

4 Ergebnisse

4.1 Spektralphotometrische Untersuchungen

Die Ergebnisse der spektralphotometrischen Untersuchungen von TB-O und MB mit und ohne Bestrahlungen wurden in Tab. A10, A11, A12 (s. Anhang) und in Abb. 24 zusammengestellt. Es erfolgte eine annähernd lineare Abnahme der Extinktion bei TB-O und MB mit Zunahme der applizierten Energiedichte. Bereits bei geringen Energiedichten ($24,45 \text{ J/cm}^2$) ist bei TB-O eine Abnahme der Extinktion von 0,37 auf 0,28 (KTP-gepumpter Farbstofflaser) bzw. von 0,37 auf 0,30 (Blitzlampen-gepumpter Farbstofflaser) und für MB von 0,47 auf 0,39 (Dioden Laser) festzustellen. Anhand der Tabellen A10, A11, A12 ist die Abnahme der Extinktion nach Bestrahlung mit quasi-cw (KTP-gepumpter Farbstofflaser) und gepulstem Laser (Blitzlampen-gepumpter Farbstofflaser) gleich (Abb. 24). Die Kurve (Abb. 24) deutet in erster Näherung den erwarteten negativ exponentiellen Verlauf an. MB zeigt zwar einen höheren primären Extinktionswert, aber im Verlauf der Bestrahlung einen stärkeren Extinktionsverlust als TB-O.

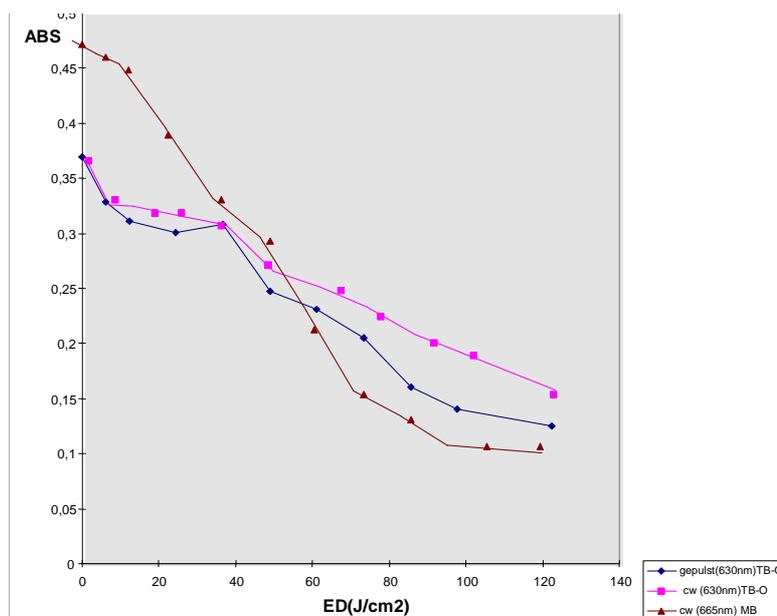


Abb. 24: Vergleich der Extinktion (ABS) von TB-O und MB (Photobleaching)

4.2 Penetrationsmessungen mit dem Axiophot-Mikroskop

Die Penetrationsmessungen mit dem Axiophot ergaben für Fibrome und normale Mundschleimhaut eine Penetrationstiefe von TB-O und MB von ca. 14 μm .

Bei Condylomata acuminata betrug die Eindringtiefe beider Farbstoffe 130-180 μm und bei Leukoplakien 50 μm (Tab. A13).

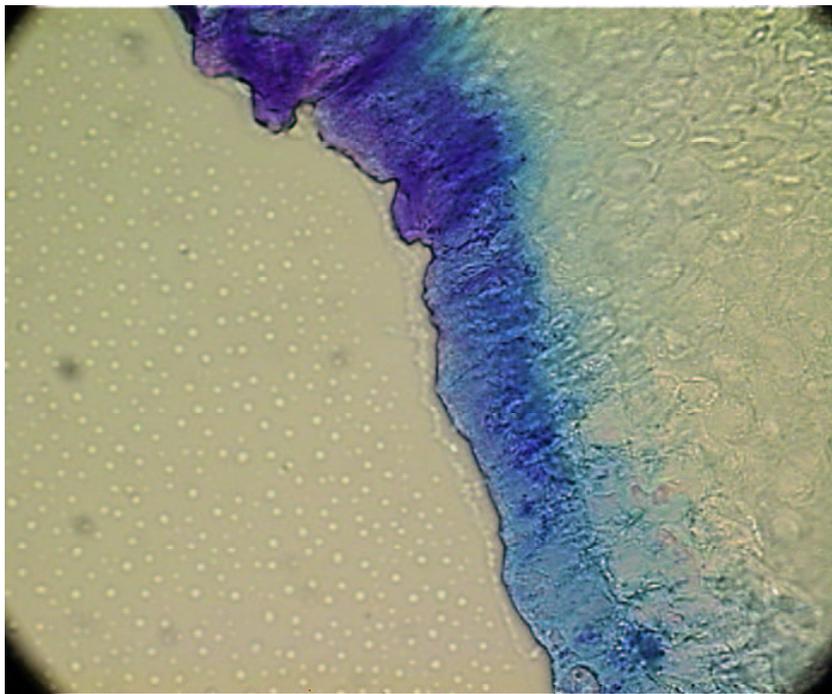


Abb. 25: Im Schnittpräparat (Vergrößerung von 20X) ist die Schichtung der mit MB angefärbten Epithelschicht bei einem Condylom zu erkennen (Axiophot)

4.3 Transmissionsmessungen mit dem UMSP

Condylomata acuminata mit MB angefärbt

Die Abbildung 26 zeigt die korrespondierende Darstellung (vgl. Abb. 25) eines Condylompräparates im APAMOS-Programm des UMSP. Ein Anstieg der Kurven entspricht in der 3D-Darstellung (Abb. 26) einer Verminderung der Transmission, verursacht durch die Anfärbung mit MB. In der Summenkurve in Abb. 27 ist der Mittelwert der Scans der Reihen 5 bis 15 dargestellt. Die einzelnen Scans wurden außerhalb des Präparates begonnen, um eine Skalierung der relativen Transmission auf 100 % vorzunehmen. Die Scanrichtung verläuft jeweils quer zur Längsachse des Präparates von außen nach innen. Nach etwa 130 μm Tischbewegung tritt der angefärbte Gewebeschnitt des Condyloms mit der epithelialen Längsseite in den Strahlengang ein und zeigte ein um 130 μm breites Plateau mit durchschnittlich relativer Transmission von 22 % gegenüber den nicht angefärbten Stroma, das nahezu vollständig (Absorbance 0,2 %) durchstrahlt wird.

CONTME |7|1|.. 1 -1

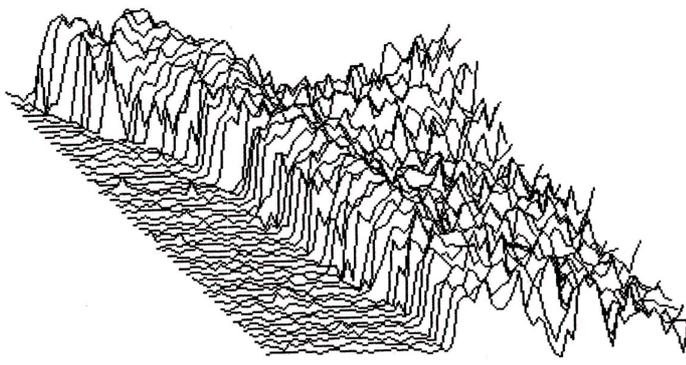


Abb. 26: 3D-Darstellung des angefärbten Epithelium von Condylomata acuminata mit MB (APAMOS)

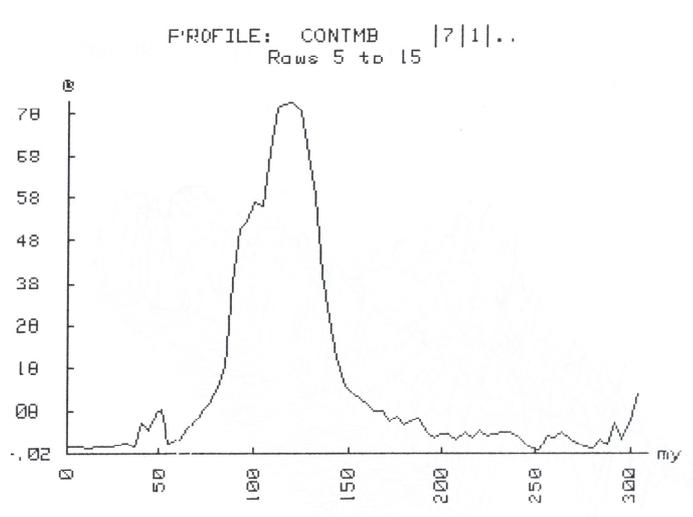


Abb. 27: Summenkurve der Kehrwerte der lokalen Transmission für Condylomata acuminata nach Anfärbung mit MB. Die Penetrationstiefe in das Epithel (Dicke des angefärbten Epithels) beträgt 130 μm .

Condylomata acuminata mit TB-O-Anfärbung

Ein Anstieg der Kurven entspricht in der 3D-Darstellung (Abb. 28) einer Verminderung der Transmission. Die Verringerung der Transmission ist durch die Anfärbung mit TB-O bedingt. In der Summenkurve auf der Abb. 29 ist der Mittelwert der Scans der Reihen 65 bis 83 dargestellt. Die Summenkurve der einzelnen Scans beginnt bei 0 μm außerhalb des Präparates. Die relative Transmission liegt hier bei 100 %. Die Scanrichtung verläuft quer zur Längsachse des Gewebes. Nach etwa 180 μm Tischbewegung tritt der angefärbte Gewebeschnitt von Condylomata acuminata mit angefärbtem Epithel in den Strahlengang ein. Es zeigte sich in diesem Präparat eine Verringerung der Transmission von 180 μm . Dies entspricht dem angefärbten Epithel.

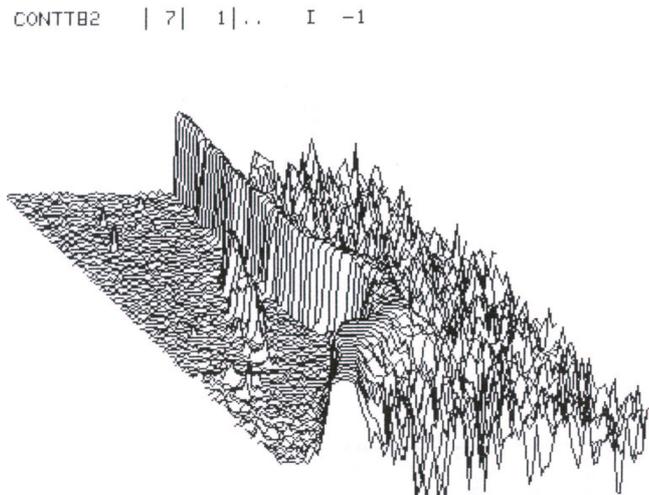


Abb. 28: 3D-Darstellung der Condylomata acuminata mit TB-O. Die Abbildung gibt den Kehrwert der lokalen Transmission wieder.

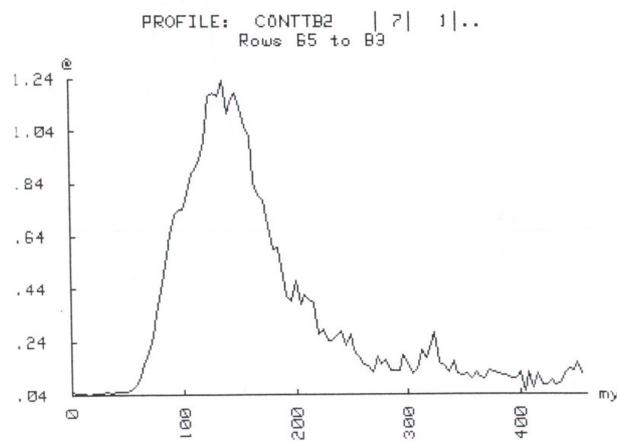


Abb. 29: Summenkurve der Kehrwerte der lokalen Transmission für Condylomata acuminata nach Anfärbung mit TB-O

Condylomata acuminata ohne Anfärbung

In diesem Präparat zeigte sich kein Transmissionsverlust im Epithel (Abb. 30). Die 3D-Darstellung zeigt keine Unterschiede der Transmission an der epithelialen Seite. Die Skalierung der Y-Achse ist dem absoluten Transmissionsverlust angepasst (Abb. 31). Bereits das Einbettungsmaterial der Gefrierschnitte zeigt eine Absorption von etwa 50 % des nicht gefärbten Präparates (0-150 μm).

In der Summenkurve auf Abb. 30 ist der Mittelwert des Scans der Reihen 65 bis 83 dargestellt. Die Summenkurve der einzelnen Scans beginnt bei 0 μm außerhalb des Präparates. Die relative Transmission liegt hier bei 100 %. Die Scanrichtung verläuft quer zur Längsachse des Gewebes.

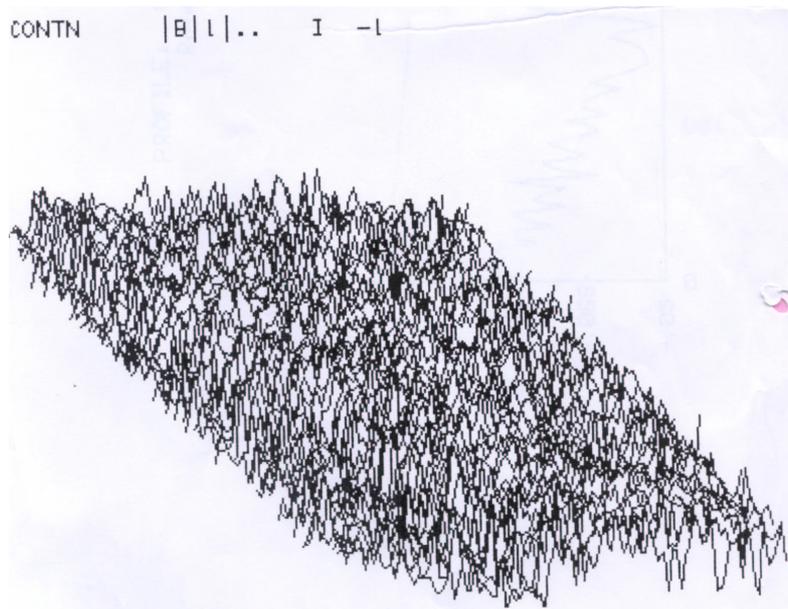


Abb. 30: 3D-Darstellung eines Condyloms ohne Anfärbung. Ohne vorherige Anfärbung ist das Epithel hinsichtlich der lokalen Transmission nicht vom Stroma zu unterscheiden.

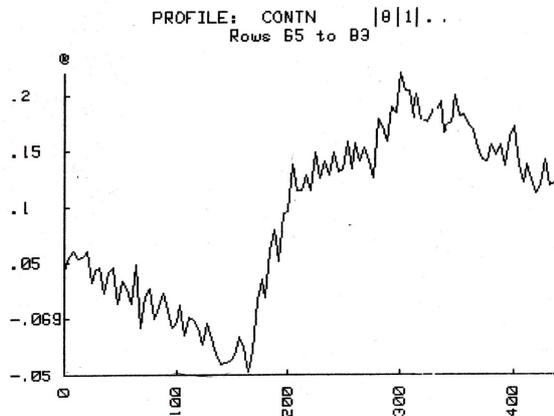


Abb. 31: Summenkurve der Kehrwerte der lokalen Transmission für ein Condylom ohne Anfärbung.

Leukoplakie mit TB-O Anfärbung

Ein Anstieg der Kurven entspricht in den Darstellungen (Abb. 32, 33) einer Verminderung der Transmission durch die angefärbte Leukoplakie.

Die Verringerung der Transmission ist durch die Anfärbung mit TB-O bedingt.

In der Summenkurve auf der Abb. 33 ist der Mittelwert der Scans der Reihen 53 bis 63 dargestellt.

Die Summenkurve der einzelnen Scans beginnt bei $0\mu\text{m}$ außerhalb des Präparates.

Die relative Transmission liegt hier bei 100 %.

Die Scanrichtung verläuft quer zur Längsachse des Gewebes. Nach etwa $50\mu\text{m}$ Tischbewegung tritt der angefärbte Gewebeschnitt von Condylomata acuminata mit dem angefärbten Epithel in den Strahlengang ein. Es zeigt sich eine $50\mu\text{m}$ breite Schicht mit Verringerung der Transmission an.

Es färbt sich nur der oberflächliche Anteil des Epithels ($50\text{--}200\mu\text{m}$). Das darunterliegende Gewebe ist deutlich dunkler gefärbt als der nichtangefärbte Teil des Epithels in tieferen Schichten. Deshalb ergibt sich eine geringe Transmission ($200\text{--}500\mu\text{m}$) (Abb. 33).

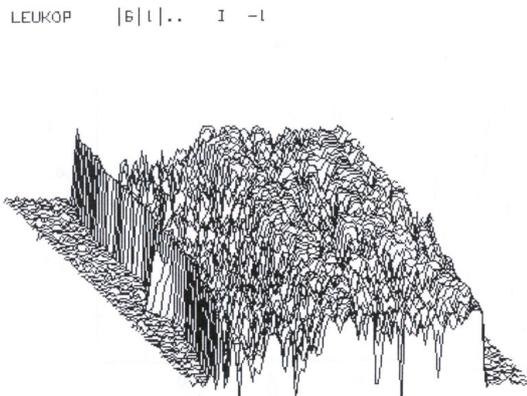


Abb. 32: 3D-Darstellung der Leukoplakie mit TB-O

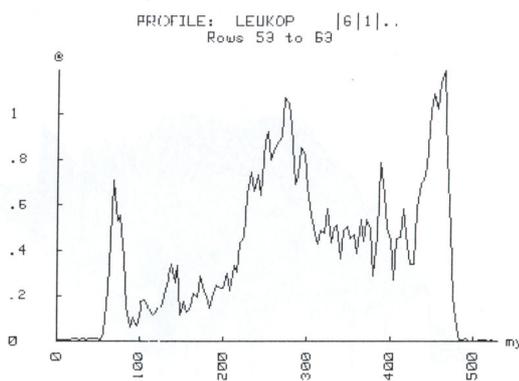


Abb. 33: Summenkurve der Kehrwerte der lokalen Transmission für Leukoplakie mit TB-O-Anfärbung

4.4 Ergebnisse der PDT

4.4.1 Auswertung der Patientenbefragung

4.4.1.1 Leukoplakie

Bei den Patienten mit Leukoplakien (n=14) wurde Folgendes festgestellt:

Belastung durch den Eingriff

12 von 12 TB-O-/MB-behandelten Patienten empfanden die TB-O- und MB-PDT-Sitzungen als nicht belastend. 5 von 7 ALA-PDT-behandelten Patienten empfanden die ALA-PDT-Sitzung als belastend. 2 von 7 ALA-PDT-behandelten Patienten empfanden den ALA-PDT-Eingriff mit PDT als nicht belastend.

Besserung des klinischen Bildes

Alle 14 Patienten gaben eine subjektive Besserung des klinischen Bildes (Rauigkeit, Dicke, Größe) der Leukoplakie an.

Zufriedenheit mit der Therapie

6 von 13 TB-O-/MB-behandelten Patienten empfanden den Eingriff als zufriedenstellend. 7 von 13 TB-O-/MB-behandelten Patienten empfanden den Eingriff als nicht zufriedenstellend. 4 von 7 ALA-PDT-behandelten Patienten empfanden den Eingriff als zufriedenstellend. 3 von 7 ALA-PDT-behandelten Patienten empfanden den Eingriff als nicht zufriedenstellend.

4.4.1.2 Oraler Lichen planus

Bei den Patienten mit oralem Lichen planus (n=5) wurde Folgendes registriert:

Belastung durch den Eingriff

Alle TB-O-/MB-behandelten Patienten empfanden den Eingriff mit PDT als nicht belastend. Ein mit ALA-PDT behandelter Patient empfand den Eingriff als belastend.

Besserung der Symptome

Alle TB-O-/MB-behandelten Patienten gaben eine deutliche Besserung der Symptome (Schmerzen) an. Ein mit ALA-PDT behandelter Patient gab eine Besserung der Symptome (Schmerzen) an.

Zufriedenheit mit der Therapie

Alle PDT-behandelten Patienten empfanden die Therapie als zufriedenstellend und - auch die Patientin, bei der es zu einer Aphthosis herpetica nach PDT gekommen war - äußerten sich grundsätzlich positiv über der Behandlung.

4.4.1.3 Rezidivierende benigne Aphthosis (RBA)

Bei den Patienten mit RBA (n=7) wurde Folgendes registriert:

Belastung durch den Eingriff

Alle Patienten empfanden den Eingriff mit PDT (TB-O-, MB-PDT) als nicht belastend.

Besserung der Symptome

Alle Patienten gaben eine schnelle Besserung der Symptome (Schmerzen) an.

Zufriedenheit mit der Therapie

Alle Patienten empfanden die PDT-Behandlung als angenehm.

4.4.2 Therapieerfolge

In diesem Kapitel werden die klinischen Ergebnisse zusammenfassend dargestellt, die individuellen Kasuistiken finden sich im Anhang.

Die Datenerhebung erfolgte zu bestimmten Zeitpunkten nach der jeweils letzten Behandlung.

4.4.2.1 Leukoplakie

Während des dreijährigen Untersuchungszeitraums wurden insgesamt 32 leukoplakische Läsionen bei 14 Patienten behandelt (Tab. A14).

TB-O-/MB-PDT

Anzahl der Behandlungen

Bei einer Läsion bei einer Patientin (B59) war eine einmalige TB-O-PDT-Behandlung ausreichend. Bei den 22 Läsionen bei 9 Patienten (B48, B60, H39, K67, M33, S62, S66, T73, V64) mit der lokalen PDT war eine mehrmalige Behandlung (2-5 Sitzungen) erforderlich.

Es fand sich nach jeder TB-O- oder MB-PDT eine Reduktion der Dicke und Größe der Leukoplakie. Es konnte nach TB-O- und MB-PDT eine vollständige Rückbildung von 5 Läsionen bei 3 Patienten (B59, B60, M33) erzielt werden. Bei 17 Läsionen bei 7 Patienten (B48, H39, K67, S62, S66, T73) wurde eine Regression beobachtet.

Bei den Patienten V64, B48 mit positivem Candida-Nachweis vor der Behandlung (Hepatitis-C-Patientin, HIV-Patient), wurde nach der TB-O-/MB-PDT eine Regression und eine Minimierung der Schmerzen beobachtet. Die nach den Behandlungen durchgeführten Abstriche zeigten kein Wachstum von *Candida albicans*.

PDT mit 5-ALA

Anzahl der Behandlungen

Bei 7 Läsionen bei drei Patienten (H25, H39, M64) war eine einmalige ALA-PDT-Behandlung ausreichend.

Bei 11 Läsionen bei 4 Patienten (B48, S37, S62, V64) waren mit der lokalen PDT-Behandlung 2 Sitzungen erforderlich.

Nach 5-ALA-PDT zeigten die 2 Läsionen bei einem Patienten (H39) eine vollständige Heilung. 9 Läsionen bei 3 Patienten (B48, V64, H25) wiesen nach jeder

ALA-PDT eine Reduktion der Dicke und Größe der Leukoplakie auf. Die 5 Läsionen bei 3 Patienten (M64, S37, S62) wiesen keine Regression der Leukoplakie auf.

CO₂-Laser

Bei 8 Patienten (B48, H25, H39, K67, P44, S37, S62, V64) mussten die verbliebenen Restbefunde oder Rezidive anschließend mit einem CO₂-Laser vaporisiert werden.

Rezidive

Innerhalb der Beobachtungszeit von 6-24 Monaten wurden bei 3 von 13 Patienten (B48, H39, V64) Rezidive festgestellt.

Der Patient P44, bei dem ein Pharynx-Carcinom vollständig reseziert wurde, wurde wegen einer neu aufgetretenen Leukoplakie vorgestellt. Nach einer primär erfolgreichen Behandlung verstarb der Patient noch vor der 6-Monats-Kontrolle an einem Zweitkarzinom des Ösophagus.

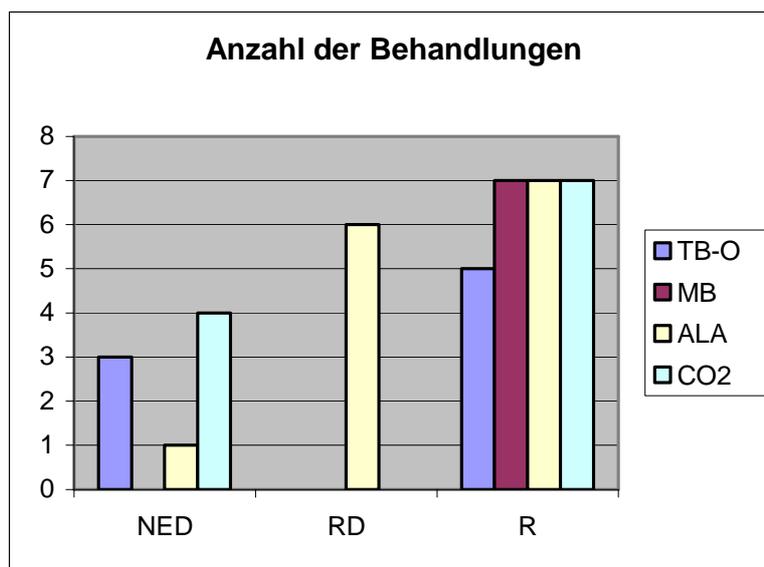


Abb. 34: Darstellung der Ergebnisse bei den TB-O-, MB-, ALA-PDT- und CO₂-Laser-Behandlungen der Leukoplakien

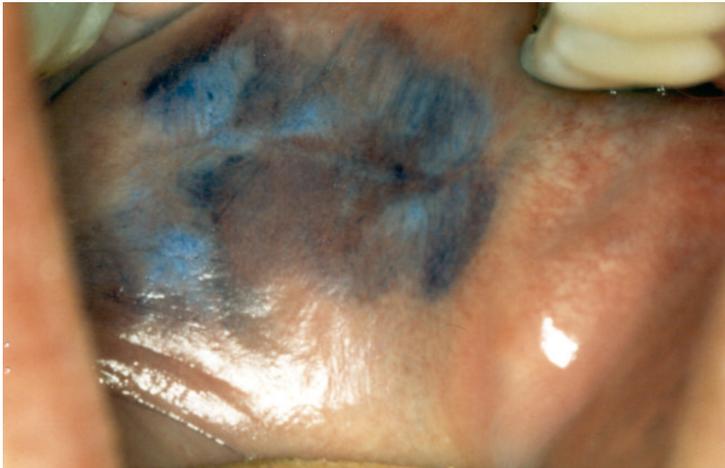


Abb. 35: Leukoplakie nach Anfärbung mit MB

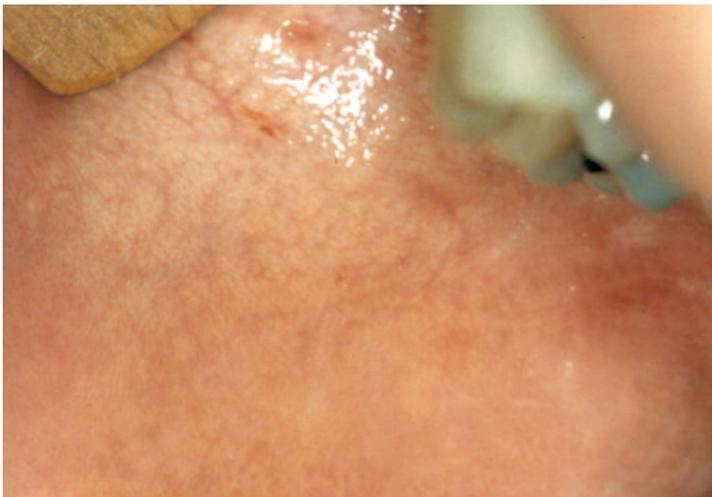


Abb. 36: Vollständige Abheilung nach kombinierten TB-O-/MB-PDT



Abb. 37: Leukoplakie vor der ALA-PDT



Abb. 38: Vollständige Abheilung nach ALA-PDT

4.4.2.2 Oraler Lichen planus

Während des dreijährigen Untersuchungszeitraumes wurden 11 Läsionen bei 5 Patienten behandelt.

PDT mit TB-O und MB

Bei den 11 Läsionen bei 5 Patienten war eine mehrmalige Behandlung erforderlich (2-4 Sitzungen). Bei einem Patienten wurde eine zusätzliche ALA-PDT durchgeführt.

In 10 Läsionen bei 5 Patienten (B21, B29, E45, H46, Ö44) wurde nach TB-O- und MB-PDT keine vollständige Heilung festgestellt. In allen Läsionen wurde eine Regression beobachtet. Es fand sich nach TB-O- und MB-PDT keine Rückbildung der Wickham-Streifen aber eine Rückbildung der Rötung. Eine Reduktion der brennenden Schmerzen war zwei Wochen nach jeder Behandlung festzustellen. Bei einem Patienten zeigte sich bei einer Läsion eine vollständige Rückbildung der Wickham-Streifen.

PDT mit 5-ALA

Nach 5-ALA-PDT zeigten 2 Läsionen bei einem Patienten keine vollständige Heilung. Es konnte eine deutliche Verbesserung aller Symptome erzielt werden. Die Verbesserung wurde bereits in den ersten Stunden nach der Behandlung mit weniger Schmerzen und Brenngefühl beobachtet.

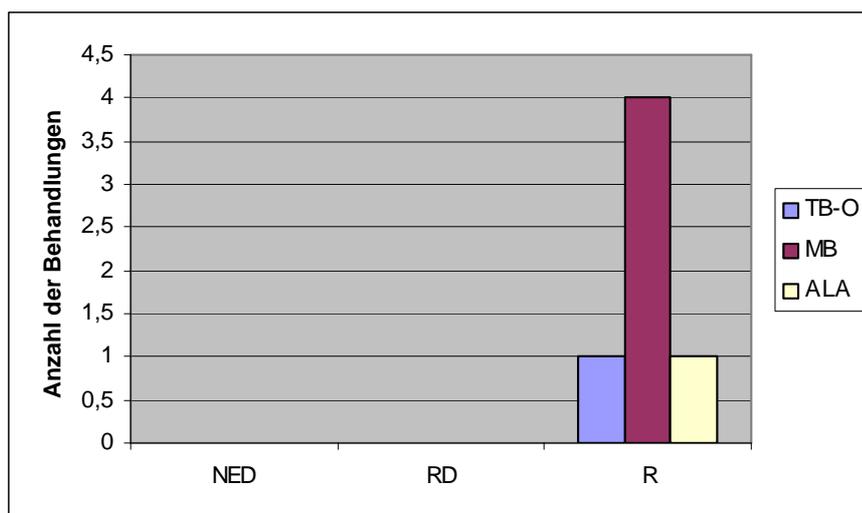


Abb. 39: Darstellung der Ergebnisse bei der TB-O-, MB-, ALA-PDT-Behandlungen des oralen Lichen planus



Abb. 40: Oraler Lichen planus an der bukkalen Mukosa re. A. Vor der Behandlung



Abb. 41: Oraler Lichen planus an der bukkalen Mukosa re. B. zwei Monate nach der Behandlung

4.4.2.3 Rezidivierende benigne Aphthosis (RBA)

Während des dreijährigen Untersuchungszeitraumes wurden 18 Läsionen bei 7 Patienten mit RBA behandelt.

PDT mit TB-O und MB

Anzahl der Behandlungen

Bei drei Patienten heilten die Aphthen bereits nach einmaliger Behandlung ab. Bei einem Patienten war eine zweimalige Behandlung erforderlich. Bei drei Patienten waren mehrere Behandlungen notwendig.

Es konnte eine vollständige Rückbildung aller Läsionen erzielt werden. Alle Patienten gaben eine deutliche Schmerzreduzierung direkt nach der Sitzung an. Alle Patienten waren in der Kontrolluntersuchung auch nach 2 Tagen schmerzfrei. Die Heilungszeit der Aphthen betrug durchschnittlich 2 Tage.

Rezidive

Nach einem Zeitraum von 2 bzw. 6 Monaten und 2 Jahren, bestanden bei drei Patienten (A66, C73, S89) keine Rezidive mehr. Bei drei Patienten (B30, H41, H66) sind die Intervalle bis zum Rezidiv an der selben Lokalisation und benachbarten Lokalisationen von zwei Wochen auf 2 Monate verlängert worden. Nach weiteren PDT-Behandlungen konnte eine vollständige Rückbildung der Läsionen erzielt werden. Bei einem Patienten (C83) zeigte sich ein Rezidiv nach 2 Jahren. Das Rezidiv wurde erfolgreich mittels PDT behandelt.

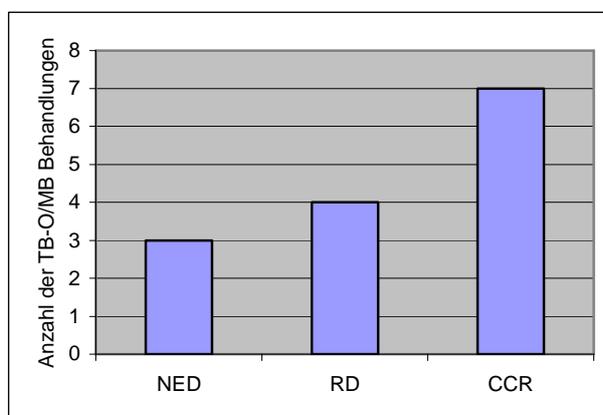


Abb. 42: Darstellung der Ergebnisse bei TB-O, MB-PDT der RBA



Abb. 43: Patient mit Rezidivierender benignen Aphthosis (RBA) an der Lippenschleimhaut links nach Anfärbung mit TB-O



Abb. 44: Der gleicher Patient 2 Monate nach der Behandlung

Klinische Applikation der TB-O und MB

Leukoplakie

Bei 14 Leukoplakie-Patienten, ergab sich allgemein eine gute Anfärbung, gering bei homogener Leukoplakie, aber mehr bei verrukösen Leukoplakie.

Zusätzliche Anfärbungen mit TB-O bzw. MB waren nach 500 Sek. Bestrahlungszeit bei 8 Patienten mit Leukoplakie notwendig. Die leukoplakischen Veränderungen im Bereich der Zunge ließen sich im Vergleich zur Umgebung stärker mit PS anfärben. An der Wangenschleimhaut und am Mundboden konnte jedoch nur eine suboptimale Anfärbung erzielt werden. Durch Gabe von Atropin ließ sich eine gute Anfärbung erzielen.

Oraler Lichen planus (OLP)

Bei 5 Patienten mit oralem Lichen planus (OLP) ergab sich allgemein eine gute Anfärbung

Zusätzliche Anfärbung mit TB-O bzw. MB war bei 2 Patienten mit oralem Lichen erosivus notwendig.

Rezidivierende benigne Aphthosis (RBA)

Bei 7 Patienten mit RBA ergab sich allgemein eine gute Anfärbung. Bei 2 Patienten mit rezidivierenden Aphthen war eine zusätzliche Anfärbung notwendig

Bestrahlungsprotokoll

Zur Ermittlung der individuellen Bestrahlungsparameter auch bei unterschiedlichen geometrischen Verhältnissen wurden die interaktiven Tabellen verwendet (Abb. 23) Entsprechend der Bestrahlungsfläche wurde eine Zeit von 300 bis zu 1000 Sek. und

eine Leistung von 0,2 bis 3 Watt appliziert (Tab. A7, A8, A9). Die für eine erfolgreiche Anwendung erforderlichen Lichtdosen sind indikationsbezogen unterschiedlich. Leukoplakien mit einer Mittelwert von 104 J/cm^2 , RBA wurden mit einer Mittelwert von 68 J/cm^2 und Lichen Planus mit einer Mittelwert von 98 J/cm^2 erfolgreich (Abb.45) behandelt.

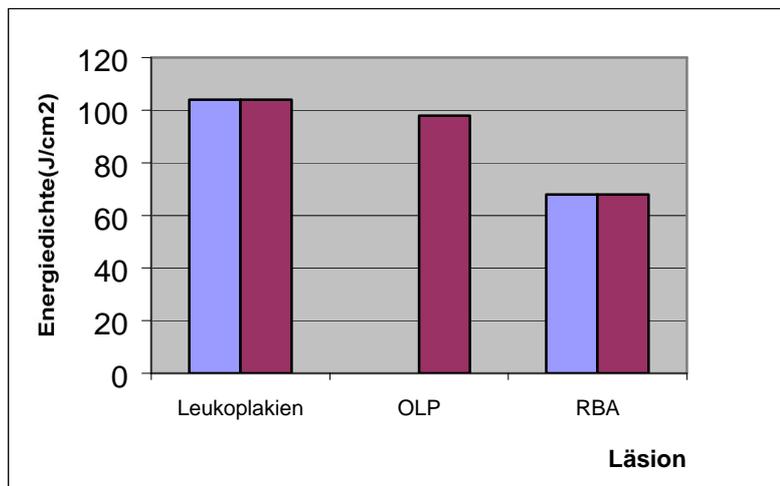


Abb. 45: Durchschnittlich erfolgreiche applizierte Energiedosen



Abb. 46: Flexibilität des Applikators erlaubt eine Anpassung an die gegebenen geometrischen Strukturen



Abb. 47: Bestrahlung von Läsionen mittels zylindrischer Applikatoren (360°)

4.4.3 Nebenwirkungen

Die Ergebnisse der PDT sind in Abb.48 zusammenfassend dargestellt

4.4.3.1 TB-O-, MB-PDT

Während der TB-O-PDT, und MB-PDT war der Symptomscore mit S_{TBO} (Mittelwert) = 0,01 S_{MB} (Mittelwert) = 0,04 gering (Tab. A17, A18). Behandlungsbedingte Beschwerden waren überwiegend auf die direkte intra- und postoperative Phase begrenzt. Von allen Patienten wurde über brennende, aber gut auszuhaltende Schmerzen während der Bestrahlung berichtet. Bei einer Patientin kam es während der Bestrahlung zu einer Schwellung der Unterlippe. Bei den meisten Patienten kam es während der Bestrahlung zu starker Salivation. Ein Patient gab ein Taubheitsgefühl im Behandlungsgebiet an und bei einer Patientin wurde innerhalb von 12 Stunden nach der Behandlung eine ödematose herpetiforme Reaktion mit Blasen und Schmerzen im Bereich der Mundschleimhaut festgestellt. Die Diagnose einer Aftosis herpetica wurde gestellt und entsprechend mit Acyclovir Creme (Zovirax) behandelt, worunter sich die Beschwerden rasch besserten. Die Patientin ist bei Ende der Nachuntersuchungszeit weitgehend beschwerdefrei.

4.4.3.2 5-ALA-PDT

Nach 5-ALA-PDT zeigte sich zunächst eine deutliche Zunahme des Symptomscores S_{ALA} (Mittelwert) = 0,39 (Tab. A19). Diese Beschwerden waren auf die direkte post-PDT-Phase (2 Wochen) beschränkt und werden deshalb als Nebenwirkung der ALA-PDT bewertet. Der Symptomscore zeigt eine Zunahme der Beschwerden, die deutlich größer waren, im Vergleich zu anderen PDT- und zu CO₂-Behandlungen (Tab. A17, A18, A19, A20). Bei der 5-ALA- PDT wurden 2 Tage nach der Behandlung starke Entzündungsreaktionen (Schwellung, Erosionen und länger bestehende, von den Patienten als auszuhaltende bis stark charakterisierte

Schmerzen) zwei Stunden bis max. 4 Tage angegeben. In einem Fall trat eine Erosion der Mukosa nicht nur im Bereich der Leukoplakie auf, sondern auch im umgebenden und weiter entfernten gesunden Epithel, insbesondere auf der Zungenoberfläche.

4.4.3.3 CO₂-Laserbehandlung

Nach der CO₂-Laserbehandlung war der Symptomscore mit S_{CO_2} (Mittelwert) = 0,30 (Tab. A20).

Behandlungsbedingte Beschwerden (Schwellung, Erosionen, Schmerzen) waren überwiegend auf die direkt intra- und postoperative Phase begrenzt.

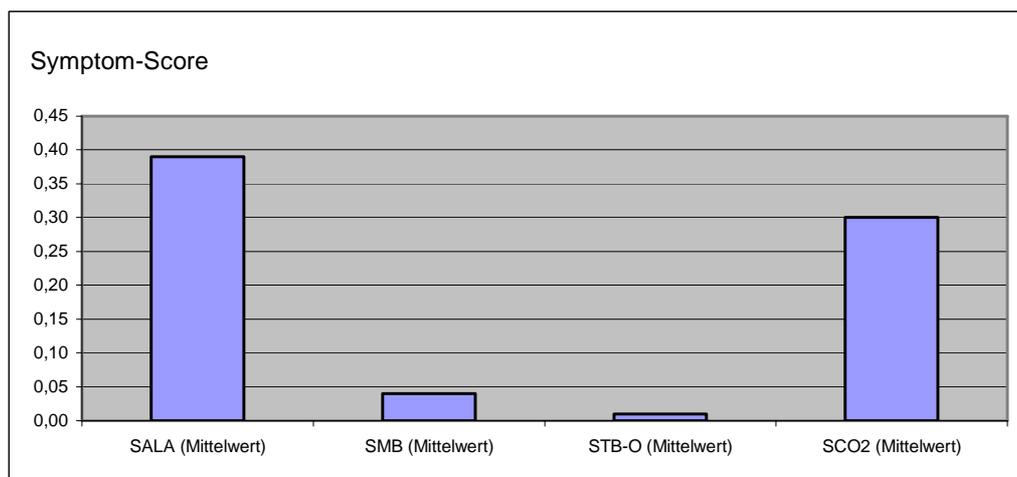


Abb. 48: Nebenwirkungen nach MB-, TB-O-, ALA-PDT