

## 2 Problemstellung

Die klinische Problematik der Präkanzerosen macht den möglichst frühen Beginn einer wirkungsvollen Therapie notwendig. Dies betrifft sowohl die benignen Formen der Mundschleimhautveränderungen als auch fakultative Präkanzerosen, die durch eine Frühtherapie in eine Involution überführt werden können.

Die bisher beschriebenen Behandlungsmethoden der Leukoplakie und der entzündlichen Mundschleimhautveränderungen, wie der apthösen Mundschleimhautrekrankungen und des oralen Lichen ruber planus, führen nur zu einer begrenzten therapeutischen Wirksamkeit. Die Verbesserung, Erweiterung und Evaluierung der therapeutischer Möglichkeiten ist deshalb Ziel vieler neuer Forschungsvorhaben.

Von besonderer Bedeutung für eine effiziente Therapie von präkanzerösen Schleimhautveränderungen ist eine exakte Lokalisation der zu behandelnden Läsionen. Eine Differenzierung der chronisch entzündlichen Alterationen der Mucosa stellt in der Behandlung von Präkanzerosen eine der entscheidenden diagnostischen Schwierigkeiten dar. Zu einem bewährten Bestandteil der Diagnostik von Präkanzerosen der Mundschleimhaut gehören Substanzen, die in der Lage sind, zwischen benignen und malignen Veränderungen zu differenzieren. Hierfür finden vor allem die Farbstoffe Methylenblau und Toluidinblau-O Verwendung. Nach kurzer Inkubationszeit färben diese Substanzen verstärkt die präkanzerösen Läsionen an, während sie sich von benignen Veränderungen gut abwischen lassen [60, 61, 143, 144, 161, 189].

In der Literatur sind verschiedene Ansätze zur Verbesserung der Diagnostik von Mundschleimhauttumoren beschrieben worden. Epstein et al. [60] evaluierten eine selektive Darstellung vom Tumorgewebe nach Doppelfärbung mit Toluidinblau und Lugolscher Lösung. 1987 wurde durch Silvermann [227] die Intravitalfärbung von Mundhöhlenkarzinomen an einem größeren Patientengut mit Toluidinblau erprobt.

Im Rahmen von Untersuchungen bei Mundkrebs und potenziell malignen Veränderungen der Mundschleimhaut wurde über die Anwendung einer 1%igen Toluidinblau-Lösung (Orascan, Orascreen, Oratest) berichtet [260]. Toluidinblau-O und Methylenblau wurden auch zur intravitalem Färbung von Magen-, Cervix- sowie Mundschleimhautkarzinomen verwendet [49]. Neben den Farbstoffen Methylenblau und Toluidinblau-O kommt die 5-Aminolävulinsäure bei der Diagnostik zum Einsatz. 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) gewinnt durch die Möglichkeiten der topischen Applikation im Rahmen der photodynamischen Diagnostik (PDD) und der Therapie (PDT) zunehmend an Bedeutung, da die exogene Zufuhr der Substanz 5-ALA im Überschuss zu einer verstärkten intrazellulären Akkumulation von endogen stark fluoreszierendem PPIX in dysplastischem oder Tumorgewebe führt [Abb. 2].

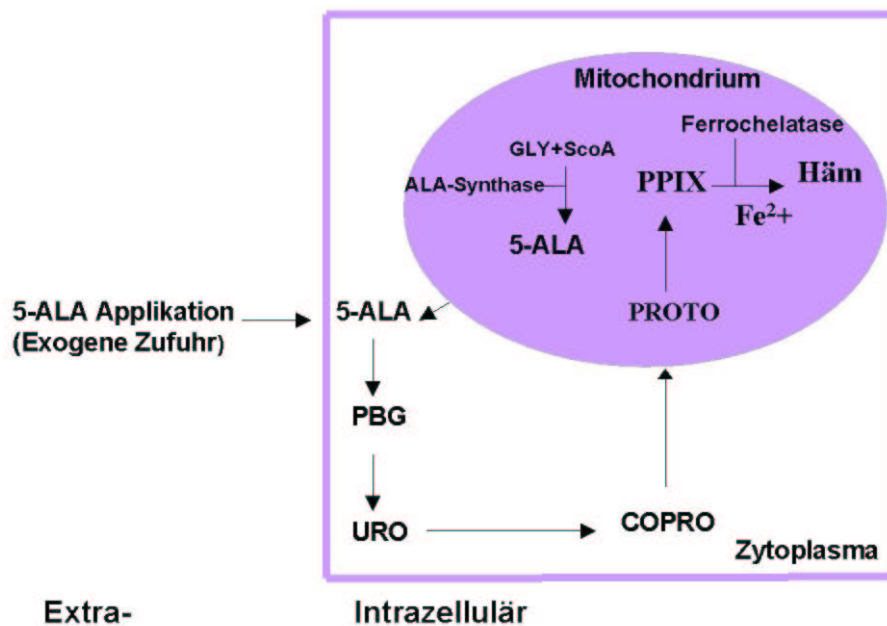


Abb.2: Häm-Biosynthese [modifiziert nach Szeimies]

GLY=Glycin ; SCoA=Succinyl-CoA ; 5-ALA=5-Aminolävulinsäure ;

PBG=Porphobilinogen ; URO=Uroporphyrinogen ; COPRO=Coproporphyrinogen ;

PROTO=Protoporphyrinogen ; PpIX=Protoporphyrin IX

Neben der PDD findet diese Substanz auch in der photodynamischen Therapie Verwendung, wobei deren chemische Reagibilität nach Lichtbestrahlung zur Therapie von Hauterkrankungen genutzt wird [5, 6, 23, 24, 64, 237, 130, 135, 136, 137, 139, 177, 244, 246, 247, 251].

Die photodynamische Therapie ist eine Phototherapie, d. h. sie erfordert den Einsatz von photosensibilisierenden Substanzen, die in hinreichender Konzentration im Zielgewebe nach systemischer oder lokaler Verabreichung selektiv aufgenommen und akkumuliert werden [113, 197, 198, 202, 220, 252].

Von den zahlreichen Photosensibilisatoren, welche bislang im Hinblick auf ihre Eignung für die PDT getestet wurden, haben bislang die Hämatorporphyrinderivate (HpD) oder seine speziellen Zubereitungen Photofrin<sup>®</sup> und Photosan-3<sup>®</sup> als systemisch verabreichte Photosensibilisatoren in der Klinik Bedeutung erlangt [22, 75, 117, 220]. Darüber hinaus erwies sich 5-Aminolävulinsäure sowohl zur systemischen als auch topischen Sensibilisierung als geeignet [66, 68, 81, 111, 193].

Die Indikation der photodynamischen Therapie liegt bei leichten bis schweren Dysplasien ohne infiltrierendes Tumorwachstum. Auch die mikroinvasiven und flächigen Karzinome sowie inoperable bzw. metastasierte Tumore können, wenn keine chirurgische Therapie möglich ist, mittels PDT behandelt werden [Abb. 3].

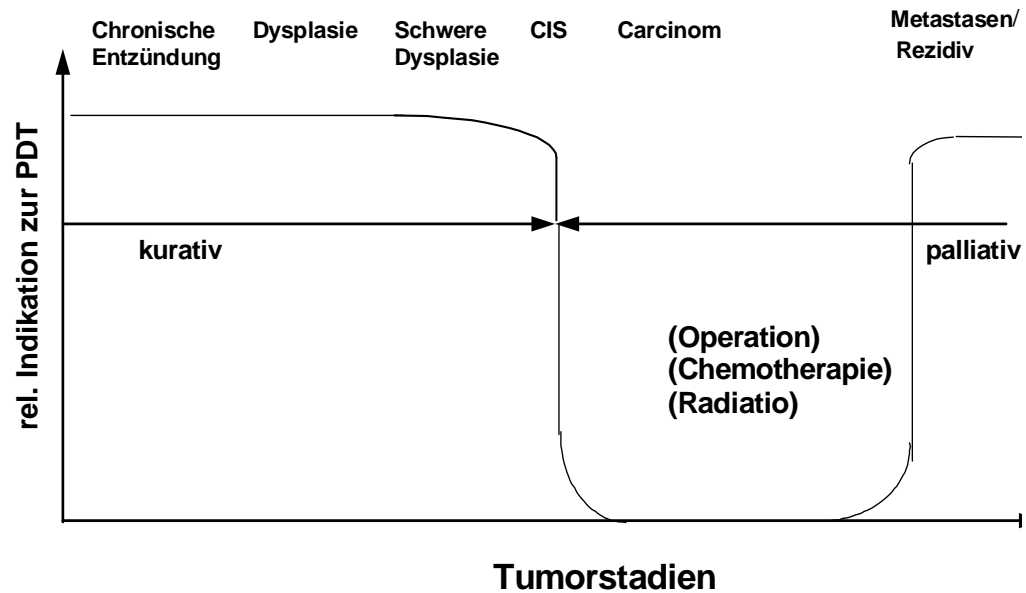


Abb. 3: Tumorstadien und Indikationen zur photodynamischen Therapie [75]

Die z. T. langanhaltende generalisierte Photosensibilisierung ist die wichtigste Nebenwirkung der systemischen PDT [22, 220, 247]. Deshalb liegt es nahe, diese durch eine topische Anwendung des Sensibilisators zu reduzieren oder zu vermeiden. Die topische PDT wird aber durch die Gewebeeindringtiefe der applizierten Substanz begrenzt und eignet sich daher nur für oberflächliche Läsionen.

Aber auch die für die Differentialdiagnostik der „weißen“ Mundschleimhauterkrankungen etablierten Farbstoffe MB und TB-O eignen sich aufgrund ihrer hohen Quantenausbeute der Singulett-Sauerstoff-Generierung als effektive Photosensibilisatoren in der photodynamischen Therapie [5, 129, 90, 178, 197, 198]. Die effektive Generierung von  $\cdot\text{OH}$  und  $^1\text{O}_2$  Radikalen wurde für beide Substanzen nachgewiesen [5, 129].

Dies lässt auch eine Anwendung zur Frühtherapie der fakultiv präkanzerösen Mundschleimhauterkrankungen mittels PDT sinnvoll erscheinen .

Ziel dieser Untersuchung ist die Beurteilung des Stellenwertes der photodynamischen Therapie mit verschiedenen topischen Photosensibilisatoren in der Behandlung der Leukoplakie, der rezidivierenden Aphthen und des oralen Lichen ruber. Neben der Anreicherung des PS im Zielgewebe ist die homogene Bestrahlung bzw. Ausleuchtung des photosensibilisierten Areals mit einer therapeutisch wirksamen Lichtdosis die zweite wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Photodynamische Therapie. Die Anwendung der einzelnen Lasertypen ist durch die Übertragungsmöglichkeiten des Laserstrahls vom Laser zum Applikationsort teilweise eingeschränkt. Bei der Anwendung des Lichtes in der Mundhöhle gibt es technische Probleme wie :

- a. Schwierigkeiten für die exakte Dosimetrie durch unebene und mit komplexer Geometrie gekennzeichnete Oberfläche .
- b. Da keine speziellen Applikatoren, die eine gleichmäßige Beleuchtung der Mundhöhle ermöglichen, zur Verfügung stehen, müssen gegebenenfalls verschiedene Applikatoren (zylindrische, hemizylindrische, Microlens-faser) kombiniert eingesetzt werden.

Hierzu werden folgende Fragestellungen für die PDT von ausgewählten Erkrankungen im Bereich der Mundhöhle untersucht:

1. Gibt es Unterschiede in der klinischen Wirkung zwischen den Sensibilisatoren und Lichtquellen, die für die PDT benutzt werden können?
2. Lassen sich die Symptome lindern, die Heilung von Mundschleimhautveränderungen beschleunigen und die Rezidivrate reduzieren?

3. Können die chronische Mundschleimhautveränderungen und Infektionen, die zur Bildung eines Karzinoms führen können, mit der PDT beseitigt werden?
4. Ist eine lokale Applikation photosensibilisierender Substanzen zur Anwendung in der photodynamischen Therapie der benignen Mundschleimhauterkrankungen sinnvoll?
5. Gibt es Unterschiede in der Lichtdosimetrie zur Behandlung verschiedener Erkrankungen der Mundschleimhaut?
6. Lässt sich ein standardisiertes Behandlungsprotokoll aus diesen Untersuchungen ableiten?
7. Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Akzeptanz der Patienten, zwischen den verschiedenen Sensibilisatoren (der PDT allgemein) und der konventionellen Laserbehandlung?