

In-vivo-Darstellung einer *Sarcoptes-scabiei*-Infestation mittels optischer Kohärenztomographie

Christina Alette Banzhaf^a Lotte Themstrup^a Hans Christian Ring^a Julia Welzel^b
Mette Mogensen^a Gregor Borut Ernst Jemec^a

^aDepartment of Dermatology, Roskilde Hospital, Roskilde, Dänemark, ^bKlinik für Dermatologie, Klinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: *Sarcoptes scabiei* kann mit Hilfe verschiedener Darstellungsverfahren sichtbar gemacht werden. Mit der optischen Kohärenztomographie (OCT) lassen sich möglicherweise die bei Skabies-Infestation auftretenden Veränderungen der Hautmorphologie charakterisieren und der Parasit darstellen.

Methoden: Fünf Patienten aus der Klinik für Dermatologie am Klinikum Augsburg und am Roskilde Hospital in Roskilde, Dänemark, wurden mit der optischen Kohärenztomographie (OCT; VivoSight®; Michelson Diagnostics Ltd., UK) untersucht. Der Nachweis der Milben erfolgte mittels Epilumineszenz; zur Bestätigung der Diagnose wurde eine lichtmikroskopische Untersuchung durchgeführt.

Ergebnisse: Die OCT wies in vivo bei allen Patienten *S.-scabiei*-Milben nach. Milben und Gänge wurden sichtbar gemacht und Einzelheiten des Ganginhalts dargestellt.

Schlussfolgerung: Die OCT kann *S.-scabiei*-Milben in vivo sichtbar machen, was dafür spricht, dass die OCT zur Untersuchung der Biologie der Milbe in vivo eingesetzt werden kann und eine frühzeitige Beurteilung einer gegen Krätzmilben wirkenden Therapie ermöglicht. Die OCT ist in der Lage, Strukturen in der Haut mit einer Auflösung von 8 µm darzustellen. Somit könnte dieses Verfahren eine rasche, nichtinvasive, In-vivo-Diagnose und -Untersuchung von Infestationen ermöglichen.

Einleitung

Skabies ist eine wirtsspezifische parasitäre Hauteruption und ein globales Problem, das Menschen aller sozioökonomischen Schichten betrifft. Die Übertragung erfolgt durch intensiven Kontakt mit einer befallenen Person. Mit dem bloßen Auge sind Milben kaum zu erkennen (weibliche Milben sind 0,30–0,45 mm lang und männliche Milben sogar noch kleiner) [1]. Daher erfolgt die Diagnosestellung anhand der Symptome und der klinischen Vorgeschichte des Patienten. Dermoskopie und Mikroskopie können bei der klinischen Diagnose hilfreich sein, um die Milbe darzustellen.

Die Darstellung der Milbe ist nicht nur zur Bestätigung der Diagnose von Interesse, sondern auch deshalb, weil über ihre Biologie noch wenig bekannt ist. Man weiß, dass die Milben Gänge in die

Epidermis bohren und sich paaren; die weiblichen Milben legen anschließend ihre Eier in den Gängen ab. Aus den Eiern schlüpfen Larven. Außerdem sind in den Gängen Kotballen nachweisbar, die die Diagnose erleichtern können. Da kein In-vitro-System existiert, ist die weitere Untersuchung der Milbenbiologie schwierig und stützt sich auf In-vivo-Beobachtungen. Mit Darstellungsverfahren wie der konfokalen Mikroskopie (confocal microscopy; CM) und Röntgen-Mikro-Computertomographie konnten einzelne Skabies-Milben und ihre Gänge in vivo nachgewiesen werden [2, 3] und eine frühere Studie hat gezeigt, dass die optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography; OCT) ebenfalls ein hilfreiches In-vivo-Darstellungsverfahren sein kann [4]. Dies könnte weitere Erkenntnisse zur Milbe und ihrer Biologie ermöglichen.

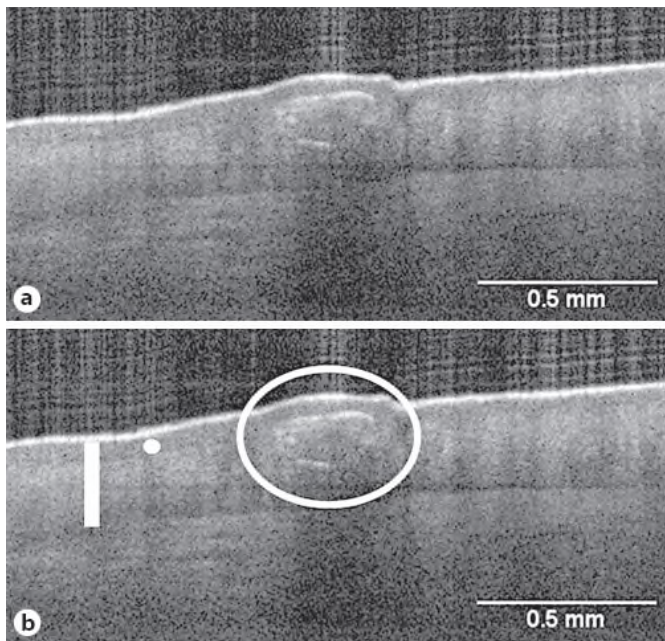


Abb. 1. a, b Vertikales OCT-Bild der Haut eines Interdigitalraums. Die mango-förmige Milbe (Kreis) ist von der hyperreflektiven Gangwand umgeben und befindet sich genau unter dem Stratum granulosum (weißer Punkt). Die Epidermis ist durch einen weißen Balken gekennzeichnet.

Bei der OCT handelt es sich um ein nichtinvasives In-vivo-Darstellungsverfahren, das in der Augenheilkunde routinemäßig zur Diagnose von Netzhauterkrankungen angewandt wird. In den letzten Jahren wurde die OCT in der Dermatologie überwiegend zur Untersuchung von Tumoren eingesetzt. Die OCT scheint das Potenzial zur Diagnose von Nicht-Melanom-Hautkrebs und aktinischer Keratose zu besitzen, was bei der Überwachung einer nichtinvasiven Therapie dieser Läsionen von Nutzen sein könnte. Die OCT liefert tomographische Querschnittsbilder der Haut mit hoher Auflösung ($<10\ \mu\text{m}$).

Material und Methoden

Wir verwendeten ein Multistrahl-OCT-System (VivoSight®; Michelson Diagnostics Ltd., UK) mit niedrig-kohärentem Infrarotlicht (1305 nm), das ins Gewebe projiziert wird. Die Lichtreflexion wird verarbeitet, und die Summe der verschiedenen Lichtbrechungen ergibt ein Bild analog zum Ultraschall – jedoch mit erheblich höherer Auflösung. Die Bilder entsprechen vertikalen Querschnitten der Haut mit Epidermis, dermoepidermaler Junctionszone und oberer Dermis. Die Darstellung hängt neben anderen Faktoren von der Dicke der Haut und dem Vorhandensein von Haaren ab [5]. Sie zeigt lediglich architektonische Strukturen und keine einzelnen Zellen.

Die Identifizierung der Skabies-Patienten erfolgte klinisch. Vier männliche Patienten und eine weibliche Patientin wurden untersucht. Die Milben befanden sich an den Füßen, in den Interdigitalräumen der Hände, an den Flanken und am Bauch. Vor der OCT-Untersuchung wurden die Milben mittels Dermoskopie

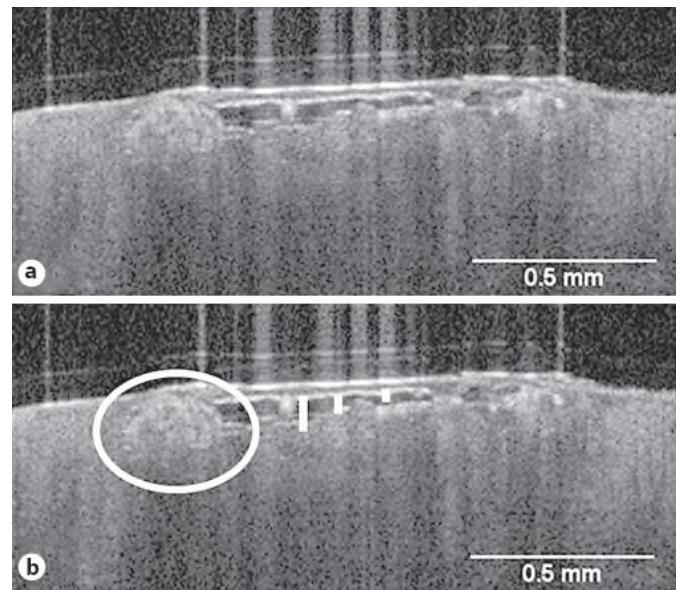


Abb. 2. a, b Vertikales OCT-Bild einer Milbe (Kreis) im Gangende. Möglicherweise befinden sich Eier oder Kotbällchen im Gang (Gang gekennzeichnet durch vertikale Balken).

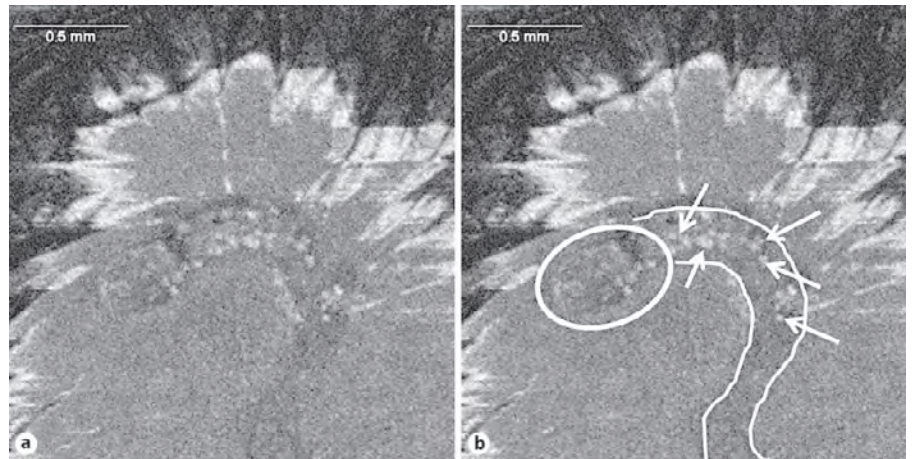
oder Lupe lokalisiert. Nach der OCT-Untersuchung wurden die Milben mit einer Nadel herausgezogen und zur Bestätigung der Diagnose unter dem Mikroskop untersucht. In zwei Fällen wurde die Milbe ex vivo gescannt. Darüber hinaus wurden die Bilder mit der Software ImageJ 1.46 und Voxx2 weiter analysiert. Zur näheren Untersuchung wurde ein horizontales Bild erstellt.

Ergebnisse

In allen fünf Fällen erfolgte der Nachweis der Skabies-Milben in vivo mittels OCT. In den vertikalen Aufnahmen erscheint die Milbe als ovoide (mango-/mandelförmige) Struktur von $0,20 \times 0,30\ \text{mm}$ Größe (oder weniger) in der Epidermis genau unterhalb des Stratum corneum (Abb. 1). In den horizontalen Aufnahmen maß die Milbe $0,30 \times 0,15\ \text{mm}$. Die optische Dichte der Milbe entsprach dem umgebenden Gewebe, allerdings war die Milbe abgegrenzt durch einen hyporeflektiven Saum (Ganglumen) bzw. einen hyperreflektiven Saum (schuppige Gangwand). In einigen Aufnahmen wurde je nach Scan-Richtung auch ein Gang hinter der Milbe sichtbar (Abb. 2). Das Ganglumen erschien hyporeflektiv und im Querschnitt ovoid oder longitudinal je nach Schnittlage; bei Vorliegen einer Schuppung konnte es jedoch auch hyperreflektiv erscheinen. Darüber hinaus verursachte die Milbe eine Schattenbildung, so dass das darunter liegende Gewebe im Bild nicht zu erkennen war. Dies war jedoch auch unterhalb der Schuppenbildung eines Ganges oder in Teilen davon zu beobachten. In Aufnahmen von Wunden und Hyperkeratosen ist dieses Phänomen ebenfalls nachgewiesen worden [6].

Das horizontale Bild der Milbe zeigte eine ovale, überwiegend hyporeflektive Struktur am Ende eines hyporeflektiven Ganges mit runden hyperreflektiven Strukturen, bei denen es sich ver-

Abb. 3. a, b Horizontales OCT-Bild einer Milbe (Kreis) im Gangende mit Eiern oder Kotballen (weiße Pfeile). Ex vivo erschien die Milbe als runde Struktur und es waren Beine erkennbar (Abb. 4). Wie in der horizontalen Aufnahme ließen sich keine speziellen Strukturen des Milbenkörpers identifizieren.



mutlich um Kotballen und Eier handelt (Abb. 3). Spezielle Merkmale der Milbe wie beispielsweise die Beine waren in diesem Bild nicht sichtbar; allerdings zeigten sich auch einige hyperreflektive Bereiche in der insgesamt hyporeflektiven Milbe (Abb. 4). Bei diesen hyperreflektiven Bereichen kann es sich um anatomische Unregelmäßigkeiten im Panzer der Milbe handeln.

Diskussion

Die Bildgebung ermöglicht nichtinvasive In-vivo-Untersuchungen der Haut. Bislang wurden verschiedene Verfahren zum Nachweis von Skabies-Milben bei befallenen Patienten eingesetzt. Die Tatsache, dass Skabies-Milben in vivo sichtbar gemacht werden können, erleichtert die In-vivo-Untersuchung der Milbe und ihrer bislang noch nicht vollständig geklärten Biologie.

Mit der OCT lassen sich in Echtzeit rasch nichtinvasive In-vivo-Aufnahmen von Epidermis und oberer Dermis, in denen sich die Milbe befindet, erstellen. In der vorliegenden Studie wurde die OCT in fünf Fällen als Untersuchungsverfahren zur Darstellung von Skabies-Milben eingesetzt. Die Milben und ihre Gänge konnten sowohl im vertikalen als auch im horizontalen Querschnitt in vivo und ex vivo sichtbar gemacht werden; allerdings war die Erstellung eines horizontalen Bilds mit dem verwendeten OCT-System zeitaufwändig und kompliziert. Mithilfe der OCT konnte die Größe der Milbe geschätzt werden. In einigen Fällen schien diese kleiner zu sein als bisher in der Literatur angegeben, oder es handelte sich dabei um männliche oder junge Milben. Andererseits könnte dies auch an den bei der OCT erstellten tomographischen Bildern liegen: Die Tomographie beinhaltet das Risiko eines Querschnitts, der nicht der maximalen Größe entspricht. Das verwendete OCT-System bietet die Möglichkeit, mehrere aufgenommene Bilder in Stapeln zu 3D-Datensätzen zu kombinieren, was eine genauere und detailliertere Nicht-Echtzeit-Analyse ermöglicht.

Darüber hinaus konnte in den vertikalen OCT-Aufnahmen die Lokalisation der Milbe in der Haut nachgewiesen werden. Wie die CM-Bilder zeigten auch die OCT-Aufnahmen, dass die Milben nicht nur im oberen Stratum corneum bleiben, wie dies in

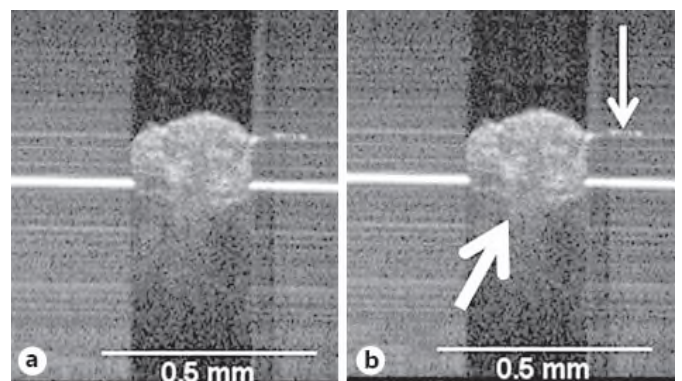


Abb. 4. a, b Vertikales OCT-Bild einer Milbe, aufgenommen ex vivo auf einem Glas-Objektträger (dicker Pfeil). Ein Bein der Milbe ist zu erkennen (dünner Pfeil).

anderen Studien beschrieben wurde [7], sondern auch im oberen Teil des Stratum granulosum zu finden sind. Diese Beobachtung spricht dafür, dass die Milbe tiefer in die Haut eindringt als bislang angenommen. Mit der OCT lässt sich ein möglicher Zusammenhang zwischen der Größe und der Lokalisation der Milbe in Verbindung mit den klinischen Symptomen untersuchen.

Eier und Kotballen wurden ebenfalls mittels OCT identifiziert, allerdings waren in diesen Fällen keine Larven nachweisbar. Die Infestation mit einem sehr viel größeren Tier, wie bei der kutanen Larva migrans, wurde bereits mit der OCT untersucht. Nur die Tunnel waren sichtbar, wohingegen die Larve selbst nicht nachgewiesen wurde [8]. Man nimmt an, dass dies an der optischen Beschaffenheit der lebenden Larven liegt.

Das für In-vivo-Untersuchungen am häufigsten verwendete Darstellungsverfahren ist wahrscheinlich die Dermoskopie. Sie ist problemlos verfügbar sowie schnell und einfach durchführbar. Die Diagnose einer Milbe basiert auf Mustererkennung [9]. Im Gegensatz zur OCT liefert die Dermoskopie weder Einzelheiten zur genauen Lokalisation innerhalb der Hautschicht noch zu speziellen Strukturen der Milbe. Die OCT ist weniger einfach verfü-

bar, jedoch mit einiger Erfahrung genauso leicht und schnell anzuwenden wie ein Dermoskop.

Eine weitere nichtinvasive Methode zur Untersuchung von Skabies in vivo ist die CM. Im Vergleich zur OCT bietet die CM eine ausreichende Eindringtiefe und bessere Auflösung, so dass die Milbe und spezifische Strukturen der Milbe sowie die umgebende Haut deutlicher dargestellt werden können [2, 10–12]. Zudem verfügt dieses Verfahren über die Möglichkeit der Videoaufzeichnung [11]. Andererseits ist die CM zeitaufwändiger, liefert ein engeres Fenster mit einer Eindringtiefe von nur 250 µm, erfordert große Genauigkeit während der Aufzeichnung und kann – anders als die OCT – keine vertikalen Aufnahmen machen, sondern nur horizontale.

Der Goldstandard für das Sichtbarmachen von Skabies ex vivo ist die Mikroskopie. Viele Einzelheiten der Anatomie und der Bewegungen der Milbe können damit untersucht werden. Ein anderes Untersuchungsverfahren für Skabies kann die Röntgen-Mikro-Computertomographie sein [3]. Mit diesem Verfahren wurden sowohl äußere als auch innere Strukturen der Milbe ex vivo genauer dargestellt als mit dem Mikroskop. Larven und Eier, jedoch keine Milben, wurden in vivo in einer verkrusteten Skabies-Läsion nachgewiesen. Daher scheint die Röntgen-Mikro-Computertomographie eine hilfreiche und genauere Alternative zum Mikroskop zu sein, wenn die Morphologie und Anatomie der Milbe untersucht werden soll; das Verfahren ist jedoch zeitaufwändiger und komplizierter. Einzelheiten zu Larven und Eiern lassen sich mit dieser Methode ebenfalls untersuchen.

Auch Biopsien von Skabies liefern Einzelheiten zur Milbe auf mikroskopischer Ebene. Das Verfahren ist jedoch für den Patienten schmerzhaft und mit einer Narbe verbunden. Die Methode ermöglicht gegenüber den anderen Bildgebungsverfahren keine dynamische Untersuchung und 3D-Darstellung der Milben. Zudem dauert die Darstellung einer Milbe wegen der zeitaufwändigeren Gewebepräparation länger als bei den anderen Verfahren.

Diese Studie zeigt, dass die OCT über das Potenzial zur schnellen und einfachen Skabies-Diagnose in vivo verfügt. Die OCT scheint mit den anderen Methoden zur Darstellung der Skabies-Milbe vergleichbar zu sein, da sie in der Lage ist, die Milbe sowohl vertikal als auch horizontal darzustellen. Zudem liefert die OCT architektonische Strukturen der Haut sowie von Milbe, Eiern und Gängen. Wenn jedoch spezielle Details der Milbe untersucht werden, erscheinen andere In-vivo-Darstellungstechniken wie CM und möglicherweise Röntgen-Mikro-Computertomographie überlegen. Offenkundig wurden bislang mit keiner der In-vivo-Darstellungsmethoden Larven nachgewiesen. Die OCT ist jedoch als Darstellungsverfahren ausreichend, wenn die Größe und Lokalisation einer Milbe sowie ihre Eier und der Gang untersucht werden sollen. Dieses Darstellungsverfahren scheint für die Untersuchung der Milbenbiologie oder die Therapiekontrolle befallener Patienten von Bedeutung zu sein.

Danksagung

Die Autoren danken Michelson Diagnostics Ltd., dass sie das Vivosight® OCT-System für diese Studie zur Verfügung gestellt bekamen.

Referenzen

- 1 Currie BJ, McCarthy JS: Permethrin and ivermectin for scabies. *N Engl J Med* 2010;362: 717–725.
- 2 Longo C, Bassoli S, Monari P, Seidenari S, Pellacani G: Reflectance-mode confocal microscopy for the in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. *Arch Dermatol* 2005;141:1336.
- 3 Yoshimura H, Ohigashi T, Uesugi M, Uesugi K, Higashikawa T, Nakamura R, et al: *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*: three-dimensional structure of a female imago and crusted scabies lesions by X-ray micro-CT. *Exp Parasitol* 2009;122:268–272.
- 4 Welzel J, Lankenau E, Birngruber R, Engelhardt R: Optical coherence tomography of the skin. *Curr Probl Dermatol* 1998;26:27–37.
- 5 Mogensen M, Morsy HA, Thrane L, Jemec GB: Morphology and epidermal thickness of normal skin imaged by optical coherence tomography. *Dermatology* 2008;217:14–20.
- 6 Korde VR, Bonnema GT, Xu W, Krishnamurthy C, Ranger-Moore J, Saboda K, et al: Using optical coherence tomography to evaluate skin sun damage and precancer. *Lasers Surg Med* 2007;39:687–695.
- 7 Walter B, Heukelbach J, Fengler G, Worth C, Hengge U, Feldmeier H: Comparison of dermoscopy, skin scraping, and the adhesive tape test for the diagnosis of scabies in a resource-poor setting. *Arch Dermatol* 2011; 147: 468–473.
- 8 Morsy H, Mogensen M, Thomsen J, Thrane L, Andersen PE, Jemec GB: Imaging of cutaneous larva migrans by optical coherence tomography. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:243–246.
- 9 Argenziano G, Fabbrocini G, Delfino M: Epiluminescence microscopy. A new approach to in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. *Arch Dermatol* 1997;133:751–753.
- 10 Ahlgrim-Siess V, Koller S, El Shabrawi-Caelen L, Hofmann-Wellenhof R, Kerl H: New diagnostic methods in dermatopathology: in vivo reflectance confocal microscopy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:591–592.
- 11 Levi A, Mumcuoglu KY, Ingber A, Enk CD: Assessment of *Sarcoptes scabiei* viability in vivo by reflectance confocal microscopy. *Lasers Med Sci* 2011;26:291–292.
- 12 Slutsky JB, Rabinovitz H, Grichnik JM, Marghoob AA: Reflectance confocal microscopic features of dermatophytes, scabies, and demodex. *Arch Dermatol* 2011;147:1008.