

5. Diskussion

5.1 Material

5.1.1 Photosensibilisatoren

Damit eine Substanz als effektiver Photosensibilisator für die klinische Applikation wirken kann, sollte sie folgende Eigenschaften zeigen [202, 251, 252]:

1. Selektive Anreicherung im Zielgewebe
2. Geeignete Pharmakokinetik/Penetrationseigenschaften
3. Geringe Photosensibilisierung des gesunden Gewebes
4. Geringe Dunkeltoxizität
5. Geeignete spektrale Eigenschaften
6. Hohe Triplettquantenausbeute (Singulett-Sauerstoffproduktion, quantum yield).
7. Keine Mutagenität und Teratogenität

Unterschieden werden systemisch anzuwendende Photosensibilisatoren, wie z. B. Di-hematoporphyrin-derivat (Photofrin®) von topisch einsetzbaren Substanzen, wie 5-ALA, Methylenblau und Toluidinblau O.

Die Ansprüche an die Photosensibilisatoren unterscheiden sich ganz wesentlich in Abhängigkeit von den verschiedenen Applikationsformen. Entsprechend der Pharmakokinetik müssen die spezifischen Eigenschaften der Substanz, wie Gewebespezifität, Toxizität (Dunkeltoxizität), Singulett-Sauerstoffproduktion, Teratogenität und Mutagenität berücksichtigt werden.

Die im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten Photosensibilisatoren (PS) TB-O, MB, und ALA-induzierte PPIX zeigen Absorptionsmaxima im roten Spektralbereich (TB-O: $\lambda=630$ nm, MB: $\lambda=655$ nm, ALA-induzierte PPIX: $\lambda=625$ nm). In diesem Wellenlängenbereich findet sich eine ausreichend hohe Penetration des Lichtes im Gewebe (Abb. 49), da langwellige Strahlung tiefer ins Gewebe eindringt als kurzwellige [247]. In Abb. 49 wird die Wechselwirkung zwischen Licht und Gewebe am Beispiel der Haut veranschaulicht. Im so genannten optischen Fenster zwischen

600-900 nm wird das Licht sehr gering von Chromophoren wie Hämoglobin oder Melanin absorbiert.

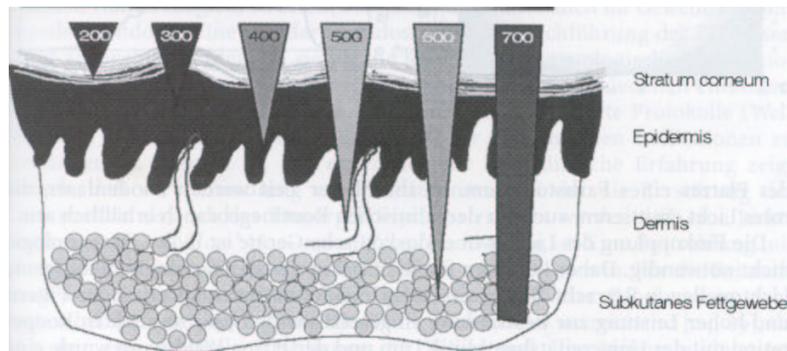


Abb. 49: Penetrationstiefe vom Licht ins Gewebe [247]

Toluidinblau-O (TB-O)

TB-O ist eine seit Jahrzehnten klinisch erprobte Substanz, deren photodynamische Potenz als PS in der klinischen Applikation bisher nicht genutzt wurde.

Die Hauptindikation für TB-O ist die Behandlung der Methämoglobinämie auch bei Kleinkindern und Säuglingen [124]. Weiterhin wird es zur intravitalen Färbung von Magen- und Cervixkarzinomen verwendet [49]. Weitere Untersuchungen zeigen eine antibakterielle Eigenschaft [25, 129, 153, 154, 178, 229, 265, 266, 267].

Im Rahmen von Screeninguntersuchungen auf Mundkrebs und potenziell malignen Veränderungen der Mundschleimhaut wurde über die Anwendung einer einprozentigen Toluidinblau-Lösung (Orascan, Orascreen, Oratest) berichtet [189, 260]. Unerwünschte Nebenwirkungen, wie z. B. allergische Reaktionen, wurden in der Literatur bisher nicht beschrieben. Die therapeutische Breite profitiert von ihrer geringen Toxizität.

In Einzelfällen wurde eine Blauverfärbung des Urins und Stuhles beobachtet. Gelegentlich kann auch eine lokale Irritation der Mundschleimhaut auftreten, die ein "Mucosal Peeling" mit Ablösung des oberflächlichen Epithels bewirken kann [189].

Soukos et al. 1996 [229] beobachteten eine konzentrationsabhängige Substanztoxizität (Dunkeltoxizität) gegen orale Keratinozyten und Fibroblasten *in vitro*. Andere klinische Untersuchungen zeigten, dass TB-O *in vivo* in einer 2000-mal höheren Konzentration ohne Nebenwirkungen appliziert werden konnte [143, 144, 229]. Eine schädigende Wirkung für TB-O auf die Mundschleimhaut im Konzentrationsbereich 10^{-4} bis 10^{-2} Mol die für unsere Untersuchung eingesetzt wurde, kann daher ausgeschlossen werden.

Das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg hat außerdem nachgewiesen, dass eine karzinogene Wirkung bei TB-O nicht besteht [48]. Diese Beobachtung wurde von Redman et al. [186] bestätigt.

Methylenblau (MB)

Wie TB-O ist auch MB ein in der Klinik erprobter Farbstoff.

Medizinisch relevant ist die Anwendung von MB als Antidot bei Cyanidvergiftungen sowie als Antiseptikum in der Veterinärmedizin [224]. 1%ige MB-Lösung wurde als vitale Anfärbung in der oralen Pathologie und der endodontischen Chirurgie angewendet [39, 40].

Werden Bakterien durch Vitalfarbstoffe wie MB angefärbt und mit Licht geeigneter Wellenlänge bestrahlt, kann eine effektive phototoxische Wirkung induziert werden. Ungefärbten Zellen weisen keine toxischen Schädigungen auf. Von der photochemischen Abtötung möglicherweise pathogener Bakterien macht man in

Pelztierfarmen oder Zoologischen Gärten Gebrauch, indem das Trinkwasser mit Methylenblau versetzt wird. Die photosensibilisierende Wirkung wird jedoch auch bereits durch normales Tageslicht erreicht [192]. Als Photosensibilisator zur lokalen Behandlung von herpesbedingten Erkrankungen wird MB seit 25 Jahren [42, 43, 44] eingesetzt. Die Dunkeltoxizität und Phototoxizität (PDT) von intratumoral appliziertem Methylenblau wurde experimentell an Kolontumoren untersucht [167, 168]. Eine Zerstörung dieser Tumoren nur durch Bestrahlung mit geringer Gesamtdosis (6 J/cm^2) oder durch alleinige Verabreichung der Substanz (20 µg/ml) wurde nicht erreicht.

Im Gegensatz zu TB-O kann MB bereits in therapeutischer Dosis zu systemischen Nebenwirkungen wie erhöhter Schweißbildung, Übelkeit und Erbrechen führen [124]. Bei oraler Verabreichung kann es zu gastrointestinalen Beschwerden und zu Dysurie kommen [192].

Farbstoffkonzentrationen von 10^{-2} Mol und 10^{-3} Mol TB-O bzw. MB eigneten sich *in vitro* zur Keiminhibition. Geringere Konzentrationen von 10^{-4} Mol sowie 10^{-5} Mol waren für eine Anwendung *in vivo* nicht zu empfehlen [129].

ALA-induziertes PPIX

5-ALA-induziertes PPIX hat sich bisher in der Behandlung von epithelialen Dysplasien und Präkanzerosen bewährt. Die Erfolgsrate der lokalen ALA-induzierten PPIX-PDT für oberflächliche Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome und aktinische Keratose werden in der Literatur mit 79 % und 85 % nach einer oder mehreren Applikationen [26, 66, 111, 117, 118] angegeben. In der Mundhöhle wurde es für die Detektion von Dysplasien und Tumoren [22, 23, 24, 135, 136] sowie für die Behandlung von Tumoren [64, 81, 139] und Leukoplakien [130] eingesetzt.

Die 5-ALA-PDT ist in der Regel durch ein starkes Brennen der Haut und der Schleimhäute gekennzeichnet, das nicht durch eine thermographisch nachweisbare relevante Temperaturerhöhung erklärbar ist. Bereits bei der Fluoreszenzdiagnostik

mit ALA-induzierter PPIX zeigt sich ein typisches Brennen im Bereich der PPIX-Erhöhung.

Die PPIX-Fluoreszenz kann differentialdiagnostisch zur Abgrenzung einer unspezifischen Fluoreszenz der Koproporphyrine durch Corynebakterien genutzt werden [18].

Eigenen Beobachtungen zufolge kann es bei oraler Applikation auch außerhalb des Applikationsortes zur Photosensibilisierung kommen, da ALA 10-15 mm in die Umgebung des Applikationsortes diffundiert und nach der PPIX-Synthese zu Photoreaktionen führen kann [22]. Auch kann die Photosensibilisierung im Applikationsort ca. 36-48 Stunden anhalten, sodass in diesem Zeitintervall die Patienten sich vor Licht, insbesondere Sonnenlicht, schützen müssen.

5.1.2 Lichtquellen

Die Photodynamische Therapie wird als lichttherapeutisches Verfahren von Bestrahlungstherapien mit ionisierender Strahlung, z. B. Gamma- oder Neutronenstrahlung abgegrenzt [251, 252]. Alle biologischen Wirkungen des Laserlichtes sind photoinduzierte Wirkungen, da sie die Lichtabsorption voraussetzen.

Die Lichtpenetration bei 630 nm kann z. B. in der Haut eine Penetrationstiefe von bis zu 5 mm erreichen, bei 670 nm dringt das Licht geringfügig tiefer in das Gewebe ein (Abb. 48).

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Lichtquellen wurden in Abhängigkeit von den spektralen Eigenschaften der beschriebenen PS ausgesucht.

Bisherige Untersuchungen [172, 179, 185] haben gezeigt, dass keine Unterschiede in der biologischen Wirksamkeit der PDT zwischen verschiedenen Lasersystemen (z. B. continuous wave Lasern und gepulsten Lasern) festzustellen sind.

Blitzlampen-gepumpter Farbstofflaser

Unter Anwendung des Blitzlampen-gepumpten Farbstofflasers, der eine Pulsdauer von 80 μs bei hoher maximalen Leistung von 10 Watt hat, wurde bei TB-O ein Photobleaching beobachtet.

Der Vorteil des Blitzlampen-gepumpten Farbstofflasers gegenüber dem Laser-gepumpten Farbstofflaser ist sein geringerer technischer Aufwand, der mit geringeren Anschaffungs- und Unterhaltskosten verbunden ist. Allerdings ist die Fasereinkopplung in Fasern mit geringem Kerndurchmesser ($\leq 400 \mu\text{m}$) problematisch, da aufgrund der hohen Pulsenergie insbesondere die Einkopplungsfläche sehr hohen Energiedichten ausgesetzt wird.

Darüber hinaus ist bei allen Farbstofflasern die Störanfälligkeit ein Nachteil. Dies resultiert nicht zuletzt aus dem komplexen Aufbau der Laserkavitäten und der Verwendung von Farbstofflösungen als Lasermedium. Geringe Änderungen in der Konzentration des aktiven Mediums, Änderungen in der Zusammensetzung der Lösungsmittel oder Verunreinigungen führen zum Zusammenbruch des Laserprozesses.

Für die hier beschriebenen Anwendungen wurden Fasern mit einem Kerndurchmesser von 600 μm verwendet. Bei anderen Indikationen wie endoskopischen Anwendungen sollten aber geringere Kerndurchmesser eingesetzt werden, was für die Fasereinkopplung des Blitzlampen-gepumpten Farbstofflasers problematisch wäre.

KTP-gepumpter Farbstofflaser

Bei einem KTP-Laser als Pumplichtquelle, dessen Anregungswellenlänge bei 532 nm liegt, ist die therapeutische Bandbreite eingeschränkt. Aufgrund seiner hohen mittleren Ausgangsleistung von 30 Watt eignet sich dieser Pumplaser für den klinischen Einsatz.

Wie bei allen cw-Lasern, kommt es auch bei längeren Bestrahlungszeiten mit dem KTP-gepumpten Farbstofflaser zu einer Gewebeerwärmung bis zu 39°. In Abhängigkeit von der Leistungsdichte könnten PDT-Bestrahlungszeiten von 300 bis 1000 Sek. erforderlich sein.

Diodenlaser

Die Diodenlaser stellen prinzipiell den technisch einfachsten Aufbau eines Lasers dar. Diodenlaser können auf die aufwendige Spiegelkonstruktion der anderen Laser (Blitzlampen-gepumpter Farbstofflaser, KTP-gepumpter Farbstofflaser) verzichten [123]. Der Wirkungsgrad wird dadurch erhöht, dass der Verlust von Photonenstrahlung außerhalb der Spiegelachse entfällt. Diese Laser weisen aber eine Reihe von technischen Problemen auf, die einer klinischen Anwendung bisher entgegenstanden.

Vor allem ist die Lebensdauer dieser noch sehr kostenintensiven Diodenlaser (630 nm) nicht für den klinischen Routineeinsatz geeignet. Die Leistung der Diodenlaser ist begrenzt, so- dass für die medizinisch notwendige Leistung mehrere Dioden zu einem Diodenarray zusammengesetzt werden müssen, was die Einkopplung in dünnen Fasern zusätzlich erschwert.

Dennoch besitzen Dioden das Potenzial für eine industrielle Massenherstellung, sodass bei entsprechender Stückzahl eine preiswerte Serienproduktion möglich ist, was in Zukunft die Kosten von Lasersystemen erheblich senken kann.

Diodenlaser stehen derzeit nur mit Wellenlängen oberhalb 650 nm und ausreichender Leistung von z. B. 8 Watt für die PDT zur Verfügung.

Den Behandlungsergebnissen zufolge hinsichtlich der optimalen Lichtquelle scheint die Behandlung mit dem gepulsten Farbstofflaser, dem KTP-gepumpten Farbstofflaser und dem Diodenlaser gleich gut geeignet, um die gewünschten phototoxischen Wirkungen hervorzurufen.

5.1.3 Applikationssysteme

Unter der Zielsetzung einer effektiven und steuerbaren Therapie in der Mundhöhle ist eine möglichst homogene Bestrahlung der Mundschleimhautoberfläche erwünscht. Die Mundhöhle zeichnet sich jedoch durch eine komplexe Geometrie aus, die deutlich von einer planen Geometrie abweicht. Dies sollte bei der Wahl des Applikators berücksichtigt werden.

Bare fiber

Bei der Verteilung der Strahlungsintensität über der Fläche (Abb. 50) besteht im Fall einer Bare fiber eine große Abweichung von der mittleren Energie. Entsprechend der Gaußschen Normalverteilung entsteht eine Abweichung bis zur 90 %.

Bei einer Gaußschen Verteilung (Abb. 51) ist ein Überlappen (Abb. 52) der Strahlungsfelder notwendig, um eine gleichmäßige Ausleuchtung des Zielgewebes zu erzielen. Eine vollständig homogene Bestrahlung über eine größere, aus mehreren Feldern zusammengesetzte Fläche lässt sich jedoch auch theoretisch nicht realisieren.

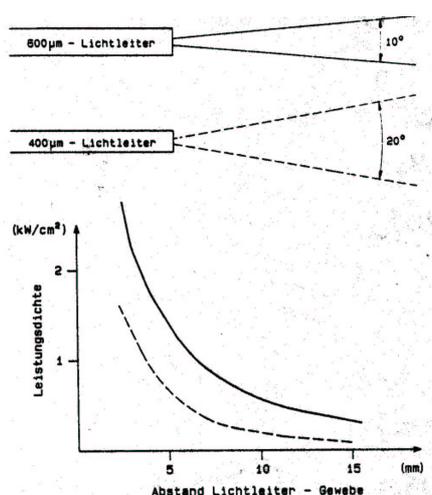


Abb. 50: Strahlgeometrie einer Bare fiber 600 µm und 400 µm [70]

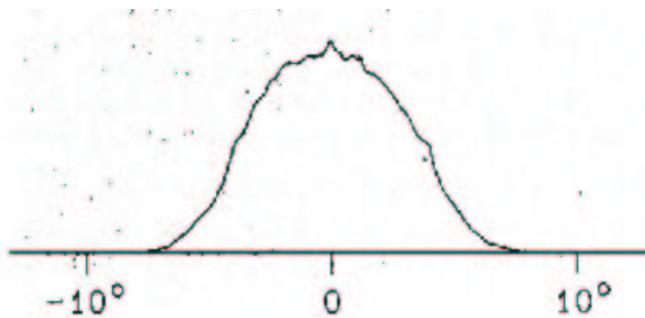


Abb. 51: Abstrahlcharakteristik einer Bare fiber [70]

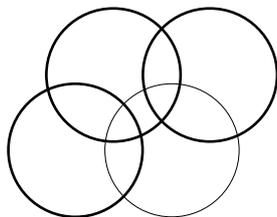


Abb. 52: Überlappen der Strahlungsfelder bei einer Bare fiber

Micro lensfaser

Im Vergleich zur Bare fiber verfügt die Micro lensfaser über ein weitestgehend homogenes Bestrahlungsprofil (Abb. 53). Mit einer optimierten Micro lensfaser lässt sich eine Leistungsverteilung über die gesamte bestrahlte Fläche mit einer Homogenität von etwa 96 % erreichen.

Das Überlappen der Strahlungsfelder ist bei Verwendung einer Micro lensfaser nicht erforderlich, sodass die Gefahr einer zu hohen Bestrahlungsdosis in den Überlappungs-bereichen nicht gegeben ist. Im Gegenteil muss man die einmal vorher bestrahlten Bereiche schützen.

Der Einsatz der Micro lensfaser in der Mundhöhle wird in der Abbildung 54 schematisch dargestellt. Der Applikationsmodus (extraoral oder intraoral) hängt von

der Fokusgröße ab, der entsprechend der Ausdehnung des Befundes gewählt werden sollte.

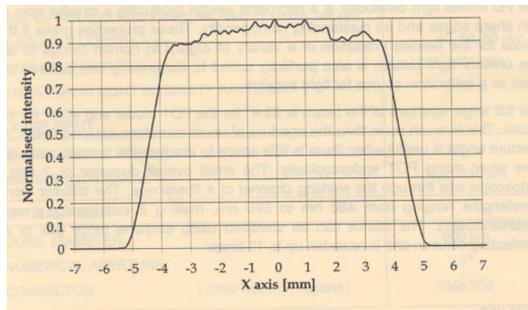


Abb. 53: Abstrahlcharakteristik einer Microlens [10]

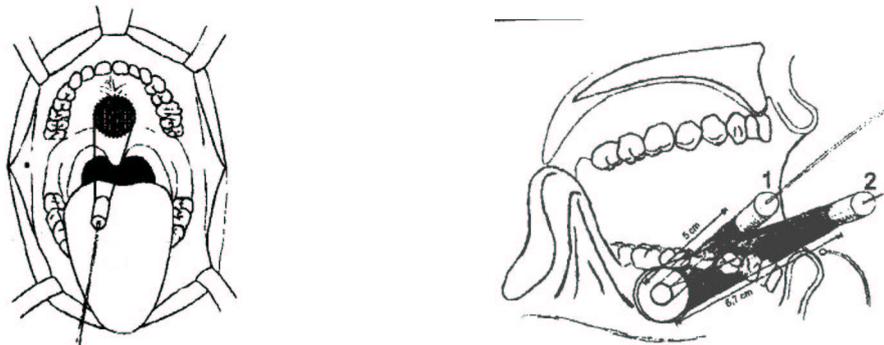


Abb. 54: Microlensfaser zur Behandlung von Mundschleimhauterkrankungen [248]

A = Läsion am Gaumen mit einem Durchmesser von 2 cm. Microlens mit Abstand 1 cm

B = Läsionen an der Umschlagfalte labial UK mit einem Durchmesser von jeweils 3 cm bzw. 4 cm, Abstand der Microlens jeweils 5 cm und 6,7 cm.

Zylindrische und hemizylindrische Applikatoren

Die Geometrie der Mundhöhle macht in Abhängigkeit von der Lokalisation des Befundes auch die Verwendung von zylindrischen (360°) oder (180°) hemizylindrischen Applikatoren für eine homogene Bestrahlung erforderlich.

Diese Applikatoren sind 2-4 cm lang und strahlen das Licht über die Gesamtlänge homogen entweder radiär (360°) oder lateral (180°).

Mit einem (360°) zylindrischen Applikator können gegenüberliegende Bereiche der Mundhöhle, wie z. B die buccale Mukosa und die laterale Gingiva einer Seite gleichzeitig bestrahlt werden. Mit dem hemizylindrischen (180°) Applikator ist es möglich, eine gleichmäßige Lichtdosis auch in hinteren Bereichen der Mundhöhle zu realisieren, um die Bestrahlung auf ein definiertes Bestrahlungsfeld zu begrenzen.

Um bei einer Bestrahlung auch den retromolaren Anteil erreichen zu können, wurde ein hemizylindrischer Applikator direkt um die Molaren gelegt oder in einem geeigneten Distanzhalter gebogen.

5.2 Methoden

5.2.1 Spektralphotometrische Untersuchungen

Die spektralphotometrischen Untersuchungen wurden zur Charakterisierung der anwendungsspezifischen optischen Eigenschaften der PS durchgeführt.

Bekannt ist, dass alle hier benutzten Substanzen einen sogenannten Photobleaching-Effekt aufweisen. Dieser Effekt beschreibt die Eigenschaft der Substanzmoleküle, sich unter der Einwirkung von Licht strukturell irreversibel zu verändern [202, 220, 252]. Diese Molekülveränderungen können verschiedene Ursachen haben. Einerseits können sie durch den von ihnen selbst aktivierten Sauerstoff oxidativ zerstört werden. Andererseits ist eine photophysikalische Spaltung der Moleküle denkbar. Die photodynamische Dosis entspricht den insgesamt gebildeten Sauerstoffradikalen. Daher sollte die initiale PS-Konzentration so eingestellt werden, dass bei vollständiger Ausbleichung des Farbstoffs die photodynamische Dosis über der Nekroseschwellendosis des Tumorgewebes, aber unter der Nekroseschwellendosis des Normalgewebes liegt. So kann man durch die Verwendung hinreichend hoher Lichtdosen einen selektiven Therapieeffekt auch in größeren Gewebetiefen

erreichen. Die photodynamischen Schwellendosen der verwendeten PS werden in Kapitel 5.2.4 diskutiert.

Anhand der vorgestellten Ergebnisse erfolgte sowohl bei MB als auch TB-O eine annähernd lineare Abnahme der Lichtabsorption und somit eine Erhöhung der Bleachingrate in Abhängigkeit von der Energie des applizierten Lichtes. Bereits bei geringer Energiedichte ($24,5 \text{ J/cm}^2$) ist eine Extinktionsabnahme von 0,37 auf 0,28 bzw. 0,47 auf 0,39 und somit ein Photobleaching-Effekt auf MB und TB-O zu verzeichnen (s. Abb. 23).

Die unterschiedlichen Lasersysteme zeigten keine signifikanten Unterschiede beim Photobleachingverhalten der Farbstoffe.

Zu bedenken ist aber, dass die von Moesta [157] vermutete Verbesserung der Tiefenselektivität nur bei einer primär homogenen PS-Konzentration im Gewebe anzunehmen ist. Dies kann nicht für eine topische Applikation gelten.

5.2.2 Penetrationsmessungen mit dem Mikroskop (Axiophot)

Die verschiedenen Gewebeproben wurden im Rahmen von medizinisch indizierten Eingriffen gewonnen. Hierbei ergaben sich keine Unterschiede in der Eindringtiefe der applizierten Farbstoffe bei der Untersuchung von homogenen Leukoplakien, Fibromen und normaler Mundschleimhaut. Es ergab sich bei einer Inkubationszeit von 10 Minuten jeweils eine lichtmikroskopisch nachweisbare Eindringtiefe von 14-50 μm . Die Untersuchungen an normaler Mundschleimhaut zeigten auch, dass die sichtbare Penetration von MB und TB-O nur auf die ersten 1-2 äußeren Zelllagen des Epithels begrenzt war. Bei Vergleich der Penetrationstiefe von MB und TB-O in Condylomata acuminata erreichten MB und TB-O weitaus höhere Penetrationstiefen (130-180 μm) als in den homogenen Leukoplakien.

Die Penetrationstiefe kann durch einen Entzündungsprozess, der zu einer Zerstörung des Zellverbandes führt, erhöht werden. Im Vergleich dazu weisen die entzündlichen Condylomata acuminata, die generell durch eine Verdickung des Epithels charakterisiert sind, höhere Penetrationstiefen auf (d. h. ca. 130-180 μm).

5.2.3 Transmissionsmessungen mit dem UMSP

Den Ergebnissen der Penetrationsuntersuchung zufolge (Abb. 55) konnte man feststellen, dass die Penetration der topisch applizierten Substanzen auf die pathologisch veränderte Mundschleimhaut begrenzt bleibt. Das umliegende gesunde Gewebe sowie die unveränderten tiefen basalen Gewebsschichten werden bei den verwendeten Inkubationszeiten nicht erfasst.

Da mit der MB- und TB-O-PDT die Basalmembran nicht erreicht wird, kann eine Rezidivierung der Leukoplakien nicht vermieden werden. Auf der anderen Seite zeigten die klinischen Ergebnisse, dass das gesunde Nachbargewebe bei dieser Behandlungsmethode verschont wird. Weiterhin konnten keine Komplikationen nachgewiesen werden.

Bei *Condylomata acuminata* ist histologisch eine Verdickung des Epithels (Akanthose und Papillomatose) nachweisbar [214]. Sowohl Leukoplakien als auch *Condylomata acuminata* können HPV-bedingt sein. Ferner stellen *Condylomata acuminata* eine Indikation für die topische PDT dar [1, 2, 71].

Aufgrund der histologischen und ätiopathogenetischen Gemeinsamkeiten beider Läsionen sollten die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse von lokalen PDT-Behandlungen bei *Condylomata* auch auf Leukoplakien übertragen werden können. *Condylomata acuminata* wäre somit als Modellgewebe für die Untersuchung zur Penetration von TB-O und MB gut geeignet.

Mit Hilfe des UMSP sollte untersucht werden, wie weit die topisch applizierten Substanzen in das Gewebe eindringen. Dabei wurde die Eigenschaft des biologischen Gewebes, die verwendeten Wellenlängen (630, 650 etc) nur in sehr geringem Maße zu absorbieren, genutzt. Tritt in den Apamos-Scans ein Transmissionsverlust auf, so ist er ganz überwiegend auf die "Anfärbung" mit dem PS zurückzuführen. Dieser

Transmissionsverlust ist auch noch messbar, wenn die Konzentration mit dem Auge keine sichtbare Anfärbung mehr ergibt.

Ferner ergab sich bei der Penetration von MB und TB-O an den Präparaten von Condylomata acuminata eine ausgeprägte Penetrationstiefe im Vergleich zu anderen beschriebenen Gewebearten (Abb.55).

Da die Proben erst nach der Entnahme mit MB und TB-O angefärbt wurden, ist diese Untersuchung für ALA-induziertes PPIX nicht anwendbar. Die Generierung von PPIX aus ALA ist nur als Vitalfärbung möglich.

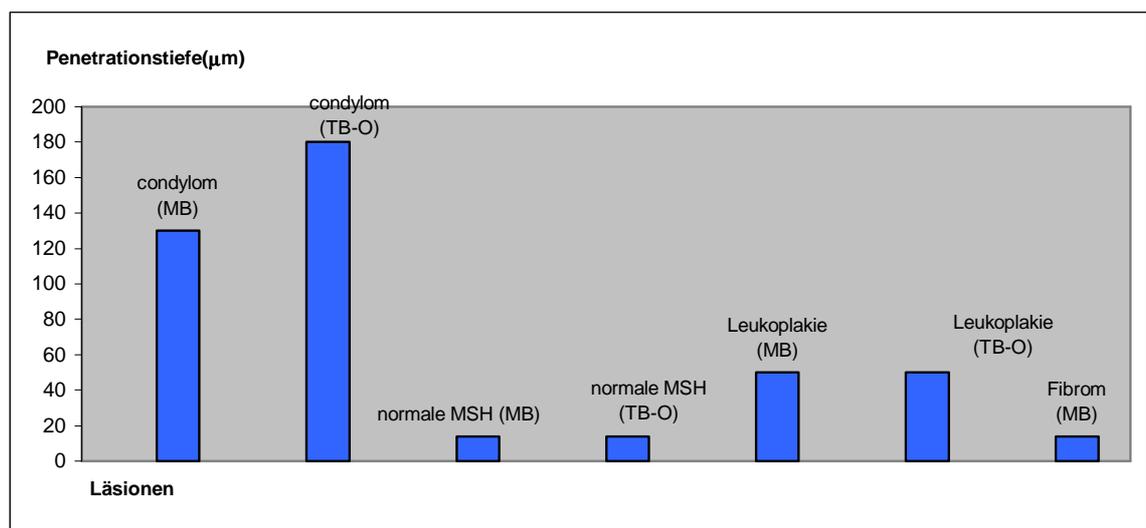


Abb. 55: Zusammenfassende Darstellung der Penetrationstiefe von MB und TB-O am Gewebe (Axiophot, UMSP)

5.2.4 Klinische Untersuchung

Die Vorteile der topischen PDT sind in vielen Untersuchungen gezeigt worden [66, 71, 111, 130, 137, 177, 244]. Mit der topischen Applikation des Photosensibilisators (PS) entfallen wesentliche Probleme der systemischen Anwendung eines PS, wie z. B. Substanztoxizität und generalisierte, mehrwöchige Photosensibilisierung der Haut. Durch die topische Applikation lässt sich die Spezifität erhöhen, sodass

gesundes Gewebe, z. B Schleimhaut in der Umgebung der Läsion, geschont wird. Aufgrund der geringen Nebenwirkungen können somit auch benigne Mundschleimhautrekrankungen behandelt werden. Die Therapie zeichnet sich weiterhin durch Nicht-Invasivität aus. Problematisch bleibt weiterhin die Applikation des Photosensibilisators, deshalb sollte in weiteren Untersuchungen eine Optimierung der Methode angestrebt werden. Eine Möglichkeit bietet hier die Verwendung einer Kunststoffschiene (Abb. 56a) oder einer “Hawley Appliance”(Abb. 56b), die in der Kieferorthopädie und der Prothetik verwendet werden. Vor der Behandlung konnten zunächst eine Abformung des betreffenden Kieferabschnittes und dann eine Schiene aus Akrylat hergestellt werden, mit der dann der Photosensibilisator lokal verabreicht wird.



Abb. 56a: Quelle aus “Das KFO-Labor”: Intraorale Schnarch-Therapie-Geräte [94]

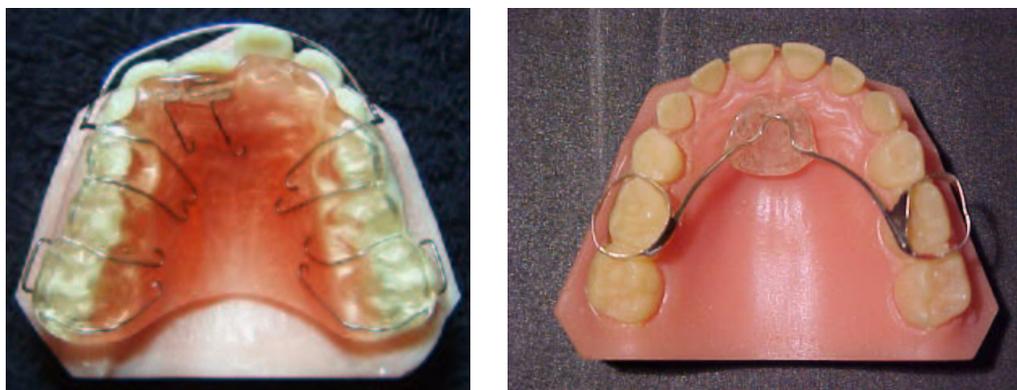


Abb. 56b: “Hawley Appliance”, Kieferorthopädiegerät [46]

Die Anreicherung einer Substanz nach lokaler Applikation ist von der verwendeten Konzentration abhängig [134]. Die lokale Konzentration wird dadurch beeinflusst, dass nach lokaler Applikation des PS in der Regel eine erhöhte Speichelbildung der Mundschleimhaut induziert wird. Diese führt zur Verringerung der PS-Konzentration und vermindert die Penetration des Farbstoffs in die Läsion. Darüber hinaus können Speichelproteine durch unspezifische Bindung eine Inaktivierung des PS hervorrufen. Diese Problematik zeigte sich auch in den hier durchgeführten Untersuchungen. Durch die Gabe von Atropin konnte aber der Speichelfluss soweit reduziert werden, dass sich die PS-Konzentration erhöhen ließ und somit der Therapieerfolg verbessert werden konnte. Darüber hinaus sollte die Applikationsform optimiert werden, um die Spüleffekte des Speichels zu reduzieren und die Anreicherung im Zielgewebe weiter zu erhöhen.

Die von uns versuchte Optimierung der PS-Applikation mit Neurowatte, Kompresse bzw. durch wiederholtes Absaugen des Speichels führte nur zu einer begrenzten Verbesserung.

Neben Condylomata acuminata weist auch der Lichen planus histologische Ähnlichkeiten mit Leukoplakien auf [214]. Jedoch konnten bei der PDT-Behandlung die bei Leukoplakien erzielten Therapieergebnisse (Tab. A14, A15) nicht beobachtet werden. Dies ist möglicherweise auf ätiopathogenetische Unterschiede der Erkrankungen zurückzuführen. Für die Behandlung eines Lichen mit PDT liegen bisher noch keine vergleichbaren Literaturdaten vor.

Gute therapeutische Ergebnisse wurden bei der Behandlung chronischer Entzündungen wie der RBA erzielt (Tab. A16). Neben einer schnellen Reduktion der Symptome fand sich eine deutliche Verringerung der Rezidivrate.

In Bezug auf die Behandlung von Erkrankungen der Mundschleimhaut, wie RBA mit der PDT ergaben sich folgende Vorteile: Für den Patienten ist die MB- bzw. TB-O-PDT ein schmerzärmer und wenig belastender Eingriff, der sich durch einen zumeist komplikationslosen postoperativen Verlauf mit rascher Wundheilung auszeichnet.

Wie schon in der 3.2.5.2 und 3.2.5.6 beschrieben, wurde hierbei auf eine Probeentnahme verzichtet um eine erneute Traumatisierung der Patienten zu verhindern. Die Gewinnung einer Gewebeprobe durch eine Biopsie ist unabhängig vom Verfahren ein für den Patienten belastender operativer Eingriff, der mit Komplikationen wie Blutungen verbunden sein kann. Bei einer eindeutig benignen Erkrankung wie RBA sollte deshalb auf eine posttherapeutische Probeentnahme verzichtet werden.

Bei der Behandlung der Patienten mit Candida-infizierten Leukoplakien konnten ebenfalls die Symptome gelindert werden, die Rezidivierung aber wurde nicht beeinflussbar. Diese Ergebnisse bestätigen die Literaturdaten [169, 267], die eine gute Wirksamkeit von MB- und TB-O-PDT auf die Abtötung von *Candida albicans in vitro* zeigen.

Abgesehen von Irritationen ist bei optimierter Dosimetrie, die thermische Belastungen ausschließt, die PDT schmerzlos für den Patienten. Die ALA-PDT stellt eine wesentliche Ausnahme dar, da sie i. d. R. von den behandelten Patienten als sehr schmerzhaft empfunden wird (Tab. A19). Dadurch wird bei einer ALA-PDT an Schleimhäuten, z. B. enoral oder an der Vulva, unmittelbar vor der Bestrahlung eine Oberflächenanästhesie mit Xylocainspray oder eine lokale Anästhesie zur Linderung der Schmerzen notwendig.

Folglich ergaben sich unterschiedliche Akzeptanzen für die verschiedenen PDT-Varianten sowie für die konventionelle Laserbehandlung. Während die ALA-induzierte PPIX-PDT weniger toleriert wurde, zeigten Patienten, die mit MB- bzw. TB-O-PDT behandelt worden waren, eine gute Akzeptanz. Dies muss auf die Nebenwirkungen der ALA-PDT (Tab. A19), wie Brennen, Schmerzen und Schwellung, während und nach der Behandlung zurückgeführt werden.

Der Zeitaufwand für die ALA-PDT ist gegenüber der PDT-Behandlung mit den Farbstoffen MB, TB-O viel höher.

Während die Inkubationszeiten nach Auftragen von MB und TB-O zwischen 10 und 20 Minuten betragen, werden für die ALA-PDT längere Inkubationszeiten bis zu 4 Stunde benötigt. Eine Verlängerung der Inkubationszeit für MB und TB-O bis zu einer Stunde führte zu keiner verbesserten Anreicherung des PS im Gewebe. Hierbei konnte lediglich eine Linderung der Symptome herbeigeführt werden.

5.2.4.1 Klinische Applikation des PS (Anfärbung)

Bei 14 Leukoplakie-Patienten, 5 Patienten mit oralem Lichen planus (OLP) und 7 Patienten mit Rezidivierender benigner Aphthosis (RBA) ergaben sich inter- und intraindividuelle Unterschiede in der PS-Anfärbung, die von schwacher bis starker Anfärbbarkeit reichen.

Allgemein ergab sich eine gute Anfärbung bei OLP und bei RBA und eine geringere bei homogener Leukoplakie, eine bessere aber bei verruköser Leukoplakie.

Durch die Gel-Formulierung konnte eine gute Haftung an der Mundschleimhaut und damit eine längere Einwirkung erzielt werden; trotzdem waren wiederholte Applikationen des PS notwendig.

In den meisten Fällen war deshalb eine wiederholte Applikation mit TB-O bzw. MB notwendig, da durch Photobleaching die Farbstoffe zerstört wurden.

Die Steigerung der Speichelsekretion während der PDT-Behandlung stellt sich als weiteres Problem dar. In allen Untersuchungsgruppen (Leukoplakien, RBA, OLP) wurde bei den Patienten ein vermehrter Speichelfluss beobachtet, der zu einem Auswaschen des Photosensibilisators führte. Damit die lokale Applikation des PS zu einer klinisch relevanten Gewebekonzentration führte, war eine wiederholte Applikation des PS notwendig. Durch Gabe von Atropin ließ sich der Speichelfluss aber deutlich reduzieren.

Im Vergleich zu den Ergebnissen von Mashberg [143, 144] konnte hier gezeigt werden, dass eine Anfärbung von homogenen Leukoplakien durch wiederholte Applikation möglich ist. Weiterhin kann eine verbesserte Penetration von MB bzw.

TB-O durch eine Vorbehandlung mittels Er:YAG-Laser versucht werden. Erste Ergebnisse weisen daraufhin, dass die Ablation der oberflächlichen Epithelschicht mit dem Er:YAG-Laser eine tiefere Farbstoffpenetration ermöglichen kann.

5.2.4.2 Bestrahlungsprotokoll

Im Gegensatz zur Chemotherapie oder Radiotherapie handelt es sich bei der photodynamischen Therapie um eine Kombinationstherapie, bei der nur die gleichzeitige Anreicherung von Photosensibilisator und Licht - bei ausreichendem O₂-Angebot - zur gewünschten Reaktion führt. Da die Dunkel-/Substanztoxizität der Photosensibilisatoren vernachlässigt werden kann [202, 220], ist für die nachweisbare Reaktion und Erzielung eines Therapieeffektes eine entsprechende Energiedichte notwendig.

Für die Erzielung eines phototoxischen Effekts ist neben der Farbstoffkonzentration ein wichtiger Parameter die Energiedichte, die sich entsprechend der folgenden Formel: $\text{Energiedichte} = \text{Leistung} \cdot \text{Bestrahlungsdauer} / \text{Bestrahlungsfläche}$ [247] aus Bestrahlungsdauer (Sek.) und Leistung (Watt) der Strahlung und Bestrahlungsfläche (cm²) errechnen lässt.

Die Produktion des Singulett-Sauerstoffs ist direkt von der Energiedichte abhängig. Eine allgemeine standardisierte Gesamtdosis des Lichtes für die Durchführung der PDT wurde in der Literatur bisher nicht angegeben, da sie für die jeweiligen Indikationen unterschiedlich ist. Während der PDT sollte eine ausreichende Energiedichte eine Apoptose oder Nekrose im Zielgewebe erzeugen. Aufgrund der begrenzten Eindringtiefe des Lichts bzw. des PS müssen die Indikationen der PDT auf oberflächennahe Läsionen der Mundschleimhaut beschränkt werden. Experimentelle und klinische Erfahrungen zeigen, dass zur photodynamischen Behandlung von Hauttumoren Energiedichten von 100-150 J/cm² bei einer geringen Leistungsdichte von 100-150 mW/cm² notwendig sind [22, 220, 247].

In Übereinstimmung mit der Literatur [247, 220, 237, 248] kann aufgrund der hier beschriebenen Ergebnisse für die effektive PDT-Applikation eine Energiedichte von

50-100 J/cm² empfohlen werden. Hierbei ist die Energiedosis der Art und der Lokalisation des Befundes anzupassen. Da die Mundschleimhaut generell sehr schmerzempfindlich ist, sollten Leistungsdichten oberhalb 150 mW/cm² vermieden werden. Leistungsdichten zwischen 200 und 500 mW/cm² können zu unspezifischen thermischen Gewebeschäden führen.

In den vorliegenden Untersuchungen lagen die effektiven Energiedichten aufgrund der Unebenheiten der Schleimhautregion zwischen 42 und 178 J/cm² (Tab. A7, A8, A9). Es wurden ausschließlich Leistungsdichten von weniger als 150 mW/cm² verwendet, um thermische Wirkungen im Gewebe zu vermeiden [22].

In der Lichtdosimetrie für die Behandlung verschiedener Erkrankungen der Mundschleimhaut gibt es Unterschiede, und es lässt sich ein optimiertes standardisiertes Behandlungsprotokoll aus dieser Untersuchung ableiten.

Entsprechend diesem Behandlungsprotokoll wurden die Aphthen mit einer Dosis von 42-79 J/cm² [Tab. A6] und der orale Lichen planus und die Leukoplakien mit einer Dosis von 72-178 J/cm² [Tab. A7, Tab. A8] behandelt.

Für die Behandlung von aphthösen Veränderungen ist weniger als die Hälfte der Dosis ausreichend, da hier nur eine antibakterielle oder antivirale Wirkung, jedoch keine Gewebeerstörung das therapeutische Ziel ist. Die Behandlungsparameter wurden in den Tabellen A7, A8, A9 zusammengestellt.

Um eine gleichmäßige Dosis im Bereich der Läsion zu erreichen, wurde die Bestrahlungsfläche jeweils größer gewählt als die Fläche der Läsion.

Die Bestrahlungszeit betrug durchschnittlich 15 min (solitäre Läsion) bis 40 min (multiple Läsionen), wobei die Behandlung bei allen Patienten ca. 1 bis 1,5 Stunde in Anspruch nahm.

Die allgemein übliche Lichtdosis von ca. 100 J/cm² für die PDT lässt sich auf unterschiedliche Weise erzielen: Hohe Leistungsdichte und kurze Expositionszeiten oder niedrige Leistungsdichte und lange Expositionszeiten. Hohe Leistungen scheiden

wegen der erwähnten thermischen Schäden aus. Andererseits lässt sich bei zu niedrigen Leistungsdichten ein photodynamischer Effekt auch bei entsprechend langen Bestrahlungszeiten nicht erzielen.

Die in der Literatur beschriebene Mindestleistungsdichte, die noch eine klinische Reaktion ausgelöst hatte, beträgt 30 mW/cm^2 [154]. Hierbei war eine systemische Applikation des PS vorgenommen worden, die zu einer erhöhten Anreicherung des PS geführt hatte.

Die gesteigerte Anreicherung eines systemisch applizierten PS in Tumoren und entzündlichen Prozessen kann auf die erhöhte Gefäßpermeabilität und erniedrigte pH-Werte in diesen Geweben zurückgeführt werden.

In zahlreichen Studien wurde der erfolgreiche PDT-Einsatz mit der Zerstörung der tumorbedingten Neovaskularisation erklärt. Nach lokaler Applikation des PS kann die Neovaskularisation des Gewebes durch PDT nicht so stark beeinflusst werden wie nach systemischer Applikation. So wurde z. B. mit HpD und einer ED von 150 J/cm^2 eine massive Tumornekrose induziert, aber mit 30 J/cm^2 wurden lediglich Gefäßveränderungen beobachtet.

Eine laserinduzierte Schädigung des Zielgewebes ohne Einsatz eines Photosensibilisators wird mit Bestrahlungsparametern, wie sie bei der PDT verwendet werden, nicht erreicht.

Von verschiedenen Autoren [3, 150, 274] wird über ähnliche Effekte, wie sie in der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf die Behandlung der RBA beobachtet wurden, auch ohne Sensibilisatoren und unterhalb von 30 J/cm^2 berichtet.

Diese Art der Lichtbehandlung wird als Biostimulation oder Low Level Laser Therapie bezeichnet. Im Gegensatz zur chirurgischen Laseranwendung sind bei der Biostimulation keine gewebeschädigenden Nebeneffekte bekannt [274]. Allerdings sind auch die positiven Einflüsse der "Biostimulation" (oder besser Low Level Laser Therapie) wenig erforscht und werden kontrovers diskutiert. Über eine laserinduzierte Biostimulation soll eine schnelle Schmerzreduktion, eine

Beschleunigung der Wundheilung sowie eine beschleunigte Remission therapieresistenter Ulzerationen der Haut erzeugt werden [132]. Obwohl verschiedene Autoren von positiven Ergebnissen bei der Soft Laser Behandlung von Parodontopathien [128], hypersensiblen Zahnhälsen [145] und aphthösen oder herpetiformen Mundschleimhauterkrankungen [3] berichteten, gibt es noch keine ausreichenden Beweise für eine kausalthérapeutische Wirksamkeit der Low Level oder auch Soft Laser Therapie. Während Wilder-Smith [264] keinen Einfluss der alleinigen Laser-Bestrahlung auf Verlauf, Dauer und Schweregrad von Aphthen feststellen konnte, kamen andere Autoren zu gegenteiligen Ergebnissen [3]. Es wurde berichtet [3], dass nach der Behandlung von Aphthen mit einem Infrarotlaser (904 nm, 6 mW, 13 J/cm², 123 sec, 3040 Hz) eine sofortige und über Stunden andauernde Schmerzfreiheit auftrat, wobei die schmerzfreien Intervalle mit zunehmender Bestrahlungshäufigkeit größer wurden. Um den Stellenwert dieses Therapieverfahrens einschätzen zu können, sollte sowohl der Behandlungszeitraum bis zur Abheilung als auch eine eventuelle Verringerung der Rezidivrate bekannt sein. Ein direkter wachstumshemmender Effekt der Biostimulation auf pathogene Keime wird von den meisten Autoren nicht vorausgesetzt [105]. Wilson [266] berichtete, dass mit Energiedichten von 2.75 J/cm² bis 33 J/cm² eines He-Ne-Lasers (630 nm) *Streptococcus sanguis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* und *Actinobacillus actinomycetes comitans in vitro* vernichtet wurden (Tab. 15).

Demgegenüber stehen eine Reihe von Untersuchungen, die eine antimikrobielle Wirksamkeit von sichtbarem Licht allein nicht bestätigen konnten. So berichtet Kowalski, dass *Streptococcus mutans* ohne Sensibilisierung mittels MB oder TB-O mit 633 nm und einer maximalen Bestrahlungsdosis von 80 J/cm² nicht gehemmt werden konnte [129]. Auch weitere experimentelle Versuche zur antimikrobiellen Wirkung der PDT in der Zahnheilkunde zeigten die antibakterielle Wirkung, z. B für TB-O (Tab. 15).

Die zytotoxische Wirkung der TB-O- und MB-PDT wurde anhand von *Str.mutans*-Kulturen bei Konzentrationen von 10⁻⁴ oder 10⁻⁵ Mol, einer Energiedosis von 80 J/cm², einer Bestrahlungszeit von 40 s, und einer Leistungsdichte von 0,2 W/cm²

nachgewiesen. Bei einer Konzentration von 10^{-2} Mol genügen $1,25 \text{ J/cm}^2$ (Bestrahlungszeit von 5 s, Leistungsdichte von $0,025 \text{ W/cm}^2$), um einen zytotoxischen Effekt zu erzielen [129]. Eine zytotoxische Wirkung von TB-O-PDT wurde auch für Pilzkulturen (CBS 397 mit *Candida albicans*) [169] beobachtet. Insgesamt zeigte sich, dass eine antimikrobielle Wirkung der PDT erwiesen ist, eine Wirkung der Biostimulation jedoch nur vermutet werden kann.

Referent	Zellen	PS	CPS	Quelle	ED (J/cm ²)
Wilson M. et al. (1992)	St.sanguis	TB-O	0,01 %	He-Ne (630 nm)	5,5
Wilson M., Mia N.(1993)	<i>Candida albicans</i>	MB/TBO	0,1/ 0,5 mg/ml	GaAs/ He-Ne	2.04 / 66,36
Wilson M. et al. (1993)	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	MB/TBO	25 µg/ml	He-Ne (630 nm)	22
Burns et al. (1993)	<i>St.mutans</i> <i>St.sobrinus</i> <i>Lactobacillus casei</i> / <i>Actinomyces viscosus</i>	TB-O	50 µg/ml	He-Ne (630 nm)	33,6
Kowalski et al. (1994)	<i>St.mutans</i>	MB/TBO	0.01 mol 0.001 mol	Farbstoff-Laser (630 nm)	1,25 20
Millson et al. (1997)	<i>Helicobacter pylori</i>	TB-O	1 mg/ml	Copper-vapour pumped dye laser (630 nm)	50 und 200

Tab. 15: Ausgewählte Literaturdaten zur Anwendung von MB und TB-O in der PDT

5.3 Vergleich eigener Ergebnisse mit der Literatur

Im Hinblick auf die Nebenwirkungen bestanden 24 Stunden post operationem zwischen den mit PDT (TB-O, MB, 5-ALA) und den mit CO₂-Laser behandelten Patienten Unterschiede.

Generell erwarten die Patienten während der Therapie eine geringe Belastung hinsichtlich Schmerzen und Behandlungsdauer, sowie geringe postoperative Komplikationen verbunden mit guten Heilungsergebnissen.

Die Belastung bei TB-O- und MB-PDT wurde von den Patienten als gering beurteilt, somit bestand ein hoher Grad an Akzeptanz für diese Therapieformen.

Auch die PDT-Behandlung von Aphthen und oralem Lichen planus mit MB bzw. TB-O wurde von den Patienten gut akzeptiert, und der posttherapeutische Verlauf zeigte gute Ergebnisse für die Aphthen. Die lokale TB-O- und MB-PDT, gegebenenfalls auch wiederholt, ist empfehlenswert.

Bei Leukoplakien und Lichen planus konnten mit PDT, im Vergleich zu den konventionellen Therapiemethoden wie CO₂-Laserbehandlung bzw. medikamentöser Behandlung, nicht so gute klinische Ergebnisse erreicht werden.

Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse bei der Behandlung von Leukoplakien mit dem CO₂-Laser waren im Rahmen dieser Arbeit nicht reproduzierbar [55, 99, 100, 101, 102, 103, 256]. Die im Vergleich zur CO₂-Laser-Behandlung schlechteren Ergebnisse der TB-O-PDT sind möglicherweise auf die unzureichende Akkumulation des PS bzw. auf die speichelinduzierte Verdünnung des PS in der Läsion zurückzuführen.

Demgegenüber zeigte die lokale PDT unter Verwendung des 5-ALA-Gels klinisch sichtbare therapeutische Wirkung, die von Kübler et al. [130] bei einem entsprechenden Therapieschema nicht erreicht werden konnte. Allerdings kam es bei dieser Form der PDT zu intraoperativem starken Brennen und Schmerzen im Bereich der Läsionen, weshalb die Bestrahlung entweder unterbrochen oder ganz abgebrochen werden musste. Dies kann möglicherweise damit erklärt werden, dass

die ALA-induzierte PPIX-Synthese zu einer hohen Anreicherung in der Nervenendigung und somit zu einem erhöhten Schmerzempfinden während der Bestrahlung führt. Nach Untersuchungen von Algermissen et al. [6, 7] konnte durch Reduktion der strahlenbedingten Erwärmung durch Spraykühlung (CPAC) keine vollständige Vermeidung der Schmerzen erreicht werden.

Die klinischen Ergebnisse zeigen, dass die TB-O- oder MB-PDT-Behandlung nicht besser einzustufen ist als die ALA-PDT-Behandlung, jedoch in ihrer Konsequenz anders zu bewerten ist. Zusammenfassend kann man sagen, dass geringere Nebenwirkungen bei der TB-O- und MB-PDT gegenüber der ALA-PDT auftreten.

Das Streulicht während der Beleuchtung einer anderen Lokalisation hat bei ALA-PDT oberflächliche Erosionen auf benachbarten Stellen verursacht. Diese Beobachtung zeigt die hohe Aufnahme und einen metabolischen Effekt für lokal applizierte ALA auf der Mundschleimhaut. Auch dies ist möglicherweise auf den Verdünnungseffekt durch Speichel zurückzuführen. Aber auch die hohe Rate von unerwünschten Nebenwirkungen lässt diese Form der PDT im Mundraum im Vergleich zur CO₂-Laser-Anwendung nachteilig erscheinen.

Da die Eindringtiefe des verwendeten Lichts im roten Spektralbereich höher war als die beobachtete Penetrationstiefe des PS nach lokaler Applikation von MB und TB-O, wurde der Behandlungseffekt durch die Penetrationstiefe der PS ins Gewebe limitiert. Die Penetration der TB-O- und MB-Lösung bei den homogenen Leukoplakien war bei den meisten Patienten nicht ausreichend, um mit einer Belichtung eine vollständige Remission der Läsion zu erreichen. Da die Schicht der Basalmembran nicht immer erreicht wird, ist die Möglichkeit eines Rezidivs, ausgehend von den unteren persistierenden dysplastischen Zellschichten, zu diskutieren. Demgegenüber zeigen die Penetrationsuntersuchungen bei entzündlichen und verrukösen Mundschleimhautveränderungen deutlich bessere Ergebnisse.

Dies entspricht den klinischen Beobachtungen, nach denen eine vermehrte Anfärbung und therapeutische Wirksamkeit bei Aphthen und bei durch *Candida albicans* infizierten Leukoplakien beobachtet werden konnte.

Die Penetrationsrate an der Mundschleimhaut ist von der Barriereichte, der PS-Konzentration und der Applikationszeit abhängig [223, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 249].

In den nicht-keratinisierten Regionen der Mundschleimhaut wird die Penetration von Substanzen vereinfacht, weil die Retention der Substanz durch die Keratinschicht entfällt [223]. Trotzdem bestehen zwischen den nicht-keratinisierten Regionen der Mundschleimhaut, wie z. B. bukkaler Mukosa und Mundboden, erhebliche Unterschiede. Wie in der Literatur erwähnt wird [134], zeigt der Mundboden mit der kleinsten mittleren Dicke des Epithels die größte und die bukkale Mukosa mit der größten mittleren Dicke des Epithels (Tab. 16) die geringste Penetration von Medikamenten und Substanzen [Tab. 16,17] .

Lokalisation	mittlere Dicke (μm)
Mundboden	86
Alveolarfortsatz	260
Lippe	370
bukkale Mukosa	480
harter Gaumen	248
Gingiva	255

Tab. 16: Dicke des Mundschleimhautepithels [122]

Mensch	Kp
Haut	44+-4
Gaumen	470+-27
bukkale Mukosa	579+-16
Zunge	772+-23
Mundboden	973+-33
Schwein	
Haut	62+-5
Gingiva	354+-18
bukkale Mukosa	634+-19
Mundboden	808+-23

Tab. 17: Permeabilität der Mundschleimhaut und der Haut [122]

Die Gewebepерmeabilität für Medikamente kann über die Permeabilitätskonstante ermittelt werden. Die Permeabilitätskonstante K_p [223] wurde mittels folgender Formel berechnet:

$$K_p = Q/A \cdot t \cdot (C_0 - C_1), \quad K_p \text{ VALUES } (X 10^7 \pm \text{SEM cm/min})$$

Q ist die Menge der Substanz, die das Gewebe pro Zeit t (min) penetriert,

C_0 and C_1 sind die Konzentrationen der Substanz auf die äußere (Epithel) und innere (Bindegewebe) Schicht der Probe und A ist die Fläche des exponierten Gewebes in cm^2 .

Die Einheiten von K_p sind cm/min .

Die Permeabilität von nicht-keratinisierter Mukosa stellt ein signifikantes Thema dar. Die häufigsten benignen Mundschleimhautveränderungen, wie Aphthen, prämaligene Läsionen (Leukoplakien und Lichen planus) sowie Plattenepithelkarzinome treten häufig am Mundboden und an der bukkalen Mukosa auf. Bei gesunder Mundschleimhaut zeigt sich aufgrund der interzellulären Adhäsion eine niedrigere Permeabilität als an der pathologischen Mundschleimhaut. Squier et al. [230, 231, 232, 233, 234, 235, 236] haben die reduzierte Permeabilität des hyperplastischen

Epithels untersucht. Studien haben gezeigt, dass das interzelluläre Material zwischen den oberflächlichen Schichten des Epithels für die Erhöhung der Permeabilität zuständig ist [232, 234].

Eine Verdickung des Epithels führt nicht immer zu einer verschlechterten Penetration von exogenen Substanzen [233]. Bei einer Epithelverdickung, zum Beispiel bei Hyperplasien wie weißen Mundschleimhautveränderungen, zeigt sich eine Erhöhung der Permeabilität der Mundschleimhaut. Es wurde über eine erhöhte Wasser-Penetration bei Hyperplasien an der Haut, wie z. B. bei der Psoriasis, Keratosis und Ichtyosis im Vergleich zur normalen Haut berichtet [233].

An gesunder Mundschleimhaut zeigt sich aufgrund der interzellulären Adhäsion eine geringere Permeabilität als an der pathologischen Mundschleimhaut.

Einen Einfluss haben auch exogene Substanzen, wie z. B. Chlorhexidin. Diese Substanzen können sich mit geladenen Gruppen der Epitheloberfläche verbinden und dadurch die Permeabilität des Epithels reduzieren [89, 234].

Im Gegensatz zu den oben genannten Literaturdaten wurden hier an der bukkalen Mukosa und am Mundboden vergleichbare Intensitäten der Anfärbung beim entsprechenden Läsionstyp beobachtet.

Der Grund der guten Anfärbung von benignen traumatischen Ulzera liegt darin, dass die TB-O sich in den Fissuren der Ulzera anlagert. Im Gegensatz zu den malignen Läsionen verlieren die Ulzera die Färbung sehr schnell [143, 144].

Die Therapieerfolge bei HPV-Läsionen werden in der Literatur unterschiedlich beschrieben. HPV-Läsionen konnten nach Wieranni et al. ohne Narbenbildung nach PDT erfolgreich behandelt werden [263]. Auf der anderen Seite haben Abdel Hady et al. [1] bei HPV-Läsionen nach lokaler PDT nur schlechte Therapieerfolge beobachtet, was auf dem krankhaft veränderten Immunstatus der Patienten zurückgeführt werden kann.

Im Vergleich zu den Literaturergebnissen lassen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse keine richtige Aussage über den Erfolg einer TBO- oder MB-PDT gegen virale Erkrankungen zu.

Bei einer Patientin der HPV-Gruppe führte die dreimalig durchgeführte TB-O-PDT zu keiner deutlichen Verbesserung des Ergebnisses. In einem anderen Fall wurde nach einer MB-PDT- Behandlung von Aphthen eine Stomatitis aphthosa beobachtet. Zwar wurde in der Literatur die antivirale Wirkung von MB- und TB-O-PDT beschrieben, konnte aber im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt werden. Zwei Patienten mit HPV-bedingten Leukoplakien konnten nicht erfolgreich therapiert werden.

Einige Autoren [47, 142] halten neben den HPV-Viren auch Viren des Herpes-Komplexes als Ursache für die weißen Mundschleimhautveränderungen für verantwortlich. Maitland et al. berichteten [142], dass 80 % der histologisch diagnostizierten Lichen-planus-Läsionen HPV-DNA enthielten. Die Autoren fanden in diesen Läsionen neben HPV 11 auch HPV 16-ähnliche Viren. HPV-assoziierte rezidivierende Larynxpapilloma zeigten makroskopisch vollständige Zurückbildungen nach PDT ohne Nebenwirkungen. Die schnelle Absorption des TB-O durch Zellen des Zielgewebes und dessen Bindung an DNA und RNA sollen hierbei für die Virusaktivierung nach anschließender Bestrahlung mit Licht verantwortlich sein [147].

Studien [147] zeigten, dass diese Farbstoffe eine Affinität zur Base Guanin der Desoxyribonukleinsäure (DNA) besitzen, und zur Disruption der DNA-Sequenzen während der Bestrahlung mit Licht führten.

Hier stellt sich nun die Frage, ob eine alleinige antibakterielle Therapie zur Behandlung der Aphthosis ausreichend ist. Bei der benignen Aphthosis steht die Lokalbehandlung mittels desinfizierender und schmerzlindernder Medikamente im Vordergrund. Ziele der verschiedenen Behandlungsmaßnahmen sind einerseits die unmittelbare Schmerzlinderung, andererseits die Verkürzung der Schübe und Verlängerung der symptomfreien Intervalle. Trotzdem liegt die Heilungszeit in der

Regel nicht unter einer Woche und es kommt häufig zu Rezidiven, da bislang keine Therapie existiert, die Rezidive konstant verhindern kann [104, 164].

Die Lokalbehandlung der Aphthen bei Morbus Behcet und bei persistierenden oralen Aphthen bei HIV-Patienten erfolgt nach dem gleichen Schema wie bei benignen Aphthosen, wobei wegen der immunsuppressiven Systemtherapie frühzeitig auch eine orale Candidaphylaxe durchgeführt werden sollte.

Die topische Applikation von kortikosteroidhaltigem Gel (Topsyn[®] Gel) kann zur Proliferation von *Candida albicans* führen [104]. Bei jeder Endoskopie empfiehlt sich daher eine präventive Kortikosteroiddosis zur Vermeidung von instrumentell oder durch die Injektionsnadel provozierbaren neuen Aphthen [104]. Dies deutet darauf hin, dass neben der bakteriellen Besiedlung andere Ursachen oder eine Prädisposition zur Entstehung der Aphthen beiträgt. Die Superinfektion der Aphthen mit Keimen kann mittels photodynamischer Behandlung bekämpft werden (Tab. 18).

Behandlung	Schmerzlinderung	Verkürzung der Dauer der Aphthen	Vermeidung des Auftretens neuer Aphthen
Diätetische Maßnahmen	+	-	-
Lokalbehandlung			
Ätztherapie	+	+-	-
Antiseptika	+	-	-
Anästhetika	+	-	-
Kortikosteroide	+	+	-
Tetracyclin	+	+	-
Systemische Behandlung			
Thalidomid	+	+	+
Colchicin	+	+-	-
DADPS	+	+	-
Kortikosteroide	+	+-	-
Aciclovir	+	+-	-
Levamisol	+	+-	-
Photodynamische Therapie			
MB	+	+	+
TB-O	+	+	+

Tab. 18: Indikations- und Wirkungsbereich verschiedener Therapieansätze der benignen Aphthosen (modifiziert nach Orfanos 1995)

Im Vergleich zu den PDT-Verfahren, die im Zentrum dieser Untersuchung standen, sind die thermischen Ablationsverfahren mittels CO₂- und Er:YAG-Laser zu betrachten. Im direkten Vergleich zeigt sich eine Überlegenheit des CO₂-Lasers in der Mundhöhle (Tab. 19). Da es mit dem Er:YAG-Laser nicht möglich ist, Gefäße zu koagulieren, wird die Schneidewirkung bei starker Blutung in vaskularisierten Bereichen deutlich reduziert. Dies begrenzt seine Einsatzmöglichkeit in der Tumorchirurgie [115, 116]. Die Anwendung des Er:YAG-Lasers in der Behandlung der Leukoplakie erweist sich aufgrund der verursachten Blutung und der verlängerten Behandlungsdauer der des CO₂-Lasers unterlegen.

Begleitend zur MB- oder TB-O-PDT-Behandlung kann der Er:YAG-Laser zur oberflächlichen Ablation des Epithels und somit zur Verbesserung der PS-Penetration eingesetzt werden.

Referenz	Verfahren	Art	Komplikationen	Rezidivrate
Vedtofte et al. 1987	konventionell	chirurgisch	-	10-35 %
Vesper et al. 1996	konventionell	chirurgisch	-	12 %
Horch 1993, Horch 1986, Mincer 1972	konventionell	chirurgisch	-	33 %
Keller 1994	Er:YAG-Laser	Photoablation	Blutung	-
Horch 1993	CO ₂ -Laser	Photovaporisation	verzögerte Wundheilung	5,9-18 %
Roodenburg et al 1983, Roodenburg et al 1991	CO ₂ -Laser	Photovaporisation	-	6,9-18 %
Frame et al. 1984	CO ₂ -Laser	Photovaporisation	-	22 %
Al-Drouby et al. 1995 Sako et al. 1983 Horch 1983, 1985	Kryochirurgie	thermische Destruktion	Schmerzen	20-30 %
Kardos et al. 1991	Kryochirurgie	thermische Destruktion	Schmerzen verlängerte Wundheilung	13-25 %
Wong et al. 1989	Bleomycin	Chemotherapie	-	-
Issing 1995	Retinoide	Chemotherapie	trockene Haut, Cheilitis, Hypertriglyceridämie, Konjunktivitis	-
Esser 1979 Panders 1980 Issing 1995	Vitamin A	Chemotherapie	Beeinträchtigung der Leberfunktion und des Knochenstoffwechsels	40-55 %

Tab. 19: Behandlung der Leukoplakien. Vergleich mit anderen Verfahren