

Technische Universität München

Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff)

Der Einfluss der CO₂-Laser-Therapie auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit oralem Lichen planus – eine Vergleichsstudie

Irina Gentz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Zahnheilkunde genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Dr. Th. Mücke
2. Univ.-Prof. Dr. H. Deppe

Die Dissertation wurde am 07.10.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.05.2015 angenommen.

meiner Familie
in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	6
1. ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER MUNDHÖHLE	6
2. TUMORENSTEHUNG (KARZINOGENESE).....	7
2.1. <i>Epidemiologie</i>	7
2.2. <i>Risikofaktoren</i>	8
2.3. <i>Tumordefinition und Pathogenese</i>	8
3. PRÄKANZERSEN	12
3.1. <i>Definition</i>	12
3.2. <i>Präkanzeröse Läsionen</i>	12
3.3. <i>Präkanzeröse Konditionen</i>	16
4. LICHEN PLANUS.....	17
4.1. <i>Definition</i>	17
4.2. <i>Ätiologie und Pathogenese</i>	18
4.3. <i>Klassifikation</i>	20
4.5. <i>Differenzialdiagnose</i>	22
4.6. <i>Behandlung</i>	22
4.7. <i>Prognose</i>	27
5. LASER-GRUNDLAGEN	29
5.1. <i>Physikalische Grundlagen</i>	29
5.2. <i>Laserwirkung</i>	30
II. MATERIAL UND METHODEN	32
1. AUFBAU DER LASERAPPARATUR.....	32
2. PATIENTENKOLLEKTIV	32
3. STATISTISCHE METHODEN.....	34
III. ERGEBNISSE	35
1. DEMOGRAPHISCHE DATEN DER PATIENTEN	35
2. TOPOGRAPHIE DER LÄSIONEN.....	35
3. THERAPIE	36
4. REZIDIV	36
4.1. <i>Rezidiv abhängig von der Behandlung</i>	36
4.3. <i>Rezidiventwicklung abhängig von der Lokalisation</i>	38
5. KARZINOMENTWICKLUNG.....	39

5.1. Karzinomentwicklung abhängig von Therapie	39
5.2. Karzinomentwicklung abhängig vom Rezidiv.....	40
5.3. Karzinomentwicklung abhängig von der Lokalisation	41
5.4. Karzinomentwicklung abhängig von Therapie und Rezidiv.....	42
5.5. Multivariate Analyse.....	43
IV. DISKUSSION.....	45
V. ZUSAMMENFASSUNG.....	64
VI. LITERATURVERZEICHNIS	66
VII. CURRICULUM VITAE.....	75
VIII. DANKSAGUNG.....	76

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

cw	continius wave
EBV	Epstein-Barr-Virus
Er:YAG	Erbium: Yttrium-Aluminium-Granat
HCV	Hepatitis C Virus
HeNe	Helium-Neon
Ho:YAG	Holmium: Yttrium-Aluminium-Granat
HPV	Humane Papillom-Viren
Nd:YAG	Neodym: Yttrium-Aluminium-Granat
OLP	oraler Lichen Planus
Pl.	Planum
PVL	proferative verruköse Leukoplakie
sp	super puls
WHO	World Health Organisation

Anmerkung: Der Term „Patient“ bezieht sich sowohl auf Patienten als auch auf Patientinnen und wird in der vorliegenden Arbeit der Übersicht wegen synonym verwendet.

Der Term „Lichen planus“ wird synonym für „der orale Lichen planus“ und für „Lichen ruber mucosae“ verwendet.

I. Einleitung

1. Anatomie und Physiologie der Mundhöhle

Die Mundhöhle ist der Raum, der nach vorne durch Lippen, nach oben durch harten und weichen Gaumen, nach unten durch den Mundboden und seitlich durch die Wangen begrenzt ist. Nach hinten geht die Mundhöhle in den Rachen über.

Die Mundschleimhaut (orale Mucosa) kleidet die Mundhöhle aus und kann aufgrund struktureller und funktioneller Unterschiede in drei Bereiche aufgeteilt werden:

- auskleidende,
- mastikatorische und
- spezialisierte Schleimhaut

Die auskleidende Schleimhaut stellt den größten Bereich der Mundschleimhaut dar und besteht aus unverhorntem Plattenepithel über einer dünnen Lamina propria. Wangen, Lippen, Vestibulum, Mundboden, Zungenunterseite und der weiche Gaumen sind mit auskleidender Schleimhaut überzogen.

Die mastikatorische Schleimhaut besteht aus verhornendem Plattenepithel (auch „keratinisiert“ genannt) und einer dicken Lamina propria. Man unterscheidet Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum granulosum und Stratum corneum. Der harte Gaumen und der Alveolarfortsatz werden mit mastikatorischer Schleimhaut bedeckt.

Die spezialisierte Mucosa besteht ebenfalls aus verhornendem Plattenepithel, das aber zusätzlich spezielle Strukturen aufweist - die Geschmacksknospen. Spezialisierte Schleimhaut findet sich auf dem Zungenrücken.

Die rosa Farbe der Mucosa wird durch zwei Gefäßplexi bedingt: einen tiefen

grobmaschigen und einen oberflächlichen feinmaschigen. Schleimhautareale, die mit Periost fest verwachsen sind (die des harten Gaumens und der Gingiva propria) haben keinen tiefen Gefäßplexus. Beide vorgenannten Strukturen sind für die Regulation der Schleimhauttemperatur von großer Bedeutung.

2. Tumorenstehung (Karzinogenese)

2.1. Epidemiologie

Maligne Erkrankungen im Kopf-Hals-Bereich machen ca. 6% aller Krebserkrankungen weltweit aus und stellen mit 540 000 Neuerkrankungen und 270 000 Sterbefällen pro Jahr eine wesentliche Ursache für Mortalität und Morbidität dar (Stewart et al. 2003).

Basierend auf den Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI (Robert-Koch-Institut) für Deutschland erkrankten im Jahr 2004 circa 2 800 Frauen und 7 600 Männer an bösartigen Tumoren dieser Lokalisationsgruppe. Nach einem deutlichen Anstieg bis Anfang der 1990er-Jahre sind die altersstandartisierten Erkrankungs- und Sterberaten seitdem bei den Männern deutlich rückläufig, bei den Frauen in etwa konstant. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten betragen 55% für Frauen und 47% für Männer. An Krebs der Mundhöhle und des Rachens erkrankten Frauen im Mittel im Alter von etwa 64 Jahren, Männer sogar bereits mit 60 Jahren. Das Risiko, in den folgenden zehn Jahren daran zu erkranken, ist für Frauen und Männer im Alter zwischen 50 und 70 Jahren am größten (Bertz et al., 2010).

2.2. Risikofaktoren

Die Entstehung der bösartigen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich wird von mehreren Faktoren beeinflusst und mit einer Vielzahl von Noxen in Verbindung gebracht. Nach wie vor gelten Alkoholkonsum und Rauchen als Hauptrisikofaktoren. Raucher erkranken bis zu sechsmal häufiger als Nichtraucher, wobei die Kombination von Alkoholkonsum und Rauchen das Risiko verstärkt (Macfarlane et al., 1995). Auch der orale Genuss von Tabak (zum Beispiel Kautabak) stellt ein Risiko dar. Weitere Risikofaktoren sind unzureichende Mundhygiene sowie bestimmte Ernährungsmuster (Marshall et al., 1992).

Neben diesen bekannten Noxen wird auch ein Zusammenhang mit Virus-Infektionen diskutiert, z.B. die Assoziation der Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich mit einer Epstein-Barr-Virus(EBV)-Infektion (Talacko et al., 1991; Sand et al., 2002). Auch humanen Papillom-Viren, insbesondere HPV-16 und -18 wird eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Karzinome zugeschrieben (Ragin et al., 2007; Cox et al., 1993), auch wenn der Nachweis der HP-Viren bisher nur selten erfolgt. Für Oropharynxkarzinome ist jedoch eine höhere Prävalenz von HPV-Infektionen, verglichen mit der Mundhöhle, bei Plattenepithelkarzinomen beschrieben.

2.3. Tumordefinition und Pathogenese

Circa 90% aller bösartigen Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich sind so genannte Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes. Dazu gehören maligne Erkrankungen des Mundbodens, der Mundhöhle, der Lippen, der Zunge, des Zahnfleisches, des Gaumens, der Speicheldrüsen, des Rachens (Pharynx), des Kehlkopfes (Larynx), des Mittelohrs sowie der Nasenhöhle und

der Nasennebenhöhlen (Reiche, 2003). Im allgemeinen Sprachgebrauch beschreibt der Terminus „Kopf-Hals-Tumore“ Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, der Pharynx (Oro- und Hypopharynx) und des Larynx.

Plattenepithelkarzinome (auch Stachelzellenkrebs, Spinaliome oder spinozelluläre Karzinome genannt) sind maligne Tumore der Haut und der Schleimhaut, die sich aus den Zellen des Stratum spinosum (Stachelzellenschicht), einer Schicht der Epidermis, entwickeln. Sie werden in verhornende, nicht verhornende und entdifferenzierte Karzinome eingeteilt, wobei die Verhornung mit dem Malignitätsgrad der Tumore abnimmt.

Die Entstehung der Plattenepithelkarzinome verläuft über mehrere potenzielle Vorstufen: ausgehend von der epithelialen Hyperplasie, entwickeln sie sich über die Dysplasie zum Carcinoma in situ und schließlich zum invasiven Karzinom. Dabei handelt es sich um histologisch definierte Veränderungen, welche im Vergleich zum normalen Epithel ein erhöhtes Risiko der malignen Entartung aufweisen, wobei ein Übergang zur nächsten Stufe nicht zwingend stattfindet.

Eine Hyperplasie entsteht durch eine vermehrte Zellteilung und der daraus resultierenden Vergrößerung des Gewebes. Mit dem Übergang zu Dysplasie kommt ein Verlust der Zelldifferenzierung hinzu. Das Carcinoma in situ zeichnet sich durch eine erhöhte Zellteilungsrate in allen Zellschichten der Epidermis und dem weiteren Verlust des Zelldifferenzierungsgrades aus. Die maligne Transformation dieser Läsion zum invasiven Karzinom, welches die Basalmembran durchbricht und ins benachbarte Gewebe infiltriert, kann einer möglichen Latenzzeit von mehreren Jahren unterliegen. Plattenepithelkarzinome weisen alle Kriterien der Malignität auf: sie wachsen lokal infiltrierend und destruierend und metastasieren häufig in die regionären cervikalen Lymphknoten, primäre Fernmetastasen sind mit ungefähr 2% aller Fälle, insbesondere nach längerem Bestehen der Tumorerkrankung, selten.

Plattenepithelkarzinome werden nach Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer), bekannt als TNM-Schema, eingeteilt. Die Abkürzung T steht für Tumor, N – für Nodus (Lymphknoten) und M – für Metastase (Tabellen 1 bis 4).

Tumorgröße	Tis	Carcinoma in situ
	T0	Kein Primärtumor vorhanden
	T1	Primärtumor mit einem maximalen Durchmesser von 2,0 cm
	T2	Primärtumor $>2,0 \leq 4,0$ cm im maximale Durchmesser
	T3	Primärtumor $> 4,0$ cm im maximalen Durchmesser
	T4	Primärtumor mit Invasion ins benachbarte Gewebe
	Tx	Beurteilung des Primärtumor nicht möglich
Lymphknotenstatus	N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar
	N1	Metastasen in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten, maximales Durchmesser ≤ 3 cm
	N2a	Metastasen in einem solitären ipsilateralen Lymphknoten, maximales Durchmesser > 3 cm, ≤ 6 cm
	N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, maximales Durchmesser ≤ 6 cm
	N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, maximales Durchmesser ≤ 6 cm
	N3	Eine oder mehrere Lymphknotenmetastasen, maximales Durchmesser > 6 cm
	Nx	Beurteilung der regionalen Lymphknoten nicht möglich
Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
	M1	Fernmetastasen vorhanden
	Mx	Beurteilung von Vorhandensein oder Fehlen der Fernmetastasen nicht möglich

Tabelle 1. *Klinische Klassifikation*

G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	undifferenziert
Gx	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar

Tabelle 2. *Klassifikation nach Differenzierungsgrad*

R0	Kein Residualtumor vorhanden
R1	Residualtumor mikroskopisch nachweisbar
R2	Residualtumor makroskopisch nachweisbar
Rx	Vorhandensein vom Residualtumor nicht beurteilbar

Tabelle 3. *R-Klassifikation (nach Fehlen oder Vorhandensein vom Residualtumor nach chirurgischer Entfernung)*

Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2, N0, M0
Stadium III	T2, N0, M0 T1-3, N1, M0
Stadium IV	T4, N0-1, M0 T1-4, N2-3, M0 T1-4, N0-3, M1

Tabelle 4. *Stadieneinteilung auf der Grundlage der TNM-Klassifikation*

3. Präkanzerosen

3.1. Definition

Unter dem Begriff Präkanzerosen fasst man genetische, klinische und/oder morphologisch definierte Erkrankungen zusammen, die mit einer erhöhten Inzidenz maligner Tumoren einhergehen. Es wird grundsätzlich zwischen präkanzerösen Läsionen und präkanzerösen Konditionen unterschieden (Cardesa et al., 2005). Eine weitere Unterscheidung kann hier zwischen fakultativen und obligaten Präkanzerosen erfolgen. Als Läsion wird eine umschriebene Schleimhautschädigung bezeichnet, die mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms assoziiert ist. Die Kondition dagegen beschreibt ein Erkrankungsbild, das mit einer erhöhten Tendenz zu Entartung einhergeht (Cardesa et al., 2005; El Naggar et al., 2005). Diese prinzipielle Unterscheidung zwischen präkanzerösen Läsionen und präkanzerösen Konditionen wird kontrovers diskutiert. Es wurde vorgeschlagen, nur noch den Begriff „Erkrankung“ zu verwenden und die Bezeichnungen „prämaligne“ oder „präkanzerös“ durch „potenziell maligne“ zu ersetzen (van der Waal, 2009). Trotzdem werden weiterhin die bisher nach WHO aktuell gültigen Begriffe verwendet.

3.2. Präkanzeröse Läsionen

Man nimmt an, dass zwischen 11% und 67 % aller Mundhöhlenkarzinome auf dem Boden einer Präkanzerose entstehen. Laut WHO gehören zu den präkanzerösen Läsionen folgende Erkrankungen:

- Leukoplakie
- Erythroplakie/Erythroleukoplakie

- Proliferative verruköse Leukoplakie

Von entscheidender Bedeutung ist die Transformationsneigung der Präkanzerosen, die von dem Dysplasiegrad und von der klinischen Form abhängig ist. Während nur 3 bis 6 % aller Formen oraler Leukoplakien innerhalb von 10 Jahren entarten, steigt die Transformationsrate bei schweren Epitheldysplasien bis 40% und bei verrukösen Leukoplakien bis 70% (Silverman et al., 1997). Die Erythroplakie entspricht einem Carcinoma in situ und geht zu etwa 50% in ein invasiv wachsendes Karzinom über oder stellt bereits ein frühinvasives Karzinom dar.

Hochgradige Dysplasien werden am häufigsten in Risikoregionen gefunden: lateraler Zungenrand, Mundboden, weicher Gaumen und Unterlippe. Es gilt jedoch, dass mindestens ein Drittel oraler Karzinome auf klinisch gesund imponierender Schleimhaut entstehen.

3.2.1. Leukoplakie

Die Leukoplakie wurde von WHO als weiße, nicht abwischbare Schleimhautveränderung definiert, die klinisch und pathologisch keiner anderen Erkrankung zugeordnet werden kann. Daher sollte der Terminus „Leukoplakie“ nur als klinische Diagnose Verwendung finden. Orale Leukoplakien treten



Abbildung 1. *homogene Leukoplakie*

bevorzugt im Bereich der bukkalen Mucosa und des Mundbodens, am seitlichen Zungenrand und an der Gingiva auf. Zu den Risikofaktoren für

die Entstehung der Leukoplakien gehören unter anderem der Alkohol- und Nikotinkonsum, entsprechend der

Risikofaktoren für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms. Die bisherige klinische Einteilung der Leukoplakie in Leukoplakia simplex, verrucosa und erosiva wurde durch die klinische Klassifikation der WHO ersetzt.

Es wird die homogene Leukoplakie (die Oberfläche kann flach, gefaltet oder bimssteinartig sein) und inhomogene Leukoplakie (verrukos, nodulär, ulzeriert und als Erythroleukoplakie) unterschieden. Mischformen aus homogener und inhomogener Leukoplakien sind möglich und betonen die Variabilität dieser Läsionen sowie deren Veränderungstendenz.

3.2.2. Erythroplakie

Ähnlich wie die Leukoplakie, wird die Erythroplakie klinisch als rötliche Schleimhautveränderung beschrieben, die keiner anderen Erkrankung zugeordnet werden kann. Die bevorzugten Lokalisationen sind die Schleimhaut

des Mundbodens und des seitlichen Zungenrandes, des Retromolarraums und des weichen Gaumens. Die Läsion ist meistens gut von der gesunden Schleimhaut abzugrenzen, manchmal ist der Übergang fließend und die klinische Beurteilbarkeit dadurch erschwert. Die Oberfläche blutet bei mechanischer Reizung, gelegentlich wird ein Brennen, insbesondere bei Nahrungsaufnahme, angegeben.

3.2.3. Erythroleukoplakie

Die Erythroleukoplakie gehört zu den erosiven Leukoplakien, dabei finden sich neben weißlich veränderten Bereichen rötliche Schleimhautbezirke. Das Entartungsrisiko wird deutlich höher eingestuft, als bei der Leukoplakie (Holmstrup et al., 2006).

3.2.4. Proliferative verruköse Leukoplakie

Die proliferative verruköse Leukoplakie (PVL) ist eine besondere Form der Leukoplakie und gilt als Vorläufer des oralen Plattenepithelkarzinoms. In einer Langzeituntersuchung mit 30 Patienten beschrieben Hansen et al. (1985) die PVL als Erkrankung mit unbekannter Ursache und hoher Tendenz zur Entwicklung eines Karzinoms. In der Literatur werden mehrere Stadien der Entwicklung vom PVL zum Plattenepithelkarzinom beschrieben: initial weist die Mehrheit der Patienten eine homogene Leukoplakie ohne Entwicklung einer epithelialen Dysplasie auf. Aus dieser entwickelt sich über Jahre hinweg eine verruköse Hyperplasie (exophytische Veränderungen, die persistieren und oft eine erythematöse Komponente beinhalten), die sich langsam multifokal

ausbreitet und nach chirurgischer Entfernung zum Rezidiv neigt (Silverman et al., 1997).

Die Transformationsrate wird in der Literatur unterschiedlich angegeben: bei Bagan et al. (2003) entwickelten 63,3% der Patienten auf dem Boden einer proliferativen verrukösen Leukoplakie ein Plattenepithelkarzinom, bei Silverman et al. (1997) 70,3%. Zakrzewska et al. (1996) fanden eine Transformationsrate von fast 100%.

3.3. Präkanzeröse Konditionen

Präkanzeröse Konditionen umfassen Erkrankungen (Zustände), die mit einem erheblich erhöhten Krebsrisiko verbunden sind.

Sieben Erkrankungen werden in der WHO-Klassifikation aufgeführt, die mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung oraler Plattenepithelkarzinome assoziiert sind:

- die sideropenische Dysphagie
- der orale Lichen planus
- die Syphilis
- die orale submuköse Fibrose
- der diskoide Lupus erythematoses
- das Xeroderma pigmentosum
- die Epidermolysis bullosa dystrophicans

Da der Fokus der vorliegenden Arbeit auf Lichen planus oder synonym dem Lichen ruber mucosae liegt, soll auf die Darstellung der weiteren Präkanzerosen verzichtet werden.

4. Lichen planus

4.1. Definition

Der Lichen planus, erstmalig 1869 von Erasmus Wilson beschrieben, ist eine chronische, nicht infektiöse Erkrankung der Haut, der Schleimhaut und der Hautanhangsgebilde. Die Prävalenz liegt bei 0,5 bis 3% (Axell et al., 1987), Frauen sind bis zu drei Mal häufiger betroffen, als Männer. Der Altersgipfel



Abbildung 2. *Lichen planus*,
reticuläre Form

liegt im Bereich des 3. bis 6. Lebensjahrzehntes.

Die Erkrankung geht auf der Haut mit charakteristischen polygonalen, hyperkeratotischen Papeln einher, deren Oberfläche eine weißliche netzartige Streifung (Wickham-Streifung) aufweist und oft vom

starken Juckreiz begleitet werden. Die Hautläsionen treten meist symmetrisch an den Extremitäten und besonders häufig an den Beugeseiten der Handgelenke und Unterschenkel auf. Es besteht ein positives Köbner-Phänomen (bei Reizung der Haut erscheinen entlang der Reizstrecke neue Effloreszenzen, die denen der bestehenden Krankheit ähnlich sind).

Die Mundschleimhaut ist in 25% bis 75% isoliert befallen, in 15% bis 35% der Fälle liegt ein synchroner Befall mit der Haut vor. Gleichartige Veränderungen können sich auch auf der Genitalschleimhaut ausbilden. Kopfhaut, Nägel, Speiseröhre und Augen sind viel seltener betroffen (Eisen, 1999). Die Hauptlokalisation der Läsionen in der Mundhöhle liegt im Planum buccale (etwa 90%), auf der Zunge (etwa 50%), am Gaumen (etwa 15%), am Lippenrot (etwa 15%) und an der Gingiva (etwa 10%) (Silverman et al., 1985; Eisen, 2002).

Klinisch liefert der Lichen planus der Schleimhaut ein anderes Bild, als auf der

freien Haut, da sich auf der Schleimhaut keine Papeln bilden. Typisch und diagnostisch wegweisend ist die netzförmige weißliche Streifung (Wickham-Streifen) insbesondere an der Wangenschleimhaut. An der Zunge besteht die Tendenz zur Atrophie und Verlust der Zungenpapillen. Der Befall der Gingiva imponiert als eine chronische desquamative Gingivitis. Der leukoplakische Aspekt kann jedoch vollständig fehlen, es imponieren flächige, saumartige Erytheme oder flächige, sehr schmerzhaft Erosionen, die sich während des akuten Schubes vergrößern. Dabei stehen Schmerzen und Brennen, vor allem bei Genuss von säurehaltigen Speisen oder scharfen Gewürzen, im Vordergrund. Das Lippenrot kann mit betroffen, oder isoliert befallen sein.

4.2. Ätiologie und Pathogenese

Der Lichen planus ist höchstwahrscheinlich eine T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung mit unbekannter Ursache. Vermittelt wird die Erkrankung vornehmlich durch die Einwanderung von CD8-positiven zytotoxischen T-Lymphozyten, die Fas-Ligand exprimieren, Granzym B und Perforine ausschütten. Die CD4-positiven Lymphozyten produzieren die für Th-1 (T-Zellen mit Helferfunktion der Gruppe 1) typische proinflammatorische Zytokine wie Interferon-gamma, IL-2 und TNF-alpha und induzieren damit die Expression von Adhäsionsmolekülen ICAM-I (intercellular adhesion molecule-1) und VCAM (vascular cell adhesion molecule). Es folgt Induktion von Apoptose (extrinsic pathway) in den basalen Keratinozyten, die dabei vakuolig anschwellen und in der Folge entweder nach oben durch die Epidermis oder nach basal ausgeschleust werden (Scully and Carrozzo, 2008; Farhi and Dupin, 2010).

Der Entwicklungsprozess der Krankheit wird möglicherweise durch genetische Prädisposition und Wirkung von exogenen und endogenen Faktoren beeinflusst

(Eisen, 2002).

Die häufig beobachtete Assoziation mit schweren Stressfaktoren deutet auf eine psychoneuroimmunologische Komponente in der Pathogenese des Lichen planus hin. Noradrenalin reguliert die Antigenpräsentation von Langerhanszellen und die Entwicklung naiver CD-4⁺-Lymphozyten zu solchen des Th-1-Typs, die Interferon-gamma sezernieren. Durch Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin kommt es zu Aktivitätssteigerung der Immunzellen. Zusätzlich kann es zu einer Ausschüttung von proinflammatorischen Neuropeptiden aus sensorischen Nervenfasern kommen, das den isomorphen Reizeffekt (Köbner-Phänomen) erklären kann.

Ein Zusammenhang mit Lebererkrankungen wird kontrovers diskutiert, ein gehäuftes Vorkommen von primär biliärer Zirrhose sowie Hepatitis B und C



Abbildung 3. *Lichen planus, planum buccale links*

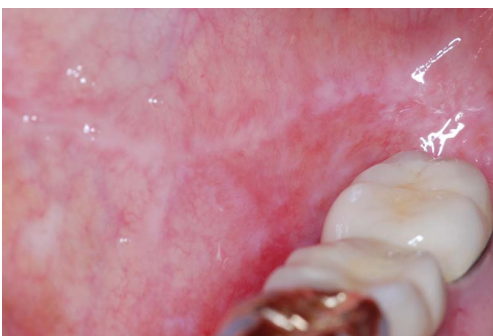


Abbildung 4. *gleicher Patient wie in der Abb.3, Planum buccale rechts*

wurden beschrieben (Sanchez-Perez et al., 1996; Bagan et al., 1998; Lodi et al., 2004). Ein möglicher Zusammenhang mit Diabetes mellitus wurde von Lundstrom (1983) beobachtet.

Neuere Untersuchungen berichten über ein so genanntes Lichen planus-spezifisches Antigen (LPSA), welches in Stratum spinosum et granulosum bei ca. 88% der Patienten in der indirekten Immunfluoreszenz positiv sein soll (Rao and Shenoj 2006). Die Identifikation dieses Antigens steht jedoch noch aus.

Im Bereich des Zahnersatzes aus Kunststoff, Gold,-Kobalt- und Amalgamlegierungen werden regelmäßig lichenoiden Veränderungen

beobachtet. Viele Autoren stellten fest, dass eine topographische Beziehung zwischen Amalgamrestorationen und diesen Läsionen besteht (Bolewska et al., 1990; Holmstrup, 1991; Ostman et al., 1996; Laeijendecker et al., 2004) und dass die Entfernung dieser Amalgamfüllungen zum Verschwinden der klinischen Symptome oder mindestens zur Besserung führen kann (Dunsche et al., 2003; Kato et al., 2003; Magnin et al., 2003). Manche Autoren fanden dagegen keine Überempfindlichkeit gegenüber zahnärztlichen Materialien (Hietanen et al., 1987). Die Ergebnisse von anderen Untersuchungen bestätigen jedoch die Bedeutung von Amalgam zumindest als wichtigen Faktor bei der Entstehung von oralen lichenoiden Läsionen.

4.3. Klassifikation



Abbildung 5. *Lichen planus*

In der Literatur wird eine Reihe von Klassifikationen des Lichen planus vorgeschlagen. Die Klassifikation von Andreasen (1963) unterscheidet sechs Formen: reticulär, papilär, atrophisch, plaqueform, bullös und erosiv. Im klinischen Alltag hat sich die Einteilung in drei Formen bewährt: reticuläre Form, einschließlich weiße Streifen, Plaques und Papeln (etwa 32 - 36% der Fälle), atrophische oder erythematöse Form (etwa 22 - 23% der Fälle) und erosive Form, einschließlich Ulcera und Blasen (etwa 40 - 46% der Fälle) (Silverman, 1985; Eisen, 2002).

4.4. Diagnose

Die systematische und regelmäßige Inspektion der Mundhöhle ist die wichtigste

diagnostische Maßnahme im Rahmen der Früherkennung von präkanzerösen Läsionen und Tumoren der Mundschleimhaut. Dabei soll sichergestellt werden, dass alle relevanten Regionen der Mundschleimhaut eingesehen und beurteilt werden können.

Um die klinische Diagnose zu bestätigen oder um eine maligne Erkrankung auszuschließen, wird eine Biopsie empfohlen. In Abhängigkeit von der Größe und der Beschaffenheit der Läsion kann eine Inzisions- oder Exzisionsbiopsie durchgeführt werden. In den Fällen, bei denen keine Indikation zur Biopsie gestellt wurde, trotzdem aber eine Restunsicherheit bezüglich der Dignität besteht, kann eine Bürstenbiopsie zur Anwendung kommen. Diese ist jedoch mit großer Vorsicht zu interpretieren, da nur oberflächliche Zellen abgeschilfert und zytologisch untersucht werden können. Eine Biopsie wird durch die Bürstenbiopsie nicht ersetzt. Sofern der Untersucher einen malignen Befund ausschließen kann, kann die Bürstenbiopsie zur Bestätigung dieser Einschätzung verwendet werden.

Zu den histopathologischen Merkmalen eines Lichen planus gehören neben dem typischen bandförmigen Infiltrat aus Lymphozyten und vakuoliger Degeneration der basalen Keratinozyten mit Verwischung der dermoepidermalen Junktionszone, eine sägezahnartige unregelmäßige Epidermishyperplasie, begleitet vom kräftig ausgeprägten Stratum granulosum. Die vorzeitige terminale Differenzierung und Ausbildung einer ausgeprägten Granularzellschicht (Hypergranulose) führt zu einer verstärkten Zelladhäsion. Folgend werden apoptotische Zellen weniger leicht durch die Epidermis nach oben ausgeschleust, sondern eher durch die beschädigte dermoepidermale Junktionszone (es entstehen die sogenannten „Civatte bodies“, zytoide Körperchen).

In etwa der Hälfte der Fälle jedoch stimmt der histopathologische Befund nicht

mit dem klinischen überein.

Außer zytologischen Untersuchungen stehen noch Toluidinblaufärbung, photodynamische Diagnose und Autofluoreszenz als weitere diagnostische Verfahren zur Verfügung.

4.5. Differenzialdiagnose

Grundsätzlich kommen bei der Differenzialdiagnose fast alle lichenoiden Dermatosen in Frage. Entscheidend sind Anamnese und Klinik (Anzahl der Läsionen, Schleimhautbefall).

Lichenoiden Arzneimittellexantheme sind überwiegend auf der Haut lokalisiert, die Schleimhautbeteiligung fehlt meistens. Jedoch können lichenoiden Läsionen bei Arzneimittelgebrauch, z. B. durch Einnahme von Aspirin und dem Verweilen in der Mundhöhle, entstehen.

Bei fehlenden anamnestischen Angaben kann die histologische Differenzierung zwischen einem Lichen planus und einer lichenoiden Keratose oder lichenoiden Arzneimittellexanthenen ausgesprochen schwierig sein.

4.6. Behandlung

Im Anschluss an histologische Sicherung einer präkanzerösen Läsion/Kondition ist eine regelmäßige klinische Verlaufskontrolle erforderlich. Sie ist auch dann geboten, wenn die Läsion durch Exzisionsbiopsie vollständig entfernt worden ist, da es sich um eine systemische Erkrankung handelt. Denn weder die chirurgische Exzision, noch die Laserablation kann eine maligne Transformation an der Stelle oder in der Umgebung der primären Läsion mit Sicherheit verhindern.

4.6.1. Konservative Behandlung

Die zurzeit verfügbaren Behandlungsmethoden sind nicht kurativ und oft mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Die wesentlichen Ziele einer Behandlung sind daher, die Symptome langfristig zu lindern und eine maligne Transformation zu verhindern, bzw. rechtzeitig zu erkennen. Besteht der Verdacht, dass der Lichen planus medikamenteninduziert ist, sollte dieses abgesetzt werden. Alle Reizquellen wie raue zahnärztliche Restaurationen oder schlecht sitzende Prothesen sollten beseitigt werden. Von großer Bedeutung ist die Mundhygiene, besonders bei Patienten mit Gingivaläsionen. Angesichts des schmerzhaften Charakters des Lichen planus kann eine psychologische Betreuung notwendig sein. Durch Biofeedback oder Entspannungsübungen kann so entsprechender Stress abgebaut werden. Alkohol- und Tabakentzug kann eine langfristige spezialisierte Versorgung verlangen.

Die medizinische Behandlung des Lichen planus sollte dem Alter des Patienten, seinem Allgemeinzustand, Symptomen, Art und Ausdehnung der Läsionen angepasst werden. Es wird empfohlen, in erster Linie die erosiven und atrophischen Läsionen zu behandeln, asymptomatische retikuläre Läsionen erfordern normalerweise keine aktive Behandlung und können einfach beobachtet werden.

Eine Lokalthherapie besteht aus topisch applizierten Kortikosteroiden wie Triamcinolone, Dexametasone oder Clobetasol, die in den meisten Fällen wirksam sind (Carbone, Conrotto et al., 1999). Die Wirkung topischer Kortikosteroide beruht auf der breiten antiphlogistischen, sowie wahrscheinlich auch auf der immunsuppressiven Wirkung des Kortisons. Ihr Einsatz muss sich oft über mehrere Wochen erstrecken. Die meisten Studien haben gezeigt, dass

lokale Kortikosteroidanwendungen kaum Nebenwirkungen haben, jedoch steigt bei längerer Anwendung das Risiko einer Nebennierenrindeinsuffizienz (Plemons, Rees et al., 1990), oder auch das Risiko für lokale Folgen durch die dauerhafte Anwendung, wie beispielsweise eine Schleimhautatrophie.

Zu den weiteren wirksamen Immunomodulatoren zählen Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus und Primecrolimus) und Retinoide. Ciclosporin hemmt die Proteasen und damit einen wichtigen Signalweg für die Aktivierung von T-Lymphozyten, außerdem die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen. Die topisch wirksamen immunsuppressiven Makrolide (Tacrolimus, Primecrolimus) stellen in der Therapie eine echte Alternative zu den Kortikosteroiden dar, ohne die steroidtypischen Nebenwirkungen und die Gefahr der Resorption. Retinoide wirken bei Störungen der Keratinisierung und könnten somit die pathologische Keratinisierungstendenz und Verbreiterung des Stratum granulosum beim Lichen planus unterdrücken. Allerdings sind die genannten Präparate häufig nicht ausreichend wirksam. Thalidomid führt zwar oft zur Besserung des klinischen Erscheinungsbildes, jedoch sind Teratogenität und eine periphere Polyneuropatie erhebliche unerwünschte Nebenwirkungen. Auch das Auftreten von Nierenschäden bei Ciclosporin-Therapie ist eine schwerwiegende Nebenwirkung (Cribier, Frances et al. 1998). Es gibt des Weiteren Studien, die einen Zusammenhang zwischen Tacrolimus und der Entstehung von Hautkrebs bei Mäusen berichten (Becker, Houben et al., 2006).

Auch die PUVA-Therapie wird mit Erfolg angewandt. Die Abkürzung PUVA steht für die Behandlung mit einem Medikament, das als wirksame chemische Substanz ein 8-Methoxypsoralen (8-MOP) enthält und durch die nachfolgende Bestrahlung mit langwelligem UV-Licht (UVA) aktiviert wird. Durch die UVA-Bestrahlung kommt es zu einer kontrollierten phototoxischen Reaktion, in deren

Folge der therapeutische Effekt eintritt. Als Nebenwirkungen bei systemischer Anwendung sind Übelkeit, Kopfschmerzen und Erbrechen zu nennen. Des Weiteren ist ein konsequenter Augenschutz erforderlich (Lundquist, Forsgren et al., 1995; Kuusilehto, Lehtinen et al., 1997).

Die extrakorporale Photopherese ist eine wirkungsvolle Therapie des oralen Lichen planus, die fehlenden Nebenwirkungen und hohe Akzeptanz bei Patienten stellen eine gute Alternative zu den bislang gängigen Therapien dar (Becherel, Bussel et al., 1998; Guyot, Farhi et al., 2007).

Eine interessante Therapieoption ist die Verwendung von niedermolekularem Heparin, niedrig dosiert und nicht antikoagulatorisch wirksam, als immunmodulierende Therapie (Enoxaparin, 20mg s.c. 1 mal / Woche). Heparine wirken nicht nur antithrombotisch, sondern verfügen über ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten (antiinflammatorisch, antiproliferativ, komplementhemmend etc). Die immunmodulierende Wirkung beruht auf der Hemmung der T-Zell-Heparanase und daraus resultierender T-Zell-Invasionshemmung. In einer nicht randomisierten Studie kam es bei 61% der Patienten zur Abheilung des Lichen planus innerhalb von 6 bis 13 Wochen (Stefanidou, Ioannidou et al. 1999). Es ist jedoch auch möglich, dass dieser Effekt auch durch die ärztliche Betreuung und einen entsprechenden Placebo-Effekt bedingt ist.

Die Datenlage zur konservativen Behandlung des Lichen planus bleibt in den meisten Anwendungen von verschiedenen Therapeutika unschlüssig und in ihrer abschließenden Beurteilung limitiert.

4.6.2. Chirurgische Behandlung



Abbildung 6. Zustand unmittelbar nach Laserablation

Wenn konservative Therapieversuche ausgeschöpft sind, bieten sich unterschiedliche operative Möglichkeiten an. Zu nennen sind Elektrochirurgie, konventionelle Chirurgie mittels Skalpell, Kryochirurgie sowie der Einsatz von Lasern.

Die Anwendung des CO₂-Lasers für die Exzision benignen und prämaligen Schleimhautläsionen ist wissenschaftlich anerkannt und bietet Vorteile gegenüber konventionellen Verfahren, die in einer Reihe von Untersuchungen nachgewiesen wurden (Deppe and Horch, 2007, van der Hem, Egges et al., 2008).



Abbildung 7. gleicher Patient wie in Abb .6, 5 Wochen später

Die Lasertherapie bietet im Vergleich zur chirurgischen Exzision den Vorteil der gleichzeitigen Kaustik und Reduktion der Blutungskomplikationen. Als Vorteil einer Laserbehandlung ist eine reduzierte Schwellung der Weichteile im Operationsbereich sowie ein reduzierter Wundschmerz selbst bei großen freiliegenden Wundflächen zu nennen. Die dicke Fibrinschicht und die Koagulation der sonst bei Skalpellschnitten freiliegenden Nervenendigungen scheinen für die relative Schmerzarmut verantwortlich zu sein. Im Vergleich zu Skalpellwunden, deren Wundränder durch Nähte adaptiert werden, tritt die Reepithelisierung der Wundflächen allerdings erst nach 2 bis 3 Wochen ein.

Über die Frage der verstärkten Narbenbildung nach der Laserablation wird kontrovers diskutiert. Bei Vermeidung der Karbonisierung konnte jedoch keine verstärkte Narbenbildung beobachtet werden (Horch, Gerlach et al., 1986).

Als Nachteil der Laserablation gilt, dass kein Material für histologische Begutachtung und Schnitttrandkontrolle zur Verfügung steht.

Beim Lichen planus handelt es sich höchstwahrscheinlich um eine Autoimmunerkrankung, die durch Abtragung oraler Manifestationen nicht behandelt werden kann. Durch die Beseitigung der Effloreszenzen kann lediglich eine Schmerzlinderung erreicht werden, ein Rezidiv bleibt nicht ausgeschlossen. Die Rezidivrate für Laserablation bei Lichen planus liegt bei 38% (van der Hem, Egges et al. 2008).

Als mögliche Alternative bei der Behandlung des Lichen planus kann eine gezielte Lichtbehandlung mittels Excimer-Laser angesehen werden. Trehan and Taylor (2004) und Kollner, Wimmershoff et al. (2003) berichten von einer Besserung der Krankheitserscheinungen durch die Behandlung mit 308-nm Excimer-Laser, die Behandlungen wurden gut vertragen und waren weitestgehend schmerzlos.

4.7. Prognose

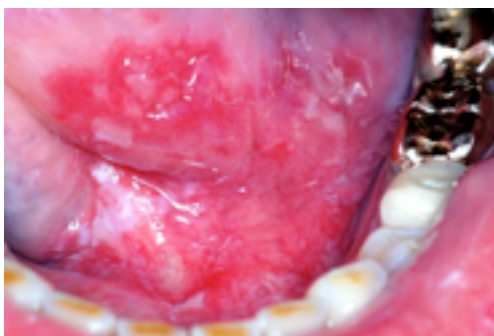


Abbildung 8. *Plattenepithelkarzinom auf dem Boden eines Lichen planus*

Sowohl die konservativen, als auch die chirurgischen Behandlungsmethoden zeigen hohe Rezidivraten. So sind für die Behandlungen mit Vitamin A, Kortikoiden und Tocopherolen Rezidivraten von 40 bis 60% beschrieben worden (Stich, Hornby et al. 1988).

Die allgemeine Rezidivrate für defokussierte Abtragung von prämaligen Läsionen mittels CO₂-Laser wird mit einem Minimum von bis zu 20% angegeben, bei zusätzlicher Anwendung eines Operationsmikroskopes soll sie jedoch bei unter 10% liegen (Roodenburg, Panders et al. 1991). Die Anwendung eines Operationsmikroskopes ist jedoch als fragwürdig anzusehen, da es sich um teils nicht sichtbare Schleimhautläsionen handelt, die durch die immunologische Erkrankung ausgelöst werden.

Bei konventioneller Chirurgie mittels Skalpell liegt die Rezidivrate bei 20 bis 35% (Vedtofte, Holmstrup et al. 1987). Bei Anwendung der Kryotherapie wird über Rezidivrate von 30% berichtet (Schmelzeisen, Stauch et al. 1989).

Das Auftreten eines Plattenepithelkarzinom auf dem Boden eines Lichen planus wird fast ausschließlich bei erosiven oder ulzerierten Läsionen beobachtet und tritt zwischen 0,8 und 5% der Fälle mit oralem Lichen planus auf (Carbone, Arduino et al., 2009; Fang, Zhang et al., 2009; Rajentheran, McLean et al., 1999).

Die Prognose und die posttherapeutische Lebensqualität der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen werden im Wesentlichen von der Ausbreitung des Tumors zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und von der Primärtherapie beeinflusst. Durch eine Früherkennung des Karzinoms sowie der präkanzerösen Läsionen und Konditionen kann die Prognose entscheidend verbessert werden. Die Patienten mit oralem Lichen planus sollten langfristig und sorgfältig überwacht werden, um erosive oder ulzeröse Läsionen frühzeitig zu behandeln, sowie um auftretende Plattenepithelkarzinome rechtzeitig zu erkennen und zu therapieren. Eine besondere Bedeutung kommt der regelmäßigen Aufklärung der Patienten über Risikofaktoren wie Nikotin- oder Alkoholkonsum zu.

5. Laser-Grundlagen

5.1. Physikalische Grundlagen

Laser (engl. Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation – Lichtverstärkung durch stimulierte Emission von Strahlung) – ist ein physikalischer Effekt, mit dem gerichtete Lichtstrahlen erzeugt werden können. Ein Laser besteht aus dem Lasermaterial, einer Energiezufuhr und zwei Spiegeln. Als Lasermedium werden Gase (Excimer-, CO₂-Laser), Festkörper (Rubin-, Nd:YAG-, Er:YAG-Laser) oder Flüssigkeiten (Farbstoff-Laser) eingesetzt. Wird das Lasermedium kontinuierlich „gepumpt“, so tritt ein kontinuierlicher Laserstrahl aus (continius wave laser = cw-laser = Dauerstrichlaser). Im Gegensatz zum cw-Laser wird beim gepulsten Laser ein zeitlich begrenzter Strahl ausgesandt, mit Pulsdauern in Mikro-, Nano- oder Femto-Sekundenbereich mit hohen Pulsspitzenleistungen und geringer mittlerer Leistung. Gepulste Laser sind in der Lage, mehr Arbeit in kürzerer Zeit zu vollbringen.

5.2. Laserwirkung

Kohlendioxidlaser wurden zuerst 1964 von Patel et al. entwickelt und erstmals in den frühen 1970-iger Jahren in der Medizin eingesetzt. Trifft das ankommende Laserlicht auf eine Substanz, so kann es entweder durch die Substanz hindurchdringen (Transmission), oder reflektiert werden (Reflexion). Dabei wird keine Veränderung der Substanz erzielt. Nur wenn das ankommende Laserlicht in der Substanz absorbiert wird (Absorption), kann es dort einen Effekt erzielen. Für die Behandlung jeweiliger Substanz sollte diejenige Laserwellenlänge gewählt werden, die von dieser Substanz am stärksten absorbiert wird. Aufgrund seiner Wellenlänge hat der CO₂-Laser eine große Affinität zum Wasser, unabhängig davon, welche Farbe das Zielgewebe bzw. -objekt hat. Das bedeutet, dass der CO₂-Laser sehr gut von der oralen Mukosa absorbiert wird, da sie zu mehr als 90% aus Wasser besteht. Der Laserstrahl des CO₂-Lasers wird in der Mukosa nicht reflektiert, transmittiert oder gestreut. Durch die Absorption von Wasser entsteht schnell Hitze, welche zur Karbonisierung des Gewebes führt. Die umliegenden Gewebe werden nur geringfügig verändert, weshalb der CO₂-Laser für feine, skalpellähnliche Schnitte geeignet ist.

Die flexiblen Röhren haben einen kleinen Durchmesser, einen kurzen Fokusabstand, und die benutzten kleineren Handstücke machen die Anwendung in der Zahnmedizin möglich. Alle CO₂-Laser werden ohne Kontakt mit dem Zielgewebe benutzt. Ist der Laserstrahl fokussiert, kann der Laser als chirurgisches Skalpell eingesetzt werden. In der nicht fokussierten Arbeitsweise trägt er durch Verdampfen oberflächliche Zellschichten ab (Ablation) und kann Blutgefäße, die einen kleineren Durchmesser als der Laserstrahl haben, verschweißen, das zur Stillung von Blutungen führt.

5.3. Laser in der Oralchirurgie

Der CO₂-Laser kann prinzipiell in zwei verschiedenen Modi betrieben werden: fokussiert und defokussiert. Wird der CO₂-Laser fokussiert eingesetzt, befindet sich der Fokuspunkt direkt auf der Oberfläche des Gewebes. So kann der Laserstrahl zum Schneiden mit gleichzeitiger Koagulation eingesetzt werden. Im defokussierten Modus wird das CO₂-Laserhandstück etwas weiter vom Gewebe eingesetzt und es wird eine größere Fläche bestrahlt. Dabei wird die Energie pro Flächeneinheit geringer und es kann nicht mehr geschnitten werden, sondern Gewebe wird oberflächlich abgetragen (Oberflächenvaporisation).

Die in der Oralchirurgie eingesetzten CO₂-Laser (Wellenlänge 10,6 µm) werden klassischerweise defokussiert und im Dauerstrichmodus („continius wave“, cw) betrieben. Bei Absorption des Laserlichtes erfolgt eine Umwandlung der elektromagnetischen Strahlung in Wärmeenergie: das Material wird erhitzt. Wird der Siedepunkt des Gewebes überschritten, tritt Wasser als Dampf aus - das Gewebe vaporisiert. Bei weiterer Temperaturerhöhung wird eine chemische Zersetzung des Gewebes und Verkohlung (Karbonisierung) beobachtet. Voraussetzung für diesen beschriebenen Effekt ist das Vorhandensein von Wasser, so dass der Laser seinen entsprechenden Effekt entfalten kann.

Um die thermischen Schäden zu reduzieren, können sehr kurze Laserpulse (Superpuls-Betrieb, sp) oder Scanner eingesetzt werden. Andererseits kann die geringere Schädigung dysplastischer Zellen zu einer erhöhten Rezidivrate führen (Deppe et al. 2004).

II. Material und Methoden

1. Aufbau der Laserapparatur

Für die Behandlung eignet sich ein medizinischer CO₂-Laser der Wellenlänge $\lambda = 10,6 \mu\text{m}$ (Sharplan Einführung 20 C, Fa. Opus-Dent, Freising).

Die maximale Ausgangsleistung des Lasers beträgt im cw-Betrieb 20W. Die Brennweite des Laserhandstückes beträgt 125mm, der Durchmesser des Laserstrahles liegt bei 200 μm .

Zur Abtragung präkanzeröser Mundschleimhauterkrankungen mit defokussiertem Laser empfiehlt sich eine mittlere Ausgangsleistung von ca. 15 W im cw-Betrieb.

2. Patientenkollektiv

In der Klinik und Poliklinik für Mund -, Kiefer – und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München, Klinikum Rechts der Isar, wurden im Rahmen dieser Arbeit die Krankenakten von 171 Patienten im Zeitraum von 2004 bis 2011 aufgeschlüsselt und ausgewertet.

Alle Patienten litten an schmerzhaften und erosiven Läsionen des oralen Lichen planus, die eine vergleichbare Ausbreitung und ähnlichen Schweregrad zeigten, wobei meistens die Schleimhaut der Wange, Gingiva oder Zunge betroffen waren. Bevor die Aufklärung der Patienten über die Behandlungsmöglichkeiten stattfand, wurde eine Biopsie durchgeführt, um die Diagnose histologisch zu bestätigen. Die histologische Überprüfung der Diagnose war das einzige Auswahlkriterium für die Teilnehmer. Danach wurde entweder eine

symptomatische analgetische Behandlung oder Laservaporisation angeboten. Die Patienten wurden über Vorteile, Risiken und Nachteile aufgeklärt. Danach war jeder Patient in der Lage eine eigene Entscheidung zu treffen.

Zu den Vorteilen der nicht invasiven Behandlung gehören keine zusätzlichen Schmerzen durch die Behandlung, die Leichtigkeit der Anwendung und die schnelle Wirkung gegen Schmerzen. Dagegen wurden folgende Nachteile der symptomatischen Therapie erläutert: eine temporäre Taubheit in der Mundhöhle und nicht nur in der Schmerzregion, allergische Reaktionen und insbesondere die Nebenwirkungen der Medikation auf den Magen mit dem möglichen Risiko der Entwicklung einer Erosion oder Ulzeration auf der Magenschleimhaut.

Zum Vorteil der Behandlung mit defokussiertem Laser gehört nur die lokale Wirkung ohne systemische Effekte, außerdem die Entfernung der schmerzhaften Läsionen und die kurze Behandlungszeit. Die erläuterten Nachteile waren die möglichen Schmerzen bei der Wundheilung aufgrund der Verdampfung und der Zerstörung der Schleimhautbarriere, eine mögliche Beschädigung der Zähne durch die Laseranwendung, Blutungen oder Wundheilungsstörungen. Beide Behandlungsmöglichkeiten wurden als nicht ursächlich für die Krankheit erklärt.

Eine klinische Randomisierung war daher nicht möglich, da die Zuweisung der Patienten vor allem durch die Entscheidung des aufgeklärten Patienten beeinflusst wurde. Dies führte zu einem Verhältnis von 1 zu 1,5 (Laser-Behandlungsgruppe zu symptomatische-Behandlungsgruppe).

Patienten, die sich für eine symptomatische Behandlung entschieden, erhielten als symptomatische Therapieoption eine Lidocain-Hydrochlorid-Salbe (20 mg / g, "Dynexan Mundgel", Kreussler Pharma, Wiesbaden, Deutschland). Als systemische Behandlung wurde Diclofenac 50mg 3 mal / Tag in Kombination mit 20 mg Omeprazol einmal / Tag verabreicht.

Patienten, die der CO₂-Laser-Therapie zugestimmt hatten, wurden mit defokussiertem Laserstrahl in cw-Modus behandelt. In allen Fällen der Laser-Vaporisation wurde eine Lokalanästhesie für eine schmerzfreie Behandlung injiziert. Nach dem Eingriff wurden die Patienten bis zum Abschluss der Wundheilung mindestens alle 3 bis 6 Monate für die ersten 2 Jahre und alle 6 bis 12 Monate in den Jahren danach nachuntersucht.

3. Statistische Methoden

Die klinischen Daten wurden zusammengetragen und mit Hilfe von Excel (Excel 2007, 12.0) nach Möglichkeit binär oder numerisch verschlüsselt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Statistiksoftware SPSS (SPSS 17.01, Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, USA).

Seitens der induktiven Statistik wurden die lineare und logistische Regression für die Interpretation relevanter Zusammenhänge zwischen den untersuchten Parametern herangezogen und statistisch ausgewertet. Der t-Test für unabhängige Stichproben war zum Vergleich zweier Mittelwerte zur Anwendung gekommen, wobei als Voraussetzung galt, dass die Prüfgrößen normalverteilt waren.

In allen statistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von $p=0,05$ festgelegt, wobei alle p-Werte über diesem Wert als statistisch nicht signifikant, p-Werte kleiner als 0,05 hingegen als statistisch signifikant und p-Werte kleiner als 0,01 als hochsignifikant angesehen wurden. Das Konfidenzintervall wurde mit 95% angegeben.

III. Ergebnisse

1. Demographische Daten der Patienten

In der Klinik und Poliklinik für Mund -, Kiefer – und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München, Klinikum Rechts der Isar, wurden im Rahmen dieser Arbeit die Krankenakten von 171 Patienten im Zeitraum von 2004 bis 2011 ausgewertet.

Von 171 Patienten waren 87 (50,9%) weiblich und 84 (49,1%) männlich. Das Durchschnittsalter betrug 52,43 Jahre, der jüngste Patient war 24 Jahre alt, der älteste war 94 Jahre alt.

Die Dauer der Erkrankung betrug bei 53 Patienten (30,9%) weniger als ein Jahr, bei 115 Patienten (67,3%) zwischen einem und fünf Jahren und bei 3 Patienten (1,8%) mehr als fünf Jahren.

2. Topographie der Läsionen

Von den 171 Läsionen befanden sich 96 (56%) im Planum buccale, 32 (19%) auf dem Alveolarfortsatz, 24 (14%) auf der Zunge, 19 (11%) im Bereich des Mundbodens (Abb. 9).

Bei 87 Patienten (51%) waren Läsionen bilateral lokalisiert, in 48 Fällen (28%) nur rechts und bei 36 Patienten (21%) nur links.

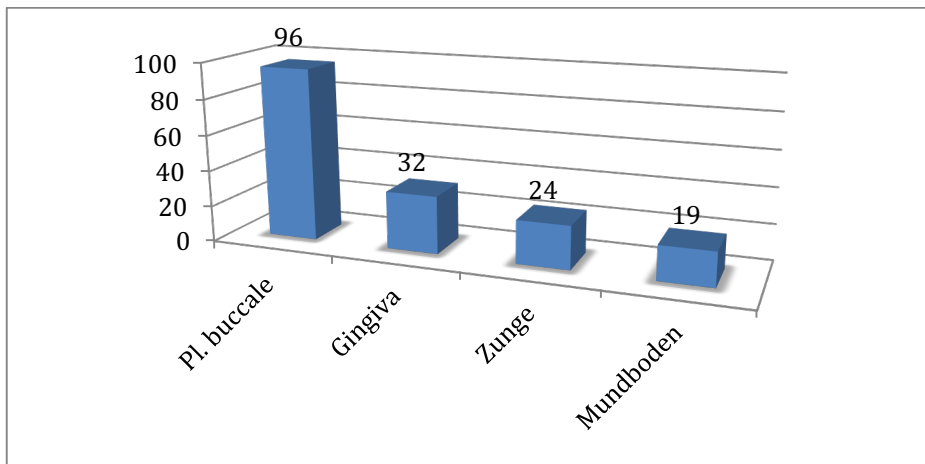


Abbildung 9. Lokalisation der Läsionen

3. Therapie

Bei 68 (41,9%) Patienten wurden die Veränderungen mit defokussiertem CO₂-Laserstrahl abgetragen.

Bei 103 (58,1%) Patienten erfolgte keine Laserablation. Lediglich wurde nach Erhebung der Anamnese, klinischer Untersuchung und histologischer Bestätigung entsprechende Diagnose gestellt. Bei allen Patienten wurde eine Lokaltherapie durchgeführt.

4. Rezidiv

4.1. Rezidiv abhängig von der Behandlung

Ein Rezidiv wurde definiert als erneutes Auftreten der Läsion in der vormals therapierten Region.

Hinsichtlich der ermittelten Rezidive ergab sich folgendes Bild: von 68 Patienten, die sich einer Laserbehandlung unterzogen haben, entwickelten 26

(38,2%) ein Rezidiv. Bei 42 (61,8%) Patienten wurden bei nachfolgenden Untersuchungen zwar keine erosiven Veränderungen mehr festgestellt, aber es befanden sich einige retikuläre Läsionen in anderen Bereichen der Mundhöhle.

In der Patientengruppe, die keine Laserbehandlung bekamen, sondern nur konservative Therapie durchführten, bekamen 90 Patienten (87,4%) ein Rezidiv in Form von erosiven Läsionen, während 13 Patienten (12,6%) keine erosiven Veränderungen mehr hatten und lediglich retikuläre Läsionen vorlagen.

Es bestand ein negativer signifikanter Zusammenhang zwischen der Laserbehandlung und dem Auftreten eines Rezidives (Tabelle 5), was bedeutet, dass weniger Rezidive auftraten, sofern eine Laserbehandlung durchgeführt wurde.

Die ermittelten Rezidivraten liegen für die defokussierte Laserabtragung in der in der Literatur beschriebenen Größenordnung (Abb. 10).

Parameter	Regressionskoeffizient	95% Konfidenzintervall		p
		Unterer wert	Oberer Wert	
Therapie	-1,455	0,109	0,499	,000*

Tabelle 5. *Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf Therapie (n=171), (Abkürzung *p<0,05)*

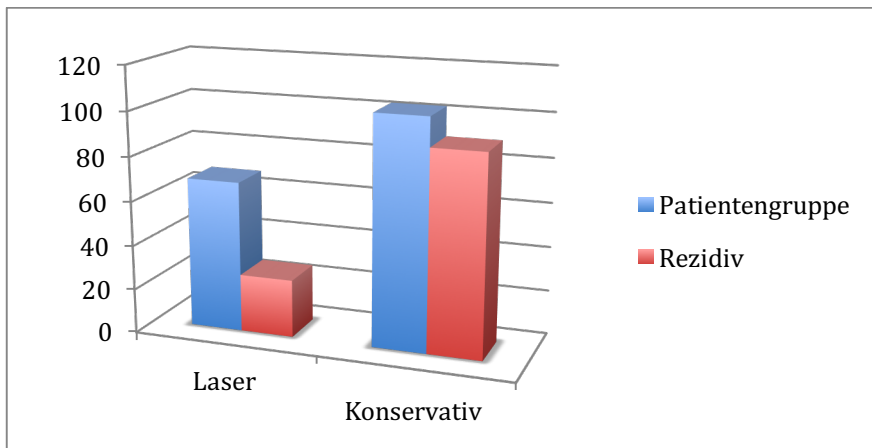


Abbildung 10. Rezidiventwicklung abhängig von der durchgeführten Therapie

4.3. Rezidiventwicklung abhängig von der Lokalisation

Die meisten Rezidive befanden sich im Planum buccale – 60 (51,7%), gefolgt von der Zunge – 23 (20%) und Gingiva – 23 (20%), danach folgt der Mundboden mit 10 (8,6%) (Abb. 11).

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (Tabelle 6).

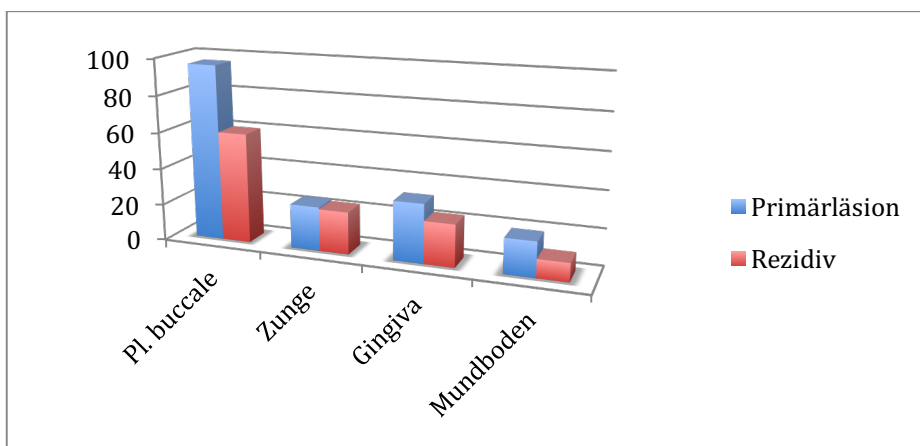


Abbildung 11. Topographie der Rezidive verglichen mit der Lokalisation der Primärläsion

Parameter	Regressionskoeffizient	95% Konfidenzintervall		p
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Lokalisation	0,065	0,766	1,146	0,528

Tabelle 6. Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Lokalisation (n=116)

5. Karzinomentwicklung

5.1. Karzinomentwicklung abhängig von Therapie

In der Patientengruppe, die eine Laserbehandlung bekommen haben, wurden zwei Fälle der malignen Entartung festgestellt (2,9%).

In der Patientengruppe, die keine Laserbehandlung durchliefen, trat bei vierzehn Patienten ein Plattenepithelkarzinom auf (13,5%) (Abb. 12).

Es besteht ein inverser signifikanter Zusammenhang zwischen der Laserbehandlung und dem Auftreten eines Karzinoms (Tabelle 7). Das bedeutet, dass signifikant mehr Patienten ein Plattenepithelkarzinom entwickelten, wenn diese keiner Laserbehandlung unterzogen wurden.

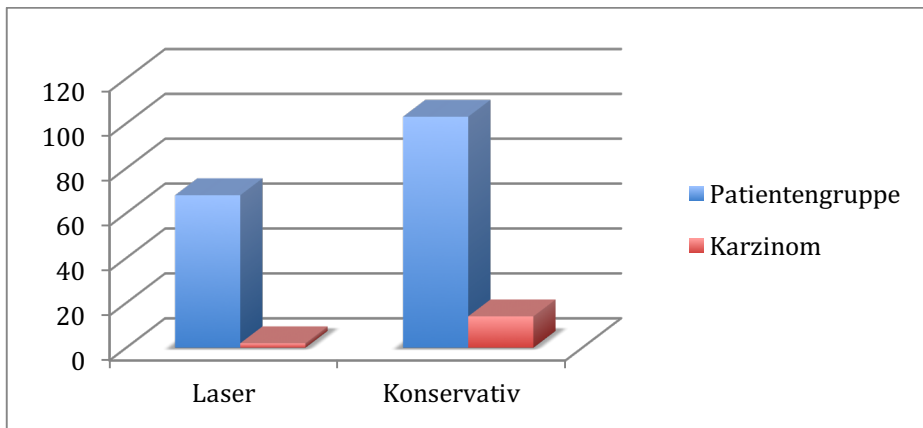


Abbildung 12. Karzinomentwicklung in beiden Patientengruppen

Parameter	Regressionskoeffizient	95% Konfidenzintervall		p
		Unterer wert	Oberer Wert	
Therapie	1,647	1,141	23,626	0,033*

Tabelle 7. Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Behandlung (n=171) (Abkürzung *p<0,05)

5.2. Karzinomentwicklung abhängig vom Rezidiv

Im gesamten Patientenkollektiv waren 116 Patienten vom Auftreten eines Rezidivs betroffen. In der Patientengruppe, die keine Lasertherapie bekamen und ein Rezidiv entwickelten (90 Fälle), trat bei 12 Patienten ein Plattenepithelkarzinom auf (13,3%). Von den 13 Patienten mit konservativer Behandlung, die keinen Rezidiv bekamen, entwickelten zwei ein Plattenepithelkarzinom (15,4%).

Die Patientengruppe, in der nach Laserbehandlung ein Rezidiv aufgetreten war, umfasste 26 Patienten. Von der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms waren zwei (7,7%) Patienten betroffen (Abb. 13).

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms (Tabelle 8).

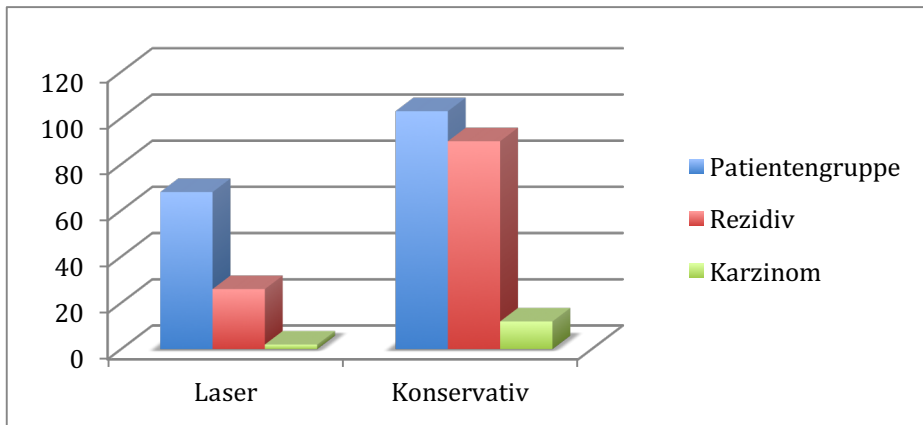


Abbildung 13. Häufigkeit der Karzinomentwicklung nach dem Auftreten eines Rezidivs

Parameter	Regressionskoeffizient	95% Konfidenzintervall		p
		Unterer wert	Oberer Wert	
Rezidiv	3,068	5,719	80,822	,000*

Tabelle 8. Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf Rezidiv (n=116), (Abkürzung * $p < 0,05$)

5.3. Karzinomentwicklung abhängig von der Lokalisation

Nach der Auswertung der Daten hinsichtlich der Entwicklung des Plattenepithelkarzinom in Abhängigkeit von der Lokalisation, ergab sich folgendes Bild: in 7 von insgesamt 16 Fällen fand die maligne Entartung in Planum buccale (43,8%) statt, in 6 Fällen war die Zunge betroffen (37,5%), bei zwei Patienten der Mundboden (12,5%) und bei einem Patient fand die

Entwicklung des Karzinoms im Bereich der Gingiva (6,2%) statt (Abb. 14).

Ein Zusammenhang zwischen Lokalisation und Entwicklung eines Plattenepithelkarzinomes kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Es zeigte sich diesbezüglich kein signifikanter Zusammenhang (Tabelle 9).

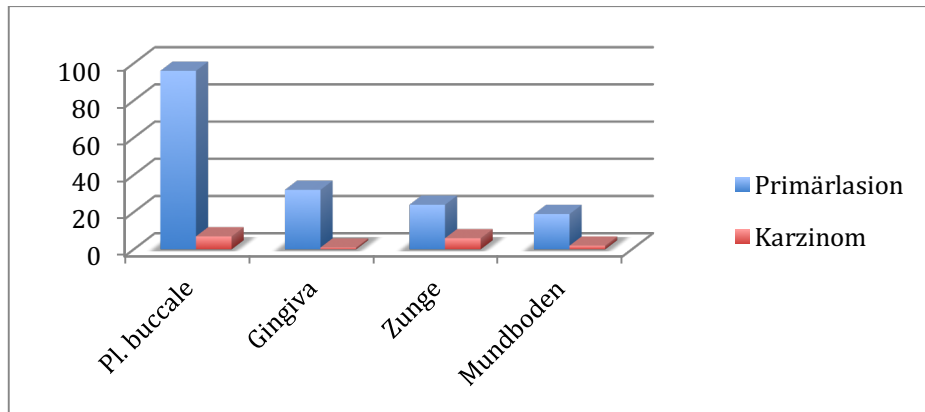


Abbildung 14. Lokalisation der Plattenepithelkarzinome

Parameter	Regressionskoeffizient	95% Konfidenzintervall		p
		Unterer wert	Oberer Wert	
Lokalisation	-0,046	0,714	1,276	0,754

Tabelle 9. Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf Lokalisation (n=16)

5.4. Karzinomentwicklung abhängig von Therapie und Rezidiv

Nach einer Laserbehandlung war bei 26 (38,2%) Patienten ein Rezidiv aufgetreten. Trotz der durchgeführten Therapie entwickelte sich bei zwei Patienten auf dem Boden der vorhandenen Läsion im Verlauf ein Plattenepithelkarzinom (7,7%).

Es besteht ein negativer signifikanter Zusammenhang zwischen Laserbehandlung sowie dem Auftreten eines Rezidives und der Karzinomentwicklung, so dass ein protektiver Effekt für die Entwicklung eines Karzinoms für die Patienten mit Laserbehandlung verglichen mit der beschriebenen Kontrollgruppe festzustellen war.

Ein Zusammenhang zwischen der Karzinomentwicklung und der Lokalisation der primären Läsion war nicht nachweisbar (Tabelle 10).

Parameter	Regressionskoeffizient	95% Konfidenzintervall		p
		Unterer wert	Oberer Wert	
Therapie	4,216	8,535	538,200	,000*
Rezidiv	5,098	24,667	1085,656	,000*
Diagnose	,000	,198	5,041	1,000
Lokalisation	,021	,648	1,609	,930

Tabelle 10. *Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf Therapie, Rezidiv, Diagnose und Lokalisation (n=167), (Abkürzung *p<0,05)*

5.5. Multivariate Analyse.

In der multivariaten Analyse hatte die symptomatische Behandlung der erosiven Formen des OLP ein signifikant höheres Risiko bezüglich der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms ($p < 0.0001$, 95% CI von 8,535 bis 538,200) verglichen mit Patienten, die sich einer Behandlung mit der defokussierten Lasertherapie unterzogen haben.

Darüber hinaus war das Auftreten eines Rezidives nach der Behandlung signifikant mit einem höherem Risiko für das Entwickeln eines Plattenepithelkarzinomes verbunden ($p < 0.0001$, 95% CI von 24,667 bis 1085,656).

Die Variablen wie Geschlecht ($p=0,33$), Lokalisation ($p=0,754$), Dauer der Erkrankung ($p=0,27$) oder Seite des OLP ($p=0,41$) beeinflussten nicht die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinomes auf dem Boden eines OLP, sowohl in der multi-, als auch in der univariaten Analyse.

IV. Diskussion

Das Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut ist der häufigste maligne Tumor im Kopf-Hals-Bereich. Die bevorzugte Lokalisation ist der Mundboden mit 39,1%, gefolgt von der Zunge (17,3%), dem Alveolarfortsatz (18,9%), dem Gaumen mit 12,4%, sowie der Wangenschleimhaut mit 12,3% (Mücke, Wolff et al. 2010). Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 55% für Frauen und 47% für Männer. An Krebs der Mundhöhle und des Rachens erkranken Frauen im Mittel im Alter von etwa 64 Jahren, Männer sogar bereits mit 60 Jahren. Das Risiko, in den folgenden zehn Jahren daran zu erkranken, ist für Frauen und Männer im Alter zwischen 50 und 70 Jahren am größten (Bertz et al., 2010).

Die Entstehung der malignen Tumore im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich ist multifaktoriell bedingt. Als Hauptrisikofaktoren gelten nach wie vor langjähriges Rauchen und Alkoholkonsum. So erkranken Raucher bis zu sechsmal häufiger an einem Plattenepithelkarzinom als Nichtraucher. Die Kombination von Rauchen und Alkoholkonsum verstärkt das Risiko zusätzlich, da ein hoher Konsum von Alkohol die Permeabilität der Mundschleimhaut für die im Tabak enthaltenen Kanzerogene erhöht (Macfarlane et al., 1995, Olsen et al., 1985).

Zu den weiteren bekannten Noxen zählen schlechte Mundhygiene, bestimmte Ernährungsmuster und chronische mechanische Traumata, zum Beispiel durch schlechtsitzende Prothesen (Marshall, Graham et al. 1992). Weiterhin wird ein Zusammenhang mit viralen Infektionen diskutiert, vor allem humanen Papillom-Viren wird eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Plattenepithelkarzinome zugeschrieben (Ragin et al., 2007; Cox et al., 1993), die

jedoch in der Mundhöhle eine untergeordnete Rolle spielen und bei den Oropharynxkarzinomen von größerer Bedeutung sind.

Mit einer erhöhten Inzidenz maligner Tumoren gehen sogenannte Präkanzerosen einher, wobei zwischen präkanzerösen Konditionen und präkanzerösen Läsionen unterschieden wird.

Laut WHO gehören zu den präkanzerösen Läsionen folgende Erkrankungen: Leukoplakie, Erythroplakie/Erythroleukoplakie sowie proliferative verruköse Leukoplakie. Es wird angenommen, dass bei 11% bis 67% der Mundhöhlenkarzinome eine Präkanzerose vorausgegangen war (Bagan et al., 2003, Hansen et al., 1985, Silverman et al., 1997).

Präkanzeröse Konditionen sind mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung oraler

Plattenepithelkarzinome assoziiert. In der WHO-Klassifikation sind folgende Erkrankungen aufgeführt: die sideropenische Dysphagie, der orale Lichen planus, die

Syphilis, die orale submuköse Fibrose, der diskoide Lupus erythematoses, das Xeroderma pigmentosum und die Epidermolysis bullosa dystrophicans.

Das Risiko einer Entartung und Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms wird fast

ausschließlich bei Patienten mit erosiven und ulzerierten Formen des Lichen planus

beobachtet und tritt zwischen 0,8 und 5% der Fälle auf. (Carbone, Arduino et al., 2009; Fang, Zhang et al., 2009; Rajentheran, McLean et al., 1999).

Der orale Lichen planus ist eine chronische, nicht infektiöse Erkrankung der Haut, der Schleimhaut und der Hautanhangsgebilde und wurde erstmalig 1869 von Erasmus Wilson beschrieben. Die Erkrankung kann auf der Haut mit

charakteristischen polygonalen, hyperkeratotischen Papeln, deren Oberfläche eine weißliche netzartige Streifung (in der Mundhöhle bekannt als Wickham-Streifung) einhergehen und wird oft vom starken Juckreiz begleitet.

Bei dem Lichen planus handelt es sich um eine T-Zellvermittelte Autoimmunerkrankung mit unbekanntem Ursachen. Stress, Lebererkrankungen und Diabetes als mögliche Auslöser werden weiterhin kontrovers diskutiert und spielen im Krankheitsverlauf eine gewisse Rolle. Das lokale Auftreten von lichenoiden Läsionen im Bereich des Zahnersatzes aus Kunststoff, Gold-, Kobalt- und Amalgamlegierungen wurden regelmäßig beobachtet. Viele Autoren stellten fest, dass eine topographische Beziehung zwischen Amalgamrestorationen und den lichenoiden Läsionen besteht (Bolewska et al., 1990; Holmstrup, 1991). Die Beseitigung oder der Austausch der Restaurationen führt meist zum Abklingen der Symptome und wird von manchen Autoren befürwortet (Dunsche et al., 2003; Kato et al., 2003). Allerdings ist diese dentale Behandlung mit Kosten für den Patienten verbunden und der weitere Krankheitsverlauf unklar. Der aufwändigen Behandlung steht daher die Abwägung des Nutzens gegenüber.

Die Prävalenz des Lichen planus liegt in der Bevölkerung bei 0,5 bis 3% (Axell et al., 1987), Frauen sind bis zu drei Mal häufiger betroffen, als Männer. Der Altersgipfel liegt im Bereich des 3. bis 6. Lebensjahrzehntes. Diese Daten decken sich mit den eigenen Ergebnissen zu den demographischen Daten der Patienten, wobei das Verhältnis zwischen Frauen und Männern in der vorliegenden Arbeit geringer war. Im Rahmen dieser Studie sind die Frauen unwesentlich häufiger erkrankt als die Männer (50,9% versus 49,1%), der Altersgipfel lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 52,4 Jahren, was jedoch die demographischen Daten in der Literatur bestätigt.

Obwohl eine Vielzahl der Fälle eine eindeutige Erscheinungsform aufweisen, werden häufig Fehldiagnosen gestellt oder, vor allem bei fehlender Schmerzsymptomatik, werden die Läsionen gar nicht entdeckt (Remmerbach et al., 2006). Für die Diagnose der relevanten präkanzerösen Mundschleimhautveränderungen steht am Anfang der Diagnostik die klinische visuelle Beurteilung durch eine systematische Untersuchung der Mundhöhle. Zusätzlich ist die Histopathologie mittels Inzisionsbiopsie der Goldstandard für den klinischen Einsatz und gilt als aussagekräftig, leicht handhabbar und günstig. Die Bestätigung dieser histopathologischen Diagnose ist für eine weitere Therapie unabdingbar, um weitere Behandlungsfehler auf Grund einer Fehldiagnose auszuschließen. Abgesehen von der Biopsie, kann durch den Nachweis virusspezifischer Antikörper eine Erkrankung an Hepatitis C bestätigt oder ausgeschlossen werden. Diese Untersuchung wird in den geografischen Regionen mit niedriger HCV-Prävalenz und ohne identifizierbare Risikofaktoren nicht empfohlen, und die Behandlung des Lichen planus sollte sich vor allem auf die klinische und histopathologische Befunde stützen (Farhi and Dupin, 2010). Bei Verdacht auf einen Zusammenhang des Lichen planus mit den vorhandenen Amalgamrestorationen durch das Fremdmaterial und der konsekutiven elektrolytischen Reaktion in der Mundhöhle durch die metallischen Bestandteile wird eine weitere dermatologische Abklärung mittels Epikutantest empfohlen, um mögliche Allergien zu bestätigen oder auszuschließen. In der Regel wird eine regelmäßige Verlaufskontrolle empfohlen, allerdings sind die zeitlichen Abstände nicht genau definiert (Mattsson, Jontell et al. 2002; van der Meij, Schepman et al. 1999). Diesbezüglich besteht weiterhin Klärungsbedarf, in welchen Intervallen die Patienten nachkontrolliert werden sollten.

Im klinischen Alltag hat sich die Einteilung in drei Formen bewährt: retikuläre Form, einschließlich weißer Streifen, Plaques und Papeln, atrophische oder erythematöse Form und erosive Form, einschließlich Ulcera und Blasen (Silverman, 1985; Eisen, 2002). Diese Einteilung ist auch gleichzeitig mit einer entsprechenden Risikostratifizierung verbunden, da die erosiven Formen das größte Risiko für eine weitere Malignisierung aufweist.

Die Schleimhautläsionen zeigen bei manchen Patienten eine spontane Heilungstendenz, bei anderen bestehen sie über viele Jahre und können entweder in Ausbreitung und Form konstant bleiben oder sich verändern. Der Verlauf ist meist phasenhaft. Durch erhebliche Schmerzen, vor allem bei der Nahrungsaufnahme oder Mundhygiene, sind die Betroffenen in ihrer Lebensqualität stark beeinträchtigt und wünschen wirksame Therapien.

Groß angelegte kontrollierte Studien über die Behandlungen des Lichen planus fehlen und Publikationen, die auch andere leukoplakische Schleimhautveränderungen einschließen, sind wahrscheinlich. Viele der häufig verwendeten Behandlungen wurden in den klinischen randomisierten Studien nicht richtig bewertet, andere wiederum waren durch kurzzeitige Follow-up Studien mit kleinen Stichproben gekennzeichnet (Chan, Thornhill et al. 2000; Zakrzewska, Chan et al. 2005). Eine systematische Überprüfung der Literatur über Placebo-Studien über insgesamt 223 Patienten stellte fest, dass es nur eine schwache Evidenz gibt über die Wirksamkeit der herkömmlichen Behandlungsmethoden (Zakrzewska, Chan et al. 2005). Folglich besteht ein Mangel an Beweisen für den richtigen Wirkstoff, die Darreichungsform und für die Verschreibungsmodalitäten wie die Dosierung und die Dauer der Anwendung. Es lässt sich daher schlussfolgern, dass die Therapie des Lichen planus bisher noch unklar erscheint und keiner Evidenz unterliegt.

Die Ziele der Behandlungen bestehen darin, die Symptome der Erkrankung zu lindern und eine mögliche maligne Entartung zu verhindern. Wenn der Verdacht besteht, dass der Lichen planus medikamenteninduziert ist, sollten die entsprechenden Präparate abgesetzt werden. Alle Quellen der mechanischen Reizung sollten beseitigt werden. Eine sehr wichtige Rolle kommt der Mundhygiene zu, vor allem bei Patienten mit Beteiligung der Schleimhaut. Alle Patienten sollen über die zusätzlichen Risiken zur Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms durch den Nikotin- und Alkoholkonsum aufgeklärt werden.

Systemische und topische Steroide sind die am weitesten verbreiteten Präparate in der konservativen Behandlung des Lichen planus. Die Wirksamkeit von systemischen Steroiden wurde in mehreren Studien nachgewiesen (Snyder, Schwartz et al. 1982; Carbone, Goss et al. 2003). Andere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Anwendung von topischen Steroiden eine ähnliche oder sogar noch bessere Wirksamkeit haben (Vincent, Fotos et al. 1990; Carbone, Goss et al. 2003). Die Behandlung mit systemischen Steroiden sollte für schwere Fälle des Lichen planus vorbehalten werden und nur eine kurze Behandlungsdauer von 5 bis 10 Tagen umfassen (Farhi and Dupin, 2010).

Die konventionelle Lokalthherapie besteht aus der Applikation topisch wirkender Medikamente wie zum Beispiel 0,1% Betamethason- oder triamcinolonhaltiger Haftcreme, sowie Behandlungen mit schmerzlindernden Salben. Die häufigste Nebenwirkung bei der topischen Anwendung der steroidhaltigen Präparate ist eine Candida-albicans-Infektion, die jedoch mit Miconazol oder Ketoconazol behandelt werden kann (Lozada-Nur, Miranda et al. 1994). Des Weiteren scheinen Antimykotika wie Griseofulvin und Nystatin bei akuten Entzündungszuständen wirksam zu sein, da besonders erosive Läsionen mit

Candida albicans superinfiziert sein können. Der Einsatz dieser Medikamente lässt erosive Verlaufsformen teilweise bis zu einem retikulären Bild abheilen (Eisen, 1993).

Mehrere Autoren berichteten über die Wirksamkeit von der topischen oder systemischen Anwendung von Ciclosporin (Eisen, Griffiths et al. 1990; Cribier, Frances et al. 1998). Eine vergleichende Studie konnte jedoch zeigen, dass topische Steroide eine ähnliche oder sogar noch höhere Wirksamkeit bei der Behandlung des Lichen planus haben (Conrotto, Carbone et al., 2006). Zu den Nachteilen bei der Anwendung der Ciclosporin-Mundspülung gehören der schlechte Geschmack, vorübergehendes Brennen und die hohe Kosten für die Therapie (Eisen, Griffiths et al. 1990). Vor allem Risiken der systemischen immunmodulierenden Langzeittherapie mit Ciclosporin sind problematisch und kritisch zu bewerten (Cribier, Frances et al. 1998).

Als weitere Therapiemöglichkeiten werden neben der Anwendung der extrakorporalen Photopherese (Becherel, Bussel et al., 1998) auch die PUVA-Therapie mit Erfolg angewandt (Lundquist, Forsgren et al., 1995; Kuusilehto, Lehtinen et al., 1997). Die photochemische Therapie bleibt jedoch weiterhin eine Drittlinien-Therapie und ist nur in einer begrenzten Anzahl der Kliniken verfügbar. Außerdem empfehlen manche Autoren den Einsatz dieser Therapien erst, wenn für die Behandlung des Lichen planus eine Kontraindikation für Steroide besteht, oder mit Versagen oder Intoleranz der gewählten Therapiemodalität zu rechnen ist (Farhi et al., 2008).

Stefanidou, Ioannidou et al. berichteten 1999 in einer nicht randomisierten Studie über erfolgreiche Behandlungen durch die Anwendung vom niedermolekularen Heparin, jedoch stehen weitere wissenschaftliche Bestätigungen noch aus (Stefanidou, Ioannidou et al. 1999).

Die Ergebnisse der Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit bestätigen die Aussagen über unbefriedigende Erfolge der herkömmlichen Therapie. Demnach entwickelten 87,4% der Patienten, die ausschließlich konservativ behandelt wurden, ein Rezidiv in Form erosiver Läsionen. 12,6% der Patienten hatten keine erosiven Veränderungen mehr, es lagen lediglich persistierende retikuläre Läsionen vor, die häufig auch in ihrem Erscheinungsbild fluktuierten.

Als operative Möglichkeiten waren die Elektrochirurgie, die konventionelle Chirurgie mittels Skalpell, die Kryochirurgie sowie der Einsatz von Lasern anzuführen, die jedoch invasive Maßnahmen darstellen.

Die Kryochirurgie ist eine erfolgreiche Therapiemethode für die Behandlung verschiedener Arten von oralen Läsionen, unter anderem für Lichen planus (Tal and Rifkin 1986; Ishida and Ramos-e-Silva, 1998). Verwendet wird dabei ein flüssiger Stickstoffspray oder eine Kühlsonde, die Arbeitstemperaturen liegen zwischen -70°C und -196°C . Gebräuchliches Kühlmittel für Kontaktsonden ist flüssiger Stickstoff (N_2) oder Distickstoffoxid (N_2O). N_2O reicht zur Behandlung für viele benigne Indikationen und für Präkanzerosen an den Schleimhäuten aus. Dort lassen sich N_2O - Sonden leichter als N_2 -Sonden von der feuchten Oberfläche wieder lösen. Die Kryochirurgie ist eine sehr preiswerte, effektive und in der Regel ästhetisch akzeptable Methode für die Behandlung einer ganzen Reihe von Haut- und Schleimhautläsionen. Sie ist besonders geeignet für Patienten unter Antikoagulation, mit Allergien gegen Lokalanästhetika oder bei Vorliegen eines Herzschrittmachers. Über die Behandlung der präkanzerösen Läsionen und invasiven Plattenepithelkarzinomen mittels Kryochirurgie liegen noch relativ wenige Daten vor (Gage and Baust 2004). Außerdem sind "Blinde" Verfahren wie die Kryochirurgie bei prämaligen Veränderungen aufgrund fehlender

histologischer Kontrolle nicht Verfahren der ersten Wahl. Die Diagnosesicherung durch eine Biopsie der Läsionen und sorgfältige Nachkontrollen sind unbedingt notwendig. Es wurde über die Entwicklung von Rezidiven und Narbenbildung berichtet (Malmstrom and Leikomaa, 1980). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Kryochirurgie bei der Behandlung der Mundschleimhautveränderungen eher selten zu Anwendung kommt.

Bei nicht heilenden erosiven Läsionen steht die konventionelle Chirurgie mittels Skalpell als weitere Behandlungsmöglichkeit zu Verfügung und ist als Therapie zu empfehlen. Als klarer Vorteil muss die Gewinnung von Gewebeproben für eine histopathologische Bestätigung der Diagnose genannt werden, gegebenfalls kann dadurch die maligne Schleimhautveränderung differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Durch die Adaptation der Wundränder tritt die Epithelisierung schon nach wenigen Tagen ein. Zu den Nachteilen gehören das Blutungsrisiko, der Wundschmerz und die Schwellung der Weichteile im Operationsgebiet. Die Exzision der lokalisierten Läsionen mittels Skalpell soll zu Heilung führen, leider fehlen dazu aussagekräftige Untersuchungsergebnisse (Emslie and Hardman 1970).

Von Hovick berichtete über den Erfolg bei der Behandlung des erosiven Lichen planus mit freien Weichgewebstransplantaten (Hovick and Kalkwarf 1987). Tamizi behandelte den Lichen planus der Gingiva erfolgreich mit einem freien Gingivatransplantat (Tamizi and Moayedi 1992), auch 3 1/5 Jahre nach der Behandlung blieb die Läsion vollständig verschwunden. Allerdings fand Katz in seinen Untersuchungen bei Patienten nach parodontaler Chirurgie ein erhöhtes Risiko für die Rezidiventwicklung und Vernarbung (Katz, Goultschin et al., 1988). Kritisch muss in diesem Zusammenhang betrachtet werden, dass ein unverhältnismäßiger chirurgischer Eingriff zur Therapie einer fakultativen

prämaligen Läsion durchgeführt wurde. Die Therapie des Lichen planus mittels Exzision der Mundschleimhaut und die anschließende Rekonstruktion mit einem Gingivatransplantat steht in Anbetracht der möglichen Therapiealternativen in keinem Verhältnis zu der Erkrankung und zu ihrem wechselhaften Verlauf. Lediglich bei einer bestehenden Malignisierung der Mundschleimhautläsionen sollte eine ablativ Therapie in Erwägung gezogen werden, sie stellt damit die Ultima ratio der Therapien dar.

Besonders bei erosiven Formen des Lichen planus, die mit erheblichen Schmerzen einhergehen und Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen, ist eine Intervention erforderlich. Führen die herkömmlichen lokalen Behandlungsmethoden nicht zu einer objektiven und subjektiven Besserung und ist die konventionelle chirurgische Behandlung mit erheblichen Risiken verbunden oder vom Patienten nicht erwünscht, kann eine Lasertherapie zur Anwendung kommen.

Der erste Laser – ein Rubinlaser – wurde von Theodore Maiman am 16. Mai 1960 fertig gestellt. Durch Weiter- und Neuentwicklungen sind heute über 600 Lasermedien bekannt und über zehn verschiedenen Laserarten finden in der Medizin Anwendung. In der Zahnmedizin werden besonders CO₂-, Nd:YAG-, Er:YAG-, Ho:YAG-, Argon- und Excimerlaser als chirurgische Laser und He-Ne-Laser als Softlaser angewendet. Softlaser wurden experimentell eingesetzt, um den Heilungsverlauf zu beschleunigen und Entzündungen, Ödeme und Schmerzen zu reduzieren. Sie waren nicht Gegenstand dieser Arbeit und wurden nicht näher erläutert. Von den so genannten „Hardlasern“, die in der Chirurgie routinemäßige Anwendung finden, ist der CO₂-Laser für uns von größter Bedeutung. Der Kohlendioxid-Laser wurde 1964 von C. Kumar N. Patel entwickelt und in den 1970-er Jahren in der Medizin eingesetzt. Die früheren

Lasengeräte hatten zu großen Fokusabstand und die Handstücke waren zu sperrig und für die Mundhöhle kaum geeignet. Durch die Entwicklung der "hollow glass guide technology" (Glas Hohlleitertechnik) war der Zugang des Lasers zur Mundhöhle kein Problem mehr. Die modernen Geräte machen die Anwendung in der Zahnmedizin möglich: durch kleineren Fokusabstand, durch die flexiblen Röhren mit kleinem Durchmesser und durch die kleineren Handstücke.

Alle CO₂-Laser werden ohne Kontakt mit dem Zielgewebe eingesetzt. Ist dabei der Laserstrahl fokussiert, kann der Laser als Skalpell benutzt werden. Bei der defokussierten Arbeitsweise trägt der Laser oberflächliche Zellschichten ab durch Verdampfen (Vaporisation). Bei der Laservaporisation werden Blutgefäße, die einen kleineren Durchmesser haben als Laserstrahl, „verschweißt“, das zu Stillung von kleineren Blutungen führt. Zur Vermeidung von massiven Blutungen darf die Gefahr der Eröffnung von größeren Blutgefäßen, zum Beispiel im Bereich des Mundbodens, nicht unterschätzt werden (Deppe, 2004).

Die Anwendung des CO₂-Lasers für die Exzision benigner und prämaligener Schleimhautläsionen ist wissenschaftlich anerkannt und bietet Vorteile gegenüber konventionellen Verfahren, die in einer Reihe von Untersuchungen nachgewiesen wurden (Deppe and Horch, 2007, van der Hem, Egges et al., 2008). Der Nachteil der Methode ist jedoch die fehlende Möglichkeit der Randbeurteilung durch die Veränderung durch die Vaporisation des Gewebes. So können die tumorösen Läsionen nicht sicher histopathologisch dahingehend beurteilt werden, ob diese komplett entfernt wurden oder nicht. Der Randbereich ist jedoch für die Tumorchirurgie von entscheidender Bedeutung.

Leider gehört die Behandlung mit CO₂-Laser nicht zu den Standard-Anwendungen, und es steht nur eine begrenzte Anzahl an Studien zur Verfügung. So hatte Loh in seinen Untersuchungen an 10 Patienten gezeigt, dass CO₂-Laser zu sofortigen Linderung der Symptome und Verbesserung der klinischen Erscheinung des Lichen planus beiträgt. In seiner Studie verwendete er CO₂-Laser im Dauerbetrieb, die Ausgangsleistung betrug 5W. Die postoperative Heilung verlief komplikationslos, verbunden mit wenig Schmerzen, Schwellung und Blutungen. Die durchschnittliche Dauer der Beobachtung betrug 3 Jahre. Es gab keine Narben, Farbe und Aussehen der Schleimhaut waren normal. In zwei Fällen wurde erneute Biopsie durchgeführt, als Ergebnis konnte eine Normalisierung des Epithels und eine Verkleinerung des subepithelialen Infiltrates festgestellt werden. In den behandelten Arealen fand keine Rezidiventwicklung statt, lediglich in den unbehandelten Regionen (Loh, 1992).

Über ähnliche Ergebnisse berichtete van der Hem in seiner Arbeit, es wurden 21 Patienten mit insgesamt 39 Läsionen mit dem CO₂-Laser behandelt und nachuntersucht. Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 8 Jahren zeigten sich folgende Ergebnisse: bei 24 Läsionen fand eine vollständige Reepithelisierung statt und es gab kein Anhalt auf ein Rezidiv. In 15 Fällen entwickelte sich ein Rezidiv, sechs davon waren schmerzhaft. Diese 6 Läsionen wurden erneut mit CO₂-Laser behandelt, danach waren die Patienten dauerhaft schmerzfrei. Die komplette Reepithelisierung in behandelten Arealen war in allen Fällen nach drei Wochen abgeschlossen. Bei der nachfolgenden Beobachtung fand bei mehreren Patienten die Entwicklung eines schmerzhaften Rezidives statt, jedoch fanden sich diese Läsionen in Bereichen der Mundhöhle, die nicht behandelt wurden (van der Hem, Egges et al., 2008).

Deppe berichtete in seiner klinisch-prospektiven Studie ebenfalls über CO₂-Laser Anwendungen bei der Behandlung prämaligner Läsionen. Ziel der Arbeit war, die Rezidivhäufigkeit nach CO₂-Laserabtragung in verschiedenen Modalitäten zu ermitteln. Dabei wurden die Läsionen in folgenden Modi abgetragen: defokussiert, im cw-Betrieb mit Scanner und im sp-Modus mit Scanner. Seine Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Behandlung der prämaligen Mundschleimhauterkrankungen mit defokussiertem Laserstrahl erfolgen sollte. Andere Verfahren haben eine geringe thermische Tiefenwirkung (sp-Modus und Scanner) und erreichen offenbar die tiefer liegende dysplastische Zellen nicht, womit die höhere Rezidivrate zu erklären wäre (Deppe 2004).

Bei dem Lichen planus handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, bei der die Abtragung oraler Manifestationen keine ursächliche Behandlung darstellt. Durch die Beseitigung der Effloreszenzen kann lediglich eine Schmerzlinderung erreicht werden, ein Rezidiv bleibt nicht ausgeschlossen. Die Rezidivrate für Laserablation bei Lichen planus liegt bei 38% (van der Hem, Egges et al. 2008), wie auch in der vorliegenden Studie. Die Rezidivraten in der Literatur sind jedoch sehr unterschiedlich und durch eine große Bandbreite gekennzeichnet. Von Roodenburg und Panders empfehlen zusätzlich die Anwendung eines Operationsmikroskops, die Rezidivrate soll danach bei unter 10% liegen (Roodenburg, Panders et al. 1991). Im Vergleich dazu sind für die Behandlungen mit Vitamin A, Kortikoiden und Tocopherolen Rezidivraten von 40 bis 60% beschrieben worden (Stich, Hornby et al. 1988).

Nach Auswertung der Daten konnte diese Aussage bestätigt werden: von 68 Patienten, die sich einer Laserbehandlung unterzogen haben, entwickelten 26 (38,2%) ein Rezidiv. In der Patientengruppe, die nur konservativ behandelt wurden, betrug die Zahl der Rezidive sogar 87,4%.

Den eigenen Ergebnissen zufolge hatten sich die meisten Rezidive im Planum buccale entwickelt (51,7%), gefolgt von der Zunge (19,9%), der Gingiva (19,8%) und dem Mundboden (8,6%). Dies scheint mit der allgemein höheren Prävalenz der Läsionen für Planum buccale zusammenzuhängen (Silverman et al., 1985; Eisen, 2002). Die Lokalisationen der Rezidive deckt sich im Wesentlichen mit der Verteilung der Läsionen des Lichen planus in der Mundhöhle.

Anhand eigener Ergebnisse konnte herausgearbeitet werden, dass die Rezidivrate durch Laserablation von erosiven Läsionen beeinflusst werden kann (87,4% Rezidive nach konservativer Therapie verglichen mit 38,2% der Rezidive nach Laserbehandlung).

Die meisten Autoren gehen von einer Autoimmunerkrankung aus, desto überraschender ist es, dass die Heilung des Lichen planus durch die Behandlung mit CO₂-Laser auftritt, wie die oben genannten Zahlen zeigen. Obwohl es sich um keine ursächliche Therapie handelte, waren die Läsionen bei den Patienten dauerhaft beseitigt. In dem vorliegenden Patientenkollektel zeigten sich in wenigen Fällen zwar auch weiterhin retikuläre Lichen planus Läsionen der Mundschleimhaut, diese sind jedoch mit einem deutlich geringeren Risiko für eine maligne Transformation verbunden. Somit ist die Laservaporisation der Lichen planus Läsionen trotzdem als Erfolg zu werten. Es sind jedoch weitergehende Untersuchungen über einen längeren Zeitraum anzustreben, um die vorliegenden Ergebnisse zu bestätigen.

Über das maligne Potenzial des oralen Lichen planus herrschen kontroverse Diskussionen. Relativ unbestritten ist, dass die Wahrscheinlichkeit des Entstehens eines Plattenepithelkarzinoms auf dem Boden eines Lichen planus eher gering ist. Eisenberg stellte in Ihrer Arbeit in Frage, ob der Lichen planus

eine präkanzeröse Vorstufe sein könnte. Ihre Schlussfolgerung basiert auf der sorgfältigen Überprüfung der vorhandenen Literatur und die Aussagen über das maligne Potenzial des Lichen planus. Sie stellte fest, dass die Untersuchungen vieler Autoren als Grundlage für zukünftige Berichte dienen, dementsprechend werden die Fehler im Laufe der Zeit legitimiert und Fragen nach dem Entartungsrisiko und folglich Therapieprinzipien noch schwerer zu beantworten sein (Eisenberg et al., 1992).

In früheren Berichten fanden die Forscher heraus, dass maligne Transformationen des Lichen planus bei Patienten auftraten, bei denen eine Exposition gegenüber der Kanzerogenen wie Nikotinabusus oder Alkoholkonsum bekannt war. Daraufhin argumentierten die Autoren, dass es unbegründet wäre, diese Entwicklungen als natürlichen Verlauf der Erkrankung zu betrachten, die vom Haus aus als prämaligne Vorstufe gilt. Genauer gesagt, können doch diese Beispiele als herkömmliche Plattenepithelkarzinome betrachtet werden, deren Entwicklung durch Exposition bekannter Kanzerogene beeinflusst wurde und der Lichen planus, falls vorhanden, einen zufälligen Prozess darstellt (Krutchkoff, Cutler et al., 1978). Es ist aber auch möglich, dass jede erosive oder atrophische Läsion einen prädisponierenden Einfluss auf die Wirkung der Kanzerogene hat und dadurch diese Läsionen anfälliger werden für eine maligne Entartung. Mittlerweile ist der Lichen planus jedoch als prämaligne Läsion in der Literatur akzeptiert (Carbone, Arduino et al., 2009; Fang, Zhang et al., 2009; Rajentheran, McLean et al., 1999).

Ein weiteres Problem besteht darin, dass in vielen Fällen der angeblichen malignen Entartung des Lichen planus ein starker Verdacht auf die diagnostischen Fehler besteht. So können einige der veröffentlichten Berichte nicht beweisen, ob Lichen planus von Anfang an präsent war und der Bezug des

Plattenepithelkarzinoms zu der initialen erosiven Läsion ist auch nicht immer klar (Krutchkoff and Eisenberg, 1986).

Eine Reihe anderer Studien lassen jedoch vermuten, dass die Patienten mit Lichen planus ein erhöhtes Risiko haben, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken. Dabei wird die maligne Transformation des Lichen planus fast ausschließlich bei erosiven und ulzerierten Formen des Lichen planus beobachtet und tritt in 0,8% bis 5% der Fälle auf (Carbone, Arduino et al., 2009; Fang, Zhang et al., 2009; Rajentheran, McLean et al., 1999). Nach gründlicher Literaturrecherche konnten nur wenige Autoren statistisch signifikante Daten in Bezug auf die Häufigkeit der Entartung in der Allgemeinbevölkerung liefern.

Obwohl die Laserbehandlung des erosiven Lichen planus bereits mehrmals in der Literatur beschrieben wurde, ist die Auswirkung auf die Entwicklung des Plattenepithelkarzinoms der Mundschleimhaut noch nicht geklärt.

An Hand der eigenen Ergebnisse konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass die Behandlung mit defokussiertem CO₂-Laser in cw-modus zur Reduktion der malignen Entartung des Lichen planus führte. So betrug die Entartungsrate in der Patientengruppe, die eine Laserbehandlung durchliefen, 2,9%. In der zweiten Patientengruppe, die nur konservativ behandelt wurden, kam es bei 13,5% der Patienten zu einer malignen Transformation.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms auf dem Boden eines Rezidivs untersucht. Gemäß eigenen Ergebnissen wurde bei 14 Patienten ein Plattenepithelkarzinom nach dem Entstehen eines Rezidivs beobachtet. In der Patientengruppe, die sich für eine Laserbehandlung entschieden haben (insgesamt 68 Fälle), traten 26 Rezidive auf und nachfolgend fand bei 2 Patienten eine maligne Transformation

statt. In der Vergleichsgruppe mit insgesamt 104 Fällen entwickelten 90 Patienten nach konservativer Behandlung ein Rezidiv und in 12 Fällen hat sich ein Plattenepithelkarzinom manifestiert. Somit betrug die Entartungsrate für Patientengruppe mit Laserbehandlung 7,7%, während sie in der Patientengruppe mit konservativer Lokalthherapie bei 13,3% lag. Diese klinischen Ergebnisse verdeutlichen, dass Patienten, die nach einer Laserbehandlung ein Rezidiv entwickelten, ein signifikant höheres Risiko haben, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken in Vergleich zu Patienten, bei denen nach Laserablation keine erosiven Läsionen mehr auftraten.

Die Entartungsrate in der Gruppe mit Rezidiv nach konservativer Therapie lag nur unwesentlich höher, als für Patienten ohne Rezidiv (15,4% zu 13,3%). Für die konservative Behandlung scheint das Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms demnach unabhängig vom Auftreten eines Rezidivs zu sein und hängt durch die multifaktorielle Pathogenese auch mit den anderen Variablen zusammen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Laservaporisation eine gute Therapieoption in der Behandlung der erosiven Form des Lichen planus darstellt, um eine Linderung der Beschwerden zu erreichen, das Risiko der Rezidiventwicklung zu reduzieren und der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms vorzubeugen.

Ein Kritikpunkt an der vorliegenden Untersuchung ist, dass die Patienten ihre Behandlungsform selbst gewählt haben und dass es eine nicht randomisierte prospektive Studie war. Darüber hinaus fand kein Vergleich statt mit Behandlungen mit topischen Kortikosteroiden und Behandlungen mit immunmodulierenden Präparaten wie Rapamycin oder Tacrolimus wurden in dieser Studie ebenso nicht untersucht. Diese Behandlungsmöglichkeiten können

jedoch Vorteile bei der Therapie des oralen Lichen planus haben und zu vergleichbaren Erfolgen führen.

Die Reihenfolge der vorgeschlagenen Behandlungen und die Effekte, die sie bezüglich der Rate der malignen Transformation verursachen, wurden nicht näher untersucht und auch nicht vollständig verstanden.

Auf der Grundlage unserer Untersuchungen befürworten wir den Einsatz des CO₂-Lasers bei Patienten mit erosiven Formen des Lichen planus, da die Patienten unter Schmerzen leiden und eine maligne Transformation der Schleimhautläsion verhindert werden sollte. Des Weiteren wollen wir auf die Wichtigkeit bei der korrekten Diagnosestellung hinweisen und die Rolle der entzündungshemmenden Therapien mit Kortikosteroiden als anerkannte Alternative betonen.

Es besteht ein Mangel an randomisierten klinischen Studien zum Vergleich der Therapieoptionen des Lichen planus. Zukünftige Studien sollten große Stichproben haben, eine Randomisierung und klare diagnostische Kriterien des Lichen planus beinhalten. Des Weiteren ist eine vollständige Dokumentation von Bedeutung (Symptome, Lebensqualität, körperliche Untersuchung und standardisierte Fotoaufnahmen). Aus Sicherheitsgründen, um mögliche maligne Entwicklung zu verhindern oder rechtzeitig zu diagnostizieren, ist eine lebenslange Langzeitüberwachung zu empfehlen, mindestens einmal im Jahr. Bei Bedarf sollen erneute Biopsien durchgeführt werden.

Außerdem sind weitere Forschungen notwendig, um in der Lage zu sein, weitere Behandlungsmöglichkeiten zu evaluieren. Eine randomisierte prospektive kontrollierte klinische Studie über die Behandlung mit CO₂-Laser gegenüber der konventionellen Therapie mit topischen Kortikosteroiden oder/und Tacrolimus

wäre von großem Interesse und für die Behandlung der Patienten von Bedeutung. Eine solche Studie sollte ein Schmerztagebuch enthalten, um postoperative Schmerzen nach einer Laserbehandlung zu dokumentieren, sowie die möglichen unerwünschten Nebenwirkungen der hohen Dosis der topischen Kortikosteroiden zu bewerten.

V. Zusammenfassung

Der Einfluss der CO₂-Laser-Therapie auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit oralem Lichen planus – eine Vergleichsstudie

Problem: der orale Lichen planus (OLP) ist höchstwahrscheinlich eine Autoimmunerkrankung mit unbekanntem Ursachen und mit seiner erosiven Variante oft sehr therapieresistent. Zusätzlich wird die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinflusst. Konservative und chirurgische Behandlungsmethoden, sowie maligne Transformationen des OLP sind gut dokumentiert. Das Ziel dieser Studie war das Ermitteln der Inzidenz der malignen Entartungen des OLP bei Patienten nach defokussierter CO₂-Laserablation verglichen mit Patienten, die eine konservative Behandlung bekommen haben.

Methodik: Im Zeitraum vom 2004 bis 2011 wurden Krankenakten von 171 Patienten mit erosiver Form des OLP ausgewertet. Die Diagnose wurde histologisch gesichert. Die konservative Therapie beinhaltete die lokale Anwendung der Lidocainhydrochloridsalbe und bei systemischer Anwendung wurde Diclofenac verabreicht. Die Laserablation erfolgte mittels CO₂-Laser, defokussiert, im cw-Modus. Nach chirurgischer Behandlung wurden die Patienten bis zum Abschluss der Wundheilung beobachtet, alle 3-6 Monate in den ersten zwei Jahren und danach alle 6-12 Monate. Die Studie umfasste 87 Frauen (50,9%) und 84 Männer (49,1%).

Ergebnis: Das mittlere Alter der Patienten betrug 52,43±12,4 Jahre. Von 171 Patienten unterzogen sich 68 (39,8%) der defokussierten CO₂-Laserbehandlung, 103 wurden symptomatisch behandelt. Ein Plattenepithelkarzinom entwickelte sich bei 16 Patienten (9,4%), davon waren 2 Patienten (12,5%) nach defokussierter CO₂-Lasertherapie und 14 Patienten (87,5%) nach

symptomatischer Behandlung.

Diskussion: Aktuellen Ergebnissen zufolge ist die defokussierte CO₂-Laserbehandlung bei Patienten mit erosiven Formen des OLP die effektivste Methode, um die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms zu verhindern. Außerdem wurde nach konservativer Behandlung häufiger eine Rezidiventwicklung beobachtet, als in der Vergleichsgruppe. Auch führt die defokussierte CO₂-Laserablation zur langfristigen Symptom- und Schmerzfreiheit und kann als Behandlung der ersten Wahl bei den Patienten mit erosiven Formen des OLP empfohlen werden.

VI. Literaturverzeichnis

Andreasen, J. O. and Pindborg J. J. (1963). "[Development of cancer in oral lichen planus. A review of the literature.]" Nord Med 70: 861-866.

Axell, T. and Rundquist L. (1987). "Oral lichen planus--a demographic study." Community Dent Oral Epidemiol 15(1): 52-56.

Bagan, J. V., Ramon C., Gonzalez, L., Diago, M., Milian, M. A., Cors, R., Lloria, E., Cardona, F., Jimenez, Y. (1998). "Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 85(5): 532-536.

Bagan, J. V., Murillo J., Poveda, R., Gavalda, C., Jimenez, Y., Scully, C. (2004). "Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations of oral squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs." Oral Oncol 40(4): 440-443.

Bagan, J. V., Jimenez, Y., Sanchis, J. M., Poveda, R., Milian, M. A., Murillo, J., Scully, C. (2003). "Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma." J Oral Pathol Med 32(7): 379-382.

Becherel, P. A., Bussel A., Chosidow, O., Rabian, C., Piette, J. C., Frances, C. (1998). "Extracorporeal photochemotherapy for chronic erosive lichen planus." Lancet 351(9105): 805.

Becker, J. C., Houben, R., Vetter, C. S., Brocker, E.B. (2006). "The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report." BMC Cancer 6: 7.

Bertz J., Wolf U., Haberland J., Kraywinkel K., "Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes." RKI, 2010

Bolewska, J., Hansen H.J, Holmstrup, P., Pindborg, J. J., Stangerup, M. (1990). "Oral mucosal lesions related to silver amalgam restorations." Oral Surg Oral Med Oral Pathol 70(1): 55-58.

Carbone, M., Conrotto D., Carrozzo, M., Broccoletti, R., Gandolfo, S., Scully,

C. (1999). "Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide." Oral Dis 5(1): 44-49.

Carbone, M., Goss E., Carrozzo, M., Castellano, S., Conrotto, D., Broccoletti, R., Gandolfo, S. (2003). "Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up." J Oral Pathol Med 32(6): 323-329.

Carbone, M., Arduino P.G. (2009). "Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients." Oral Dis 15(3): 235-243.

Cardesa, A., Gale N., Nadal, A., Zidar, N. (2005) "Squamous cell carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds) World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. " IARC Press, Lyon, pp 140–143

Chan, E. S., Thornhill, M., Zakrzewska, J. (2000). "Interventions for treating oral lichen planus." Cochrane Database Syst Rev(2): CD001168.

Conrotto, D., Carbone M., Carrozzo, M., Arduino, P., Broccoletti, R., Pentenero, M., Gandolfo, S. (2006). "Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial." Br J Dermatol 154(1): 139-145.

Cox, M., Maitland N., Scully, C. (1993). "Human herpes simplex-1 and papillomavirus type 16 homologous DNA sequences in normal, potentially malignant and malignant oral mucosa." Eur J Cancer B Oral Oncol 29B(3): 215-219

Cribier, B., Frances C., Chosidow, O. (1998). "Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy." Arch Dermatol 134(12): 1521-1530.

Deppe, H. and Horch H. H. (2007). "Laser applications in oral surgery and implant dentistry." Lasers Med Sci 22(4): 217-221.

Deppe, Hillemans, Hauck (2004). "Recurrence rates of premalignant lesions after CO2 laser vaporization." Medical Laser Application 19: 55-60.

Dunsche, A., Kastel I., Terheyden, H., Springer, I. N., Christophers, E., Brasch,

J. (2003). "Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal." Br J Dermatol 148(1): 70-76.

Eisen, D. (1993). "The therapy of oral lichen planus." Crit Rev Oral Biol Med 4(2): 141-158.

Eisen, D. (1999). "The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 88(4): 431-436.

Eisen, D. (2002). "The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients." J Am Acad Dermatol 46(2): 207-214.

Eisen, D., Griffiths C. E., Ellis, C. N., Nickoloff, B. J., Voorhees, J. J. (1990). "Cyclosporin wash for oral lichen planus." Lancet 335(8688): 535-536.

El Nagggar A. K., Reichart P. A. (2005) "Proliferative verrucous leukoplakia and precancerous conditions. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart PA, Sidransky D (eds) World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. " IARC Press, Lyon, pp 180–181

Emslie, E. S. and Hardman F. G. (1970). "The surgical treatment of oral lichen planus." Trans St Johns Hosp Dermatol Soc 56(1): 43-44.

Fang, M., Zhang W., Chen, Y., He, Z. (2009). "Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 23 cases." Quintessence Int 40(3): 235-242.

Farhi, D. and Dupin N. (2010). "Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies." Clin Dermatol 28(1): 100-108.

Gage, A. A. and Baust J. G. (2004). "Cryosurgery for tumors - a clinical overview." Technol Cancer Res Treat 3(2): 187-199

Guyot, A. D., Farhi D., Ingen-Housz-Oro, S., Bussel, A., Parquet, N., Rabian, C., Bachelez, H., Frances, C. (2007). "Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases." Br J Dermatol 156(3): 553-556.

- Hansen, L. S., Olson J. A., Silverman, S., Jr. (1985). "Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients." Oral Surg Oral Med Oral Pathol 60(3): 285-298.
- Hietanen, J., Pihlman K., Forstrom, L., Linder, E., Reunala, T. (1987). "No evidence of hypersensitivity to dental restorative metals in oral lichen planus." Scand J Dent Res 95(4): 320-327.
- Holmstrup, P. (1991). "Reactions of the oral mucosa related to silver amalgam: a review." J Oral Pathol Med 20(1): 1-7.
- Holmstrup, P., Schiotz A. W., Westergaard, J. (1990). "Effect of dental plaque control on gingival lichen planus." Oral Surg Oral Med Oral Pathol 69(5): 585-590.
- Holmstrup, P., Vedtofte P., Reibel, J., Stoltze, K. (2006). "Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions." Oral Oncol 42(5): 461-474
- Horch, H. H., Gerlach K. L., Schaefer, H. E. (1986). "CO₂ laser surgery of oral premalignant lesions." Int J Oral Maxillofac Surg 15(1): 19-24.
- Hovick, C. J. and Kalkwarf K. L. (1987). "Treatment of localized oral erosive lichen planus lesions with free soft tissue grafts." Periodontal Case Rep 9(2): 21-24.
- Ishida, C. E. and Ramos-e-Silva M. (1998). "Cryosurgery in oral lesions." Int J Dermatol 37(4): 283-285
- Kato, Y., Hayakawa R., Shiraki, R., Ozeki, K. (2003). "A case of lichen planus caused by mercury allergy." Br J Dermatol 148(6): 1268-1269.
- Katz, J., Goultschin J., Benoliel, R., Rotstein, I., Pisanty, S. (1988). "Lichen planus evoked by periodontal surgery." J Clin Periodontol 15(4): 263-265.
- Kollner, K., Wimmershoff M., Landthaler, M., Hohenleutner, U. (2003). "Treatment of oral lichen planus with the 308-nm UVB excimer laser--early preliminary results in eight patients." Lasers Surg Med 33(3): 158-160.
- Krutchkoff, D. J. and Eisenberg E. (1986). "Lichen planus: significant premalignant potential?" Arch Dermatol 122(5): 504-505.

Krutchkoff, D. J., Cutler L., Laskowski, S. (1978). "Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation." J Oral Pathol 7(1): 1-7.

Kunte, C., Erlenkeuser-Uebelhoer I., Michelsen, S., Scheerer-Dhungel, K., Plewig, G. (2005). "[Treatment of therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis (ECP)]." J Dtsch Dermatol Ges 3(11): 889-894.

Kuusilehto, A., Lehtinen R., Happonen, R. P., Heikinheimo, K., Lehtimäki, K., Jansen, C. T. (1997). "An open clinical trial of a new mouth-PUVA variant in the treatment of oral lichenoid lesions." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 84(5): 502-505.

Laeijendecker, R., Dekker S. K., Burger, P. M., Mulder, P. G., Van Joost, T., Neumann, M. H. (2004). "Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations." Arch Dermatol 140(12): 1434-1438.

Lodi, G., Giuliani M., Majorana, A., Sardella, A., Bez, C., Demarosi, F., Carrassi, A. (2004). "Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review." Br J Dermatol 151(6): 1172-1181.

Loh, H. S. (1992). "A clinical investigation of the management of oral lichen planus with CO₂ laser surgery." J Clin Laser Med Surg 10(6): 445-449.

Lozada-Nur F., Miranda C., Maliksi, R. (1994). "Double-blind clinical trial of 0.05% clobetasol propionate (corrected from proprionate) ointment in orabase and 0.05% fluocinonide ointment in orabase in the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases." Oral Surg Oral Med Oral Pathol 77(6): 598-604.

Lundquist, G., Forsgren H., Gajecki, M., Emtestam, L. (1995). "Photochemotherapy of oral lichen planus. A controlled study." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 79(5): 554-558.

Lundstrom, I. M. (1983). "Incidence of diabetes mellitus in patients with oral lichen planus." Int J Oral Surg 12(3): 147-152.

Magnin, P., Stuck M., Meier, E., Kagi, M., Lussi, A., Braathen, L., Buser, D. (2003). "Amalgam-associated lichenoid lesions of the oral mucosa: filling replacement therapy." Schweiz Monatsschr Zahnmed 113(2): 143-150.

Malmstrom, M. and Leikomaa H. (1980). "Experiences with cryotherapy in the treatment of oral lesions." Proc Finn Dent Soc 76(3): 117-123.

Marshall, J. R., Graham S., Haughey, B. P., Shedd, D., O'Shea, R., Brasure, J., Wilkinson, G. S., West, D. (1992). "Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer." Eur J Cancer B Oral Oncol 28B(1): 9-15.

Mattsson, U., Jontell M., Holmstrup, P. (2002). "Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified?" Crit Rev Oral Biol Med 13(5): 390-396.

McCartan, B. E. (1995). "Psychological factors associated with oral lichen planus." J Oral Pathol Med 24(6): 273-275.

Mücke, T., Wolff K. D., Wagenpfeil, S., Mitchell, D. A., Holzle, F. (2010). "Immediate microsurgical reconstruction after tumor ablation predicts survival among patients with head and neck carcinoma." Ann Surg Oncol 17(1): 287-295.

Ostman, P. O., Anneroth G., Skoglund, A. (1996). "Amalgam-associated oral lichenoid reactions. Clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 81(4): 459-465.

Plemons, J. M., Rees T. D., Zachariah, N. Y. (1990). "Absorption of a topical steroid and evaluation of adrenal suppression in patients with erosive lichen planus." Oral Surg Oral Med Oral Pathol 69(6): 688-693.

Ragin, C. C., Modugno F., Gollin, S. M. (2007). "The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus." J Dent Res 86(2): 104-114.

Rajentheran, R., McLean N. R., Kelly, C. G., Reed, M. F., Nolan, A. (1999). "Malignant transformation of oral lichen planus." Eur J Surg Oncol 25(5): 520-523.

Rao, R. and Shenoi S. D. (2006). "Indirect immunofluorescence to demonstrate lichen planus specific antigen (LPSA) in lichen planus." Indian J Dermatol Venereol Leprol 72(5): 350-352.

Reiche D., Roche Lexikon Medizin. 5. Auflage ed. Urban & Fischer Verlag; 2003

Rojo-Moreno, J. L., Bagan J. V., Rojo-Moreno, J., Donat, J. S., Milian, M. A., Jimenez, Y. (1998). "Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 86(6): 687-691.

Roodenburg, J. L., Panders A. K., Vermey, A. (1991). "Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia." Oral Surg Oral Med Oral Pathol 71(6): 670-674.

Sanchez-Perez, J., De Castro M., Buezo, G. F., Fernandez-Herrera, J., Borque, M. J., Garcia-Diez, A. (1996). "Lichen planus and hepatitis C virus: prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection." Br J Dermatol 134(4): 715-719.

Sand, L. P., Jalouli, J., Larsson, P. A., Hirsch, J. M. (2002). "Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus, and normal oral mucosa." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 93(5): 586-592.

Schmelzeisen, R., Stauch, G., Hessel, S. (1989). "Effects of Nd-YAG laser and cryosurgery on the oral mucosa in rabbits." Int J Oral Maxillofac Surg 18(2): 114-116.

Scully, C. and Carrozzo M. (2008). "Oral mucosal disease: Lichen planus." Br J Oral Maxillofac Surg 46(1): 15-21.

Silverman, S., Jr. and Gorsky M. (1997). "Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 84(2): 154-157.

Silverman, S., Gorsky M., Lozada-Nur, F. (1985). "A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association." Oral Surg Oral Med Oral Pathol 60(1): 30-34.

Snyder, R. A., Schwartz, R. A., Schneider, J. S., Elias, P. M. (1982). "Intermittent megadose corticosteroid therapy for generalized lichen planus." J Am Acad Dermatol 6(6): 1089-1090.

Stefanidou, M. P., Ioannidou, D. J., Panayiotides, J. G., Tosca, A. D. (1999). "Low molecular weight heparin; a novel alternative therapeutic approach for lichen planus." Br J Dermatol 141(6): 1040-1045.

Stewart BW, Kleihues P, editors. World cancer report. Lyon: WHO International Agency for Research on Cancer; 2003

Stich, H. F., Hornby, A. P., Mathew, B., Sankaranarayanan, R., Nair, M. K. (1988). "Response of oral leukoplakias to the administration of vitamin A." Cancer Lett 40(1): 93-101.

Tal, H. and Rifkin B. (1986). "Cryosurgical treatment of a gingival lichen planus: report of case." J Am Dent Assoc 113(4): 629-631.

Talacko, A. A., Teo, C. G., Griffin, B. E., Johnson, N. W. (1991). "Epstein-Barr virus receptors but not viral DNA are present in normal and malignant oral epithelium." J Oral Pathol Med 20(1): 20-25.

Tamizi, M. and Moayedi M. (1992). "Treatment of gingival lichen planus with a free gingival graft: a case report." Quintessence Int 23(4): 249-251.

Thorn, J. J., Holmstrup, P., Rindum, J., Pindborg, J. J. (1988). "Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients." J Oral Pathol 17(5): 213-218.

Trehan, M. and Taylor C. R. (2004). "Low-dose excimer 308-nm laser for the treatment of oral lichen planus." Arch Dermatol 140(4): 415-420.

van der Hem, P. S., Egges, M., van der Wal, J. E., Roodenburg, J. L. (2008). "CO2 laser evaporation of oral lichen planus." Int J Oral Maxillofac Surg 37(7): 630-633.

van der Meij, E. H., Schepman, K. P., Smeele, L. E., van der Wal, J. E., Bezemer, P. D., van der Waal, I. (1999). "A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 88(3): 307-310.

van der Waal, I. (2009). "Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management." Oral Oncol 45(4-5): 317-323.

Vedtofte, P Holmstrup, P., Hjorting-Hansen, E., Pindborg, J. J. (1987). "Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa." Int J Oral Maxillofac Surg 16(6): 656-664.

Vincent, S. D., Fotos, P. G., Baker, K. A., Williams, T. P. (1990). "Oral lichen planus: the clinical, historical, and therapeutic features of 100 cases." Oral Surg Oral Med Oral Pathol 70(2): 165-171.

Zakrzewska, J. M., Chan, E. S., Thornhill, M. H. (2005). "A systematic review of placebo-controlled randomized clinical trials of treatments used in oral lichen planus." Br J Dermatol 153(2): 336-341.

Zakrzewska, J. M., Lopes, V., Speight, P., Hopper, C. (1996). "Proliferative verrucous leukoplakia: a report of ten cases." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 82(4): 396-401.

VII. Curriculum vitae

Persönliche Daten

Vor- und Nachname	Irina Gentz
Geburtsdatum	28.05.1972
Geburtsort	Wolgograd, Russland
Staatsangehörigkeit	deutsch
Eltern	Valentina und Anatolij Butkov

Schulbildung

1979-1982	Grundschule Nr. 48, Wolgograd
1982-1989	Gymnasium Nr. 109, Wolgograd

Studium

1989-1994	Zahnmedizin an der Medizinischen Akademie, Wolgograd
2007-2011	Zahnmedizin an der LMU, München
14.10.2011	Approbation als Zahnärztin

Beruflicher Werdegang

1994-1999	Zahnärztin in einer Privatklinik, Wolgograd
2004-2005	Entlastungsassistentin, Praxis Dr. M. Dunkel, Leer
2011-2013	Vorbereitungsassistentin, Praxis ZA. W. Lüder, Rosenheim
seit 2013	angestellte Zahnärztin, Praxis Dr. Ch. Wenz, Rosenheim

VIII. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Thomas Mücke für die freundliche Überlassung des Themas meiner Dissertation und für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung während der gesamten Erstellung meiner Promotionsarbeit. Seine Unterstützung, unermüdliche Motivation und seine Diskussionsbereitschaft waren mir eine sehr große Hilfe.

Allen Mitarbeitern der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie für ihr freundliches Entgegenkommen und für ihre Hilfe beim Zusammenstellen des Datenmaterials.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann und meinen Kindern, die mir mein Studium der Zahnmedizin ermöglicht haben und die mich auch während der Promotionsarbeit unterstützt und fortwährend motiviert haben.

Ehrenwörtliche Versicherung

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, dass die vorgelegte Dissertation von mir selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt wurde.

Rosenheim, den 01.11.2015

.....

(Unterschrift)