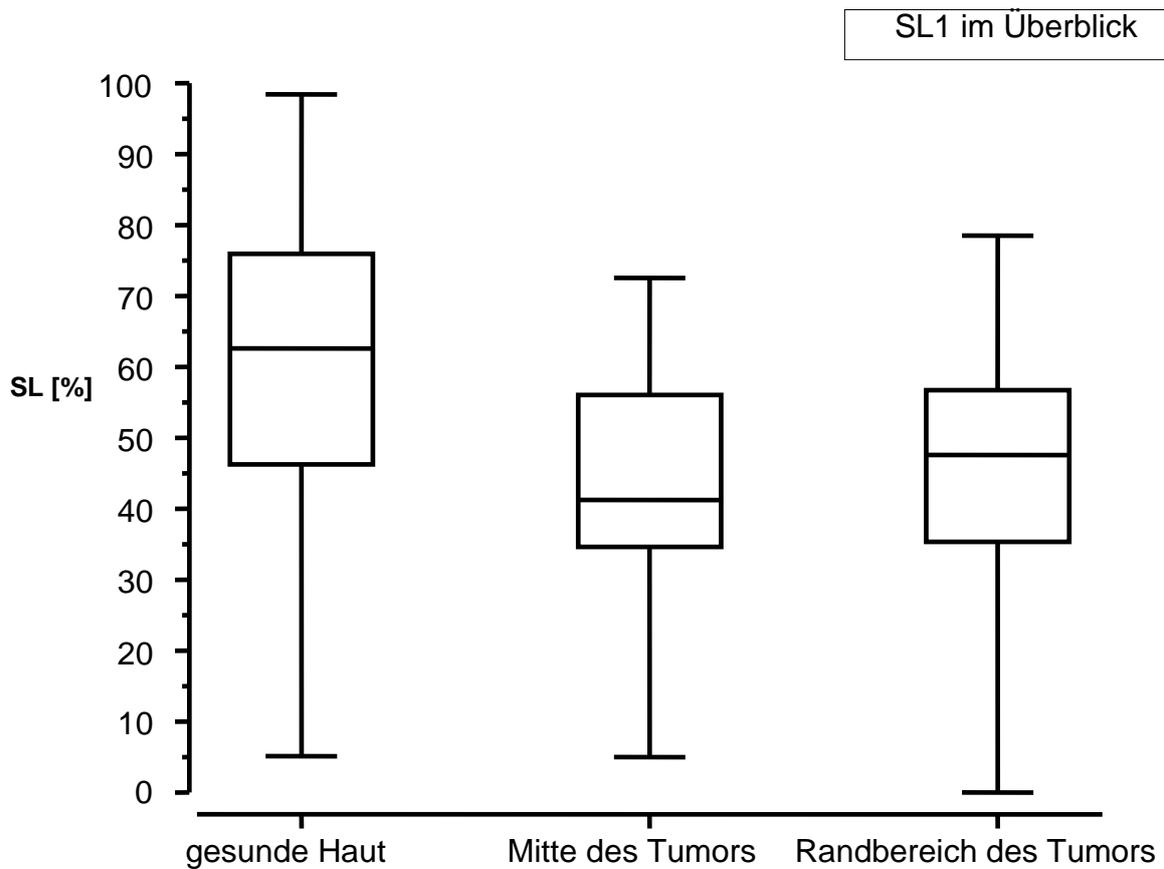


Abbildung 26: Dargestellt ist der SL1 im Überblick für die gesunde Haut, für die Mitte und für den Randbereich des Tumors. Zusätzlich sind in der Grafik die 25-75% Quartile, sowie die Extremwerte für die einzelnen Bereiche dargestellt.

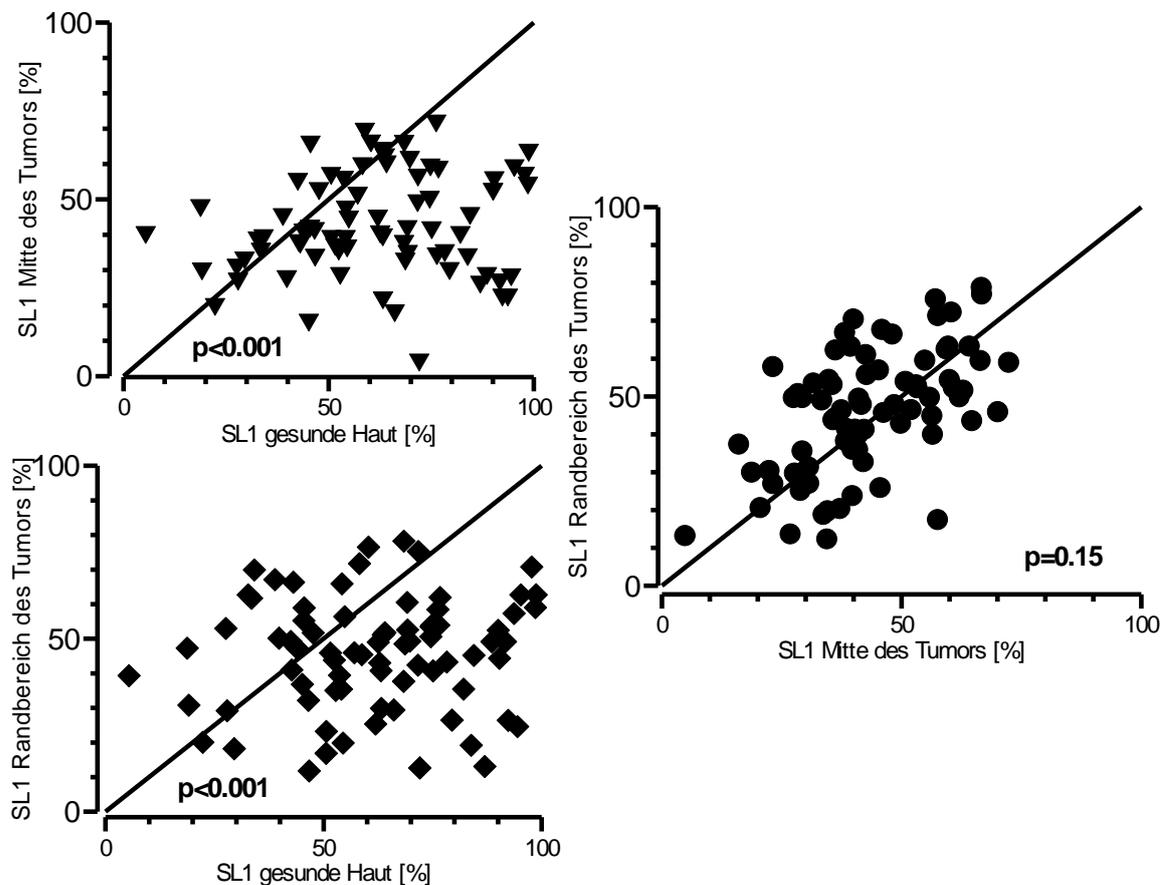


Abbildung 27: Dargestellt sind: LDF Mittelwert SL1 gesund versus Mitte, gesund versus Rand, sowie Mitte versus Rand. Die Werte werden als Mittelwerte \pm Standardabweichungen angegeben. Der p-Wert wurde dabei mit dem gepaarten Student t-Test berechnet. Man kann in der Abbildung gesund versus Mitte eine deutliche Anordnung der Messpunkte in Richtung gesunde Haut erkennen. Gesund versus Randbereich zeigt ebenfalls eine Verschiebung der Messpunkte zur gesunden Haut. In der Abbildung Mitte versus Rand ist keine systematische Verschiebung der Messpunkte zu errechnen. Diese Abbildung stimmt daher mit der Abbildung 26 überein.

3.8.2 Skalierungsbereich SL2: 0,056-0,16 Hz

In der Tumormitte betrug der SL2 $34,04\% \pm 14,5$ am Randbereich der SL2 $33\% \pm 13,6$ und im gesunden Referenzareal der SL2 $27,1\% \pm 17,0$. Eine Übersicht der Skalierungswerte ist in Abbildung 28 dargestellt.

Es wurde ebenfalls wieder mit dem Student t-Test für gepaarte Beobachtungen geprüft, ob sich die Messwerte vom gesunden Referenzareal zur Mitte, bzw. zum Rand systematisch unterscheiden. Des Weiteren wurden die Messwerte von der Tumormitte und vom Randbereich miteinander verglichen.

In dieser Analyse konnten erneut statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Mitte des Basalzellkarzinoms und dem gesundem Hautareal ($p=0,0025$), sowie zwischen dem Randbereich des Basalzellkarzinoms und gesunder Haut ($p=0,0105$) gezeigt werden. Es waren erneut im Vergleich zwischen der Mitte des Basalzellkarzinoms und dem Randbereich des Basalzellkarzinoms ($p=0,5629$) keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Die einzelnen Übersichten sind in Abbildung 29 dargestellt.

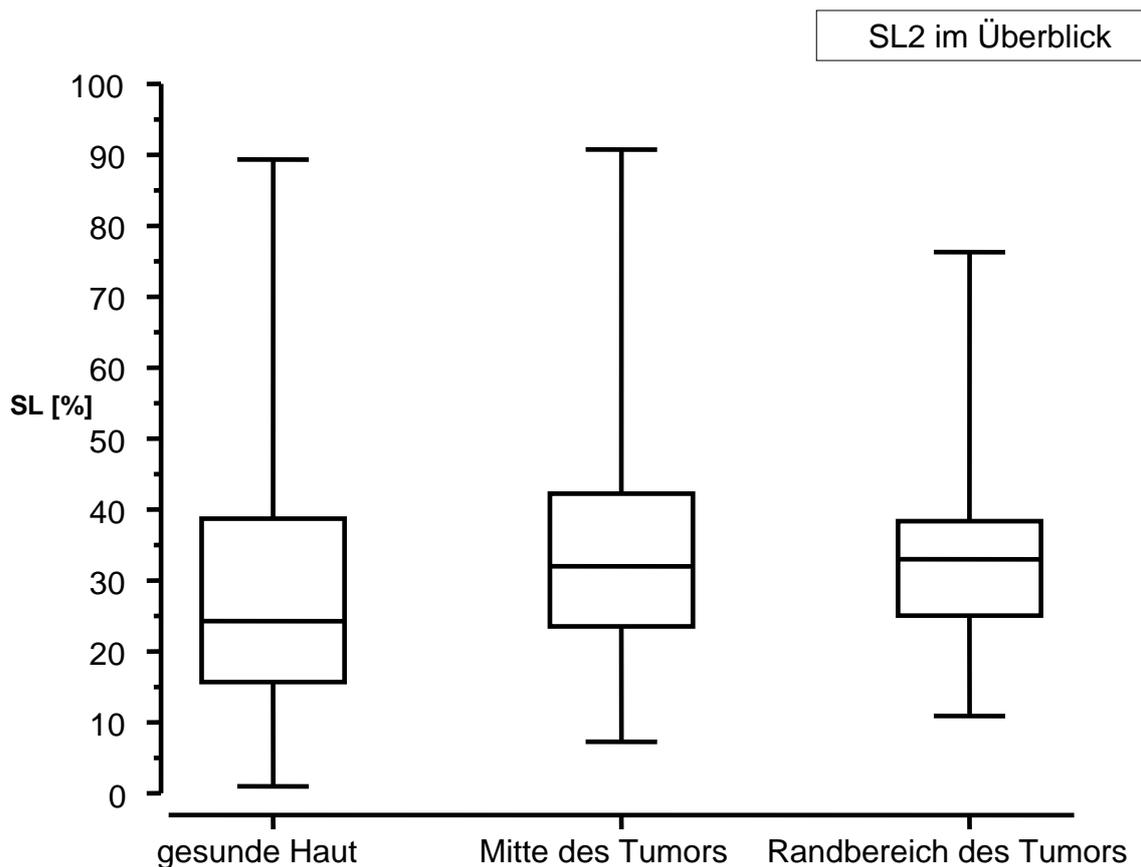


Abbildung 28: Dargestellt ist der SL2 im Überblick für die gesunde Haut, in der Mitte und für den Randbereich des Tumors. Zusätzlich sind in der Grafik die 25-75% Quartile, sowie die Extremwerte für die einzelnen Bereiche dargestellt.

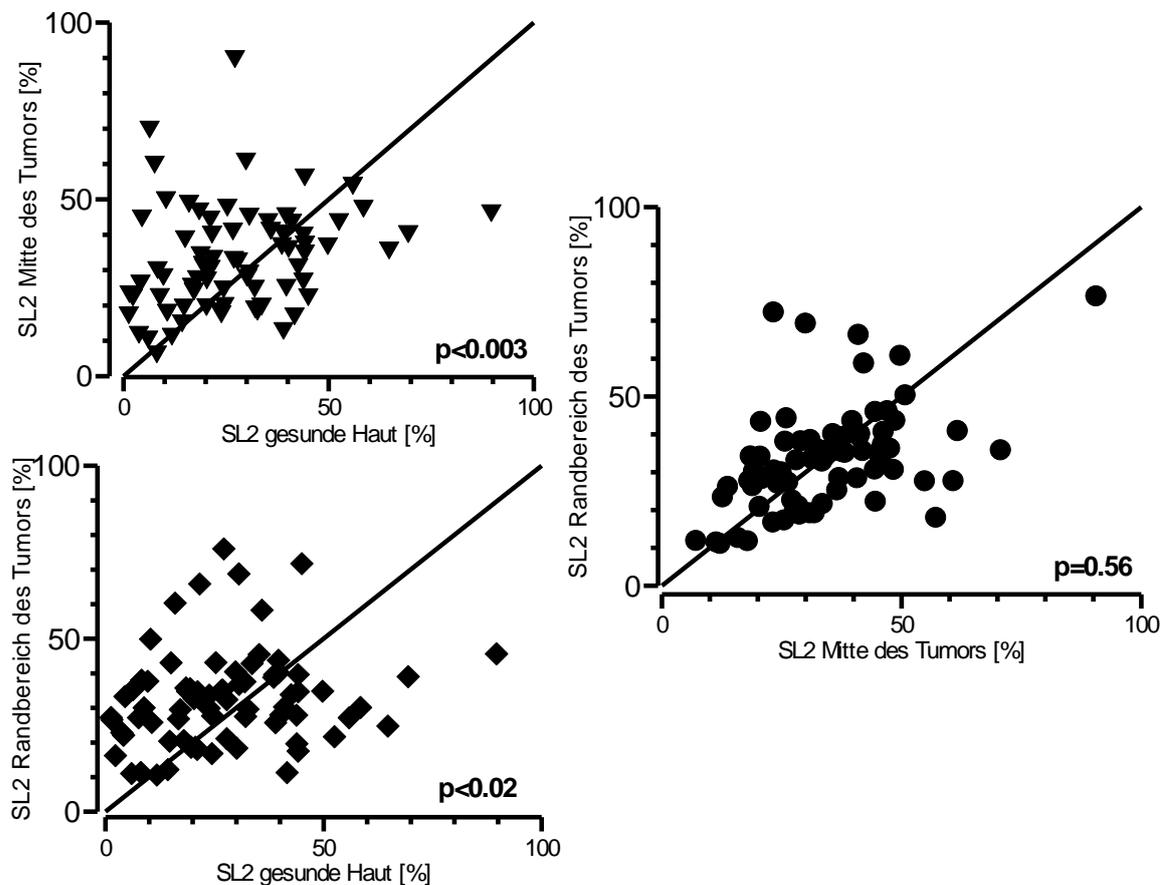


Abbildung 29: Dargestellt sind: LDF Mittelwert SL2 gesund versus Mitte, gesund versus Rand, sowie Mitte versus Rand. Die Werte werden als Mittelwerte \pm Standardabweichungen angegeben. Der p-Wert wurde dabei mit dem gepaarten Student t-Test berechnet. Man kann in der Abbildung gesund versus Mitte eine deutliche Anordnung der Messpunkte in Richtung Mitte des Tumors erkennen. Gesund versus Randbereich zeigt eine Verschiebung der Messpunkte zum Randbereich des Tumors. In der Abbildung Mitte versus Rand, ist keine systematische Verschiebung der Messpunkte zu errechnen. Diese Abbildung stimmt daher mit der Abbildung 28 überein.

3.8.3 Skalierungsbereich SL3: 0,16-0,56 Hz

In der Tumormitte betrug der SL3 $9,24\% \pm 6,5$ im Randbereich der SL3 $9,46\% \pm 7,05$ und im gesunden Referenzareal bestand ein SL3 von $5,67\% \pm 6,98$. Eine Übersicht der Skalierungswerte ist in Abbildung 30 dargestellt.

Es wurde erneut mit dem Student t-Test für gepaarte Beobachtungen geprüft, ob sich die Messwerte vom gesunden Referenzareal zur Mitte, bzw. zum Rand systematisch unterscheiden. Des Weiteren wurden ebenfalls wieder die Messwerte von Tumormitte und Randbereich miteinander verglichen.

In dieser Analyse konnten ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Mitte des Basalzellkarzinoms und dem gesundem Hautareal ($p=0,0001$), sowie zwischen dem Randbereich des Basalzellkarzinoms und gesunder Haut ($p=0,0002$) gezeigt werden. Beim Vergleich zwischen der Mitte des Basalzellkarzinoms und dem Randbereich des Basalzellkarzinoms ($p=0,715$) konnten keine systematischen Unterschiede gezeigt werden. Die einzelnen Übersichten sind in Abbildung 31 dargestellt.

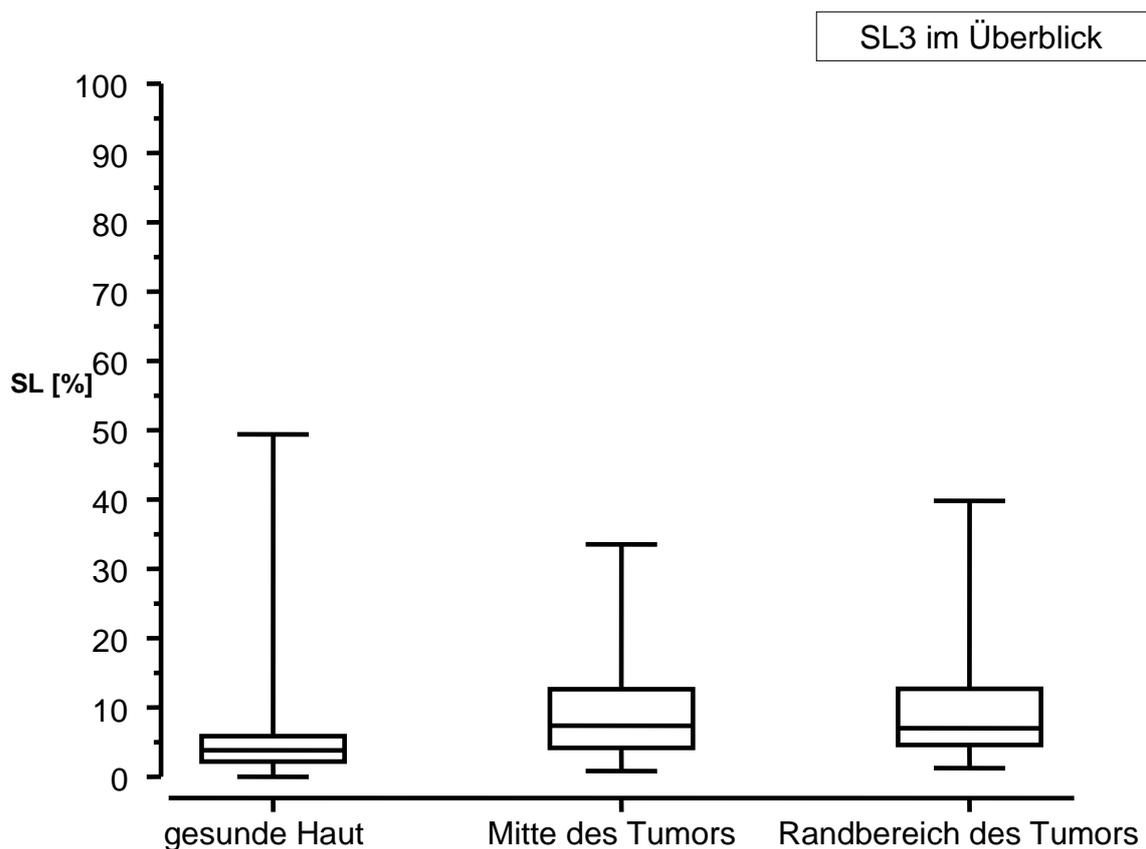


Abbildung 30: Dargestellt ist der SL3 im Überblick für die gesunde Haut, die Mitte und für den Randbereich des Tumors. Zusätzlich sind in der Grafik die 25-75% Quartile, sowie die Extremwerte für die einzelnen Bereiche dargestellt

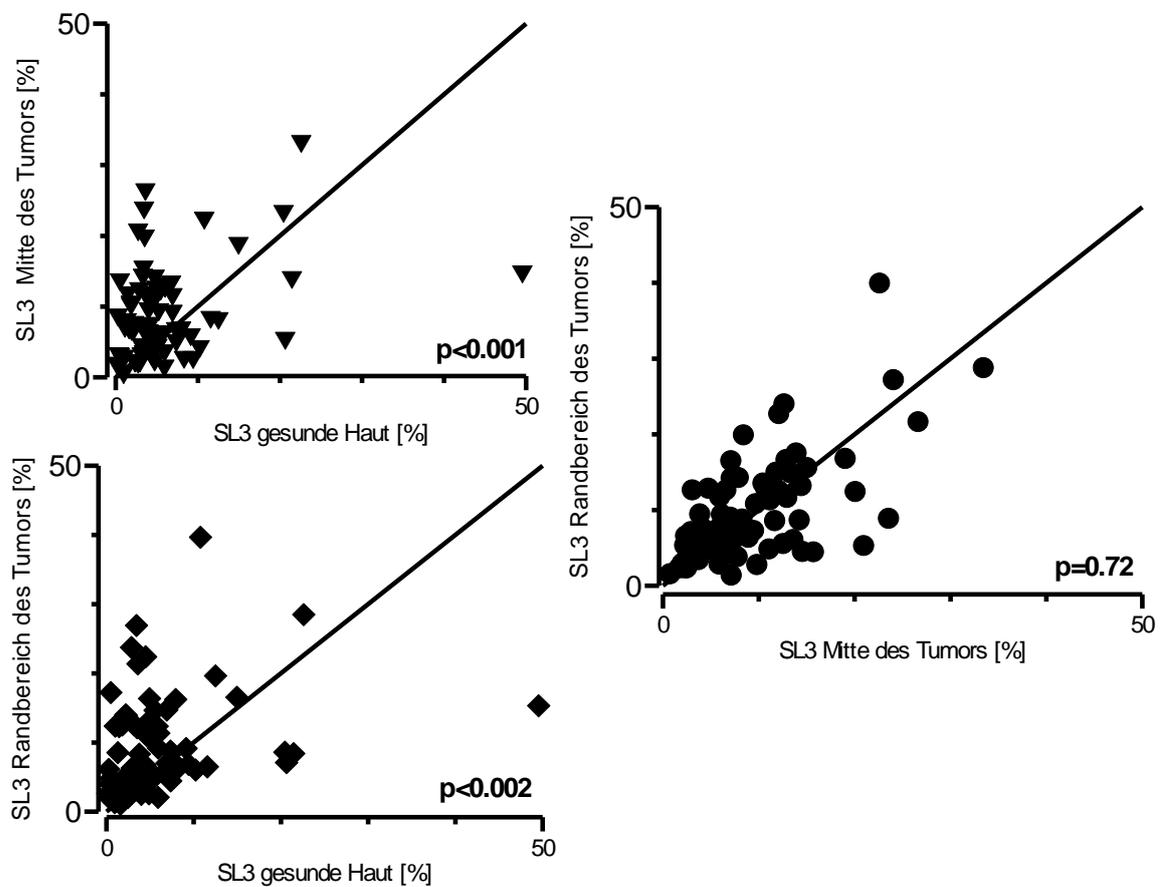


Abbildung 31: Dargestellt sind: LDF Mittelwert SL3 gesund versus Mitte, gesund versus Rand, sowie Mitte versus Rand. Die Werte werden als Mittelwerte \pm Standardabweichungen angegeben. Der p-Wert wurde dabei mit dem gepaarten Student t-Test berechnet. Man kann in der Abbildung gesund versus Mitte eine deutliche Anordnung der Messpunkte in Richtung Mitte des Tumors erkennen. Gesund versus Randbereich zeigt eine Verschiebung der Messpunkte zum Randbereich des Tumors. In der Abbildung Mitte versus Rand, ist keine systematische Verschiebung der Messpunkte zu errechnen. Diese Abbildung stimmt daher mit der Abbildung 30 überein.

3.8.4 Skalierungsbereich SL4: 0,79- 1,23 Hz

In der Tumormitte betrug der SL4 8,8% \pm 10,11 am Randbereich der SL4 7,03% \pm 8,35 und im gesunden Referenzareal der SL4 3,52% \pm 4,46. Eine Übersicht der Skalierungswerte ist in Abbildung 32 dargestellt.

Es wurde ebenfalls wieder mit dem Student t-Test für gepaarte Beobachtungen geprüft, ob sich die Messwerte vom gesunden Referenzareal zur Mitte, bzw. zum Rand systematisch unterscheiden. Des Weiteren wurden erneut die Messwerte von Tumormitte und Randbereich miteinander verglichen.

In dieser Analyse konnten ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Mitte des Basalzellkarzinoms und dem gesundem Hautareal ($p < 0,0001$), sowie zwischen dem Randbereich des Basalzellkarzinoms und gesunder Haut ($p = 0,0009$) gezeigt werden. Beim Vergleich Mitte des Basalzellkarzinoms und dem Randbereich des Basalzellkarzinoms ($p = 0,0156$), konnten beim SL4 im Gegensatz zu den vorausgegangenen Analysen, ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede gezeigt werden. Die einzelnen Übersichten sind in Abbildung 33 dargestellt.

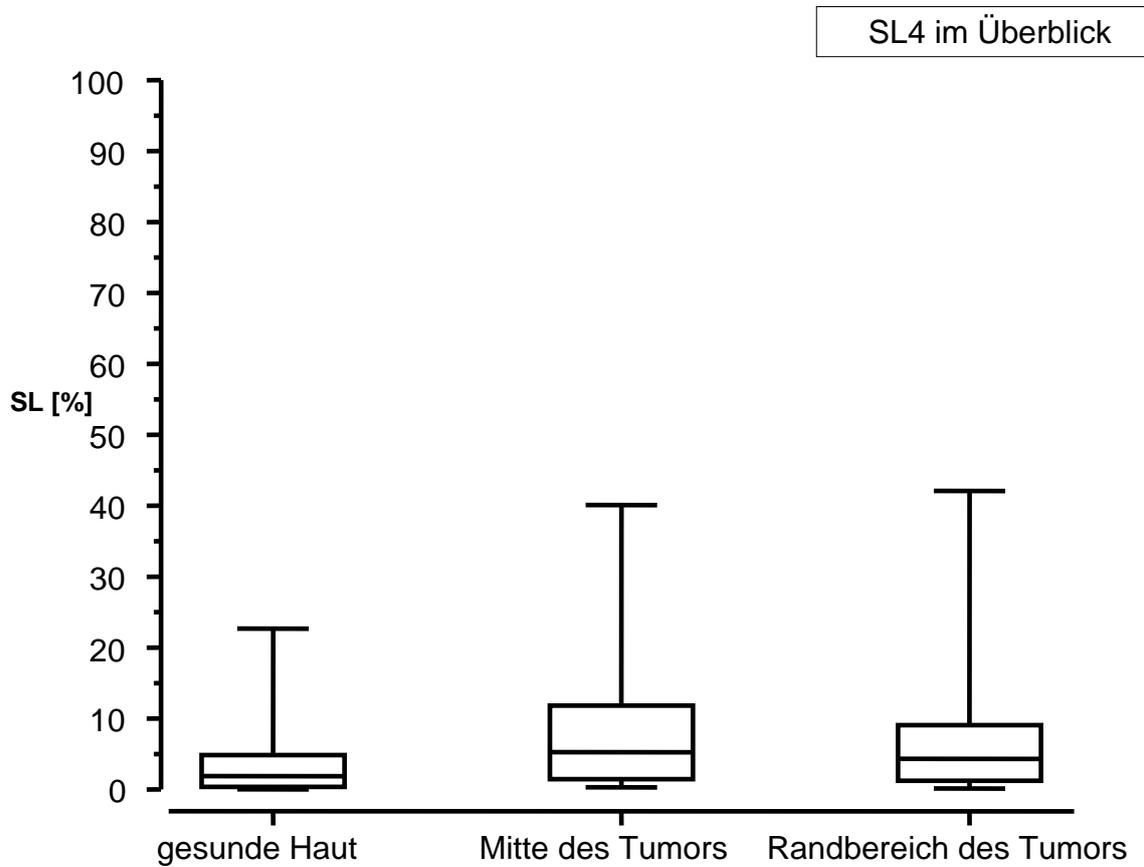


Abbildung 32: Dargestellt ist der SL4 im Überblick für die gesunde Haut, für die Mitte und für den Randbereich des Tumors. Zusätzlich sind in der Grafik die 25-75% Quartile, sowie die Extremwerte für die einzelnen Bereiche dargestellt.

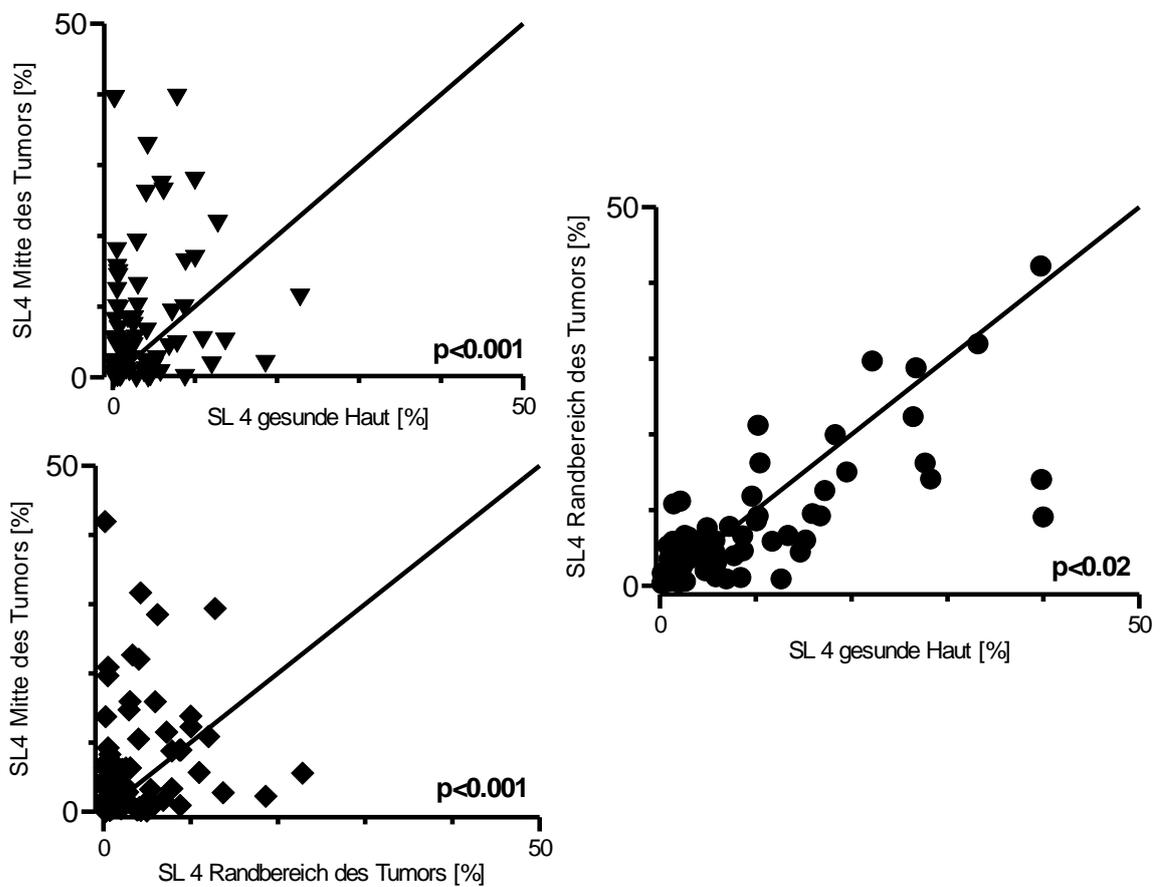


Abbildung 33: Dargestellt sind: LDF Mittelwert SL4 gesund versus Mitte, gesund versus Rand, sowie Mitte versus Rand. Die Werte werden als Mittelwerte \pm Standardabweichungen angegeben. Der p-Wert wurde dabei mit dem gepaarten Student t-Test berechnet. Man kann in der Abbildung gesund versus Mitte eine deutliche Anordnung der Messpunkte in Richtung Mitte des Tumors erkennen. Gesund versus Randbereich zeigt eine Verschiebung der Messpunkte zum Randbereich des Tumors. In der Abbildung Mitte versus Rand, ist eine Verschiebung der Messpunkte zur Mitte des Tumors zu errechnen. Diese Abbildung stimmt daher mit der Abbildung 32 überein.

4 Diskussion

4.1 Studienablauf und Aufbau

Im Zeitraum vom 21.02.2008 bis zum 03.04.2008 wurden an der Universitäts-Hautklinik Tübingen insgesamt 67 Patienten untersucht. Die Messung fand unmittelbar vor Operationsbeginn und anschließender histologischer Untersuchung des Präparates statt. So konnte sichergestellt werden, dass nur Patienten mit einem histologisch gesicherten Basalzellkarzinom in die Studie involviert wurden.

Erfasst wurde der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten, ferner die üblichen patientenbezogenen Parameter wie Name, Geschlecht Geburtsdatum, sowie Größe und Gewicht zur Errechnung des BMI-Indexes. Des Weiteren wurden Begleiterkrankungen, Medikamentenanamnese, Familienanamnese und die Lebensgewohnheiten (Alkohol- und Nikotinkonsum, sportliche Aktivitäten) erfragt. Das Basalzellkarzinom wurde in seiner Größe vermessen, fotografiert, sowie dessen Lokalisation erfasst. Alle Patienten wurden über das genaue Vorgehen und über eventuelle Risiken der Messung aufgeklärt. Jeder Patient wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist und ein Ausstieg zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen möglich sei. Anschließend an die erfolgte Aufklärung, der Einnahme der entsprechenden Position und Akklimatisierung wurden die drei eingesetzten Laser Doppler Messsonden auf den zu untersuchenden Hautarealen mit doppelseitig klebenden Ringen am liegenden Patienten fixiert. Dabei wurden die Sonden des Laser Doppler Flux Gerätes in der Mitte und am Rand des Basalzellkarzinoms, und falls möglich, kontralateral in einem von dem Basalzellkarzinom nicht betroffenen Hautgebiet angebracht. Die Messung erstreckte sich über einen Zeitraum von 10 Minuten. Hierbei wurden aus den drei Arealen Daten erfasst und kontinuierlich auf dem PC gespeichert (Diadem[®] Vs. 8.0 (National Instruments, Aachen)).

Es wurden 67 Patienten (davon 40 Männer und 27 Frauen) im Rahmen dieser Studie untersucht worden sind. Alle Patienten hatten ein histologisch gesichertes Basalzellkarzinom. Die Geschlechtsrelation beträgt damit 2:1 und entspricht damit der geschlechterspezifischen Verteilungsrate, welche durch Roewert-Huber et al. und Leiter et al. beschrieben ist.(36,53)

Roewert-Huber et al. beschreiben, dass fast ausschließlich Erwachsene, speziell im höheren Lebensalter, vermehrt Basalzellkarzinome aufweisen. Damit übereinstimmend konnten Leitner et al. nachweisen, dass diese erhöhte Tumorzinzidenz vor allem für Patienten jenseits des 50. Lebensjahres gilt.(36)

Das durchschnittliche Lebensalter der im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten betrug 68 Jahre. Somit decken sich unsere Befunde mit den Aussagen der genannten Studien.

4.2 LDF Mittelwerte

Im Basalzellkarzinom lassen sich bei den Mittelwerten der LDF statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Mitte des Tumors, als auch dem Randbereich, verglichen jeweils mit dem gesunden Hautareal, ermitteln. Die Hautdurchblutung der Tumormitte weist gegenüber dem gesunden Hautareal eine Mehrdurchblutung [Tumormitte (224)PU/ gesunde Haut (14)PU] auf, im Vergleich der Medianen entspricht dies einer Steigerung um das 16-fache (224/14)PU]. Der Randbereich zeigt gegenüber dem gesunden Hautareal eine Mehrdurchblutung um das 8,9-fache [Randbereich des Tumors (124)PU/ gesunde Haut (14)PU] auf. Die Hautdurchblutung zwischen Tumormitte und Randbereich zeigt ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede.

Diese Tatsache, dass in tumorösem Gewebe eine höhere Durchblutung vorhanden ist, wird bereits in früheren Studien beschrieben.(58,62,63)

Stücker et al. beschreiben das Durchblutungsverhalten vom malignen Melanom im Vergleich zum Basalzellkarzinom. Sie konnten zeigen, dass in malignen Melanomen eine höhere Durchblutung vorhanden ist, als in der umgebenden gesunden Haut.(60) Auch Häfner et al. konnten mittels des LDF in malignen Me-

lanomen eine höhere Durchblutung in der Tumormitte sowie dem Randbereich, verglichen zur gesunden Haut zeigen [Tumormitte (62,5)PU, Randbereich des Tumors (40,5)PU, gesunde Haut (18,6)PU]. Bei vergleichenden Messungen der Hautdurchblutung in der Tumormitte sowie im Randbereich konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden.(18) Damit zeigt das maligne Melanom eine erhöhte Durchblutung im Vergleich zur gesunden Haut. Diese Erkenntnis wird in weiteren Studien beschrieben.(39,61)

Im Basalzellkarzinom hingegen wird von Stücker et al. ein gegensätzliches Flussverhalten beschrieben. Die Autoren zeigen, dass im Zentrum des Basalzellkarzinoms eine niedrigere Durchblutung vorhanden ist als im umgebenden Gewebe. Als Erklärungshypothese wird die Tendenz der Basalzellkarzinome zur zentralen Ulzeration genannt. (60)

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass im Zentrum des Tumors die höchste Durchblutung vorliegt, gefolgt vom Randbereich. Generell weist damit das Basalzellkarzinom eine höhere Durchblutung als die umgebende gesunde Haut auf.

Zu berücksichtigen ist beim Vergleich dieser gegensätzlichen Resultate, dass in der hier präsentierten Arbeit ausschließlich Basalzellkarzinome ohne zentrale Ulzeration untersucht wurden. Dadurch wäre zu erklären, weshalb in diesen Tumoren keine Abnahme der zentralen Durchblutung zu messen war.

Eine weitere Erklärung für die erhöhte Durchblutung im Basalzellkarzinom ist zum einen durch den vasodilatatorischen Effekt gegeben, welcher durch Angiogenesewachstumsfaktoren ausgelöst wird. Zu diesen im Rahmen der tumorinduzierten Neoangiogenese vermehrt gebildeten und auf die Vasodilatation stimulierend einwirkenden Wachstumsfaktoren zählen das VEGF (13,20,32), Monobutylin (19) und bFGF.(65)

Hiroshi Honda et al. konnten anhand von 45 untersuchten Leberkarzinompatienten diese durch die tumorassoziierte Neoangiogenese induzierte Vasodilatation nachweisen. Die arteriellen Durchmesser von frühzeitig entdeckten Leberkarzinomen unterscheiden sich dabei wesentlich zu fortgeschrittenen Karzinomen. Man konnte einen normalen arteriellen Gefäßradius von 1,21 +/-

0,07mm in frühzeitig entdeckten Karzinomen nachweisen. Im Gegensatz dazu stehen die arteriellen Radien in höheren TNM-Stadien, welche auf 2,66 +/-0,26 mm erhöht sind. Daher ist auch im Basalzellkarzinom von einer entsprechenden prozentualen Lumensteigerung der arteriellen Gefäße auszugehen.(25)

Zum anderen bewirkt die tumorinduzierte Angiogenese, wie durch Chin et al. (8) und Newell et al. (45) beschrieben wird, eine numerische Zunahme von Gefäßen. Dabei nimmt wie durch Chin et al. beschrieben, die Gefäßdichte im Basalzellkarzinom im Vergleich zur gesunden Haut um das 4-fache zu.

Dieser spezifische Gefäßplexus im Basalzellkarzinom sowie die zusätzlich gesteigerte Vasodilatation sind mögliche Ursachen, welche die erhöhte Durchblutung im Basalzellkarzinomen, gegenüber der gesunden Haut erklären können.

Multivariatanalyse

4.3 ANCOVA

Zur Erklärung der LDF Mittelwerte wurde ein Multivariatmodell mit nominalen Einflussgrößen erstellt. Es konnte dabei der anatomischen Lokalisation des Messareals eine signifikante Bedeutung zugewiesen werden. Die mittlere Hautdurchblutung war dabei im Bereich des Kopfes am höchsten, gefolgt von Rumpf und Extremitäten.

Kutane Blutperfusion ist in gesunder Haut stark von der Wärme- oder Kältere-
gulation des Organismus abhängig und wird dementsprechend gesteuert.

In mehr zum Körperstamm hin gelegenen Hautarealen wird die Vasodilatation vorwiegend durch Ausschüttung von Bradykinin ausgelöst, welches bei Erregung aus den cholinergen, sympathischen Fasern freigesetzt wird und dadurch die Durchblutung erhöht.

Gegensätzlich dazu wird in distalen, akralen Hautarealen (z.B. Händen, Füßen und Ohren) die Durchblutung reguliert. In diesen Hautarealen herrscht schon unter Ruhebedingungen ein relativ hoher vasokonstriktorischer Tonus

noradrenerger, sympathischer Fasern. Dadurch ist die Durchblutung in distalen akralen Hautarealen im Gegensatz zu körperstammnahen Hautarealen stets vermindert. Hinzu kommt, dass bei körperlichem oder psychischem Stress der Sympathikustonus ansteigt, um damit die Blutversorgung der lebensnotwendigen Organe gewährleisten zu können. Dadurch wird die Durchblutung dieser Hautareale zusätzlich reduziert.(24)

Diese physiologischen Grundlagen stimmen dabei mit den in dieser Studie gewonnenen Ergebnissen überein. So konnte im gesunden Hautareal eine höhere Durchblutung im Kopf- und Rumpfareal nachgewiesen werden, als im Bereich der Extremitäten und damit der unter Ruhebedingungen höhere vasokonstriktions Tonus noradrenerger sympathischer Fasern bestätigt werden.

Obwohl man keine statistisch signifikanten Einflüsse der anatomischen Lokalisation des Messareals für die Mitte und den Randbereich des Tumors errechnen konnte, war die Durchblutungsverteilung in Beziehung zur anatomischen Lokalisation des Tumors interessant und soll an dieser Stelle kurz dargestellt werden. Wie aus der Abbildung 23 ersichtlich ist, verschiebt sich die Durchblutungsstärke für die einzelnen Bereiche. So kann bereits im Randbereich von an den Extremitäten gelegenen Tumoren eine Zunahme der Durchblutung auf das Niveau des Rumpfes gezeigt werden. Im Vergleich verschiedener Tumorlokalisationen findet sich für die Tumormitte die höchste Durchblutung an den Extremitäten, gefolgt von Kopf und Rumpf. Dies weist daraufhin, dass sich der Tumor dem vasokonstriktions Tonus noradrenerger, sympathischer Fasern entzieht.

4.4 ANCOVA

Bei dieser Ancova-Analyse für die Tumormitte und den Randbereich des Tumors ist zu erkennen, dass die anatomische Lokalisation des Messareals keine signifikante Einflussgröße darstellt, im Gegensatz dazu jedoch aber der Lebensumstand ob der Patient raucht oder nicht.

Dabei ist die Durchblutung in der Mitte des Tumors bei Rauchern um 52% höher als bei Nichtrauchern. Wie durch Pellaton et al. beschrieben, werden durch Nikotinabusus die Gefäßwandstruktur sowie die Gefäßwandfunktion verändert und zerstört. Dadurch nehmen die Vasodilatationsfähigkeit und das damit bedingte Durchblutungspotential der Gefäße bei Rauchern ab.

Im Gegensatz dazu konnte im Basalzellkarzinom gezeigt werden, dass die Durchblutung in gesunder Haut bei Rauchern in der Mitte des Tumors höher ist als in der Haut von Nichtrauchern. Eine Erklärung könnte sein, dass durch das Rauchen bereits eine Schädigung der Gefäße eingetreten ist. Bedingt durch diese Vorschädigung ist der Tumor schneller in der Lage seinen beschriebenen spezifischen Gefäßplexus zu bilden und dadurch seine Durchblutung zu steigern.

Auch in der Untersuchung von Pellaton et al. konnten die negativen Auswirkungen des Nikotinabusus belegt werden, wobei hier eine deutliche Altersabhängigkeit auffiel. Der schädigenden Effekt eines Nikotinabusus war sehr viel stärker bei älteren Personen nachweisbar als bei einem vergleichbaren jüngeren Kontrollkollektiv.(49)

Diese Ergebnisse sind für die Interpretation der hier vorgestellten Daten insofern von entscheidender Bedeutung, da das durchschnittliche Alter der an der aktuellen Studie beteiligten Patienten bei 68 Jahren lag und damit im entsprechenden Altersbereich mit einer höheren Empfindlichkeit für eine nikotininduzierte Gefäßschädigung.

Wavelet-Analyse

4.5 SL1: 0,026-0,056 Hz Thermoregulation

Es zeigt sich eine Abnahme des SL1 in der Mitte des Tumors verglichen zum gesunden Hautareal um 29%. SL1 entspricht dabei dem Einfluss von thermoregulatorisch relevanten Durchblutungsveränderungen. Die Abnahme um 25% verglichen zur gesunden Haut ist im SL1 des Randbereiches vergleichbar.

Landsverk et al. konnten zeigen, dass nach Setzen eines brachialen Plexus-Blocks in den Unterarm eine Veränderung der Hautdurchblutung mittels der Spektralanalyse erfasst werden kann. Die Schwingung im Frequenzbereich 0,15Hz–0,6Hz nimmt dabei leicht zu; im Gegensatz zu den Schwingungen in den Bereichen 0,0095-0,021Hz und 0,021-0,052Hz, welche abnehmen. Dabei ist die zuletzt genannte Schwingung mit unserer SL1 Frequenz deckungsgleich. Erklärbar sei diese Abnahme im Frequenzbereich 0,021-0,052 Hz mit einer Hemmung der Sympathikusaktivität.(35)

Söderström et al. bestätigen diese Ergebnisse. Sie vergleichen dabei mittels LDF die Zeitfrequenzen von freien Hauttransplantaten, welche durch den operativen Eingriff komplett denerviert waren, mit angrenzender intakter Haut. Nachweisbar war eine Abnahme der Amplitude und damit eine Abnahme des SL1-Einflusses. Als Ursache für diese Abnahme geben die Autoren die operationsbedingte Denervierung mit konsekutivem Verlust der Kontrolle des SL1 durch den Sympathikus an.(57) Weitere Studien belegen, dass die Schwingungen im SL Bereich 0,026-0,056Hz durch den Sympathikus reguliert werden.(16,29,45,59)

Kastrup et al. konnten dabei nicht nur die Aussage unterstützen, dass der Frequenzbereich 0,02-0,05Hz nach einer ganglionären oder lokalen Blockade des Sympathikus abnimmt und damit durch ihn beeinflusst wird. Zusätzlich beschreiben sie, dass dieser Frequenzbereich eine Gefäßreaktion von reiner neuronaler Herkunft ist.(29) Da in unseren Messungen ebenfalls eine Abnahme der Amplitude dieses Frequenzbereiches errechnet wurde, scheint es plausibel, dass die in der Hautthermoregulation wirksamen Hautdurchblutung sich ebenso wie während einer Regionalanästhesie verhält. Dies bedeutet, dass sich das Basalzellkarzinom von den vegetativen Einflüssen entkoppelt. Es ist von einem Defekt beziehungsweise von einer Abnahme des Sympathikuseinflusses im Basalzellkarzinom auszugehen.

Diese Hypothese kann durch die Untersuchungen von Panuncio et al. belegt werden. Immunhistochemisch ließen sich Veränderungen in den Nervenfasern von Basalzellkarzinomen zeigen. Entsprechend der Hypothese der Autoren die-

ser sezernieren Tumorzellen in frühen Stadien Wachstumsfaktoren, welche die Nervenausprossung in angrenzendes Gewebe stimulieren. Durch Mutationen, welche während der Tumorentwicklung auftreten, wird die Produktion solcher Faktoren reduziert und ein Rückgang des Nervenwachstums ist zu beobachten. Sie referieren des Weiteren, dass der entwickelte Tumor Inhibitoren sezerniert, welche Nervenfasern eliminieren.(47) Dieser Theorie folgend ist die Abnahme der Amplitude des Frequenzbereiches rund um 0,026-0,056Hz durch eine verminderte Nervenausprossung, beziehungsweise durch bereits zerstörte sympathische Nervenfasern erklärbar.

4.6 **SL2: 0,056-0,16Hz eigenständige Gefäßwandregulation**

Es konnten in diesem Skalierungsbereich statistisch signifikante Unterschiede zwischen gesundem Hautareal und Tumormitte sowie im Vergleich zum Randbereich des Tumors gezeigt werden. Nachweisbar waren einen Anstieg der muskulär bedingten Gefäßwandaktivität in der Tumormitte um 26% und im Randbereich um 22% im Vergleich zum gesunden Hautareal ermitteln. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Rand und Tumormitte ließen sich nicht ermitteln. Kastrup et al. und Lossius et al. zeigen, dass die Frequenz rund um 0,1Hz in Zusammenhang mit lokalen Mechanismen wie der spezifisch muskulär bedingten Aktivität der glatten Gefäßmuskelzellen stehen.(29,38) Des Weiteren konnte Yambe et al. die autonome Entwicklung dieser Schwingungsaktivitäten in der kutanen Mikrozirkulation unter Eliminierung des Herzschlages sowie der Atmung zeigen. Diese Frequenz befand sich dabei in einem Bereich um 0,13Hz SD 0,03 und korrespondiert daher mit dem SL2 der aktuellen Studie.(66)

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass sich der Frequenzbereich von 0,056-0,16Hz während einer lokalen und ganglionären Nervblockade nicht verändert. Die Autoren der genannten Arbeiten leiten aus diesen Erkenntnissen ab, dass diese Frequenz keine neuronale Herkunft hat.(29) Daher ist die Veränderung der eigenständigen Gefäßwandregulation nicht durch veränderte neuronale Einflüsse erklären und verlangt nach einer anderen Erklärungshypothese.

Um eine Erklärung für den Anstieg der eigenständigen Gefäßwandregulation zu finden, sollte man sich mit der Gefäßwandarchitektur im Basalzellkarzinom beschäftigen. Zum Verständnis der Mechanismen einer eigenständigen Gefäßwandregulation ist die Gefäßwandarchitektur im Basalzellkarzinom entscheidend. Sehr kontrovers diskutiert wurde dabei bislang das Vorhandensein von Venenklappen in kleinstlumigen Gefäßabschnitten. Vorherrschend war die Hypothese, dass keine Klappen in Venen mit einem Durchmesser von $<2\text{mm}$ existieren würden.(64) Pellaton et al. konnten jedoch aufzeigen, dass Venenklappen bereits in Venen mit einem Durchmesser von $<300\mu\text{m}$ vorhanden sind.(49) Diese Ergebnisse wurden auch in mehreren anderen Arbeiten bestätigt.(1,2,6,42) Folgt man ferner der Hypothese einer gestörten Funktion der Venenklappen im Basalzellkarzinom bedingt durch die tumorassoziierte Angiogenese und einer dadurch behinderten Entwicklung der Venenklappen, so kann dies die in dieser Arbeit auffällige Daten mit einer Zunahme von SL2 erklären.

Heising et al. untersuchten mittels LDF Patienten mit einer chronisch venösen Insuffizienz und verglichen diese mit gesunden Patienten. Dabei waren statistisch signifikante Unterschiede in den Frequenzbereichen SL2, SL3 und SL4 nachweisbar.(21) Charakteristisch war hierbei, dass Patienten mit einer chronisch venösen Insuffizienz eine signifikant höhere Amplitude im Frequenzbereich der eigenständigen Gefäßwandregulation zeigen, als gesunde Patienten. Heising et al. beschreiben, dass bei jeder Kontraktion der Gefäßwandmuskulatur venöses Blut retrograd in die Venen mit den defekten Venenklappen zurück gepresst wird. Der Druck des zurück gepressten Blutes nimmt dabei mit der Anzahl an defekten Venenklappen zu. Der ansteigende Druck in den betroffenen Abschnitten des venösen Gefäßschenkels sowie das erhöhte Blutvolumen aktivieren laut Heising et al. die glatten Muskelzellen von kleinen Hautarterien und Arteriolen.

Die Höhe des Amplitudenanstieges korreliert mit dem Schweregrad der venösen Erkrankung.

Durch die beschriebene Lokalisation ist jedoch eine Verlagerung der relativen Amplituden aller Frequenzen im Basalzellkarzinom weg von thermoregulativen Durchblutungsveränderungen hin zu Frequenzen der eigenständigen Gefäßwandregulation eher in Erwägung zu ziehen.

4.7 **SL3: 0,16-0,56Hz Einfluss der Atmung**

Es ergeben sich für den SL3 statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem gesunden Hautareal und der Tumormitte sowie dem Randbereich. Der Anteil des Atmungseinflusses auf die Mikrozirkulation steigt dabei in der Mitte des Tumors im Vergleich zur gesunden Haut um das 1,63-fache an. Der Randbereich weist einen vergleichbaren Anstieg seines Einflussanteiles um das 1,67-fache auf. Im Gegensatz hierzu waren allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen Tumormitte und Randbereich darstellbar.

Ein Erklärungsansatz könnte in der Studie von Landsverk et al. zu finden sein. Die Autoren konnten zeigen, dass unter dem Einfluss eines Anästhetikums der Einfluss der Atmung auf die Mikrozirkulation zunimmt. Erklärt wird dieser Effekt durch ein verändertes Atmungsmuster infolge der verabreichten Epinephrindosis.

In Übereinstimmung mit diesen Daten konnte auch in der hier vorgestellten Studie ein verändertes Atmungsmuster unter dem Einfluss von Katecholaminen (Adrenalin) nachgewiesen werden.(35)

Zum anderen kann durch die veränderten Venenklappen im Tumorbereich ein Anstieg der SL3 erklärt werden.

So beschreiben Heising et al., dass die Schwingung im Frequenzbereich von SL3 bei Patienten mit einer chronisch venösen Insuffizienz höher ist, als in gesunden Vergleichsgruppen. Erklärbar sei die Zunahme des Atmungseinflusses dadurch, dass durch jede Expiration ein großes Blutvolumen zurück in die Venen und Hautkapillaren gedrückt wird.(21) Durch den so entstandenen, erhöhten venösen Druck und die defekten, d.h. einen venösen Reflux ermöglichen-

den Venenklappen, kann das Blut ungehindert retrograd in die kutane Mikrozirkulation gelangen.

Eine zusätzliche Verstärkung dieses Mechanismus erfolgt durch den vasodilatatorischen Effekt, welchen Angiogenesewachstumsfaktoren hervorrufen. (13,19,20,32,65)

4.8 **SL4: 0,79-1,23Hz Herzschlag**

In dem Skalierungsbereich SL4 konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Mitte des Tumors verglichen zum gesunden Hautareal errechnet werden. Der Anteil des Einflusses von SL4 ist in der Mitte des Basalzellkarzinoms dabei etwa 2,5mal so hoch wie in der gesunden Haut. Der Anteil des SL4 Einflusses im Randbereich ist um das 2-fache höher als im gesunden Hautareal. Damit ist der Anstieg im Randbereich geringer als in der Mitte des Basalzellkarzinoms, aber immer noch deutlich höher als in gesunder Haut.

Ebenso konnte ein statistischer signifikanter Unterschied dieses Parameters zwischen der Mitte und dem Randbereich des Tumors gezeigt werden.

Honda et al. konnten anhand von 45 untersuchten Leberkarzinompatienten Gefäßveränderungen im Karzinom beschreiben. Die arteriellen Durchmesser von frühzeitig entdeckten Leberkarzinomen unterscheiden sich dabei wesentlich von jenen fortgeschrittenen Karzinomen. Man konnte einen normalen arteriellen Gefäßradius von 1,21 +/-0,07mm in frühzeitig entdeckten Karzinomen nachweisen. Im Gegensatz dazu waren die arteriellen Radien in höheren TNM-Stadien auf 2,66 +/-0,26 mm erweitert. (25) Analog hierzu ist auch im Basalzellkarzinom von einer entsprechenden prozentualen Lumensteigerung in den arteriellen Gefäßen auszugehen.

Dieser Erklärungsansatz muss durch den vasodilatatorischen Effekt, welchen Angiogenesewachstumsfaktoren auslösen komplettiert werden. (13,19,20,32,65)

Zu diesen im Rahmen der tumorinduzierten Neoangiogenese vermehrt gebildeten und auf die Vasodilatation stimulierend einwirkenden Wachstumsfaktoren zählen das VEGF (13,20,32), Monobutylin (19) und bFGF. (65)

Zum anderen bewirkt die tumorinduzierte Angiogenese, wie durch Chin et al. (8) und Newell et al. (45) beschrieben eine Gefäßproliferation. Dabei nimmt nachweislich wie durch den erstgenannten Autoren beschrieben, die Gefäßdichte im Basalzellkarzinom im Vergleich zur gesunden Haut um 4-fache zu.

Margaritescu et al. konnten diesen spezifischen Gefäßplexus von Tumoren durch immunhistochemische Untersuchungen detaillierter beschreiben. Die Tumorgefäße aus Plattenepithelkarzinomen besitzen dabei eine abnorme Struktur. Die tumoröse Gefäßarchitektur weist eine chaotische, anormale Morphologie auf, wobei sich das Lumen relativ unklar darstellt. Die Gefäße sind zusätzlich gewunden und besitzen irreguläre Gefäßäste.(40)

Auf Grund der in dieser Arbeit gewonnenen Resultaten ist auch im Basalzellkarzinom von analogen Veränderungen der Gefäße im Tumorbereich auszugehen. Durch die erhöhte Gefäßdichte und die gesteigerte Vasodilatation, wäre bei gleicher Herzfrequenz von einer gesteigerten Tumorperfusion mit höherem Durchflussvolumen in der tumorassoziierten Mikrozirkulation auszugehen. Da der Einfluss des SL4 auf die Mitte des Tumors verglichen zum Randbereich systematisch erhöht ist, könnte man zusätzlich davon ausgehen, dass in der Mitte des Tumors großlumigere Arteriolen vorliegen, als im Randbereich.

5 Schlussfolgerungen

Die erhöhte Durchblutung im Basalzellkarzinom könnte durch neuronale, sowie arterielle und venöse Veränderungen erklärt werden. Die Erhöhung der medianen Durchblutung im Basalzellkarzinom wäre dabei sowohl durch den vergrößerten Gefäßradius im Tumorgewebe, durch die Zunahme der tumorassoziierten Gefäße, als auch durch die gesteigerte Vasodilatation zu erklären sein. Dabei wird der vasodilatorische Effekt durch spezielle Wachstumsfaktoren der Neoangiogenese ausgelöst. Zu diesen Wachstumsfaktoren zählen das VEGF, das Monobutylin und das bFGF.

Die anatomische Lokalisation des Basalzellkarzinoms sowie der Nikotinkonsum stellen relevante Einflussfaktoren dar, welche die Durchblutung im Basalzellkarzinom mitbestimmen. Dabei ist die Tumorperfusion bei Rauchern deutlich höher als bei Nichtrauchern. Der Tumor wird dadurch mit einer besseren Blutversorgung während seiner Entwicklung begünstigt.

Die sympathische Kontrolle ist im Basalzellkarzinom deutlich reduziert. Dies ist erklärbar entweder durch die reduzierte Produktion von Nervenaußsprössungsfaktoren durch die Tumorzellen oder durch den Untergang der sympathischen Nervenfasern, unter Ausschaltung der Physiologie selbst. Durch dieses Verhalten entzieht sich das Basalzellkarzinom der sympathischen Kontrolle und weist daher eine verminderte Schwingung im Frequenzbereich der Thermoregulation auf.

Zusätzlich können venöse Veränderungen, wie das Fehlen von Venenklappen oder deren Anlagen in Form insuffizienter morphologischer Varianten, Auswirkungen auf die Frequenzbereiche SL2 und SL3 haben. So können durch den erhöhten venösen Druck, bedingt durch die defekten Venenklappen, zum einen die Aktivität der Gefäßwandregulation erhöht, zum anderen der Anteil des Atmungseinfluss gesteigert werden.

Zusätzlich wird der Anteil des Atmungseinflusses durch den vasodilatorischen Effekt, welcher durch die beschriebenen Wachstumsfaktoren der Neoangiogenese VEGF, Monobutylin und bFGF ausgelöst wird, angehoben.

Auch der erhöhte Einfluss des Herzschlages auf die Durchblutung im Basalzellkarzinom könnte durch eine veränderte Gefäßarchitektur zu begründen sein. So ist der gesteigerte Einfluss durch vergrößerte arterielle Gefäßradien im Tumor bedingt und entweder durch Dilatation bereits präexistenter Gefäße erklärbar oder als Folge einer Neoangiogenese mit hierdurch induzierte großlumigere Gefäße zu interpretieren.

Das Basalzellkarzinom, als Stellvertreter von bösartigen Tumorerkrankungen, hat offensichtlich einen erhöhten Durchblutungsbedarf und partizipiert am Blutkreislauf. Da sich die Zahl der Patienten mit einem Basalzellkarzinom nach realistischen Prognosen bis ins Jahr 2015 um nahezu 80% erhöhen wird, kann ein nichtinvasives diagnostisches Verfahren wie die Laser Doppler Fluxmetrie zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von Problemtumoren neben den bereits in der Diagnostik etablierten histologischen Verfahren an Bedeutung gewinnen. Dies zu realisieren und die LDF als Untersuchungsverfahren zu etablieren und in der klinischen Routinediagnostik einsetzbar zu machen, sollte daher Ziel der hier vorgestellten Arbeit sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Aharinejad S, Dunn RM, Fudem GM, Vernadakis A, Bock P, Firbas W, Marks SC, Jr. The microvenous valvular anatomy of the human dorsal thoracic fascia. *Plast.Reconstr.Surg.* 1997; 99: 78-86.
2. Aharinejad S, Nedwed S, Michlits W, Dunn R, Abraham D, Vernadakis A, Marks SC, Jr. Valvular density alone cannot account for sites of chronic venous insufficiency and ulceration in the lower extremity. *Microcirculation.* 2001; 8: 347-354.
3. Audit B, Vaillant C, Arneodo A, d'Aubenton-Carafa Y, Thermes C. Long-range correlations between DNA bending sites: relation to the structure and dynamics of nucleosomes. *J.Mol.Biol.* 2002; 316: 903-918.
4. Bernardi L, Radaelli A, Solda PL, Coats AJ, Reeder M, Calciati A, Garrard CS, Sleight P. Autonomic control of skin microvessels: assessment by power spectrum of photoplethysmographic waves. *Clin.Sci.(Lond)* 1996; 90: 345-355.
5. Bracic M, Stefanovska A. Wavelet-based analysis of human blood-flow dynamics. *Bull.Math.Biol.* 1998; 60: 919-935.
6. Braverman IM, Keh-Yen A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation. IV. Valve-containing collecting veins at the dermal-subcutaneous junction. *J.Invest Dermatol.* 1983; 81: 438-442.
7. Cheatle TR, Shami SK, Stibe E, Coleridge Smith PD, Scurr JH. Vasomotion in venous disease. *J.R.Soc.Med.* 1991; 84: 261-263.
8. Chin CW, Foss AJ, Stevens A, Lowe J. Differences in the vascular patterns of basal and squamous cell skin carcinomas explain their differences in clinical behaviour. *J.Pathol.* 2003; 200: 308-313.
9. Chittenden SJ, Shami SK, Cheatle TR, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Vasomotion in the leg skin of patients with chronic venous insufficiency. *Vasa* 1992; 21: 138-142.
10. Conde-Taboada A, De la TC, Florez A, Garcia-Doval I, Cruces M. Chronic leg ulcers and basal cell carcinoma. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol.* 2006; 20: 359.
11. Damber J, Lindahl O, Selstam G, Tenland T. Regulation of blood flow in single capillaries. *Am J Physiol* 1967; 212: 1405-1415.

12. de Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruijl FR, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br.J.Dermatol.* 2005; 152: 481-488.
13. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int.* 1999; 56: 794-814.
14. Gawkrödger DJ. Maligne epidermale Tumoren. In: Gawkrödger D, ed. *Dermatologie Ein Kurzlehrbuch in Farbe*, Gustav Fischer Verlag ed. Stuttgart, Jena, New York: 1995: 92-93.
15. Gibson GE, Ahmed I. Perianal and genital basal cell carcinoma: A clinicopathologic review of 51 cases. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2001; 45: 68-71.
16. Golendhofen K, Hildebrandt G. Die Beziehungen des Blutdruckrhythmus zu Atmung und Peripherer Durchblutung. *Pflügers Arch* 267 1958; 27-45.
17. Häfner HM, Bräuer K, Eichner M, Koch I, Heinle H, Röcken M, Strölin A. Wavelet analysis of skin perfusion in healthy volunteers. *Microcirculation.* 2007; 14: 137-144.
18. Häfner HM, Bräuer K, Eichner M, Steins A, Mohrle M, Blum A, Jünger M. Wavelet analysis of cutaneous blood flow in melanocytic skin lesions. *J.Vasc.Res.* 2005; 42: 38-46.
19. Halvorsen YD, Bursell SE, Wilkison WO, Clermont AC, Brittis M, McGovern TJ, Spiegelman BM. Vasodilation of rat retinal microvessels induced by monobutyrin. Dysregulation in diabetes. *J.Clin.Invest* 1993; 92: 2872-2876.
20. Harada K, Baillie R, Lu S, Syrjanen S, Schor AM. VEGF expression in skin warts. Relevance to angiogenesis and vasodilation. *Arch.Dermatol.Res.* 2001; 293: 233-238.
21. Heising S, Haase H, Sippel K, Riedel F, Junger M. Cutaneous vasomotion in patients with chronic venous insufficiency and the influence of compression therapy. *Clin.Hemorheol.Microcirc.* 2009; 41: 57-66.
22. Hengge U. Maligne Tumoren. In: Hengge U, Ruzicka T, eds. *Roter Faden Dermatologie und Venerologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH ed. Stuttgart: 2006: 208-210.
23. Hertz E. Maligne Tumoren und Paraneoplasien. In: Jung EG, Moll I, eds. *Dermatologie*, Thieme Verlag ed. Stuttgart: 2003: 221-225.

24. Hick C, Hick A. Intensivkurs Physiologie. Elsevier, Urban&Fischer Verlag 2008; 243-250.
25. Hiroshi H, Tsuyoshi T, Kiyoshi K, Toshiro K, Kengo Y, Hiroyuki I, Hitoshi A, Mitsuo S, Kouji M. Vascular Changes in Hepatocellular Carcinoma: Correlation of Radiologic and Pathologic Findings. American Roentgen Ray Society 1999; 1213-1216.
26. Humeau A, Saumet JL, L'Huillier JP. Use of wavelets to accurately determine parameters of laser Doppler reactive hyperemia. *Microvasc.Res.* 2000; 60: 141-148.
27. Jung EG, Moll I. Dermatologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2003; 221-225.
28. Karagas MR, Nelson HH, Sehr P, Waterboer T, Stukel TA, Andrew A, Green AC, Bavinck JN, Perry A, Spencer S, Rees JR, Mott LA, Pawlita M. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J.Natl.Cancer Inst.* 2006; 98: 389-395.
29. Kastrup J, Bulow J, Lassen NA. Vasomotion in human skin before and after local heating recorded with laser Doppler flowmetry. A method for induction of vasomotion. *Int.J.Microcirc.Clin.Exp.* 1989; 8: 205-215.
30. Katalinic A, Kunze U, Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br.J.Dermatol.* 2003; 149: 1200-1206.
31. Kreuzsch J, Koch F. Auflichtmikroskopische Charakterisierung von Gefäßmustern in Hauttumoren. Springer Verlag 1996; 47: 264-272.
32. Ku DD, Zaleski JK, Liu S, Brock TA. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. *Am.J.Physiol* 1993; 265: H586-H592.
33. Kvernmo HD, Stefanovska A, Kirkeboen KA, Kvernebo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvasc.Res.* 1999; 57: 298-309.
34. Landsverk SA, Kvandal P, Bernjak A, Stefanovska A, Kirkeboen KA. The effects of general anesthesia on human skin microcirculation evaluated by wavelet transform. *Anesth.Analg.* 2007; 105: 1012-9, table.

35. Landsverk SA, Kvandal P, Kjelstrup T, Benko U, Bernjak A, Stefanovska A, Kvernmo H, Kirkeboen KA. Human skin microcirculation after brachial plexus block evaluated by wavelet transform of the laser Doppler flowmetry signal. *Anesthesiology* 2006; 105: 478-484.
36. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv.Exp.Med.Biol.* 2008; 624: 89-103.
37. Lio P. Wavelets in bioinformatics and computational biology: state of art and perspectives. *Bioinformatics.* 2003; 19: 2-9.
38. Lossius K, Eriksen M. Spontaneous flow waves detected by laser Doppler in human skin. *Microvasc.Res.* 1995; 50: 94-104.
39. Marcoval J, Moreno A, Graells J, Vidal A, Escriba JM, Garcia-Ramirez M, Fabra A. Angiogenesis and malignant melanoma. Angiogenesis is related to the development of vertical (tumorigenic) growth phase. *J.Cutan.Pathol.* 1997; 24: 212-218.
40. Margaritescu C, Simionescu C, Pirici D, Mogoanta L, Ciurea R, Stepan A. Immunohistochemical characterization of tumoral vessels in oral squamous cell carcinoma. *Rom.J.Morphol.Embryol.* 2008; 49: 447-458.
41. Misago N, Narisawa Y. Polypoid Basal cell carcinoma on the perianal region: a case report and review of the literature. *J.Dermatol.* 2004; 31: 51-55.
42. Miyake M, Ito M, Nagahata S, Takeuchi Y, Fukui Y. Morphological study of the human maxillofacial venous vasculature: examination of venous valves using the corrosion resin cast technique. *Anat.Rec.* 1996; 244: 126-132.
43. Murray KB, Gorse D, Thornton JM. Wavelet transforms for the characterization and detection of repeating motifs. *J.Mol.Biol.* 2002; 316: 341-363.
44. Myasnikova E, Samsonova A, Kozlov K, Samsonova M, Reinitz J. Registration of the expression patterns of *Drosophila* segmentation genes by two independent methods. *Bioinformatics.* 2001; 17: 3-12.
45. Newell B, Bedlow AJ, Cliff S, Drysdale SB, Stanton AW, Mortimer PS. Comparison of the microvasculature of basal cell carcinoma and actinic keratosis using intravital microscopy and immunohistochemistry. *Br.J.Dermatol.* 2003; 149: 105-110.

46. Nilsson GE, Tenland T, Oberg PA. Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. *IEEE Trans.Biomed.Eng* 1980; 27: 597-604.
47. Panuncio A, Vignale R, Lopez G. Immunohistochemical study of nerve fibres in basal cell carcinoma. *Eur.J.Dermatol.* 2003; 13: 250-253.
48. Patel NP, Kim SH, Padberg FT, Jr. Venous ulceration and basal cell carcinoma: coincident or synergistic? *J.Vasc.Surg.* 2006; 44: 210.
49. Pellaton C, Kubli S, Feihl F, Waeber B. Blunted vasodilatory responses in the cutaneous microcirculation of cigarette smokers. *Am.Heart J.* 2002; 144: 269-274.
50. Podgoreanu MV, Stout RG, El Moalem HE, Silverman DG. Synchronous rhythmical vasomotion in the human cutaneous microvasculature during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002; 97: 1110-1117.
51. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997; 386: 671-674.
52. Röcken M. Maligne epitheliale Tumoren. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, eds. *Dermatologie und Venerologie*, Springer Verlag ed. Berlin Heidelberg New York: 1996: 1324-1333.
53. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br.J.Dermatol.* 2007; 157 Suppl 2: 47-51.
54. Schechner JS, Braverman IM. Synchronous vasomotion in the human cutaneous microvasculature provides evidence for central modulation. *Microvasc.Res.* 1992; 44: 27-32.
55. Schmeißer A, Daniel WG. *Therapeutische Neoangiogenese*. Steinkopf Verlag Z Kardiol 1999; 88: 241-244.
56. Scotto J, Pitcher H, Lee JA. Indications of future decreasing trends in skin-melanoma mortality among whites in the United States. *Int.J.Cancer* 1991; 49: 490-497.
57. Soderstrom T, Stefanovska A, Veber M, Svensson H. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* 2003; 284: H1638-H1646.
58. Sohn C, Sevgi T, Holzgreve W. *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag 2009; 744.

-
59. Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Trans.Biomed.Eng* 1999; 46: 1230-1239.
 60. Stucker M, Horstmann I, Nuchel C, Rochling A, Hoffmann K, Altmeyer P. Blood flow compared in benign melanocytic naevi, malignant melanomas and basal cell carcinomas. *Clin.Exp.Dermatol.* 1999; 24: 107-111.
 61. Stucker M, Steinberg J, Memmel U, Avermaete A, Hoffmann K, Altmeyer P. Differences in the two-dimensionally measured laser Doppler flow at different skin localisations. *Skin Pharmacol.Appl.Skin Physiol* 2001; 14: 44-51.
 62. Thiel C. Die sonographische Untersuchung (B-Mode, Farbdoppler und Power Doppler) von Hauttumoren und deren Differentialdiagnosen bei Hund und Katze. *GEB - Giessener Elektronische Bibliothek* 2003.
 63. Thiel E, Neumann E. Embolisation-der rettende Infarkt zur Bekämpfung von gutartigen Tumoren in der Gebärmutter. www.aktion-meditech.de 2008; 1.
 64. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE. *Gray's anatomy.* Ferguson MWJ 1995; 1595-1597.
 65. Wu HM, Yuan Y, McCarthy M, Granger HJ. Acidic and basic FGFs dilate arterioles of skeletal muscle through a NO-dependent mechanism. *Am.J.Physiol* 1996; 271: H1087-H1093.
 66. Yambe T, Nitta S, Sonobe T, Naganuma S, Kakinuma Y, Kobayashi S, Nanka S, Ohsawa N, Akiho H, Tanaka M, . Origin of the rhythmic-al fluctuations in the animal without a natural heartbeat. *Artif.Organs* 1993; 17: 1017-1021.

7 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. M. Röcken für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Danken möchte ich Herrn Professor Dr. H. Breuninger für die freundliche Betreuung und Unterstützung.

Herrn OA. Dr. H.M. Häfner gilt mein besonderer Dank für die Betreuung des Dissertationsvorhabens, für die Durchführungsanleitung zur selbständigen wissenschaftlichen Arbeit und für zahlreiche wertvolle Hinweise. Ohne seine stets engagierte und tatkräftige Unterstützung wäre die Konzeption und Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein herzliches Dankeschön gilt allen Mitarbeitern des Angiologieteams für die Hilfe bei der praktischen Durchführung; insbesondere Frau A. Einspanier. Es war eine sehr herzliche Atmosphäre und ich habe mich in diesem Team, sofort sehr wohl gefühlt.

Herzlichen Dank auch an das gesamte OP-Team, welches mich stets sehr tatkräftig bei der Rekrutierung der Patienten unterstützte.

Herzlichen Dank an alle Mitarbeiter der Hautklinik die nicht namentlich genannt und mir bei der Erstellung dieser Dissertation geholfen haben.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meinem Freund Florian, meinen Eltern, meinen Schwestern Nina und Marleen, Dr. Kamal Guindi sowie allen Freunden, die mich und mein Studium stets unterstützt haben.

8 Lebenslauf

Name: Carolin Radke
Geburtsdatum: 01.02.1985
Geburtsort: Schwäbisch Hall
Eltern: Hannelore Radke, geb. Hofmann
Siegfried Waldemar Radke
Geschwister: Nina Radke
Marleen Radke

Schulbildung:

1991- 1995: Hermann Merz Grundschule, Ilshofen
1996- 2001: Albert-Schweizer Gymnasium, Crailsheim
2001-2004: Wirtschaftsgymnasium, Crailsheim

Studium:

10/2004- 11/2009: Studium der Zahnmedizin an der Eberhard-Karls Universität Tübingen

Prüfungen:

26.09.2005 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
21.03.2007 Zahnärztliche Vorprüfung
24.11.2009 Abschluss der Zahnärztlichen Prüfung