

# **Diplomarbeit**

Aktuelle Leitlinien zur Behandlung des Lichen ruber planus Mucosae

Eine Konklusion der Literatur

Zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde**

**(Dr. med. dent.)**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkund  
Department für zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie**

unter Anleitung von

**Univ. Prof. DDr. Norbert Jakse**

**Univ. Ass. Nicole Falkensammer**

eingereicht von

**Amila Šarić**

Matrikelnummer: 0110540

Geburtsdatum: 16.04.1983

Wienerstrasse 176/6

8051 Graz

## **Eideseurklärung**

Ich versichere an Eides statt durch meine Unterschrift, dass ich vorstehende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt und alle Stellen, die ich wörtlich oder annähernd wörtlich aus Veröffentlichungen entnommen habe, als solche kenntlich gemacht habe, mich auch keiner anderen als der angegebenen Literatur oder sonstiger Hilfsmittel bedient habe.

Graz, August 2009

Unterschrift:

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Betreuern bedanken, für die freundliche und engagierte Betreuung. Ein besonderer Dank geht an die Univ. Ass. Falkensammer, die mich trotz ihrer Karenzzeit immer tatkräftig unterstützt und Geduld gezeigt hat.

Diese Diplomarbeit widme ich meinen Eltern, die mir es ermöglicht haben, durch moralische und finanzielle Unterstützung, dieses Studium zu absolvieren.

Ein besonderer Dank geht an meine Schwester, denn sie hat in mir das Interesse an Zahnmedizin erweckt.

Weiters möchte ich mich bei meinen Freund bedanken der mich moralisch unterstützt hat.

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all denen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Diplomarbeit so kräftig unterstützt haben.

# 1. INHALTSVERZEICHNIS

1. INHALTSVERZEICHNIS.....	4
2. ZUSAMMENFASSUNG.....	6
3. SUMMARY.....	7
4. EINLEITUNG.....	8
5. ZIELE DER DIPLOMARBEIT.....	9
6. DIE ORALE SCHLEIMHAUT.....	10
6.1. Grundlagen.....	10
6.2. Morphologie der Mundschleimhaut.....	12
6.3. Die Zunge.....	14
6.4. Speicheldrüsen.....	16
6.4.1. Bau der Speicheldrüsen.....	17
6.4.2. Sekretion.....	19
6.4.3. Speichel.....	19
6.5. Entwicklung der Mundhöhle.....	20
6.5.1. Schlundbögen.....	21
6.5.2. Schlundtaschen.....	23
6.5.3. Schlundfurchen.....	24
6.5.4. Schlundmembranen.....	25
6.5.5. Entwicklung des Gesichts.....	25
7. PATHOPHYSIOLOGIE DER ORALEN SCHLEIMHAUT.....	25
7.1. Inflammation.....	25
7.1.1. Auslöser.....	26
7.1.2. Ablauf der lokalen Entzündungsreaktion.....	26
7.1.3. Fünf Entzündungszeichen.....	27
7.1.4. Einteilung der Entzündung.....	27
7.1.5. Unspezifische Entzündungszeichen.....	28
8. PATHOPHYSIOLOGIE DER WEISSLICHEN SCHLEIMHAUT LÄSIONEN.....	28
8.1. Allgemein.....	29
8.2. Leukoplakie.....	29
8.3. Haarleukoplakie.....	30
8.4. Lingua geographica (Landkartenzunge).....	31
8.5. Soor.....	33
8.6. Morsicatio buccarum (chronisches Wangenkauen).....	33
8.7. Naevus spongiosus albus mucosae (Weiser Schwammneavus).....	34
8.8. Friktionskeratosen.....	36
8.9. Pemphigus vulgaris.....	37
9. GRUNDLAGEN ZUM ORALEN LICHEN RUBER PLANUS.....	38
9.1. Definition des OLP.....	38
9.2. Autoimmunkrankheit (AIK).....	38
9.2.1. Ätiologie der Autoimmunkrankheit.....	39
9.3. Ätiologie des OLP.....	40
9.4. Lichenoide Reaktion.....	40
9.5. Stadieneinteilung und Schweregrade.....	42
9.6. Entzündungsablauf bei oralem Lichen ruber planus.....	45
9.7. Klinik.....	46
10. BEHANDLUNGSKONZEPT.....	47

<u>10.1. Allgemein.....</u>	<u>48</u>
<u>10.2. Diagnose.....</u>	<u>48</u>
<u>10.2.1. Anamnese und klinische Untersuchung.....</u>	<u>49</u>
<u>10.2.2. Blutabnahme.....</u>	<u>49</u>
<u>10.2.3. Biopsie.....</u>	<u>52</u>
<u>10.3. Therapieverfahren.....</u>	<u>53</u>
<u>10.3.1. Allgemein.....</u>	<u>53</u>
<u>10.3.2. Kortikosteroide.....</u>	<u>54</u>
<u>10.3.3. Cyclosporin.....</u>	<u>58</u>
<u>10.3.4. Tacrolimus, Pimecrolimus.....</u>	<u>59</u>
<u>10.3.5. Retinoide.....</u>	<u>61</u>
<u>10.3.6. Psoralen.....</u>	<u>63</u>
<u>10.4. Das Grazer Behandlungskonzept.....</u>	<u>65</u>
<u>12. DISKUSSION.....</u>	<u>66</u>
<u>13. SCHLUSSFOLGERUNG.....</u>	<u>68</u>
<u>14. REFERENZEN.....</u>	<u>69</u>
<u>15. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>75</u>
<u>16. TABELLENVERZEICHNIS.....</u>	<u>78</u>

## 2. ZUSAMMENFASSUNG

Der orale Lichen ruber planus ist eine entzündliche Erkrankung der Mundschleimhaut, die im mittleren bis höheren Lebensalter auftritt. Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft nimmt man an, dass es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt. Die Prävalenz liegt bei 0,5- 2,2%. Frauen sind doppelt so häufig betroffen als Männer, Das Auftreten der Läsionen reicht von weißlich, netzartigen Striae bis hin zu rötlichen Defekten. Um die Diagnose zu sichern, muss eine Biopsie aus dem betroffenen Areal entnommen werden. In seltenen Fällen kann es zu einer malignen Entartung kommen (2-4%).

Da uns derzeit keine kurativen Verfahren zur Therapie des Lichen ruber planus zur Verfügung stehen, richtet sich die Therapie nach der Symptomatik. Sind die Patienten beschwerdefrei, bedarf es lediglich regelmäßiger Kontrollen. Teilweise können sich die Läsionen auch spontan zurückbilden. Eine Therapie des Lichen ruber planus ist erforderlich, wenn das Auftreten der Erkrankung mit Beschwerden einhergeht.. Diese PatientInnen leiden in erster Linie unter Schmerzen und Brennen im Mund, wobei sich diese Symptome beim Essen und Zähneputzen verschlimmern können. Handelt es sich um symptomatische Fälle, besteht in jedem Fall eine Therapieindikation.

Grundsätzlich unterscheidet man eine lokale von einer systemische Therapie. In den meisten Fällen findet man mit einer lokalen Behandlung der Läsionen das Auslangen. Hierfür können Kortisonpräparate, Cyclosporine, Tacrolimus, Pimecrolimus, Retinoide oder Psoralen eingesetzt werden. Die gebräuchlichste Behandlung allerdings erfolgt durch den Einsatz von lokalen Kortikosteroiden, die zu einer Linderung der Symptomatik führen.

Im Zuge der Diagnostik sollte auch eine mögliche lichenoiden Reaktion nicht außer Acht gelassen werden. Diese kann durch Zahnersatzmaterialien, Zahnprothesen, scharfkantige Restaurationen oder Füllungsrande ausgelöst werden. Auch Medikamente können zu lokalen Reizungen der Mundschleimhaut führen.

Die Behandlung eines oralen Lichen ruber planus kann sich als schwierig und langwierig darstellen. Die Defekte der Schleimhaut können jahrelang bestehen und immer wieder offene, schmerzhaft Läsionen hervorrufen. Hier ist vor allem in Bezug auf eine mögliche Entartung Vorsicht geboten. Um die Malignität solcher Läsionen auszuschließen, müssen gegebenenfalls im Rahmen der Kontrollen immer wieder Biopsien durchgeführt werden.

### 3. SUMMARY

The oral Lichen ruber planus is an inflammatory disease of the mouth cavity's mucous membrane that usually commences during the middle age. The lesions occur in the range from whitish, net-like striae to reddish damaged areas. It is necessary to carry out a biopsy of the damaged area in order to establish diagnosis. Considering the fact that the patients usually do not complain about having problems and that the lesions usually self-restore, the therapy of the Lichen ruper planus is not necessary in most of the cases. Very seldom the patients are experiencing strong pain and burning sensation in the mouth. These symptoms however could get worse while eating and/or brushing teeth. In such cases the patient should be submitted to therapy. Fundamentaly, the treatment of the oral Lichen ruper planus is difficult and of long duration. Damages of the mouth cavity's mucous membrane can remain for years and they can repeatedly produce open and painful lesions. We can differentiate two kinds of treatment: local treatment and system treatment. Local treatment is usually applied in the cases of minor damages of the mucous membrane as well as in the cases of treatment difficulties caused by the strong salivation. During the treatment we can apply cortisone preparation, vitamin A acid preparation, cyclosporine, tacrolimus, pimecrolimus or PUVA. However the application of local corticosteroids is the usual way of treatment, because local corticosteroids are very helpful in soothing the symptoms. We should reconsider the possibility of carious teeth, dental materials, prosthetics, sharp-edged restorations, fillings or medication leading to the irritation of the mouth cavity's mucous membrane, for all these factors could initiate the beginning and deterioration of the disease.

## 4. EINLEITUNG

Der orale Lichen ruber planus ist eine chronisch entzündliche Veränderung der Schleimhaut mit unklarer Ätiologie. Im Gegensatz zum Lichen planus der Haut haben die oralen Läsionen einen verlängerten klinischen Verlauf und bestehen teilweise für einige Jahre. Grundsätzlich unterscheidet man den oralen Lichen planus von einer oralen lichenoiden Reaktion. Bei der oralen lichenoiden Reaktion werden dentale Materialien, aber auch Medikamente als Ursache diskutiert. Klinisch und histologisch unterscheidet sich das Erscheinungsbild nicht voneinander.

Die Erkrankung tritt mit einer Prävalenz von 0,5 - 2,2% im Alter zwischen 30 und 60 Jahren auf. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Klinisch lassen sich mehrere Formen unterscheiden.

Histologisch kommt es zu einer Zerstörung der basalen Keratinozyten in der oralen Schleimhaut. Hinter dem oralen Lichen planus vermutet man eine Autoimmunerkrankung, deren genaue Ursache nach derzeitigem Stand der Wissenschaft nicht bekannt ist. Aus diesem Grund stehen uns auch keine kurativen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Die Therapie ist also rein symptomatisch und richtet sich nach den Beschwerden der PatientInnen. Im Rahmen der oralen lichenoiden Reaktion gilt es natürlich das auslösende Agens zu beseitigen. Grundsätzlich sind die Ziele der Behandlung, die Epitheldecke zu schließen und die Lebensqualität der PatientInnen zu verbessern.

Die Therapie gestaltet sich schwierig. Deshalb ist eine frühzeitige Intervention und Kontrolle der PatientInnen erforderlich. Es besteht dringender therapeutischer Handlungsbedarf. Systemische und topische Kortikosteroidanwendung ist die am häufigsten verwendete Medikation. Andere topische Anwendungen belaufen sich auf immunsupprimierende und immunmodulierende Medikamente wie Cyclosporin, Tacrolimus oder Pimecrolimus. Auch Retinoide wurden für die Therapie des oralen Lichen planus verwendet. Weiterhin steht die Anwendung der photodynamischen Therapie im Raum. Eine Spontanheilung kann teilweise beobachtet werden. Bei der retikulären Form beläuft sich diese auf bis zu 43% und bei der atrophischen Form auf bis zu 12%.



## **5. ZIELE DER DIPLOMARBEIT**

Die Behandlung des oralen Lichen planus stellt für viele niedergelassene Zahnärzte aufgrund der unklaren Ätiologie und unterschiedlichster seitens der Literatur angegebener Therapiemöglichkeiten häufig ein Problem dar.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, sowohl die unterschiedlichen Ursachen des oralen Lichen planus vorzustellen, als auch die unterschiedlichen Behandlungsstrategien mittels Literaturrecherche aufzuarbeiten und so ein praktikables Konzept für den niedergelassenen Zahnarzt zu erarbeiten. Weiters soll durch die Darstellung der verschiedenen klinischen Erscheinungsbilder auch die Aufmerksamkeit des niedergelassenen Zahnarztes auf Mundschleimhautveränderungen dieser Art geschärft werden, da es in seltenen Fällen auch zu einer Entartung kommen kann.

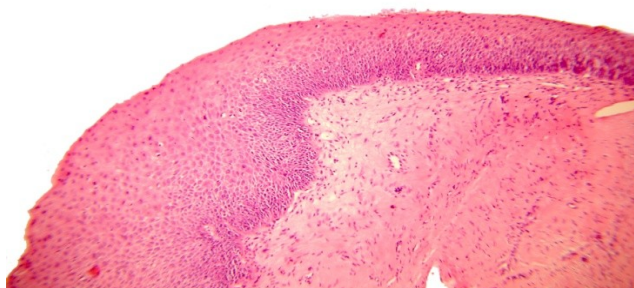
## 6. DIE ORALE SCHLEIMHAUT

### 6.1. Grundlagen

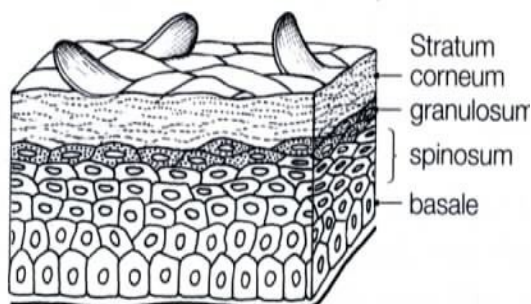
Die orale Schleimhaut kleidet das Innere der gesamten Mundhöhle aus und bildet dadurch eine Schutzschicht. Durch den Speichel wird sie ständig feucht gehalten. Sie hat die Eigenschaft, durch aktive Transportmechanismen an der Schleimhautoberfläche Sekrete in eine bestimmte Richtung zu transportieren und ermöglicht somit Sekretions- und Resorptionsprozesse. Der Zyklus der Regeneration des Epithels beträgt 10-14 Tage.

Die Mundschleimhaut ist ektodermalen und mesodermalen Ursprungs und ihr Aufbau weist regionale Unterschiede auf. Die orale Schleimhaut besteht aus zwei Lagen, dem mehrschichtigen Plattenepithel und der bindegewebigen Lamina propria mucosae. [1] Die Lamina propria mucosae enthält Drüsen (Drüsen Schleimhaut), die die Schleimhautoberfläche feucht halten.

Bildquelle: Sammlung histologischer Präparate, MC 2004, Institut für Pathologie, Universität München, Heruntergeladen und bearbeitet von T. Gammeter, Prof. Dr. V. Stadler, Nov. 03. 2005



**Abbildung 1: Histologischer Schnitt durch die Mundschleimhaut.**



**Abbildung 2: Schematische Darstellung von mehrschichtigem unverhornten Plattenepithel.**



## 6.2. Morphologie der Mundschleimhaut

Aufgrund der strukturellen histomorphologischen Unterschiede je nach Grad der kaufunktionellen und mechanischen Belastung wird die Schleimhaut klassifiziert in drei Haupttypen - *auskleidende*, *mastikatorische* und *spezielle Mukosa*. [1] Grundsätzlich besitzen alle Bereiche der Mundschleimhaut eine mehr oder weniger starke Keratinisierung.

Die **auskleidende Mukosa (lining mucosa)** [1] erstreckt sich über den Mundboden, dem Mundvorhof, die Alveolarfortsätze, die Wangen, die Lippen, die Zungenunterseite und den weichen Gaumen und Uvulabereich. Es handelt sich hier um eine leicht verschiebliche nicht funktionelle Auskleidung. Das Epithel dieser Schleimhaut besitzt kein Stratum corneum im eigentlichen Sinn, weist jedoch in geringem Maß eine Keratinisierung auf. Die Dicke der Epithelschicht ist außerordentlich gering und variiert zwischen 0,1 mm im Mundboden und 0,5 an der Wange. Die Lamina propria enthält in diesem Bezirk elastische Fasern.

Die **mastikatorische Mukosa** [1] erstreckt sich über den harten Gaumen und dem Gingivaepithel. Diese beiden Strukturen in der Mundhöhle besitzen ein Stratum corneum. Der harte Gaumen ist am stärksten keratinisiert und weist auch die größte Epitheldicke auf. Das Epithel hat eine Dicke von 0,25mm und ist am harten Gaumen orthokeratinisiert, während es im Bereich der Gingiva parakeratinisiert ist.

Orthokeratinisiertes Epithel besitzt ein Stratum corneum und granulosum. Das Epithel ist verhornt und kleidet den harten Gaumen aus. Die Zellen des Stratum corneum besitzen keinen Zellkern.

Parakeratinisiertes Epithel ist ein Epithel, bei dem eine beschleunigte Keratose vorliegt (Prof. Reichart). Das Stratum corneum besitzt vereinzelte Zellkerne, die Zellen liegen dicht aneinander und besitzen verhornte Abschnitte. Das Stratum granulosum fehlt oder ist schwach ausgebildet.

Das Gingivaepithel ist ein geschichtetes verhorntes Plattenepithel und wird unterteilt in vier Schichten: Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum granulosum und Stratum corneum.

Das *Stratum corneum* besteht aus verhornten, abgestorbenen Hornzellen die von mehreren Schichten gebildet werden. [4] Die Zellen wandern von basal nach apikal und werden immer

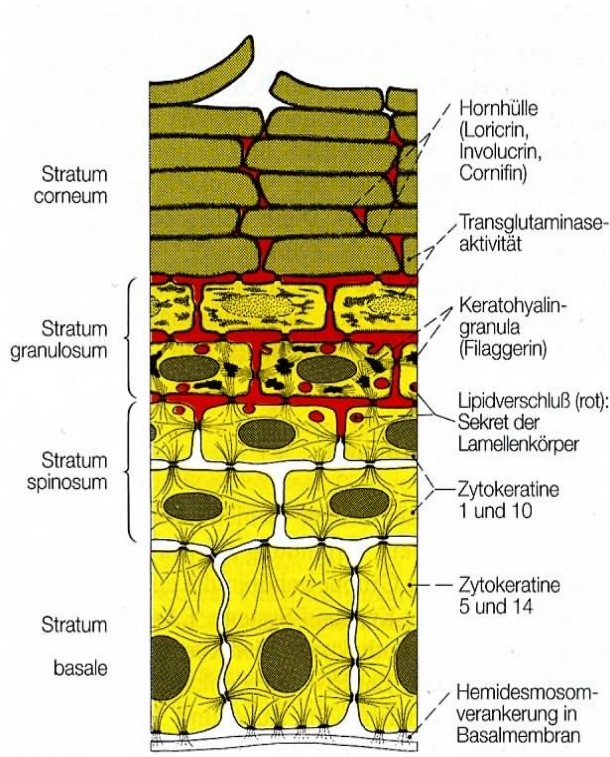
flacher. Die Hornschicht ist uneinheitlich und wird unterteilt in eine innere und eine äußere Zone. Die Zellen der inneren Zone gleichen den darunterliegenden Zellen und die äußere Zone besteht aus verhornten Zellen.

Das *Stratum granulosum* ist ein- bis dreischichtig, die Zellen sind stark abgeflacht und grenzen an das Stratum corneum. Diese Zellen besitzen basophile Keratohyalin granula die sich intensiv anfärben lassen und mikroskopisch ganz deutlich zu erkennen sind. [4]

Das *Stratum spinosum* ist mehrschichtig, liegt zwischen Stratum granulosum und Stratum basale. An der gesamten Oberfläche sind viele Zytoplasmaausläufer, die an ihrer Spitze Desmosome besitzen. Durch die Desmosome sind die Zellen mit den Nachbarzellen verknüpft. Lichtmikroskopisch haben sie ein stacheliges Aussehen und werden deshalb auch Stachelzellen genannt. [4]

Das *Stratum basale* besteht aus kubisch bis hochprismatischen Zellen. Basal liegen die Zellen des Stratum basale auf einer Basalmembran. Lateral und apikal sind auch hier Desmosome, welche mit Nachbarzellen verbunden werden.

Die Lamina propria ist direkt mit dem darunter liegenden Periost des Knochens verbunden und enthält somit keine Submukosa. [4]



**Abbildung 4: Schematische Darstellung des verhornten Plattenepithels.**

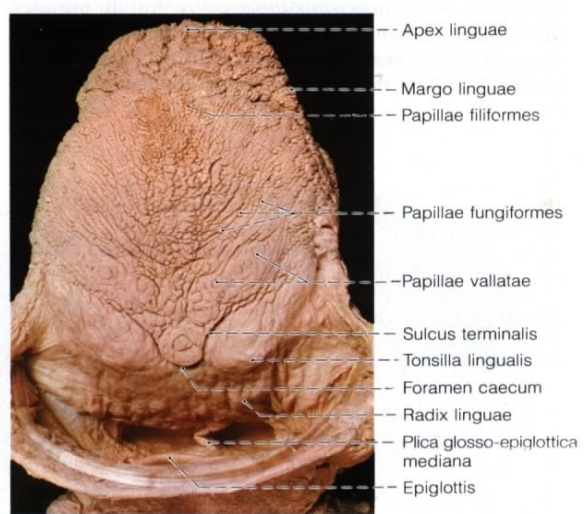
Die papillenträgende, **spezielle Mukosa** [1] erstreckt sich über den Zungenrücken. Am Zungenepithel finden sich Verhornungserscheinungen, wo das Epithel im vorderen Bereich orthokeratinisiert und im hinteren nicht keratinisiert ist.

### 6.3. Die Zunge

Die Zunge ist ein Muskelkörper, besteht aus Skelettmuskulatur und eigener Zungenmuskulatur. Sie ist mit dem Mundboden verwachsen und mit Schleimhaut überzogen. Die Muskelfasern kreuzen in alle Raumrichtungen und bilden Bündel, die durch Bindegewebe voneinander getrennt sind. Die Zunge ist ein wichtiges Organ für die Lautbildung, für die Beförderung des Speisebreis, sowie für die Tast-, Schmerz- und Temperaturempfindung. Sie kann jeden Punkt der Mundhöhle erreichen und ist wichtig bei Neugeborenen für die Saugwirkung.

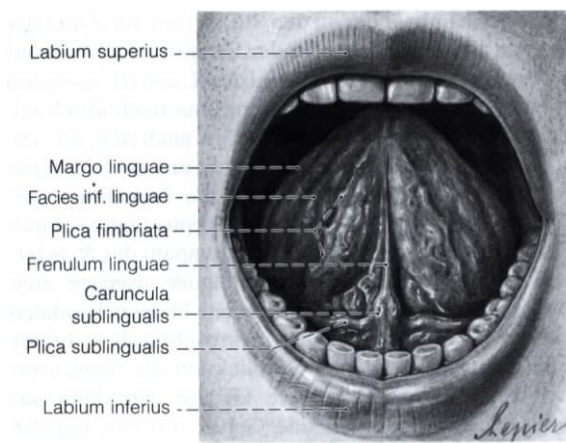
Bei geschlossener Mundhaltung liegen die vorderen zwei Drittel dem Gaumen an und das hintere Drittel der Zunge weist gegen den Pharynx. Die Zunge wird in der Mitte durch den Sulcus terminalis V-förmig geteilt und an der Spitze liegt ein kurzer Kanal, Foramen caecum. Der Zungengrund (Radix linguae), das hintere Drittel der Zunge, besitzt Folliculi linguales. In diesem Abschnitt liegt die Tonsilla lingualis. Vom Zungengrund ziehen mediane und seitliche Plicae glossoepiglotticae zum Kehledeckel und bilden zwei Gruben.

Die vorderen zwei Drittel der Zunge (Apex linguae) sind freibeweglich und der Zungenkörper (Corpus linguae) liegt dem Zungenrücken (Dorsum linguae) an.



**Abbildung 5: Die Zunge von oben betrachtet.**

Am Rand der Zunge (Margo linguae) geht der Zungenrücken in die Unterfläche der Zunge über und wird von dünner Schleimhaut bedeckt wo die V. sublingualis durchschimmert. Seitlich davon ist die Plica fimbriata (Rest der Unterzunge niederer Formen). Das Frenulum linguae ist eine mediane Schleimhautfalte die zum Unterkiefer zieht.



**Abbildung 6: Unterfläche der Zunge.**

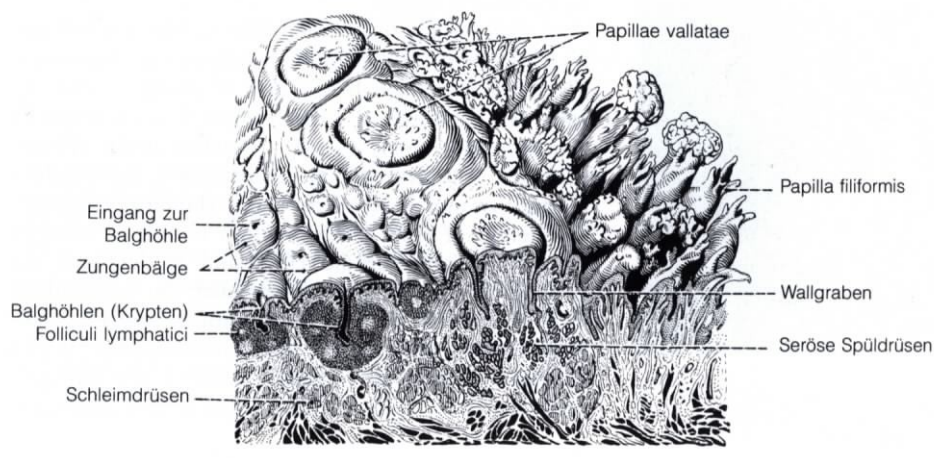
Die Schleimhaut der Zunge besteht aus einem geschichteten Plattenepithel und ist aufgrund zahlreicher Papillen uneben. Man unterscheidet 4 Formen: *Papillae vallatae*, *Papillae fungiformis*, *Papillae filiformis* und *Papillae foliate*.

*Papillae vallate* sind die größten Papillen der Zunge und sind makroskopisch sichtbar. Sie sind V-förmig vor dem Sulcus terminalis angeordnet. Es sind insgesamt 7- 12. Jede einzelne Papille überragt die Zungenoberfläche und wird von einem Graben und Wall umgeben. Die Wände des Grabens sind aus geschichtetem Plattenepithel wo sich ca. 20 Geschmacksknospen befinden. In der Tiefe des Grabens münden seröse Drüsen (Spülrüsen), die die Geschmacksknospen durch das Herausspülen der Speisereste und Geschmackstoffe freihalten.

Die *Papillae fungiformis* sind pilzförmig und makroskopisch als helle rote Punkte sichtbar. Sie liegen an der Zungenspitze und den Zungenrändern. Das Epithel ist nur andeutungsweise verhornt und man findet vereinzelt Geschmacksknospen.

Die *Papillae filiformis* geben der Zunge ihr samtartiges Aussehen und sind in großer Zahl vorhanden. An der Oberfläche sind sie häufig verhornt, haben mechanische Aufgabe und vermitteln das Tastempfinden. Hier liegen keine Geschmacksknospen vor.

Die *Papillae foliate* sind häufig am hinteren Seitenrand der Zunge, wo die Erhebungen durch die Furchen getrennt werden. Sie sind undeutlich ausgebildet und besitzen Geschmacksknospen.



**Abbildung 7: Verschiedene Zungenpapillen schematisch Dargestellt.**

Die Geschmacksempfindung ist an die Geschmacksknospen gebunden. Man unterscheidet 4 Arten der Geschmackswahrnehmung: süß, sauer, salzig und bitter.

Die Geschmacksknospen sind bei Jugendlichen zahlreicher und mit dem Alter nehmen sie ab. [5,6,7]

## 6.4. Speicheldrüsen

In die Mundhöhle münden viele kleine Ausführungsgänge zahlreicher kleiner Speicheldrüsen. Das Sekret dieser Drüsen dient dazu, die Schleimhaut feucht zu halten und Reibung durch Nahrung zu vermindern. Neben den kleinen Speicheldrüsen gibt es drei große: *Glandula parotis*, *Glandula submandibularis* und *Glandula sublingualis*. Hier wird dünnflüssiger Speichel produziert, somit wird die Nahrung angefeuchtet und der Abbau von Kohlenhydraten eingeleitet.

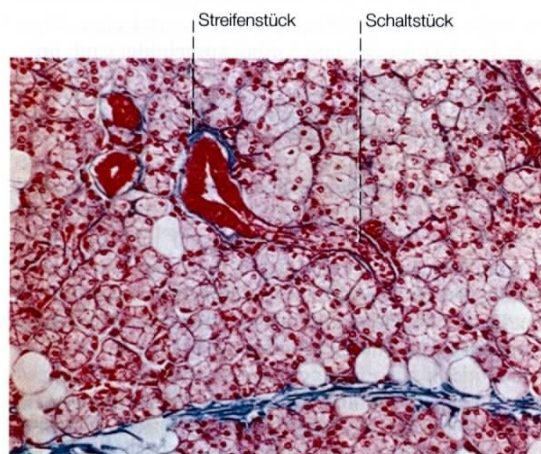


### 6.4.1. Bau der Speicheldrüsen

Die drei oben genannten Speicheldrüsen sind paarig angelegt. Diese werden von einer Bindegewebe kapsel umgeben und das Drüsenparenchym wird durch Bindegewebssepten in Lappen und Läppchen gegliedert. Die Drüsenendstücke und die Ausführungsgangsysteme werden auch von Bindegewebsfasern umhüllt. Die Endstücke bestehen aus sezernierenden Zellen, welche den Speichel produzieren, der anschließend er in das Ausführungsgangsystem mündet.

Das Ausführungsgangsystem setzt sich aus Schaltstücken und Streifenstücken zusammen, die in einen Ductus excretorius münden. [8]

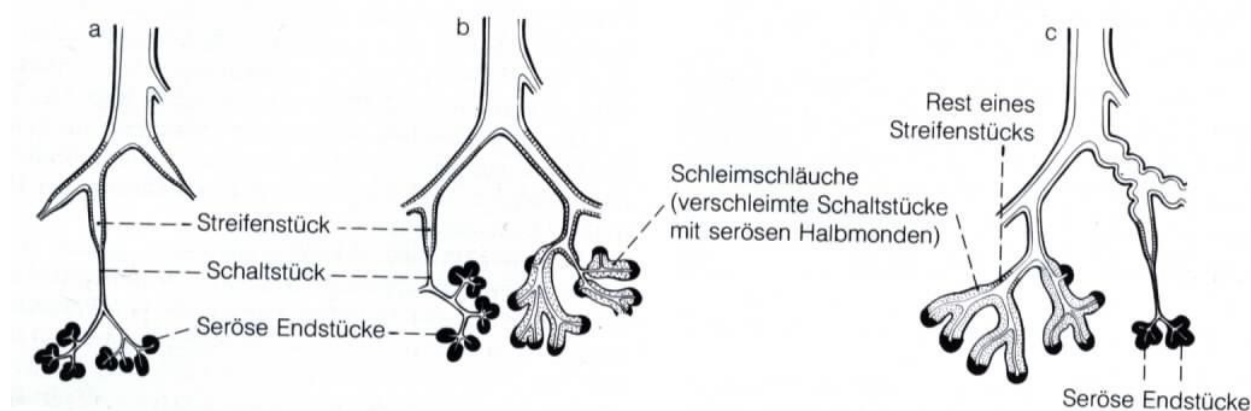
*Glandula parotis* ist die größte Speicheldrüse, sie ist eine verzweigte, azinöse Drüse und ihre Endstücke bestehen aus rein serösen Drüsenzellen, die ein dünnflüssiges, protein- und enzymreiches Sekret produzieren.



**Abbildung 8: Histologischer Schnitt durch die Glandula parotis.**

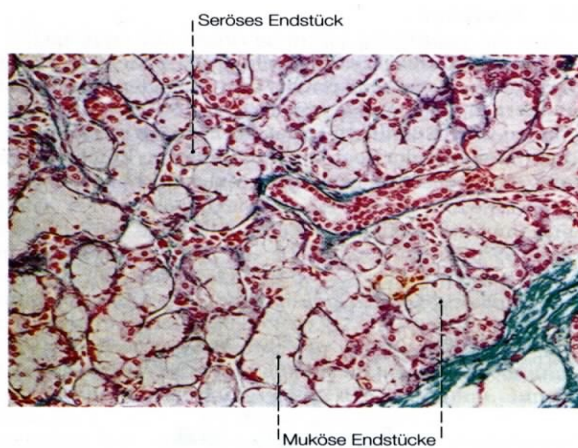
Sie wird von einer Faszie umhüllt und befindet sich vor dem Ohr, wo sie auf dem M. masseter liegt, und reicht bis in die Fossa retromandibularis. Die Glandula parotis reicht oben bis zum Jochbogen und unten bis zum Angulus mandibulae. Da die Drüsenläppchen sich in bindegewebigen Septen befinden, ist eine Verformbarkeit beim Kauen möglich und dient dem Transport des Sekretes. Durch den Ductus parotideus, welcher 3-5 cm lang ist und der 1 cm unter dem Jochbogen über den M. masseter und den Wangenfettpfropf durchläuft und anschließend den M. mucinator durchbohrt, wird das Sekret durch die Papilla parotidea, gegenüber vom oberen zweiten Molaren in das Vestibulum oris freigesetzt. Das Sekret hat eine hohe Amylaseaktivität. [9]

*Glandula submandibularis* ist eine verzweigte, tubuloazinöse Drüse. Die sezernierenden Endstücke bestehen aus mukösen und serösen Drüsenzellen. Es ist also eine gemischte, seromuköse Drüse. Das Sekret hat schwache Amylaseaktivität und enthält das Enzym Lysozym, wodurch die Wand von Bakterien hydrolysiert wird. Die Drüse befindet sich im Trigonum submandibulare, einer Nische zwischen dem Unterkiefer und den Bäuchen des *M. digastricus*. Das Lig. Stylomandibulare trennt die Parotis von der Submandibularis. Nach außen wird die Drüse durch die Faszie cervicalis, dem Platysma und der Haut bedeckt. Der Ausführungsgang gelangt an die mediale Seite der Unterzungendrüse, wo er lateral vom Zungenbändchen mündet. [9]



**Abbildung 9: Schematische Darstellung der Ausführungssysteme: (a) Gl. Parotis, (b) Gl. Submandibularis und (c) Gl. Sublingualis.**

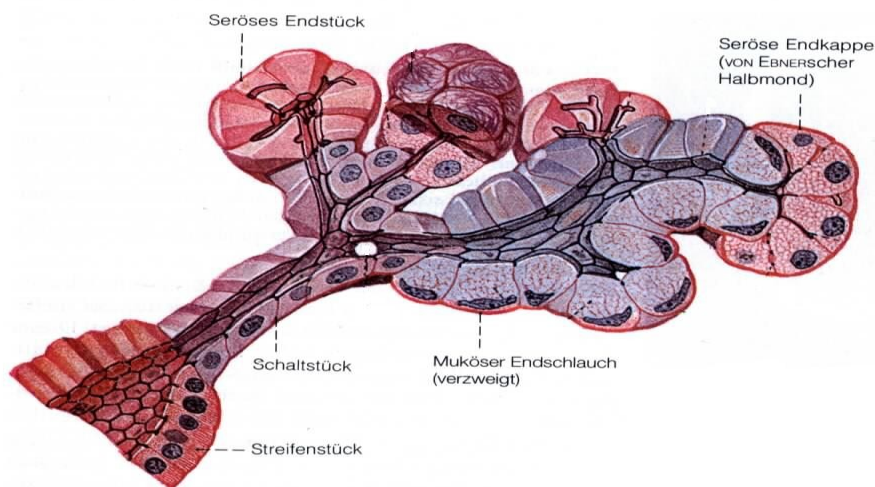
*Glandula sublingualis* ist auch eine verzweigte, tubuloazinöse Drüse. Es überwiegen muköse Zellen (ca.60%). Seröse Zellen treten entsprechend bis ca. 30% des Drüsenvolumens auf. Diese Drüse besteht aus ca. 50 Einzeldrüsen, welche einzelne Ausführungsgänge besitzen. Sie liegt auf dem *M. mylohyoideus* und wölbt die Schleimhaut vor. [9]



**Abbildung 10: Histologischer Schnitt durch die Glandula sublingualis.**

### 6.4.2. Sekretion

Das Sekret wird von sezernierenden Zellen gebildet und in Schaltstücke abgegeben. Zwischen der Zellbasis und umgebender Basalmembran liegen die Myoepithelzellen, die mit ihren Ausläufern das Drüsenendstück korbartig umgreifen. In mukösen Drüsen sind die Schaltstücke und Streifenstücke kurz oder fehlen ganz. Anstelle dessen kommt es zu Ausdehnung vom mukösen Drüsenparenchym im Bereich der serösen Drüsen. Dadurch entstehen muköse Drüsenschläuche – *Von Ebnersche Halbmonde*. [8]



**Abbildung 11: Schematische Darstellung der Glandula submandibularis.**

### 6.4.3. Speichel

Der Speichel ist ein Produkt der Speicheldrüsen. Neben der Verdauungseinleitung und Befeuchtung der Mundhöhle hat er eine immunologische Abwehr und wirkt bakterizid.

Die Speicheldrüsen werden parasymphatisch und sympathisch innerviert.

Tägliche Speichelmenge beträgt 0,5-1,5 l. Der *Ruhspeichel* entspricht dem Speichel, der von nüchternen Personen morgens ohne Stimulierung gewonnen wird. *Stimulierter Speichel* wird durch mechanische -, thermische -, chemische -, psychische oder über Geschmacksreize gewonnen.

Mehr als die Hälfte des Ruhspeichels stammt aus den Glandula Submandibularis. Der stimulierte Speichel stammt aus der Glandula parotis. Die durchschnittliche Fließrate beträgt 1ml/min und kann durch Reize gesteigert werden.

Der Speichel besteht zu über 99% aus Wasser und enthält nur 0,7% Trockenmasse (Proteine und Muzine).

Weitere Bestandteile des Speichels sind Enzyme. Das stärke-spaltende Enzym alpha-Amylase ist die wichtigste Proteinkomponente. Lysozym spaltet die Bakterienwand, besitzt also antimikrobielle Wirkung. Die Schleimhaut ist gut durchblutet und jede Wunde wird durch Speichel gestützt und rasch geschlossen.

Außerdem enthält der Speichel Immunglobuline, besonders Ig A.

Durch die dauernde Bildung des Speichels sowie durch Kauen, Schlucken und Tätigkeiten der Zunge besteht eine Selbstreinigung der Mundhöhle.

In der Mundhöhle sind auch sehr viele Mikroorganismen, die nur dann gefährlich werden wenn die Immunabwehr nachlässt. Nach heutigem Stand der Wissenschaft lassen sich über 500 Spezies und Subspezies klassifizieren und nicht alle Bakterien sind auch pathogen. In Abhängigkeit von der Wirtsabwehr, dem Nahrungsangebot und der gegenseitigen Konkurrenz entwickeln sich verschiedene Konsortien. Auf einem gesunden Zahn bildet sich minutenschnell ein Pellikel (Schmelzoberhäutchen) aus Proteinen bzw. Glycoproteinen des Speichels. Die Plaquebildung beginnt durch die Erstbesiedler, die sich durch spezielle Oberflächenmoleküle an Pellikelrezeptoren fest verankern. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Streptokokken und Aktinomyzeten. An diese Erstbesiedler können dann weitere Mikroorganismen andocken.

Die Bakterien wirken dann nicht mehr als Einzelarten. Die Plaque, in der sich die Bakterien befinden, reagiert als ein Gesamtorganismus. In der Plaque entsteht ein Zirkulationssystem, hier können die Mikroorganismen ihre Stoffwechselprodukte, Resistenz und Virulenzfaktoren austauschen und somit beginnt die Plaque als Gesamtorganismus zu agieren. [9]

**Tabelle 1: Rangordnung der Pathogenität der Bakterien (Socransky u. Haffajee 1994)**

+++ sehr stark	++ stark	+ moderat
Actinobacillus	Prevotella intermedia	Streptokokkus intermedius
actinomycescomitans		
Porphyromonas gingivalis	Campylobacter rectus	Prevotella nigrescens
Tannerella forsythensis	Eubacterium nodatum	Peptostreptokokkus micros
Treponema denticola	Treponema sp.	Fusobacterium nucleatum
-	-	Eubacterium sp.
-	-	Eikenella corrodens

## 6.5. Entwicklung der Mundhöhle

Die Entwicklung von Hals und Gesicht findet am Ende der dritten Entwicklungswoche statt, zwischen der Herzwulst und der Hirnanlage. Zu Beginn kommt es zu Ausbildung des Stomatodeum (Mundbucht), welche durch fünf Gesichtsfortsätze begrenzt wird: kranial liegt die Stirnwulst, lateral sind die paarige Oberkieferwülste angelegt und kaudal liegen die paarig angelegten Unterkieferwülste. Das Stomatodeum wird vom Vorderdarm durch die Oropharyngealmembran getrennt, die etwa am 26. Tag einreißt und eine offene Verbindung zwischen Vorderdarm und Amnionhöhle bildet

Bei der Mund-, Hals- und Ohrenentwicklung spielen die Schlundbögen eine wichtige Rolle. Diese sind paarig und segmentartig angelegt und verschieben sich durch das Wachstum des Embryos gegeneinander. Auf jeder Körperseite also befinden sich Schlundbögen, Schlundfurchen, Schlundtaschen und Schlundmembran. [10]

### 6.5.1. Schlundbögen

Am Anfang der vierten Entwicklungswoche wandern die Neuralleistenzellen zwischen Herzwulst und Hirnanlage und bilden die 6 Schlundbögen, die unterhalb des Stomadeums liegen. Das erste Paar Schlundbögen bildet eine Erhebung, dass für die Entwicklung von Ober- und Unterkiefer verantwortlich ist. In der weiteren Folge kommt es zur Ausbildung von weiteren Schlundbögen, die von kranial nach kaudal durchnummeriert werden. Die ersten vier Schlundbögen sind auf der Außenseite durch Schlundfurchen und auf der Innenseite von Schlundtaschen voneinander getrennt, während die fünften und sechsten nur rudimentär angelegt sind.

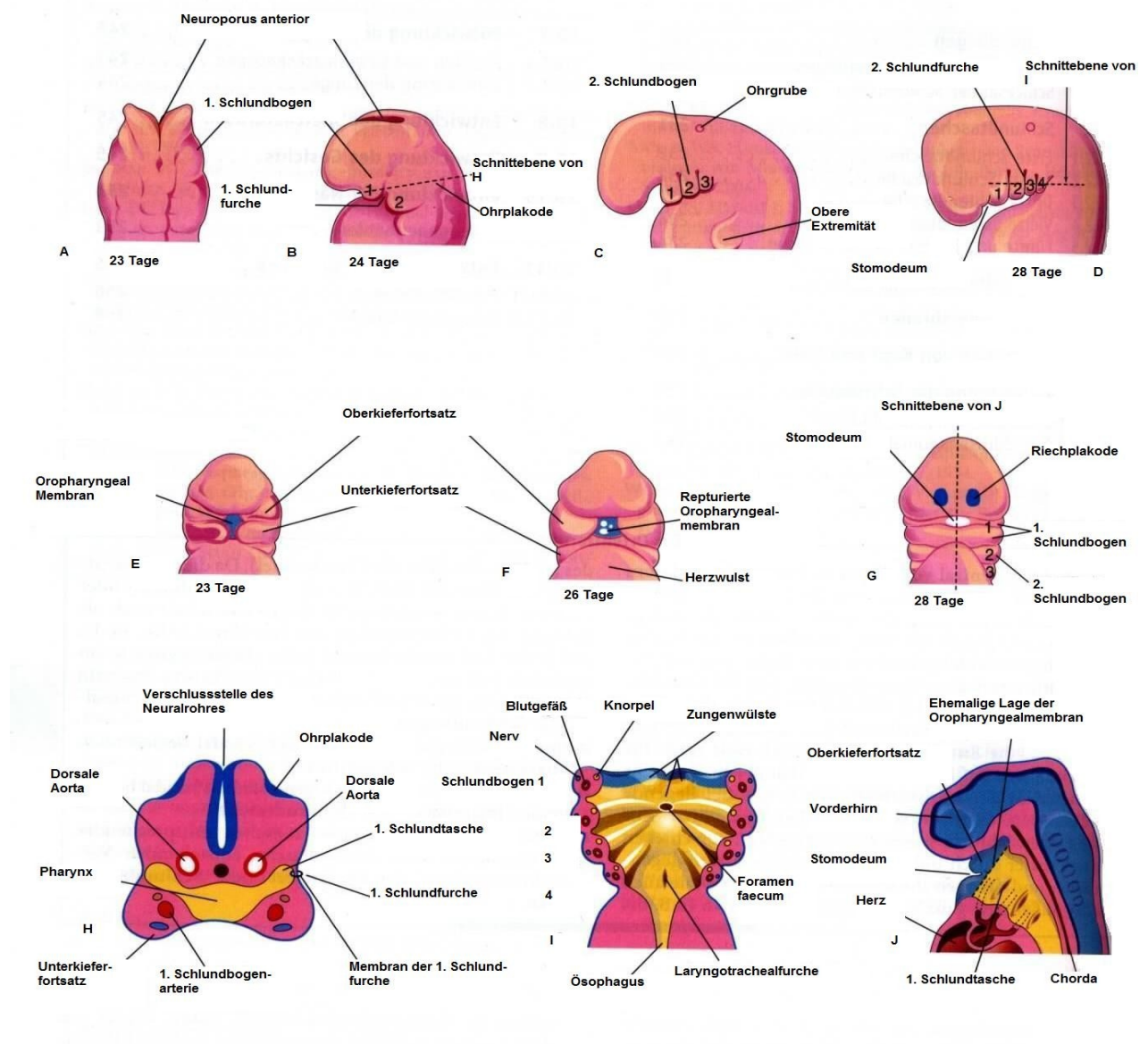
Jeder Schlundbogen besteht aus mesenchymalen Kern, Ektoderm und Endoderm. Das Ektoderm ist von außen angelagert und das Endoderm innen. Aus den drei Keimblättern entwickeln sich die Anlagen von allen Gewebearten und Organen.

Die Entwicklung der Gingiva beginnt durch die Verdickung des Ektoderms, wo das daruntergelegene Mesenchym einwächst.

Aus dem Mesoderm entwickeln sich später Bindegewebe, Knochen, Knorpel, Muskulatur, Blut- und Lymphgefäße, das Herz, die Nieren, die Geschlechtsorgane, die Milz und die Nebennierenrinde.

Aus dem Ektoderm entwickeln sich das zentrale und periphere Nervensystem, die Sinneszellen von Auge, Ohr, und Nase, die Haut, die Brustdrüse, die Hypophyse und der Zahnschmelz.

Aus dem Endoderm entwickeln sich die Epithelien von gastrointestinalen und Respiratorischentrakts, der Tonsillen, Schilddrüse, Nebenschilddrüse und Thymus und das Epithel der Urethra und der Harnblase. [10]



**Abbildung 12: Schematische Darstellung des Schlundapparates.**

Der erste Schlundbogen heißt auch Mandibularbogen und gliedert sich in zwei Fortsätze, den kaudal liegenden Unterkieferfortsatz und parallel liegenden Oberkieferfortsatz, die die Mandibula und Maxilla bilden. Nach einreißen der Membran wachsen die Gaumenfortsätze von der Innenseite der Oberkieferwülste nach unten, umfassen den Zungenwulst und verschmelzen miteinander. Kranial verschmelzen sie mit den medialen Nasenwülsten und vorne mit dem primären Gaumen, der vordere Teil des Gaumens verknöchert und der hintere entwickelt die Uvula und die Gaumensegel.

Der zweite Schlundbogen heißt auch Hyoidbogen oder Hyalbogen und ist wichtig für die Bildung vom Zungenbein (Os hyoideum) und bildet gemeinsam mit den dritten, vierten und sechsten Schlundbögen das Stützgewebe für die lateralen Wände des primitiven Pharynx. [10]

**Tabelle 2: Derivate der verschiedenen Bestandteile der Schlundbögen**

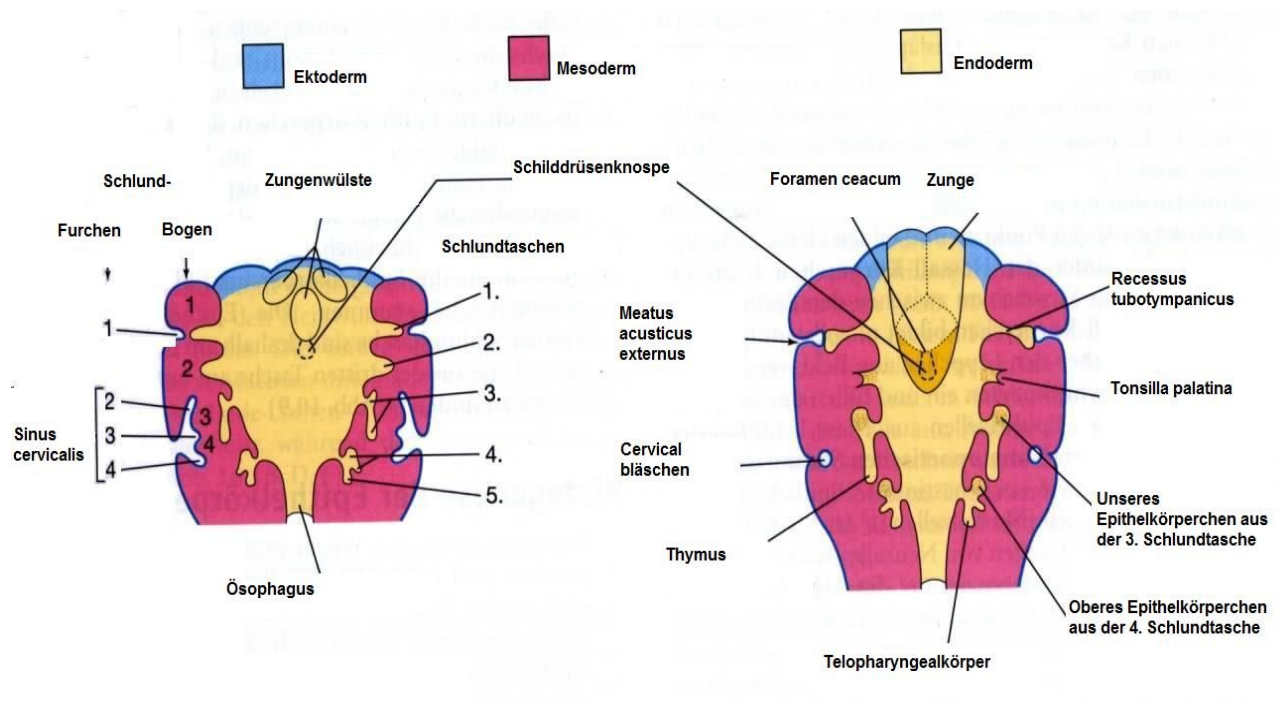
Schlundbögen	Nerven	Muskel	Skelettelemente
<b>1. Schlundbogen</b>	N. mandibularis	Kaumuskulatur: M. digastricus (Venter ant.), M. mylohyoideus, M. tensor veli palatini, M. tensor tympani	Amboss, Hammer, Teile der Mandibula
<b>2. Schlundbogen</b>	N. facialis	Mimische Muskulatur: M. stapedius, M. stylohyoideus, M. digastricus (Venter post.),	Steigbügel, Proc. Styloideus, oberer Teil des Zungenbeinkörpers, kleines Horn des Zungenbeins
<b>3. Schlundbogen</b>	N. glossopharyngeus	M. stylopharyngeus	Unterer Teil des Zungenbeinkörpers, großes Horn des Zungenbeins
<b>4.+6. Schlundbogen</b>	N. laryngeus sup. + inf., N. vagus	Pharynxmuskeln, Kehlkopfmuskeln, M.cricothyroideus, M. levator veli palatini	Schildknorpel, Ringknorpel

## 6.5.2. Schlundtaschen

Schlundtaschen sind paarige Aussackungen des primitiven Pharynx, die etwa am 27. Tag erkennbar sind. Die vier Schlundtaschen liegen zwischen den Schlundbögen und sind vom Endoderm bedeckt, während die fünfte nur rudimentär ausgebildet ist. [10]

**Tabelle 3: Schlundtaschen**

Schlundtaschen	
<b>1. Schlundtasche</b>	Tuba auditiva Trommelfell Cavum tympani Antrum mastoideum
<b>2. Schlundtasche</b>	Tonsilla palatina
<b>3. Schlundtasche</b>	Thymus Glandula parathyroidea inferior
<b>4. Schlundtasche</b>	Glandula parathyroidea superior
<b>5. Schlundtasche</b>	Ultimobranchialkörper (Schilddrüse)



**Abbildung 13: Schematische Entwicklung der Schlundtaschen.**



### **6.5.3. Schlundfurchen**

In der fünften Entwicklungswoche sind die vier Schlundfurchen deutlich ausgebildet. Durch die Vertiefung der Furchen entwickelt sich der Meatus acusticus externus und die Ränder der Furchen bilden durch die Vertiefungen und Erhebungen die Ohrmuschel. Die restlichen drei Schlundfurchen bilden in der Einsenkung, den Sinus cervicalis, die durch Annäherung des zweiten Bogens den sechsten Schlundbogen bilden. Die lateralen Kanten verschmelzen miteinander und bilden das zervikale Bläschen, das während der weiteren Entwicklung obliteriert. [10]

### **6.5.4. Schlundmembranen**

Die Schlundmembranen liegen dort wo sich das Endoderm der Schlundtaschen dem Ektoderm der Schlundfurchen annähern, die durch das Mesenchym getrennt sind. Die erste Membran bildet eine dünne Zellschicht woraus das Trommelfell entsteht. Bei der dritten Membran entwickelt sich die Thymusanlage durch den engen Kontakt zwischen Ektoderm und Endoderm. Bei alle anderen Membranen nimmt die Verdickung des Mesenchyms zu. [10]

### **6.5.5. Entwicklung des Gesichts**

Der Stirnfortsatz bildet mit dem vorderen Teil die Stirn und mit dem nasalen Teil des Fortsatzes bilden sie die Begrenzung zum Stomodeum. Am Ende der vierten Woche bilden die zwei Seitenflächen (medialer und lateraler Nasenwulst) des Stirnfortsatzes die Riechplakoden, welche als Anlagen für die Nase und Nasennebenhöhle sind. Die lateralen Nasenfortsätze bilden die Nasenflügel und die medialen das Zwischenkiefersegment, den mittleren Teil der Oberlippe (Philtrum) und den primäre Gaumen. Die Riechplakoden werden in die Tiefe verlagert und bilden die paarigen Riechgruben. Am Ende der fünften Entwicklungswoche kommt es zur Ausbildung der Ohren und die Augenanlagen wandern nach ventral. Gegen Ende der sechsten Woche sind die Oberkieferfortsätze mit dem lateralen Nasenfortsätzen verschmolzen. Die Oberkieferfortsätze bilden die obere Wangenregion und einen Teil der Oberlippe, während die Unterkieferfortsätze das Kinn, die untere Wangenregion und die Unterlippe formen. [10]

## 7. PATHOPHYSIOLOGIE DER ORALEN SCHLEIMHAUT

### 7.1. Inflammation

Grundsätzlich ist eine Entzündung eine Abwehrreaktion. Es ist eine charakteristische Antwort des Organismus und des Gewebes auf äußere oder innere Reize. Wenn das Gewebe geschädigt wird, entsteht eine Wunde. Ziel der Abwehrreaktion ist es, den Schaden zu beheben oder ihn durch lokale Begrenzung zu reduzieren und dadurch die Ursache zu beseitigen.

#### 7.1.1. Auslöser

Eine Entzündung kann durch verschiedene Faktoren und Mikroorganismen ausgelöst werden. Es handelt sich sehr häufig um folgende Reize: [11]

- Mikroorganismen – biologische Reize: z.B. Bakterien, Viren, Parasiten, Pilze.
- Fremdkörper: z.B. (dentale Materialien).
- Chemische Reize: Toxine, entgleiste Enzyme, Allergene, Säure, Laugen.
- Physikalische Reize: mechanisch (Druck, Reibung, Verletzung durch Fremdkörper), thermisch (Kälte, Wärme), Strahlen (UV, Röntgen, Radioaktivität).
- Körpereigene Auslöser: Autoimmunreaktion, zerfallende Tumorzellen, extravasales Blut, Harnsäure, Cholesterin.

### 7.1.2. Ablauf der lokalen Entzündungsreaktion

Eine lokale Entzündungsreaktion ist durch eine örtliche Begrenzung gekennzeichnet und zeigt die typischen Entzündungszeichen.

- a) Lokale Durchblutungsstörung: Diese dauert nur wenige Minuten. Durch die Adrenalinausschüttung wird diese initiale Ischämie genannt. Es kommt zu einem arteriellen Spasmus. Danach folgt eine lokale Hyperämie.
- b) Die Entstehung des Blutstaus kommt durch die Steigerung der Gefäßwandpermeabilität zustande. Die Permeabilität wird aktiviert durch die Ausschüttung von Histamin, Prostaglandin, Serotonin und Kinin.
- c) Durch die erhöhte Gefäßwandpermeabilität können die Plasmaeiweiße in die Gefäßwände der betroffenen Region einwandern. Es sind hier für die Entzündungsreaktion die neutrophilen, eosinophilen, basophilen Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten wichtig. Es werden auch Mastzellen ins entzündete Gewebe ausgeschüttet. Dadurch kommt es zu Phagozytose der Fremdkörper im Gewebe. [11]

### 7.1.3. Fünf Entzündungszeichen

Generell gibt es fünf Entzündungszeichen, die jedoch nicht immer als Gesamtbild in Erscheinung treten. Es finden sich je nach Art und Ausprägung der Entzündung oft auch nur einzelne dieser Symptome.

- Rötung - rubor
- Schwellung - tumor
- Überwärmung - calor
- Schmerz - dolor
- eingeschränkte Funktion - functio laesa

#### **7.1.4. Einteilung der Entzündung**

Eine Entzündung kann eingeteilt werden nach dem *zeitlichen Ablauf*, nach der *Ausdehnung* und nach der *Art* des Sekrets.

Der Zeitliche Ablauf kann akut, chronisch oder rezidivierend sein.

Mit akut bezeichnet man das plötzliche Einsetzen einer Entzündung;

von einer chronischen Form der Entzündung spricht man, wenn sich der Verlauf langsam, langandauernd und schleichend gestaltet;

die rezidivierende Entzündung ist durch ein immer wieder kehrendes Auftreten gekennzeichnet.

In Bezug auf die Ausdehnung der Entzündung unterscheidet man eine systemische von einer lokalen Form.

Die Systemische Entzündung betrifft den gesamten Organismus, wohingegen sich eine lokale Entzündung nur auf bestimmte Stellen der jeweiligen Körperregion beschränkt.

Das austretende entzündliche Sekret kann seröser oder putriden Natur sein. Seröse Entzündungen haben eine große Menge an eiweißhaltiger Flüssigkeit. [11]

#### **7.1.5. Unspezifische Entzündungszeichen**

Neben fünf örtlich begrenzten Entzündungszeichen können ab einem gewissen Schweregrad der Entzündung auch andere Zeichen auftreten. Dazu gehören: Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Anstieg oder Abfall der Leukozyten, CRP-Anstieg (immunologisch wirksames Akute-Phase-Protein), beschleunigte Blutkörperchengeschwindigkeit. [11]

## 8. PATHOPHYSIOLOGIE DER WEISSLICHEN SCHLEIMHAUT LÄSIONEN

### 8.1. Allgemein

Schleimhautveränderungen der Mundhöhle sind vielseitig und reichen von harmlosen Veränderungen bis zu malignen Tumoren. Die Mundhöhle stellt eine Verbindung zwischen dem Organismus und der Außenwelt dar und ist für exo- und endogene Noxen anfällig.

Der Zahnarzt sieht seinen PatientInnen häufiger zu Routinekontrollen als Ärzte anderer Fachgebiete und deswegen ist eine gründliche Inspektion der gesamten Mundhöhle wichtig, um eine Veränderung der Schleimhaut diagnostizieren zu können. Eine Früherkennung kann eine möglicherweise maligne Transformation verhindern oder zumindest ein Mundhöhlenkarzinom in einem noch gut therapierbaren Stadium erkennen.

Die häufigsten weißlichen Läsionen bzw. die man am leichtesten mit Lichen ruber planus verwechseln kann, sind:

- Leukoplakie
- Haarleukoplakie
- Lingua geographica (Landkartenzunge)
- Soor
- Morsicatio buccarum
- Pemphigus vulgaris
- Naevus spongiosus albus (Weisser Schwammneavus)
- Friktionskeratose

## 8.2. Leukoplakie

Unter Leukoplakie versteht man eine weiße, nicht wegwischbare Veränderung der Mundschleimhaut. Die Prävalenz der Erkrankung ist in Europa ca. 2,3% und es sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Die Erkrankung tritt vor allem in der 5.-7. Lebensdekade in Erscheinung.

Durch verschiedene Reize kommt es zu unerwünschten Fehlverhalten der Schleimhaut. Diese können chemischer oder physikalischer Natur sein. Dazu gehören ständiges Reiben von schlecht sitzenden Prothesen, Zahnfehlstellungen oder auch der Reiz des Nikotins bei Rauchern bzw. Kautabak.

Diese Erkrankung verursacht keine Beschwerden und wird deswegen meist zufällig entdeckt und in 5% der Fälle kann es zum Plattenepithelkarzinom kommen. Die Prädilektionsstellen sind die Wangenschleimhaut, die inneren Mundwinkel, die Zunge, der Gaumen sowie der Mundboden. Es handelt sich um eine Verdickung des Plattenepithels, welche durch die verstärkte Verhornung (Hyperkeratose) hervorgerufen wird. Die weißliche Verfärbung entsteht durch Quellung der verhornten Zellen.

Histologisch findet man eine Hyperortho- (physiologisch, normale Verhornung) oder Hyperparakeratose (gestörte Verhornung des Plattenepithels) und eine Epithelhyperplasie. Wenn eine Dysplasie vorhanden ist dann kommt es zu Zellproliferation und Ausreifung der Zellen. [12,13]



**Abbildung 14: Leukoplakie am seitlichen Zungenrand.**

### 8.3. Haarleukoplakie

Eine Sonderform der Leukoplakie stellt die so genannte Haarleukoplakie dar. Dabei handelt es sich um grau-weißliche, papillomatöse, nicht wegwischbare, vertikal verlaufende Hyperkeratosen der seitlichen Zungenränder mit haarartiger Oberfläche. Die Plaques können konfluieren und selten die bukkale Schleimhaut befallen. Die Erkrankung verläuft symptomlos und es liegt in 50% eine Superinfektion mit Candida vor, wo es gelegentlich zu Brennen und Geschmacksstörungen kommen kann.

Die orale Haarleukoplakie wird durch das Epstein-Barr-Virus verursacht und tritt häufig bei HIV-Infizierten auf, sowie bei anderen immungeschwächten Menschen.

Ihr Auftreten gilt als benigne, ist aber ein Zeichen schwerer zellulärer Immundefizienz und die Zahl der T-Lymphozyten (CD4-Helferzellen) ist im Rahmen einer HIV-Infektion deutlich verringert.

Histologisch ist die orale Haarleukoplakie gekennzeichnet durch eine Akanthose des Epithels aus und aufgrund virusinduzierter koilozytärer Veränderungen ist die obere Zellschicht wabig-hell und balloniert. Die haarartige Oberfläche zeigt eine typische säulenartige Hyperkeratose des Epithels. [14]



**Abbildung 15: Haarleukoplakie am seitlichen Zungenrand.**

## 8.4. Lingua geographica (Landkartenzunge)

Die Veränderung der Zunge beginnt meistens mit linsengroßen, runden bis ovalen, scharf begrenzten weißlichen oder gelblichen Erhebungen an den Randpartien des Zungenrückens. Durch das Wachstum der Papel entsteht ein zentrales Häutchen und es bilden sich Einzelherde mit glattem, rötlichem und vertieftem Zentrum. Die Papillae filiformis sind atrophisch und erscheinen somit flacher, während die Papillae fungiformis durch das vortreten rötlicher erscheinen. Die Einzelherde unterscheiden sich in ihrer Größe, überschreiten aber selten den Durchmesser von 1 cm. Es treten häufig 1 bis 5 Einzelherde auf und die Verschmelzung der einzelnen Herde führt zu einer landkartenartigen Zeichnungen. Die Vergrößerung der Herde erfolgt durch das periphere Wachstum. Sie verschmelzen miteinander und verschwinden wieder. Dieser Prozess kann über Jahre oder Jahrzehnte andauern und deswegen spricht man hier von Wanderplaques. Die häufigste Prädilektionsstelle ist der Zungenrücken, gefolgt von der Zungenunterseite, dem weichen und harten Gaumen, der Wangenschleimhaut und der Lippenschleimhaut.

Die Ursache der Erkrankung ist unklar und die Häufigkeit der Erscheinung beträgt 0,7-16%, wobei vorzugsweise junge Erwachsene und Kinder betroffen sind.



Abbildung 16: Lingua geographica.

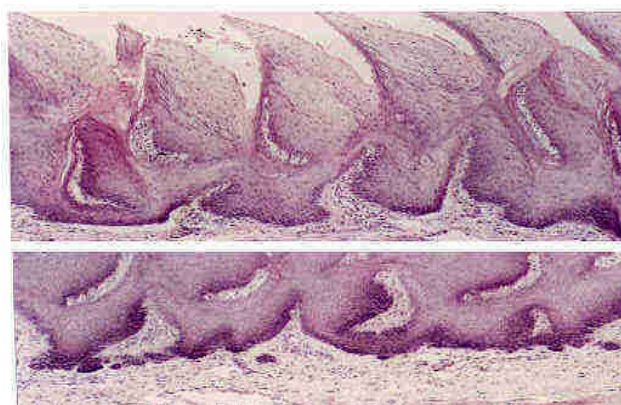


Abbildung 17: Histologisches Bild.

Eine Biopsie zeigt eine Erweiterung der Blut- und Lymphgefäße. Am histologischen Bild sieht man auch Ödeme und spongiöse (schwammartige Strukturen) Veränderungen der Randpartien. Das Epithel ist im Zentrum der Einzelherde verschmälert und am Rand



verbreitet. Unter der Mukosa ist ein entzündliches Infiltrat anzutreffen, das im Zentrum des Herdes bis ins Epithel reicht und das Epithel auch abstoßt.

Die freiliegenden Rezeptoren können zur Steigerung der sensorischen Geschmacksqualitäten der Zunge führen sowie zur Empfindlichkeit gegenüber sauren Speisen und Gewürzen. [15, 16]

## 8.5. Soor

Soor ist eine Infektion der Schleimhäute, die durch einen Hefepilz der Gattung *Candida* verursacht wird. In 90% wird es durch *Candida albicans* hervorgerufen. Diese Hefepilze sind bei ca. 30-50% der Bevölkerung in niedrigen Keimzahlen in der Mundhöhle oder auf der Haut nachweisbar, ohne dass Symptome vorliegen. *Candida* wird dann zum Problem, wenn sich das Verhältnis in der Schleimhaut ändert und die *Candida* zu wuchern beginnt. Die Infektion wird begünstigt durch feuchte, verschlossene "Räume"/Höhlen wie z.B. Pilze unter der Zahnprothese. Häufig betroffen sind auch PatientInnen mit schwacher Immunabwehr, Diabetes mellitus- und HIV-Infektionen, sowie Schwangere. Drogenmissbrauch, Mangelernährung Antibiotika-Behandlung und Xerostomie sind weitere begünstigende Faktoren. Die Infektion ist charakterisiert durch weißlich-gelbe Flecken auf der Mundschleimhaut, die sich leicht von der Unterlage abheben. Der Belag ist abwischbar und hinterlässt rötliche, leicht blutende Erosionen.

Bei klinischem Verdacht einer Infektion erfolgt ein Abstrich mit einem Stäbchen aus der Läsion. Unter dem Mikroskop sind im Kalilaugepräparat rundliche, maulbeerartig gelagerte Hefezellen nachweisbar. Eine genaue Erregerklassifikation kann mittels einer Pilzkultur gestellt werden. [14]



**Abbildung 18: Mundsoor.**



**Abbildung 19: Makroskopisches Präparat.**

## 8.6. Morsicatio buccarum (chronisches Wangenkauen)

Bei der Morsicatio buccarum handelt es sich um eine Parafunktion des Kauorgans. Prädilektionsstelle ist die Wangenschleimhaut. Es handelt sich um harmlose, weiße Schleimhautschwielen, die durch ständiges Wangenkauen ausgelöst werden. Auch andere Stellen wie die Lippe oder Zunge können betroffen sein (Morsicatio labiorum, Morsicatio linguarum). Diese Zeichen sind meistens bei Menschen mit Anspannung oder ängstlichen Zuständen präsent. Diese Parafunktion wird meistens unbewusst und habituell durchgeführt wobei Frauen dreimal so oft betroffen sind als Männer. Die Wangenschleimhaut wird zwischen die Zahnreihen hineingezogen.

Das klinische Bild zeigt meistens beidseitige Läsionen der Wangenschleimhaut, die in Kombination mit Erosionen, Erythemen und fokalen Ulzerationen auftreten. Die Läsionen sind unregelmäßig ausgebreitet und in der Höhe der Okklusionsebene, mittlere Region der anterioren Wangenschleimhaut. Sie erscheinen dreiecksförmig, wobei die Basis des Dreiecks hinten ist. [17]



**Abbildung 20: chronisches Wangenkauen.**

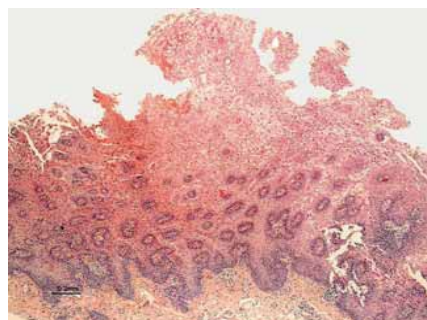
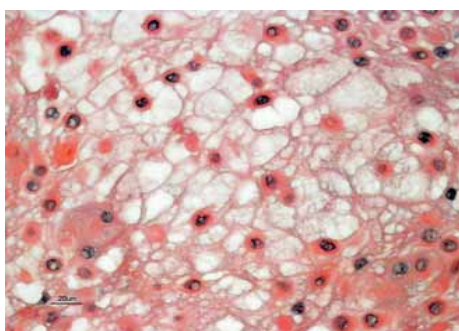
## 8.7. Naevus spongiosus albus mucosae (Weiser Schwammneavus)

Der weiße Schwammneavus ist eine benigne Dysfunktion der Epitheldifferenzierung der Mundschleimhaut. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt. Es kommen auch selten isolierte Fälle vor, wo es bei den betroffenen Familien zu keinem Ausbruch der Erkrankung kam. [18] Die Läsionen sind meistens bei der Geburt vorhanden oder sie treten in der frühen Kindheit auf. Der weiße Schwammneavus kann im Bereich der oralen, ösophagealen, vaginalen und analen Schleimhaut auftreten, wobei die Mundschleimhaut am häufigsten betroffen ist. Eine maligne Entartung wurde nicht beobachtet. Die Läsionen haben einen asymptomatischen Verlauf ohne Behandlungsbedarf.

Klinisch sieht man schwammartig verquollene, grau-weißfleckige, flächige und unscharf begrenzte Veränderungen im Bereich der Gingiva, Wangen- und Mundschleimhaut, wobei die Oberfläche mit Falten versehen ist. Histologisch zeigt sich ein breites, akanthotisches (Verdickung der Epidermis, Oberhaut, durch eine Verbreiterung des Stratum spinosum), nicht verhorntes Plattenepithel mit hydropischer Schwellung (Zellschwellung durch Wasser). Die Zellkerne der mittleren bis oberen Epithelschichten, im Stratum spinosum, sind pyknotisch oder fehlen ganz. [18]



**Abbildung 21: Weißer Schwammneavus im rechten Planum buccale.**



**Abbildung 22: Histologischer Schnitt des weißen Schwammneavus aus dem rechten Planum buccale.**

## 8.8. Friktionskeratosen

Friktionskeratosen entstehen durch chronisch mechanische Irritationen der Mundschleimhaut. Die häufigste Lokalisation der Friktionskeratose ist am Planum bukkale oder an der Zunge. Diese Reaktionen entstehen durch spitz auslaufende Füllungsänderungen oder scharfe Zahnränder, durch Druckstellen bei Prothesenträgern oder durch zu festes Schrubben mit einer harten Zahnbürste.

Die Diagnose ist klinisch feststellbar. Man erkennt eine raue, unregelmäßige hyperkeratotische nicht abwischbare Plaqueoberfläche, die in den frühen Phasen zuerst blass und oft stark aufgequollen erscheint. Im Laufe der Zeit nimmt ihre Dichte zu und entwickelt eine weiße Färbung mit diffuser Oberfläche. Der Zustand der Schleimhaut ist reversibel, wenn man die Ursache behebt.

Im Rahmen histologischer Untersuchungen sieht man ein verdicktes, unverhorntes Plattenepithel mit aufgelockerter Oberfläche und leeren Zellen. Die Oberfläche ist oft mit basophilen Kokken oder Bakterienansammlungen bedeckt. [19]



**Abbildung 23: Friktionskeratose am Unterkieferkamm.**

## 8.9. Pemphigus vulgaris

Pemphigus vulgaris ist eine Autoimmunerkrankung mit unbekannter Ätiologie, die sowohl die Haut als auch die Schleimhaut betreffen kann. In seltenen Fällen ist die Mundschleimhaut mit Läsionen versehen, die von Aphten schwer zu unterscheiden sind. In 50% der Fälle sind die Hautsymptome auch vorhanden. Es können alle Areale der Mundschleimhaut betroffen sein, verstärkt aber dort wo die Schleimhaut mechanischen Irritationen ausgesetzt ist. Die häufigsten Prädilektionsstellen sind die Wangenschleimhaut und die Zunge. Die Zunge ist meist belegt und zeigt flächige Erosionen. Die ersten Symptome sind schmerzhafte Läsionen, Erosionen, Blasen und Blasenreste der Mundschleimhaut. Die Symptomatik kann stark ausgeprägt sein, wodurch der PatientInnen dann unter starken Ess- und Sprachstörungen leiden. Durch die Fehlfunktion der Antigen-Antikörper Reaktion kommt es zur Schädigung des desmosomalen Zusammenhaltes der Epithelzellen, dadurch lassen sich die Blasen bei Druck leicht verschieben. Die platzenden Blasen können schmerzhafte Erosionen hinterlassen.

Histologisch kann man die Erkrankung mittels direkter Immunofluoreszenzuntersuchung erkennen. Hier werden die Antigene, Antikörper, Komplementfaktoren oder Fibrin mit bindendem fluoreszenzmarkiertem Antikörper mikroskopisch sichtbar gemacht.

Dabei sollte die nicht betroffene Schleimhaut biopsiert und untersucht werden, da das entzündliche Infiltrat die abgelagerten Immunglobuline abbaut. Bei dieser Untersuchung kann man die gebundenen IgG4-Autoantikörper mit ihrem netzartigen Muster erkennen. Bei dieser Erkrankung werden die IgG-Autoantikörper gegen Desmoglein 3, ein transmembranöses Zelladhäsionsmolekül, gebildet. [20]

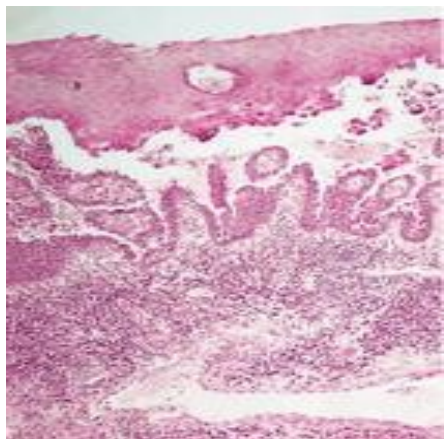


Abbildung 24: Histologie.



Abbildung 25: Pemphigus vulgaris an der Lippe.

## **9. GRUNDLAGEN ZUM ORALEN LICHEN RUBER PLANUS**

### **9.1. Definition des OLP**

Der orale Lichen ruber planus (OLP) ist eine T-Zellvermittelte Erkrankung. Man nimmt an, dass es sich um eine chronische, nichtinfektiöse Autoimmunerkrankung handelt.

Diese Erkrankung der Mundschleimhaut ist durch herdförmige flächige oder netzartige Hyperkeratosen (übermäßige Hornschicht) bekannt. Die netzartigen Veränderungen werden auch als sog. Wickham-Striae bezeichnet. [21]

Auf der oralen Schleimhaut präsentiert sich der OLP meist bilateral. Die Läsionen sind gelegentlich auch mit Ulzerationen verbunden. [21]

OLP kommt weltweit vor und die Prävalenz ist zw. 0,5-2,2%, wobei Frauen doppelt so oft betroffen sind als Männer. [22,23] Es handelt sich um die Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters. Selten wurde diese Erkrankung auch im Kindesalter nachgewiesen. [21]

Die Symptome reichen von milden beschwerdefreien weißen Schleimhautveränderungen bis hin zu schmerzhaften Erosionen und Ulzerationen.

Der Lichen ruber planus der Schleimhäute kommt bei etwa 25-70% der Lichen-ruber-PatientInnen vor, wobei nicht selten ein Befall von Mundschleimhaut und Lippenrot vorhanden ist. [24]

### **9.2. Autoimmunkrankheit (AIK)**

Die Immunabwehr des Organismus wird unterteilt in spezifische und unspezifische Abwehrmechanismen, die den Körper vor Mikroorganismen oder schädlichen Stoffen schützt. Bei der spezifischen Abwehr ist der Organismus nur gegen einen bestimmten Fremdstoff, Antigen, gerichtet und bildet dagegen Antikörper, während bei der unspezifischen Abwehr

kein Erstkontakt notwendig ist, denn hier werden die Fremdstoffe gleich durch Abwehrzellen unschädlich gemacht.

Antigene sind fremde Substanzen im Körper und können durch die Makrophagen oder Langerhans-Zellen der Haut den Lymphozyten präsentiert werden. Diese Zellen bezeichnet man als Antigen-präsentierende Zellen. Die Präsentation an die T-Lymphozyten bedarf aber MHC1-Moleküle. MHC1 (major histocompatibility complex) sind Moleküle die auf den Oberflächen aller kernhaltigen Zellen vorkommen. Durch diese Präsentation können die T-Lymphozyten die Antigene erkennen. Erst dann werden aus Plasmazellen Antikörper gebildet und bilden mit den Antigenen, Antigen-Antikörper-Komplex. Durch diese Bindung kann der Abbau von Giften oder Zerstörung von Bakterien eingeleitet werden. [25]

Wenn das eigene Immunsystem ständig gegen ein körpereigenes Antigen Autoantikörper (AAK) bildet oder T-Zellen aktiviert, dann spricht man von einer Autoimmunerkrankung (AIK). Das Immunsystem erkennt körpereigenes Gewebe als zu bekämpfenden Fremdkörper. Die Ursache kann eine Gewebe- oder Organschädigung sein.

Grundsätzlich wird eine Autoimmunerkrankung durch unreife T-Zellen verhindert. Diese unreifen T-Zellen werden im Thymus geschult, nur an die eigenen MHC1-Moleküle anzudocken und körpereigene Strukturen zu tolerieren. Man spricht hier von einer *klonalen Deletion*. Im Thymus überleben diejenigen T-Zellen, die MHC1-Moleküle auf der körpereigenen Zellmembran erkennen. Diejenigen T-Zellen, die nicht in der Lage sind MHC1-Moleküle an der Zellmembran zu binden oder zu erkennen, werden eliminiert. Das Procedere ist wichtig damit der Körper sich selbst schützen und Fremdes bekämpfen kann. [26]

### **9.2.1. Ätiologie der Autoimmunkrankheit**

Als mögliche Ursachen für die Entstehung einer Autoimmunerkrankung kommen eine genetische Prädisposition, hormonelle Einflüsse in der Pubertät, Autoantikörper aus immunologischen privilegierten Regionen (Gehirn, Auge, Ulcus, Hoden), sowie Infektionen und Fehlregulation des Immunsystems in Frage.

T-Zellen funktionieren bei einer AIK anders. Sie greifen neben der Abwehr von Fremdorganismen auch körpereigene Strukturen an. Die Folgen können schwerwiegend sein,

wenn lebensnotwendige Strukturen betroffen sind. Im Laufe der Zeit nimmt die Immunabwehr ab und der Körper wird anfälliger für viele Krankheiten. Es kommt sogar zu gestörter Fremderkennung und dadurch kann die Ausbreitung der Krebszellen im Körper nicht unterbrochen werden. Somit werden die PatientInnen anfälliger für Infektionskrankheiten. Im Verlaufe der Erkrankung zerstören Zellen des Immunsystems die körpereigenen Strukturen während der Körper versucht die geschädigten Organteile zu erneuern. Der Angriff des Abwehrsystems setzt sich ohne Behandlung lebenslang oder bis zur vollständigen Zerstörung der Zielstruktur fort. [26]

### **9.3. Ätiologie des OLP**

Die genaue Ätiologie des OLP ist unbekannt. Einige Aspekte deuten auf eine zellvermittelte immunologische Störung hin. Es handelt sich wahrscheinlich um eine Autoimmunerkrankung, bei der die spezifische Immunabwehr eine wichtige Rolle spielt. Histologisch findet sich ein aus T-Lymphozyten (CD4 und vorwiegend CD8- Zellen) bestehendes perivaskuläres und bandförmig subepitheliales Infiltrat, das eine Degeneration der Basalmembran auslösen. Es kommen auch andere immunregulierende Zellen vor wie z.B. Makrophagen und Langerhans Zellen vor. Diese Zytotoxine können Entzündungsreaktionen auslösen oder ein Auslöser für die Apoptose der basalen Keratinozyten sein oder sie werden aktiviert durch MHC1-Molekül. [27,28]

### **9.4. Lichenoide Reaktion**

Vom oralen Lichen planus im eigentlichen Sinn unterscheidet man noch eine lichenoide Reaktion (OLR). Die Ursache für diese lichenoide Reaktion ist in der Regel auf eine Kontaktreaktion auf dentale Materialien zurückzuführen, bzw. kann sie auch als Nebenwirkung bei der Gabe bestimmter Medikamente auftreten. [29] So kann es in der unmittelbaren Umgebung von alten Amalgamfüllungen, aber auch von Goldkronen zu einer Sensibilisierung auf Quecksilber bzw. Gold-Natrium- Thiosulfat oder anderen Goldsalzen



kommen. [30,31,32,33] Die Anwesenheit von entsprechenden Metallen in der Nachbarschaft zur Läsion ist hiermit ein wichtiger differentialdiagnostischer Hinweis. Nach Entfernung der verursachenden Restauration kommt es meist rasch zu einer Verbesserung und in der Folge zum Verschwinden der Symptome.

Weiterhin scheinen genetische Faktoren eine Rolle zu spielen. Zusammenhänge mit vorangegangenen HCV-Infektionen, sowie mit mechanischen Irritationen werden ebenfalls diskutiert.

Physikalische und chemische Noxen sowie allergische Reaktionen können zu lokalisierter Schädigung von Lippen und Mundschleimhaut führen. Potentielle chemische Noxen bzw. Allergene können enthalten sein in Nahrungs- und Genussmittel, Hygieneartikel wie Zahnpasten, Mundwässer, Dentalwerkstoffen sowie Medikamenten. [34]

**Tabelle 4: Mögliche Faktoren die eine OLR und OLP auslösen können: (Referenzen: 28, 30-33, 35-39 )**

<b>Medikamente</b>	<b>Penecillin</b>
	<b>β-Blocker</b>
	<b>Diuretika</b>
	<b>Goldsalze</b>
	<b>Phentothiazine</b>
	<b>Sulfonylurea</b>
	<b>Angiotensin</b>
	<b>NSAR</b>
<b>Lokale Unverträglichkeitsreaktionen auf</b>	<b>Amalgam</b>
<b>Dentalmaterialien</b>	<b>Komposit</b>
	<b>Metale (Nickel)</b>
<b>Hepatitis C</b>	
<b>Genetisch</b>	
<b>Stress</b>	
<b>Tabak</b>	
<b>Graft-versus-Host disease</b>	

Die unterschiedlichen Materialien die in der Zahnmedizin verwendet werden führen bei manchen PatientInnen zu lichenoiden Reaktionen. Einige Studien haben gezeigt, dass eine Amalgamfüllung zu solchen Reaktionen führen kann. [31,35] In der Studie von Thornihill et al. [32] hat man herausgefunden, dass in 70% der Amalgam abhängigen Reaktionen der Test positiv auf Amalgam und Quecksilber war. Nach der Entfernung der Amalgamfüllung zeigte

sich in 93% eine deutliche Verbesserung der Symptomatik. Zwei Studien haben gezeigt, dass auch eine Kompositfüllung auch eine OLR auslösen kann. [33,36]

Metalle wie zum Beispiel Nickel, Gold, Palladium, Kobalt oder Kupfer könnten auch zu lichenoiden Reaktionen führen und deswegen werden sie beim Verdacht auf OLR aus bestimmten Legierungen herausgenommen. [28] Das meist verwendete Metall ist Nickel, welches in der Orthodontie oder bei Brücken und Kronen verwendet wird.

Histologisch gibt es keinen Unterschied zwischen einem Lichen ruber planus und einer lichenoiden Reaktion.

## 9.5. Stadieneinteilung und Schweregrade

Die häufigste Form ist die retikuläre, während die papuläre und bullöse seltener auftreten. Bei der *retikulären Form* treten die Streifen meist im Bereich der bukkalen Schleimhaut symmetrisch und bilateral auf. Die Zunge kann auch betroffen sein und selten auch die Gingiva und die Lippen. Diese Form präsentiert sich generell mit minimal klinischen Symptomen und wird häufig nur durch Zufall entdeckt.

Die *plaqueförmige Form* hat ähnlich klinische Eigenschaften wie die Leukoplakie. Die Prädispositionsstellen dieser Form sind der Zungenrücken und die bukkale Mukosa. Morphologisch zeigt sich diese Ausprägung etwas erhaben bis eben und flach.

Die *erythematöse oder atrophische Form* hat an der Oberfläche rote Flecken mit feinen weißen Striae. Sie kann auch in Verbindung mit retikulären oder erosiven Varianten gesehen werden. Bei dieser Form ist die attached Gingiva involviert, wobei die Erscheinung uneinheitlich aufgeteilt ist, sehr oft in allen vier Quadranten. Die PatientInnen klagen über Schmerzen und Brennen.

Bei der *erosiven Form* ist die Mitte der Läsion ulzeriert. Die Oberfläche der Läsion ist fibrös oder pseudomembranös bedeckt. Der Verlaufsprozess ist dynamisch mit sich verändernden Strukturen, wobei die Schleimhaut freiliegt und starke Schmerzen mit Brennen im Mund verursacht. [21,28]

**Tabelle 5: Die klinische Klassifikationen des OLP nach Andreasen werden unterteilt in sechs Formen [21]**

<b>I.</b>	<b>Retikulär (bekannt als Wickhäm-Striae)</b>
<b>II.</b>	<b>Papulär (kleine Knötchen, die selten vorkommen)</b>
<b>III.</b>	<b>Plaquetförmig (Pflastersteinartig)</b>
<b>IV.</b>	<b>Atrophisch (Erythematöse Läsionen)</b>
<b>V.</b>	<b>Ulzerativ und Erosiv</b>
<b>VI.</b>	<b>Bullös</b>

Die *bullöse Form* hat einen Durchmesser von wenigen Millimeter bis Zentimeter. Es handelt sich um blasenförmige Läsionen die von kurzer Lebensdauer sind. Sie platzen und hinterlassen Erosionen. Diese Läsionen sind häufig auf der bukkalen Schleimhaut, der hinteren und unterer Region zu beobachten und sind an den 2. und 3. Molaren angrenzend. Selten treten sie auf der Zunge, Lippen und Gingiva auf. [21,28]

Die ersten drei Formen kommen bis zu 70% vor und deren Verlauf ist asymptomatisch. Die erosive und atrophische Form kommen zu 30 % und zeigen einen symptomatischen Verlauf. [24]

Ein gleichzeitiges Auftreten verschiedener morphologischer Varianten bei einem PatientInnen ist häufig. Die variierende und vielgestaltige Morphologie des OLP erschwert die Beurteilung und wird beim Auftreten verschiedener Formen und deren Formkombinationen in multiplen Regionen komplizierter. Der Schweregrad des OLP beeinflusst den Erkrankungsverlauf, die Therapieauswahl und das Therapieergebnis.



**Abbildung 26: Retikuläre Form auf der linken bukkalen Wangenschleimhaut.**



**Abbildung 27: Plaqueförmiger OLP.**



**Abbildung 28: Erythematöse Läsionen.**



**Abbildung 29: Ulzerative und Erosive Läsionen.**



**Abbildung 30: Erosive Läsionen auf der rechten bukkalen Wangenschleimhaut.**



**Abbildung 31: Bullöse Läsionen am harten Gaumen.**

Die Beurteilungsmerkmale sind Größe der Läsion, klinische Form, weißliche Intensität und Erythem. [71]

**Tabelle 6: Die Größe der Läsion wird anhand von 4 Bewertungsgraden erfasst**

Grad 0: keine klinische(n) Läsion(en)

Grad 1: Läsionsausdehnung  $<1 \text{ cm}^2$

Grad 2: Läsionsausdehnung  $1-3 \text{ cm}^2$

Grad 3: Läsionsausdehnung  $>3 \text{ cm}^2$

**Tabelle 7: Die Farbintensität der weißlichen Formen wird in 4 Grundformen bewertet**

Grad 0: keine weißliche Zeichnung

Grad 1: blasse weißliche Zeichnung, schwach ausgeprägt

Grad 2: weißliche Zeichnung, mittelgradig ausgeprägt

Grad 3: intensive weißliche Zeichnung, stark ausgeprägt

**Tabelle 8: Die Farbintensität des Erythems wird in 4 Grundformen bewertet**

Grad 0: kein Erythem

Grad 1: blass-rot

Grad 2: rot

Grad 3: hochrot

## 9.6. Entzündungsablauf bei oralem Lichen ruber planus

Das histologische Bild des Lichen ruber planus zeigt ein saumförmiges Entzündungsinfiltrat unter dem Plattenepithel, wobei Zeichen einer Hyperkeratose oder Parakeratose mit ausgeprägtem Sägezahnprofil zu beobachten sind. Die Abgrenzung der basalen Epithelschichten (unterste Zelllage in der Oberhaut, hier werden durch Zellteilung ständig neue Hautzellen, Keratinozyten gebildet) zum Entzündungsinfiltrat ist unscharf. Stellenweise infiltrieren Lymphozyten die unteren Epithellagen und induzieren die Apoptose einzelner Keratinozyten. Die Diagnose wird histologisch gestellt. Der orale Lichen planus und die orale lichenoidale Reaktion zeigen diesbezüglich keine Unterschiede.

Bei atrophischer Läsion ist das Epithel dünn mit abgeflachter Verbindung zur Lederhaut und zeigt entzündliche Infiltrate.

Bei erosiver Form, nachdem das Epithel zerstört wurde, sind die charakteristischen Eigenschaften des LP verschwunden und sind nur an den Rändern sichtbar, wenn diese weit

genug ausgebreitet sind. Die ulzerierte Oberfläche ist bedeckt mit fibrinösem Exsudat und es kommt zu Ausbuchtungen über der umgebenden Epithelschicht.

Das klinische Bild, die Lokalisation der Läsionen und die Entwicklung sind oft charakteristisch. Ein makroskopischer Hinweis auf diese Erkrankung können manchmal die überkreuzenden weißen Linien sein (Wickham'sche Striefen). Sie werden durch die streifenförmige Verbreiterung des Epithels hervorgerufen. [40,41]

## 9.7. Klinik

Das klinische Bild des OLP bzw. der oralen lichenoiden Reaktion variiert von feinen, kaum sichtbaren Arealen bis hin zu großflächigen Ausdehnungen mit weißlichen oder rötlichen Veränderung.

OLP präsentiert sich sowohl symmetrisch als auch bilateral und multiple auf der Schleimhaut. Fast 70 Prozent der Läsionen findet man an der Wangenschleimhaut, besonders nahe dem Mundwinkel, gefolgt von Gaumen, Zunge, Lippe, Alveolarschleimhaut und am Mundboden. Die *typischen* Ausprägungen sind netzförmige, weißliche Zeichnungen (Wickhäm-Streifen) mit mattem Glanz (retikuläre Form). Besonders deutlich treten diese Wickhäm-Streifen an allen Regionen der Mukosae und der gesamten Gingiva, wobei wenn es auf der Zunge vorliegt besteht die Tendenz zur Atrophie bzw. dem Verlust der Zungenpapillen.

Flache Plaque-ähnliche Läsionen sind besonders am Zungenrücken („Zuckergusszunge“) zu beobachten und klinisch-makroskopisch schwer von einer Leukoplakie zu unterscheiden, während die erosive Läsion einen gelblichen fibrösen Exudat aufweist. Bei dieser Form entstehen ausgedehnte Schleimhautdefekte mit blutenden Ulzerationen. Der bullöse Typ des oralen Lichen kommt eher selten vor und ist dann meist am seitlichen Zungenrand oder an der Ventralseite der Zunge lokalisiert.

An der Schleimhaut sind keine Papeln zu beobachten da diese nur auf der freien Haut vorkommen.

Die Erkrankung kann ohne Beschwerden auftreten oder Beschwerden verursachen z.B. beim Essen und Zähneputzen.

Die Hautveränderungen sind aber häufig von sehr starkem Juckreiz begleitet.

Langfristig bestehende ulzerierte Veränderungen führen selten aber doch zu präkanzerösen Reaktionen und werden daher als prä-maligne angesehen. Eine maligne Transformation kommt zw. 2-4% vor und die häufigste Lokalisation ist der hintere Zungenrand. [21,22,24,28]

## 10. BEHANDLUNGSKONZEPT

### 10.1. Allgemein

Die Therapie des oralen Lichen ruber planus stellt sich meist als schwierig dar. Aufgrund des nicht seltenen chronischen Verlaufs müssen die PatientInnen oft jahrelang observiert werden. Bevor man mit der eigentlichen Therapie beginnen kann, muss man alle möglichen Ursachen und Auslöser berücksichtigen, da es sich auch um eine lichenoide Reaktion handeln kann. In so einem Fall wäre die Ursache zu beheben und somit würden sich die Symptome zurückbilden. Besteht der Verdacht einer medikamenteninduzierten Form des Lichen planus muss das entsprechende Medikament abgesetzt bzw. durch ein gleichwertiges ersetzt werden. Die Läsionen manifestieren sich erneut bei wiederholter Gabe des jeweiligen Medikamentes. Die Schwierigkeit dieser Aufgabe hängt von der Möglichkeit ab ein Ersatzpräparat zu finden. Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft gibt es keine Therapie, die eine Heilung verspricht. In erster Linie handelt es sich um Therapeutika, die die Symptomatik reduzieren können. Die symptomatische Formen (erosive und atrophische) werden behandelt, während die asymptomatischen Formen einer regelmäßigen Kontrolle bedürfen.

Der orale Lichen ruber planus wird an unserer Abteilung in erster Linie mit antiinflammatorischen Präparaten wie topischen Kortikosteroiden behandelt. Auch eine systemische Therapie mit Kortison ist möglich, aber nur in sehr seltenen Fällen indiziert. Alternativ dazu können immunsupprimierende und immunmodulierende Medikamente wie Cyclosporin, Tacrolimus oder Pimecrolimus topisch verabreicht werden. Diese Substanzen führen zur Ausschaltung des Abwehrsystems und werden bei Organtransplantationen und Autoimmunerkrankungen verwendet. Auch Retinoide werden für die Therapie des OLP angewandt. Weiters hat die PUVA Therapie große Erfolge bei der Therapie des OLP erzielt. Grundsätzlich weist die Erkrankung eine hohe Rezidivrate auf.



## 10.2. Diagnose

### 10.2.1. Anamnese und klinische Untersuchung

Im Rahmen der ersten Sitzung wird primär eine Anamnese durchgeführt (von griechischen „Erinnerung“). Die Anamnese gliedert sich prinzipiell in eine Allgemeinanamnese und eine spezielle Anamnese. Im Rahmen der Allgemeinanamnese muss der PatientInn einen Gesundheitsfragebogen ausfüllen. Dieser beinhaltet sowohl mögliche Erkrankungen der PatientInnen, als auch Medikamente, die eingenommen werden. Im Zuge der speziellen Anamnese wird auf die derzeitigen Beschwerden der PatientenInn eingegangen. Hier sind in erster Linie die Dauer, die Art und der Verlauf derselben für uns von Interesse. Es kann natürlich sein, dass ein Lichen PatientInn beschwerdefrei vorstellig wird. Hier wurde die Veränderung der Schleimhaut meist zufällig von einem niedergelassenen Zahnarzt entdeckt.

Ebenso werden die Ernährungsgewohnheiten erhoben, denn sie sind regional sehr unterschiedlich. Manche Menschen essen scharf, so dass es zu Schleimhautreizungen kommen kann, oder auch einseitig, was zu Vitaminmangel führen kann. Auch die Ermittlung des Nikotinkonsums ist wichtig für die Diagnosesicherung.

Weiteres wird ein Zahnstatus erhoben. Dieser interessiert uns in diesem Fall um Auskunft über die Mundhygienesituation, sowie die Zahl und die Art der bereits vorhandenen Restaurationen zu erlangen. Dabei wird das Gebiss quadrantenweise mit Mundspiegel und Sonde untersucht und die Daten dokumentiert.

Die klinische Untersuchung der Schleimhautveränderung erfolgt schlussendlich immer mit zwei Mundspiegeln, um sämtliche Regionen sicher eingesehen zu haben. Eine anschließende Fotodokumentation ist wichtig, da man hiermit die Ausdehnung und die Lokalisation der Läsionen genau dokumentieren kann, und so den Behandlungsverlauf beobachten kann.

Für eine entsprechende Verlaufsbeobachtung sollten die Bilder immer aus derselben Position aufgenommen werden.

### 10.2.2. Blutabnahme

Bei Verdacht auf OLP erfolgt bei jedem Patienten eine Blutabnahme. Es werden folgende Parameter, aufgrund assoziierter Krankheiten, untersucht:

**Tabelle 9: Laborbefund**

<b>Leistungen</b>	<b>Einheit</b>	<b>Normalwerte</b>
<b>Hämatologie: Kl. BB</b>		
<b>Leuko</b>	G/l	<b>4.4-11.3</b>
<b>Ery</b>	T/l	<b>4.10-5.10</b>
<b>Hb</b>	g/dl	<b>12.0-15.3</b>
<b>Hkt</b>	%	<b>35.0-45.0</b>
<b>MCV</b>	fl	<b>80.0-98.0</b>
<b>MCH</b>	pg	<b>28.0-33.0</b>
<b>MCHC</b>	g/dl	<b>33.0-36.0</b>
<b>Thrombo</b>	G/l	<b>140-440</b>
<b>MPV</b>	fl	<b>7.0-13.0</b>
<b>Hämatologie: Diff. BB, mech</b>		
<b>Neutro %</b>	%	<b>50.0-75.0</b>
<b>Neutro abs</b>	G/l	<b>1.8-7.7</b>
<b>Eo %</b>	%	<b>-5.0</b>
<b>Eo abs</b>	G/l	<b>-0.7</b>
<b>Baso %</b>	%	<b>-1.0</b>
<b>Baso abs</b>	G/l	<b>-0.2</b>
<b>Mono %</b>	%	<b>2.0-12.0</b>
<b>Mono abs</b>	G/l	<b>0.2-1.0</b>
<b>Ly %</b>	%	<b>20.0-40.0</b>
<b>Ly abs</b>	G/l	<b>1.0-4.8</b>
<b>Elektrolyte</b>		
<b>Na+</b>	mmol/l	<b>135-145</b>
<b>K+</b>	mmol/l	<b>3.5-5.0</b>
<b>Chlorid</b>	mmol/l	<b>95-110</b>
<b>Ca2+ ges</b>	mmol/l	<b>2.20-2.65</b>
<b>Niere</b>		

<b>Kreatinin</b>	mg/dl	<b>0.60-1.30</b>
<b>Harnstoff</b>	mg/dl	<b>10-45</b>
<b>Harnsäure</b>	mg/dl	<b>2.4-5.7</b>
<b>GFR n. MDRD</b>	ml/min	<b>80.00-140.00</b>
<b>Leber</b>		
<b>Bili ges</b>	mg/dl	<b>0.10-1.20</b>
<b>AP 37°C</b>	U/l	<b>35-105</b>
<b>GGT 37°C</b>	U/l	<b>-38</b>
<b>AST 37°C</b>	U/l	<b>-30</b>
<b>ALT 37°C</b>	U/l	<b>-35</b>
<b>Herz</b>		
<b>CK 37°C</b>	U/l	<b>-145</b>
<b>LDH 37°C</b>	U/l	<b>120-240</b>
<b>Kohlenhydrat-Stw</b>		
<b>Glucose</b>	mg/dl	<b>70-115</b>
<b>Kohlenhydrat-Stw: Langzeitüberw.</b>		
<b>HbA1c</b>	%	<b>4.3-5.9</b>
<b>Entzündung</b>		
<b>CRP</b>	mg/l	<b>-0.8</b>
<b>Vitamine:</b>		
<b>Folsre</b>	ng/ml	<b>2.7-34.0</b>
<b>B12</b>	pg/ml	<b>180.0-1100.0</b>
<b>Fett-Stw</b>		
<b>Chol</b>	mg/dl	<b>-200</b>
<b>Tri</b>	mg/dl	<b>-150</b>
<b>Serumproteine</b>		
<b>Ges. Eiweiß</b>	g/dl	<b>6.6-8.3</b>
<b>Albumin</b>	g/dl	<b>3.5-5.3</b>
<b>Eisen-Stw</b>		
<b>Eisen</b>	µg/dl	<b>50-160</b>
<b>Trf</b>	g/l	<b>2.000-3.600</b>
<b>Trf-Sättigung</b>	%	<b>16-45</b>
<b>Virologie:</b>		
<b>Hepatitis A-Diagnostik</b>		
<b>Hepatitis B-Diagnostik</b>		
<b>Hepatitis C-Diagnostik</b>		

Carozzo et al. [37] zeigte, dass Hepatitis C eng mit OLP verbunden ist. Eine hohe Prävalenz einer HCV Infektion bei PatientInnen mit OLP wurde auch in anderen Studien nachgewiesen. [38,39]

Häufig ist zu beobachten, dass die PatientInnen einen Vitamin B12 und/oder Folsäure Mangel haben. Die Ursache liegt darin, dass ein Ungleichgewicht bei Zufuhr und Bedarf besteht. Die häufigsten Ursachen sind Folsäure- und Vitamin B 12 arme Ernährung, einseitige Ernährung, Vegetarier, Hepatitis PatientInnen, PatientInnen mit Nierenentzündungen, Gastritis, Mangel an Intrinsic Faktor, ältere Menschen, Alkoholiker und Drogen abhängige.

Ein Vitaminmangel kann auch durch eine Aufnahmestörung entstehen. Vitamin B 12 Mangel tritt bei chronischer Gastritis auf, die als Folge einer Autoimmunerkrankung, die körpereigene Belegzellen des Darmes zerstört. Die Aufnahme des Vitamines erfolgt im Darm, indem es an ein Eiweißmolekül, Intrinsic factor, bindet. Dieses Molekül wird von Magenschleimhautzellen, den Belegzellen, gebildet.

Diese Vitamine spielen eine große Rolle bei allen Gewebsarten mit starker Zelleilung, -reifung und -differenzierung bei Blutzellen, Schleimhautzellen, Darmwand- und Lungenzellen. Weiters sind sie wichtig für die DNA-Synthese. Ein Mangel führt zu einer perniziösen Anämie, bei der die Anzahl der roten Blutkörperchen, weißen Blutzellen und Blutplättchen reduziert ist.

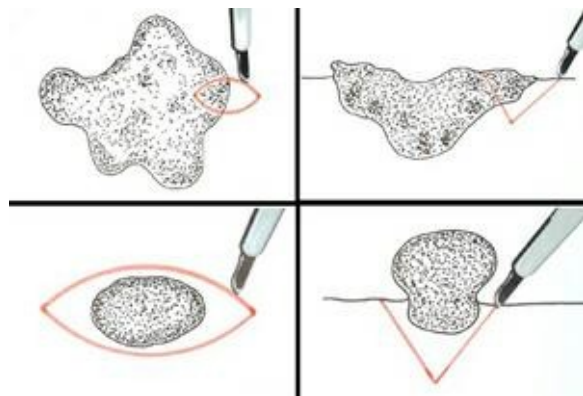
Bei Vitamin B12 Mangel kann die Möller-Huntersche Glossitis in Erscheinung treten. Diese präsentiert sich durch heftiges Brennen, welches Sprechen, Kauen und Zungenbewegungen fast unmöglich macht. Die Zunge schwillt dabei an, zeigt Blässe und die Ränder dieser Bereiche zeigen sich glänzend und papillenfrie.

Die Behandlung dieser Vitaminmangelzustände wird durch die Zufuhr in Tablettenform auf die Hälfte des Normalwertes angehoben. Dabei hat man die Rückbildung von erosiven Manifestationen beobachten können. Wenn es aber nach 3monatiger Therapie zu keiner Erhöhung des Spiegels kommt, dann besteht womöglich eine Malabsorptionstörung, welche internistisch abgeklärt werden muss.

### **10.2.3. Biopsie**

Für die Diagnosesicherung wird vor der Behandlung eine Biopsie durchgeführt. Biopsie kommt aus dem Griechischen, das Wort "bios" bedeutet "Leben" und "opsis" bedeutet "Sehen". [42] Man gewinnt mit Hilfe eines Skalpell eine Gewebeprobe, die im Anschluss histologisch untersucht wird. Die Zellen bleiben im Verband erhalten. [43] Der Eingriff wird

unter lokaler Anästhesie durchgeführt. Die entnommene Probe wird in Formalin aufbewahrt. Die Schleimhaut wird anschließend in dünne Scheiben geschnitten, angefärbt und unter dem Mikroskop untersucht. Für die Beurteilung der Schleimhaut muss eine Quetschung des Gewebes verhindert werden. Eine Probeexzision sollte genügend groß sein und möglichst an den Rändern der Läsionen und dort, wo die Veränderung am typischsten ist, genommen werden, um das gesunde Gewebe vom erkrankten unterscheiden zu können. Wenn es sich aber um kleine Tumore im Mundbereich handelt, dann können sie in toto exzidiert werden (siehe Bild links unten).



**Abbildung 32: Probeexzision**

## 10.3. Therapieverfahren

### 10.3.1. Allgemein

In der Literatur findet man unterschiedliche Therapiestrategien zur Behandlung des symptomatischen oralen Lichen ruber planus. Die meisten Therapien beruhen auf einer Linderung der Symptome und weniger auf einer kurativen Behandlung der Erkrankung. In den unterschiedlichen Studien wurden häufig dieselben Medikamente angewandt, allerdings in unterschiedlicher Dosierung und Rezeptur, wodurch eine Gegenüberstellung erschwert wurde.

Es werden folgende wirksame Therapieverfahren beschrieben:

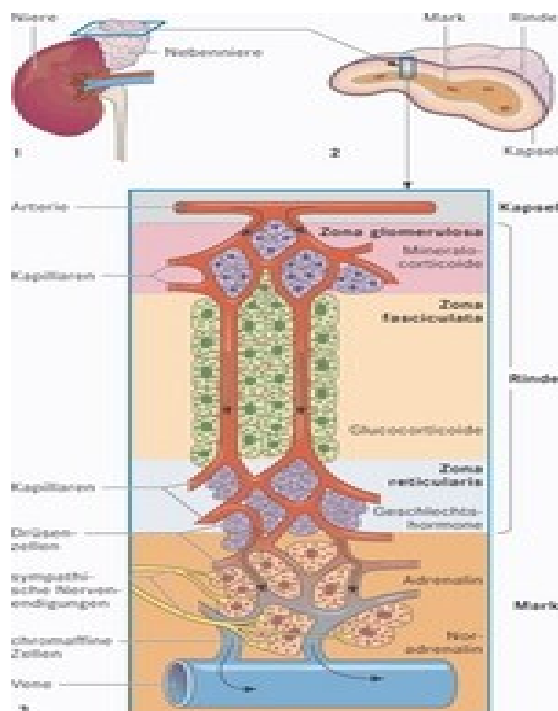
- Antiinflammatorische Medikamente (Glucocorticoide)
- Immunsupprimierende und immunmodulierende Medikamente (Cyclosporin, Tacrolimus, Pimecrolimus)
- Retinoide
- PUVA

### 10.3.2. Korticoesteroid

Korticoesteroiden werden in der dreischichtigen Nebennierenrinde (NNR) gebildet. In jeder Schicht werden unterschiedliche Hormone produziert. Die Nebenniere sitzt wie eine Kappe auf der Niere und ist dreieckig geformt. Die Drüse besteht aus einem Zentrum (Mark) und einer Rinde (Cortex). Die äußerste Schicht der NNR (Zona glomerulosa) ist zuständig für die Bildung von Mineralocorticoiden (Aldosteron), die mittlere Schicht (Zona fasciculata) für die Glucocorticoide (Cortisol) und die innere Schicht (Zona reticularis) für Androgene (Dehydroepiandrosteron: DHEA).

Das Nebennierenmark besteht aus großen Mengen an sympathischen Neuronen und gibt Adrenalin und Noradrenalin ans Blut ab. Die Ausschüttung von Cortisol aus der NNR, wird durch das im Hypothalamus gebildete Corticoliberin (CRH) und durch die ACTH Bildung im

Hypophysenvorderlappen stimuliert. Durch den negativen Rückkoppelungsmechanismus zum Hypothalamus und zur Hypophyse wird der Cortisolspiegel im Blut reguliert.



**Abbildung 33: Schematisch Darstellung der NNR**

Ein Anstieg der Cortisolausschüttung kommt durch körperliche Leistung, emotionale Belastung, Hitze- und Kältebelastung zustande. Bei der Leistungsforderung kommt es zu Gluconeogenese und fördert somit den Blutzuckerspiegel. Cortisol hat eine hemmende Wirkung auf das Immunsystem und dadurch wird die Entzündung unterdrückt. [44]

In der Literatur finden sich 12 Studien über die Behandlung mit Korticosteroiden, 4 davon beinhalten auch einen Placebo. [48]

Die häufigsten Medikamente die verwendet wurden sind Fluocinonid, Fluocinolon acetonid, Treamcinolon acetonid, Clobetasol propionat, Fluticason propionat und Bethametason. All diese Medikamente haben eine Besserung der Symptomatik bewirkt. Die Dosierung schwankte von 0.025%, 0.1% bis 0.5% und die Häufigkeit der Applikation variierte von 2, 3 und 4mal täglich. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug zwischen 4 und 8 Wochen, außer bei der Studie von Carbone et al. [49]. Bei dieser hat die Behandlung 6 Monate gedauert. Es wurde ein Vergleich mit systemischer und topischer Verabreichung versus topischer alleine durchgeführt, wobei keine Unterschiede festgestellt werden konnten.

**Tabelle 10: Vergleich von Anzeichen und Symptomatik bei OLP PatientInnen mit systemischer und topischer (Gruppe 1) versus topische (Gruppe 2) Behandlung alleine bei der Carbone et al. Studie**

	Anzeichen		Symptomatik	
Gruppe	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung
1. (n=22)	4.68 +/- 0.5	2.91 +/- 0.3	2.5 +/- 1.3	0.41 +/- 0.6
2. (n=23)	4.91 +/- 0.29	3 +/- 0.0	2.2 +/- 1.2	0.8 +/- 0.9

In einer weitere Studie von Carbone et al. [50] wurde eine Untersuchung durchgeführt, bei der die PatientInnen mit Clobetasol und Fluocinoide behandelt wurden. Zusätzlich hat man Antimykotika verabreicht um eine Pilzinfektion zu verhindern. Es handelte sich um PatientInnen mit ulzerativen und atrophischen Läsionen. Die meist betroffene Stelle war die bukkale Wangenschleimhaut, gefolgt von Zunge und Ginigva. Bei dieser Studie haben insgesamt 60 PatientInnen teilgenommen (38 Frauen und 22 Männer, mit einem Durchschnittsalter von 60.87+/-10.23 Jahre), 10 von ihnen sind während der Studie ausgefallen. Es wurden drei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe mit 25 PatientInnen (17 Frauen und 8 Männern) wurde mit Clobetasol propionate und Antimykotika behandelt. Die zweite Gruppe mit 24 PatientInnen (16 Frauen und 8 Männer) wurde mit Fluocinonide und Antimykotika behandelt. Die dritte Gruppe hatte 11 PatientInnen (7 Frauen und 4 Männer), welche ein Placebo Präparat und Antimykotika erhalten haben.

Clobetasol propionat Salbe 0.05% wurde von den PatientInnen 2mal täglich für die ersten 4 Monate appliziert und dann auf 1mal täglich für die nächsten 2 Monate reduziert.

Fluocinonide wurde 3mal täglich für die ersten 2 Monate angewandt, dann aber 2mal täglich für die weiteren 2 Monate und schlussendlich nur 1mal täglich für 2 Monate.

Die dritte Gruppe wurde mit Hydroxyethylcellulose 2mal täglich für 6 Monate behandelt.

Die PatientInnen der ersten Gruppe zeigten in 75% der Fälle eine deutliche Verbesserung der Symptomatik, aus der zweiten Gruppe waren es 25% und die Placebo-Gruppe gab es keine Verbesserung. Somit zeigte die Studie, dass die Behandlung mit Clobetasol Salbe gut auf die OLP PatientInnen anspricht. Keiner der PatientInnen bekam eine oropharyngeale Candidiasis in dieser Behandlungszeit.



Muzio et al. [64] hat die unterschiedlichen Darreichungsformen von topischen Clobetasol propionaten miteinander verglichen. Dabei handelte es sich um Clobetasol propionate in Salben, in Adhäsivpasten bei Zahnersatz und auf oral analgetischer Basis. Es haben insgesamt 54 PatientInnen an der Studie teilgenommen (34 Männer und 20 Frauen). 24 von ihnen mit oralem Lichen ruber planus und 30 mit ulzerativen Aphten. Sie wurden in 3 Gruppen unterteilt mit jeweils 18 Personen (10 mit Aphten und 8 mit oralem Lichen ruber planus).

Die erste Gruppe wurde mit einer Salbe von 0,05% behandelt, die direkt auf die Läsion 3mal täglich aufgetragen wurde. PatientInnen der zweiten Gruppe wurden mit Clobetasol propionat welches in Adhäsivpasten vorhanden war, im Verhältnis 1:1, 2mal täglich behandelt. Die dritte Gruppe wurde mit demselben Präparat in oraler, analgetischer Basis, im Verhältnis 1:1, 2mal täglich behandelt. In allen drei Gruppen kam es innerhalb von 2 Wochen zu einer Remission. Die besten Ergebnisse lieferte aber doch die Gruppe 2, die mit Clobetasol in Adhäsivpasten behandelt wurde.

**Tabelle 11: Behandlungserfolg bei 3 unterschiedlichen Präparaten**

	<b>Nach der Behandlung : Verbesserung der Symptomatik in Tagen</b>
<b>LICHEN</b>	
<b>Clobetasol Salbe</b>	12.5+/-1.6
<b>Clobetasol in analgetischer Basis</b>	10.8+/-2.3
<b>Clobetasol in Adhäsivpasten</b>	8+/-2.8
<b>ULZERATIVE APHTEN</b>	
<b>Clobetasol Salbe</b>	6.6+/-1.6
<b>Clobetasol in analgetischer Basis</b>	4.4+/-1.2
<b>Clobetasol in Adhäsivpasten</b>	3.5+/-0.5

Topische Kortikosteroide sind aufgrund der guten symptomlindernden Wirkung die erste Wahl für das Management des OLP. Sie sind leicht zu applizieren und kostengünstig. [48] Die PatientInnen müssen genau instruiert werden, wie man die diversen Präparate anwendet und sich regelmäßigen Kontrollen unterziehen. Die Behandlung ist meist leicht für den PatientInnen anzuwenden. Es wird örtlich das Präparat mehrmals am Tag appliziert um die Symptomatik zu lindern. Eine vollständige Genesung wird selten beobachtet. Derzeit gibt es keine effizienten Beweise bezüglich der Dosierung und Methode von topischen Kortikosteroiden (Salben, Sprays, Mundspülungen) welche man weiter empfehlen könnte.

[48] An unserer Abteilung verwenden wir Volon A Haftsalbe. Es handelt sich hier um ein Triamcinolon acetonid, ein synthetisch hergestelltes Glukokortikoid.

Systemische Korticoesteroiden sind die erste Wahl bei sehr stark ausgeprägten Läsionen, bei akuter Verschlimmerung der Symptomatik oder bei bestehender Resistenz auf die topische Applikation. [48] Die Dosierung ist vom Patient zu Patient unterschiedlich, da es vom Schweregrad der Läsionen abhängt. Systemische Korticoesteroiden wurden in einer Studie in einer Dosierung von 50 mg Prednison am Tag für 60 Tage. [49]

Die häufigsten Nebenwirkungen der Kortikosteroidtherapie sind oropharyngeale Candidiasis und deswegen wird häufig zur Prophylaxe mit Antimykotikum und Chlorhexamed-Spülungen behandelt. [50] Diese Nebenwirkung tritt hauptsächlich bei topischer Behandlung auf.

Systemische Nebenwirkungen sind Blutdruckanstieg, epigastrische Schmerzen, Wasserrückhalt, Schlaflosigkeit, Stimmungswechsel; welche nur bei systemischer Behandlung über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden. [49]

### 10.3.3. Cyclosporin

Cyclosporin ist ein isoliertes zyklisches Polypeptid aus norwegischen Schlauchpilzen *Tolypocladium inflatum* und *Cylindrocarpon lucidum*. Das Peptid besteht aus elf Aminosäuren. In der Medizin wird Cyclosporin jedoch synthetisch hergestellt. Die Hauptanwendung findet in der Transplantationsmedizin statt, weil es eine immunsuppressive Wirkung und als Arzneimittel eine enge therapeutische Breite hat.

Wenn der Wirkstoff vom Körper aufgenommen wird, lagert er sich in den T-Lymphozyten und bindet an Immophilin, Cyclophilin. [47] Immophilin ist ein Protein, das als intrazellulärer Rezeptor dient, welches ein Komplex mit Immunsuppressivum bildet. Der Wirkstoff führt dazu, dass das wichtige Interleukin-2 nicht mehr von den T-Zellen hergestellt wird. Interleukin-2 ist ein Botenstoff und wird benötigt, um das Immunsystem zu aktivieren. Er ist an der Entstehung einer Entzündungsreaktion beteiligt. Die T-Zellen sind die wichtigsten Zellen bei der spezifischen Abwehr des Körpers. Cyclosporin führt also zur Hemmung der T-Lymphozyten und einer Blockade der Interleukin-2-Produktion und sorgt für eine verminderte Tätigkeit des Immunsystems.

Als mögliche Nebenwirkung bei der Anwendung von Cyclosporinen kann es zu Gingivahyperplasie kommen. [46]

### 10.3.4. Tacrolimus, Pimecrolimus

Tacrolimus ist ein Makrolid-Lacton und wird aus dem Schimmelpilz *Streptomyces tsukubaensis* gebildet. Es handelt sich um ein Immunsuppressivum und ist eine Alternative zu Glucocorticoiden bei verschiedenen Schleimhauterkrankungen (Protopic®). Tacrolimus hat eine ähnliche Wirkung wie die Cyclosporine, da es die zellvermittelte und humorale Immunantwort hemmt. Es ist ein Entzündungshemmer wie die Kortikoide, wirkt aber schwächer und führt weniger zu Nebenwirkungen da man es als topischen Immunmodulator verwendet.

Tacrolimus bindet an die Rezeptoren der Zielzelle, dem sogenannten Immunophilin (Makrophilin 12). [47] Dadurch wird Calcineurin gehemmt und vermindert die Zytokinbildung (Interleukin-2) und in der weiteren Folge werden die T-Zellen und damit die Immunabwehr gehemmt.

Pimecrolimus (Elidel®) ist strukturell mit Tacrolimus verwandt und wird nur lokal eingesetzt. [47]

Angewendet werden diese Präparate hauptsächlich in der Transplantationsmedizin oder auch bei therapieresistenten Haut- und Schleimhauterkrankungen.

Es wurden 64 PatientInnen in 4 Studien [58-61] mit Cyclosporinen behandelt und deren Wirkung beurteilt. In 3 Studien [58, 60, 61] wurden die PatientInnen mit 500mg Spülung 1 oder 3mal am Tag behandelt, in 2 Studien [58,61] jedoch mit Cyclosporin Spülung 500mg 3mal täglich. Gaeta et al. [59] hat 128mg verwendet in Form von Adhäsivgel 3mal täglich.

Bei all diesen Studien zeigte sich eine deutliche Verbesserung mit minimalen Nebenwirkungen und dabei handelte es sich um vorübergehendes Brennen der Schleimhaut.

Ciclosporin-Mundwasser brachte keine signifikant besseren Ergebnisse als 1%ige Triamcinolon Salbe. [61]

In der Studie von Conrotto et al. [65] wurden 20 PatientInnen mit Cyclosporinen 2 Monate lang behandelt. Es waren PatientInnen mit histologisch nachgewiesenen ulzerativen und atrophischen Läsionen. Alle PatientInnen haben das Präparat 2mal täglich auf die betroffenen Areale appliziert. Dreizehn von 20 PatientInnen (65%) zeigten klinische Verbesserungen, während 17 PatientInnen (85%) eine deutliche Verbesserung der Symptomatik zeigten. Zwei Monate nach der Behandlung wurden die PatientInnen erneut zur Untersuchung bestellt und 77% der PatientInnen zeigten stabil gebliebene Ergebnisse.

Die Behandlung mit 1%iger Pimecrolimus Creme wurde in einer Studie an 12 PatientInnen durchgeführt und untersucht. [66] Die PatientInnen mit erosivem OLP wurden in 2 Gruppen unterteilt. Eine Gruppe wurde mit Pimecrolimus 1% Creme behandelt und die zweite mit einem Placebo Präparat. Sie wurden 4 Wochen lang mit 2maliger Applikation am Tag behandelt.

In der Pimecrolimusgruppe kam es zu einer 50%igen Verbesserung der Erkrankung innerhalb von 4 Wochen. Die Placebogruppe hingegen zeigte lediglich eine geringe Besserung. Alle Pimecrolimus PatientInnen haben das Präparat gut vertragen mit Ausnahme eines leichten, vorübergehenden Brennens. [70]

Eine weitere Studie von Volz et. al, die Behandlung des erosiven OLP mit 1%iger Pimecrolimus Cream oder Vehiculum (Trägersubstanz, wirkungsloser Stoff) untersucht hat, involvierte 20 PatientInnen. [67] Es haben 15 Frauen und 5 Männer mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren teilgenommen. Die Aufnahmekriterien waren klinisch und histologisch nachgewiesener erosiver OLP, schmerzhaftes Läsionen, keine vorherige topische Behandlung für 2 und systemische für 4 Wochen.

Das Präparat wurde selber von den PatientInnen 2mal täglich, in der Früh und am Abend, für 30 Tage auf den betroffenen Stellen appliziert.

Nach 30tägiger Therapie zeigten 7 von 10 PatientInnen, die mit Pimecrolimus therapiert wurden, einen kompletten Rückgang der Erosionen und nur 2 von 10 Vehiculum (Placebo) PatientInnen.

PatientInnen mit ulzerativen und erosiven Läsionen, die mit Tacrolimus behandelt wurden, wurden in der Studie von Hodgson et. al untersucht. [68] Man hat hier die 0.1%ige Salbe bei 17 PatientInnen angewandt. Das Kriterium war ein histologisch nachgewiesenes ulzeratives oder atrophisches Erscheinungsbild des OLP. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 19.8 Monate. Es kam bei 18% der PatientInnen am Beginn der Behandlung zu brennenden Empfindungen und vorübergehenden Geschmacksstörungen, ansonsten wurde das Präparat gut vertragen. Das Ergebnis zeigte in 14% eine komplette Auflösung der Ulzerationen und Erosionen, bei 80% kam es zur partiellen Auflösung und 16% zeigten überhaupt keine Besserung.

In einer Studie von Laeijendecker et. al wurden zwanzig PatientInnen mit topischer Tacrolimus 0.1% Creme behandelt. [69] An der Studie nahmen 20 PatientInnen teil (15

Frauen und 5 Männer). Das durchschnittliche Alter war 57 Jahre (32-82 Jahre). Die Diagnose war ein symptomatischer OLP mit entsprechendem klinischem und histologischem Bild. Alle PatientInnen wurden für 6 Wochen 4mal täglich behandelt. Die Ergebnisse zeigten bei 6 PatientInnen (30%) die Heilung der Erkrankung, bei 12 Patienten (60%) kam es zu Verbesserung und bei 2 PatientInnen (10%) gab es keine Verbesserung. Als Nebenwirkungen waren bei 8 PatientInnen (40%) vorübergehende Reizungen und Brennen der Schleimhaut aufgetreten.

### 10.3.5. Retinoide

Retinoide sind bioaktive Substanzen, welche das Immunsystem und unterschiedliche physiologische Mechanismen beeinflussen. Die wichtigsten und bedeutendsten Retinoide sind Vitamin-A-Alkohol (Retinol), Vitamin-A-Fettsäureester (Retinylester), Pro-Vitamin-A-Carotinoide, Vitamin-A-Aldehyd (Retinal) und Vitamin-A-Säure (Retinsäure).

Diese Substanzklassen sind wichtige Nahrungsbestandteile. Sie sind auch im menschlichen Organismus vorhanden, wobei die Konzentration von der Nahrungsaufnahme abhängig ist. Durch den Konsum von Milchprodukten, Fleisch und Eiern werden hauptsächlich Retinylester und Retinol aufgenommen. In pflanzlichen Nahrungsmitteln, wie z.B. Karotten, Orangen, Nektarinen, Kartoffeln, Marillen, Mangos und Kürbis ist hauptsächlich das Pro-Vitamin-A-Carotinoid vorhanden.

Die Retinoide aktivieren die nukleären Hormon-Rezeptoren, wirken auf das Immunsystem und normalisieren das Wachstum und die Differenzierung von Haut- und Schleimhautzellen. Die Hauptaufgabe ist die Regulierung der Immunantwort, welche durch Wachstum und Differenzierung spezifischer Zellen des Immunsystems eingeleitet wird. Das Immunsystem reagiert nach Erkennung des Fremdkörpers mit spezifischer Antwort durch Lymphozyten und Immunzellen. [45]

Sieben Studien haben sich mit der Retinoidtherapie im Rahmen des OLP beschäftigt. [51-57] Es haben 183 PatientInnen an den diversen Studien teilgenommen. Die Studie von Hersle et al [51] hat die systemische Behandlung mit Retinoiden genau untersucht und die PatientInnen mit 25 mg 3mal täglich behandelt. Vier von 7 Studien untersuchten die Effizienz von unterschiedlichen Konzentrationen (0.05%, 0.1%, 0.18%) und die Häufigkeit (2 bis 4mal täglich) der Applikation von topischen Retinoiden. Die durchschnittliche Behandlungsdauer

betrug zwischen 4 und 12 Wochen. Die 0.05%ige topische Applikation (4mal täglich) zeigte eine Verbesserung von atrophischen und erosiven OLP in 50% der PatientInnen nach 4wöchiger Behandlung. [55] Die niedrige Konzentration von 0.05% wurde ausgewählt um die Nebenwirkungen gering zu halten. Giustina et al. [52] berichten, dass die Applikation von 0.1%igen Retinoiden (Isotretinoin Gel) bereits nach 4 Wochen Therapie bei 90% der PatientInnen eine Wirkung gezeigt hat.

Die Läsionen wurden vor dem Therapiebeginn klinisch bewertet und nach dem Schweregrad von 0 bis 3 klassifiziert, 0: normale Schleimhaut, 1: weiße Streifen ohne Erythema, 2: weiße Streifen mit Atrophie und 3: weiße Streifen mit erosiven Arealen. Die visuelle Analogskala wurde für die Bewertung von Schmerzen verwendet, von 10 mit extrem starken Schmerzen bis 0 keine Schmerzen. [57] Bei PatientInnen ohne Besserung, die die niedrigere Konzentration erhalten haben, wurde die Konzentration vom Isotretinoin erhöht und die Therapie weiter fortgesetzt.

Die Effektivität von unterschiedlichen Isotretinoin Konzentrationen wurde an 70 PatientInnen zwischen 1994 und 2004 im Rahmen der Studie von Scardina et. al in Italien durchgeführt. Es wurden insgesamt 30 Frauen und 40 Männer mit Durchschnittsalter 57.78 +/- 8.9 Jahren in die Studie involviert.

Die PatientInnen wurden in 2 Gruppen unterteilt, 35 PatientInnen in Gruppe A und restlichen 35 in Gruppe B. Die Gruppe A wurde mit 0.18% Isotretinoin behandelt und die Gruppe B mit einer etwas niedrigerer Konzentration von 0.05%. Das Präparat wurde 2mal täglich für 3 Monate am Abend und in der Früh nach den Mahlzeiten appliziert und 1 Monat nach der Behandlung wurde erneut die Biopsie durchgeführt.

In Gruppe A hatten 6 PatientInnen eine retikuläre Form des Lichen ruber planus, 9 hatten eine atrophische Form und 20 eine erosive Form. Nach der Behandlung zeigten die PatientInnen mit retikulären Läsionen keine klinische Veränderung, während es bei 26 (74.3%) PatientInnen mit atrophischen-erosiven Läsionen es zu einem Nachlassen der Symptomatik kam.

In Gruppe B hatten 4 PatientInnen eine retikuläre, 10 eine atrophische und 21 eine erosive Form. Auch hier gab es keine klinische Verbesserung bei retikulären Läsionen, während 9 PatientInnen der atrophischen-erosiven Form keine Symptome mehr zeigten.

Die 10- und 5- jährige Nachuntersuchung zeigte, dass die PatientInnen immer noch in Behandlung sind aber mit einer nunmehr asymptomatischen Form. Nur 2 PatientInnen zeigten ein Rezidiv und keiner von den 70 PatientInnen bekam eine maligne Transformation. [57]

Die häufigste Nebenwirkung bei topischer Applikation ist die vorübergehende brennende Empfindung.

All diese Studien berichteten über deutliche Verbesserungszeichen, dennoch ist die topische Retinoidtherapie der topischen Korticosteroidbehandlung unterzuordnen und wird als zweite Wahl der Therapie angesehen.

Systemische Retinoide besitzen eine Vielzahl von ernsten Beeinträchtigungen des Organsystems und deswegen wird die Behandlung mit diesen nicht als Routinetherapie angewendet. Die Anwendung von systemischen Retinoiden führt zu Erhöhung von Lipiden in der Blutbahn, Hauttrockenheit, Haarausfall, Cheilitis (Entzündung der Lippen), und dystrophische Nagelveränderungen. Retinoide wirken teratogen und sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. Aufgrund von vielen Nebenwirkungen ist die systemische Gabe nicht zu empfehlen. [48]

### **10.3.6. Psoralen**

Psoralen sind photoaktive Furocumarin-Derivate, die unter Lichteinfluss mit der DNA reagieren und antimitotisch wirken. Sie reduzieren die Proliferation von Lymphozyten und Keratinozyten. Die am häufigsten verwendeten Substanzen sind die Methoxsalen (8-Methoxyypsoralen). Die Psoralen werden bei der PUVA-Therapie mit langwelligem UV-Licht bestrahlt. [72]

An einer Studie von Lundquist et. al, die sich mit Phototherapie und ultravioletten A Strahlen beschäftigt hat nahmen 18 PatientInnen teil. [48,62] Die Behandlung mit Psoralen und UV-A (PUVA) ist eine wirksame Therapie bei vielen Haut- und Schleimhautkrankheiten. Zwei Stunden vor der Bestrahlung der Schleimhaut mit langwelliger ultravioletter Strahlung (UVA) wurde die Licht sensibilisierende Substanz 8-Methoxypsoralen (8-MOP) in Form von Tabletten per os verabreicht. Anschließend werden die Läsionen mit langwelligem ultraviolettem Licht bestrahlt. In dieser Studie wurde die Bestrahlung in 12 Sitzungen, 2mal in der Woche durchgeführt, mit 0.6% mg/kg Methoxypsoralen. Die PUVA Therapie führt zu Apoptose (programmierten Zelltod) und Immunsuppression. Am Tag der Tabletteneinnahme müssen die PatientInnen eine Lichtschutzbrille, die das langwellige ultraviolette Licht herausfiltert, tragen. In dieser Studie zeigten nur 9 PatientInnen eine leichte Verbesserung.

Das UV Licht ist bekannt für das krebserregende Potential vor allem bei Langzeitbehandlung und deswegen wird es nicht weiterempfohlen.

Eine weitere Möglichkeit der UV-A Bestrahlung ist die extrakorporaler Photopherese (ECP). Eine Studie an der Ludwig-Maximilians-Universität München hat dies an 4 PatientInnen durchgeführt und gute Ergebnisse erzielt. [63] Alle hatten eine starke Ausprägung des OLP mit begleitenden subjektiven Symptomen. Die PatientInnen wurden in zweiwöchigen Intervallen an jeweils zwei aufeinander folgenden Tagen behandelt. Bei deutlicher Besserung hat man den Behandlungsabstand der einzelnen Zyklen individuell auf bis zu vier Wochen verlängert. Die Photopherese wird über ein computergesteuertes Gerät durchgeführt. Es wird zwei Stunden vor der Applikation der UVA-Strahlen der Photosensibilisator 8-Methoxypsoralen in Form von Tabletten per os verabreicht (PUVA= Psoralen Ultraviolet Bestrahlung).

Nach zwei Stunden wird das Blut von einer Vene mit einer Dialylenadel punktiert und ca. 250 ml Blut mit einem Zugvolumen von 15-40 ml/min entnommen und in die Maschine geleitet. Das Blut wird mittels einer Zentrifuge aufgetrennt, Leukozyten angereichertes Blutplasma gesammelt und in einem extrakorporalen Kreislauf einer kontrollierten UVA-Bestrahlung ausgesetzt (Wellenlänge 365 nm, durchschnittliche UV-Exposition der Leukozyten 1,5 J/cm<sup>2</sup>). Die gesamte Behandlungsdauer beträgt ca. 3,5 h. Durch die UVA-Strahlung kommt es zu Aktivierung des 8-Methoxypsoralen (8-MOP) und bewirkt eine Verbindung mit dem DNA-Doppelstrang. 8-MOP ist ein Psoralenderivat, das sich in einer Zelle in den DNA-Doppelstrang und an Proteine und Lipide bindet. Mittlerweile gibt es 5-MOP, bei dem die Nebenwirkungsrate niedriger ist. Dadurch können Übelkeit, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl reduziert werden. Erst durch die Absorption von UVA werden die inerten Psoralenmoleküle für einige millionstel Sekunden aktiviert und es kommt zur Bildung kovalenter Bindungen. Auf diese Weise wird die Helix-Replikation blockiert und die Zellteilung verhindert.

Im Anschluss an die Bestrahlung wird das Blut dem PatientInnen refundiert. Das bestrahlte Blut wird durch Rückführung zum PatientInnen dem nicht bestrahlten Immunsystem präsentiert.

Bei allen 4 PatientInnen konnten nach sieben bis neun Behandlungszyklen eine Besserung registriert werden. Nach Absetzen der Behandlung kam es zu erneutem Auftreten der Erkrankung. Wiederholter Behandlungsprozess zeigte erneute Besserung bereits nach 5 Behandlungszyklen. Die Behandlungsintervalle sollen also langsam verlängert werden und



bei Verschlechterung der Symptomatik rasch wieder verkürzt werden. Zwei von vier PatientInnen mussten die Behandlung abbrechen aufgrund von Begleiterkrankungen. Bei einer Patientin konnte man eine vollständige Abheilung beobachten und die zweite Patientin benötigte weitere Therapie im dreiwöchigen Behandlungsintervall.

## 10.4. Das Grazer Behandlungskonzept

<b>Anamnese:</b>	Gesundheitsfragebogen, Medikamentenanamnese, Zahnstatus, Ernährungsgewohnheiten, Nikotinkonsum, Alkoholabusus.
<b>Klinische Untersuchung:</b>	Klinische Untersuchung erfolgt mit 2 Mundspiegeln, in jedem Fall erfolgt eine Fotodokumentation.
<b>Blutabnahme:</b>	Folgende Parameter werden untersucht: Blutbild, Leber- und Nierenwerte, Hepatitisserologie, HB 1C, Vitamin B12 und Folsäure (siehe Tabelle 9 Laborbefund).
<b>Biopsie:</b>	Das Präparat wird am Rand der Läsion, in einem für die Erkrankung typischen Bereich entommen.
<b>Therapie:</b>	Volon A Haftsalbe für 2 Wochen, Aufklärung über die Vermeidung von schleimhautreizenden Speisen und Mundhygienesitzungen.
<b>Kontrolle:</b>	In 2 Wochen, dann je nach Symptomatik. Bei Besserung Kontrolle nach 3 Monaten und bei Beschwerdefreiheit halbjährliche Kontrolle. Gegebenenfalls müssen im Rahmen der Kontrollen neuerliche Biopsien durchgeführt werden, um eine Malignität auszuschließen.

## 12. DISKUSSION

Grundsätzlich gilt es primär die Art der Mundschleimhautveränderung zu erkennen, was nicht immer leicht ist. Prinzipiell gilt natürlich die Devise, je mehr man schon gesehen hat, desto mehr wird man auch erkennen. In Bezug auf den oralen Lichen ruber planus gibt es eine Reihe von differentialdiagnostischen Möglichkeiten, wie die Leukoplakie, die Haarleukoplakie, die Lingua geographica, den Soor, Morsicatio buccarum, Pemphigus vulgaris, Naevus spongiosus albicans und die Friktionskeratose. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit der Erstellung einer genauen Anamnese. Die Diagnosesicherung erfolgt schlussendlich durch eine Biopsie.

Bezüglich des Behandlungsablaufs bei PatientInnen mit symptomatischem oralem Lichen ruber planus existieren wie oben bereits beschrieben viele unterschiedliche Studien. Ein Großteil der Studien hat aber gezeigt, dass die PatientInnen bei der Anwendung von topischen Kortikosteroiden gut auf das Präparat angesprochen haben und es zu einer entsprechenden Besserung der Symptome kam. [48] Muzio et al. [64] untersuchte in seiner Studie unterschiedliche Darreichungsformen von Kortikosteroiden. Bei allen Präparaten zeigte sich eine baldige Besserung und Remission innerhalb von 2 Wochen, wobei die Adhäsivpasten am besten abgeschnitten haben. Carbone et al. [50] lieferte nach 6monatiger Kortikosteroidbehandlung bei 75% der PatientInnen deutliche Verbesserung der Symptomatik. Hat die systemische Kortikosteroidtherapie mit der lokalen verglichen und konnte keine Unterschiede feststellen. Die Anwendung von topischen Kortisonpräparaten in Form einer Adhäsivpaste hat sich auch an unserer Abteilung bewährt.

Conrotto et al. [65] konnte nach zweimonatiger Cyclosporintherapie eine Verbesserung der Symptomatik von bis zu 85% aufweisen. Cyclosporine sind im Vergleich zu den Kortikosteroiden aufgrund der häufigen Nebenwirkungen und der hohen Kosten jedoch nur die zweite Wahl. [48,65] Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Cyclosporinpräparaten auftreten, manifestierten sich als Brennen der Mundschleimhaut. Es sind sowohl Kortikosteroide als auch Cyclosporine gute Therapiemaßnahmen zur Behandlung des OLP und man findet in den unterschiedlichen Studien diesbezüglich immer wieder Widersprüche. Wir konnten mit der Volon A Haftsalbe bislang gute Ergebnisse erzielen.

Wie in der Studie von Carbone et al. beschrieben, kommen die systemischen Nebenwirkungen häufiger bei einer kombinierterterten systemischen und topischen Kortikosteroidbehandlung vor. [49] Die Nebenwirkungen der Kortikosteroide, wie oben

bereits beschrieben, treten häufiger bei systemischer und langjähriger Behandlungsdauer auf. [64] Die topischen Behandlungen werden meist gut vertragen.

Kommt es zu Nebenwirkungen, verschwinden diese spontan nach Beendigung der Therapie. [50] Um die Nebenwirkungen gering zu halten, darf die Therapiedauer nur solange wie nötig andauern. Candidiasis ist eine dieser Nebenwirkungen bei topischer Anwendung von Kortison. Sie kann durch die Anwendung von Mundspülungen und Antimykotika reduziert werden. [50]

Tacrolimus und Pimecrolimus lieferten gute Ergebnisse bei der OLP Therapie. Sie werden in geringen Konzentrationen verwendet. [48] Pimecrolimus lieferte in der Volz et al. Studie [67] bis zu 70%igen Rückgang der Erosionen und Tacrolimus 30%ige Heilung und 60%ige Verbesserung der Symptomatik. [69] Diese Präparate haben aber häufiger auftretende Nebenwirkungen hervorgerufen als die Kortikosteroide. Diese manifestieren sich als Geschmacksstörungen, Brennen und Reizung der Mundschleimhaut.

Über die Retinoid-Therapie gibt es nur wenige Studien, diese zeigen jedoch gute Ergebnisse. Auch bei niedrigen Konzentrationen von topisch angewandten Retinoiden und kurzer Behandlungsdauer kam es bereits zu einer geringen Verbesserung der Symptomatik. [52,55,57] Bei niedrigerer Konzentration von 0,05% haben in der Scardina et al. [57] Studie nur 29% der PatientInnen mit atrophischer und erosiver Form eine Besserung der Symptomatik. Eine höhere Konzentration von 0,18% lieferte sogar 89%ige Besserung bei denselben OLP Formen. Retikuläre Form zeigte bei beiden Konzentrationen geringe bis gar keine Besserung. Bei der Anwendung von Retinoiden steht natürlich immer die teratogene Wirkung im Raum, die bislang allerdings nur bei systemischer und nicht bei lokaler Anwendung nachgewiesen werden konnte.

Bei jedem Präparat bedarf es natürlich einer ordnungsgemäßen Anwendung, um einen Erfolg zu gewährleisten.

### **13. SCHLUSSFOLGERUNG**

Zum Schluss ist zu erwähnen, dass bei symptomatischen Formen der Leidensdruck der PatientInnen sehr groß sein kann und dem niedergelassenen Zahnarzt zumindest in der Diagnose des OLP eine wichtige Aufgabe obliegt. Es ist wichtig frühzeitig ein schlüssiges Behandlungskonzept zu erstellen, welches in folgenden Monaten dann auch umgesetzt werden kann, um die PatientInnen von Schmerzen zu befreien. Hierfür kann der Patient auch an entsprechende Spezialambulanzen verwiesen werden. Aufgrund des geringen; aber doch möglichen Entartungsrisikos, sollte der Patient immer wieder zu Kontrollen bestellt werden. Eine Fotodokumentation erscheint unerlässlich. Gegebenenfalls müssen im Rahmen der Kontrollen auch immer wieder Biopsien durchgeführt werden, um eine vorliegende Malignität auszuschließen.

Bezüglich der Therapie hat jede der Studien gezeigt, dass es zu einer Linderung der Symptome gekommen ist, wobei die höchste Erfolgsraten jene Studien zeigten, die ihre PatientInnen mit Kortikosteroiden behandelt haben, vor allem auch in bezug auf die möglichen Nebenwirkungen.

Durch rasche und zielgerechte Therapieumsetzung ist den PatientInnen einiges geholfen, denn nur so kann er die Lebensqualität in Hinblick auf die Schmerzfreiheit, Ästhetik und Funktion wiedererlangen.

## 14. REFERENZEN

- [1] Ronald Schimming, Rainer Schmelzeisen. Verletzung der Mundschleimhaut-Diagnose und Therapie, 2002.
- [2] L. C. Junqueira, J. Carneiro. Histologie: Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Vierte, korrigierte und aktualisierte Auflage. Übersetzt, überarbeitet und ergänzt von T. H. Schiebler. S. 482-483.
- [3] Beninghoff. Anatomie: Makroskopische Anatomie, Emryologie und Histologie des Menschen; Band 1, 15. Auflage. S.774-775.
- [4] L. C. Junqueira, J. Carneiro. Histologie: Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Vierte, korrigierte und aktualisierte Auflage. Übersetzt, überarbeitet und ergänzt von T. H. Schiebler. S.412-417.
- [5] L. C. Junqueira, J. Carneiro. Histologie: Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Vierte, korrigierte und aktualisierte Auflage. Übersetzt, überarbeitet und ergänzt von T. H. Schiebler. S.467-470.
- [6] Beninghoff. Anatomie: Makroskopische Anatomie, Emryologie und Histologie des Menschen; Band 1, 15. Auflage. S.807-812.
- [7] A. Waldayer , A. Mayet. Anatomie des Menschen. Band 2. 16. Auflage. S.188-193.
- [8] Beninghoff. Anatomie: Makroskopische Anatomie, Emryologie und Histologie des Menschen; Band 1, 15. Auflage. S.783-786.
- [9] Beninghoff. Anatomie: Makroskopische Anatomie, Emryologie und Histologie des Menschen; Band 1, 15. Auflage. S.785-787.
- [10] Keith L., Moore T., Vidhya N. Persaud. Embryologie: Entwicklungsstadien-Frühentwicklung- Organogenese- Klinik. 15. Auflage. S.223-252.
- [11] Stefan Silbernagel und Florian Lang. Taschenatlas der Pathophysiologie. S.48-49.
- [12] Böcker, Denk, Heitz. Pathologie. 3. Aulage. Verlag: Urban und Fischer. S.643.
- [13] Prof. Dr. med. P. Altmeyer. Klinik für Dermatologie und Allergologie; Ruhr-Universität Bochum.
- [14] Böcker, Denk, Heitz. Pathologie. 3. Aulage. Verlag: Urban und Fischer. S.642.
- [15] Thomas Jansen, Elvir Cesko, Doris Helbig, Joachim Dissemond, Stefan Esser, Stephan Grabbe. Hautnah Dermatologie 2/2006.
- [16] A. Regezi, DDS, MS, James J. Sciubba, DMD, PhD and Richard C. K. Jordan, DDS, MSc, PhD, FRCD(C). Oral pathology, 5<sup>th</sup> Edition. Clinical pathologic correlations. S.90.

- [17] Ronald Schimming, Rainer Schmelzeisen. Verletzung der Mundschleimhaut-Diagnose und Therapie, 2002.
- [18] Hendrik Harnisch, Bruno E. Paredes, Peter Spieler, Michael M. Bornstein. Der weisse Schleimhautnävus. Ein Familienbericht unter Berücksichtigung histo- und zytopathologischer Aspekte sowie der DNA-Zytometriebefunde.
- [19] G. Klöppel, H. H. Kreipe, W. Remmele. Pathologie. Kopf-Hals-Region; Weichgewebstumoren; Haut. 3. Auflage. Verlag: Springer. S.105.
- [20] K. Bork, W. Burgdorf, N. Hoede. Mundschleimhaut- und Lippenerkrankheiten: Klinik, Diagnostik und Therapie. Atlas und Handbuch. 3. Auflage. Verlag: Schattauer 2008. S.93-94.
- [21] JO Andreasen (1968). Oral lichen planus. A clinical evaluation of 115 case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 25, 31-42.
- [22] T. Axell, L. Rundquist. Oral lichen planus- a demographic study. Community Dent Oral Epidemiol 1987; 15:52-6.
- [23] T. Nasemann. Lichen ruber planus und seine Varianten. Dermatologie in Praxis und Klinik (Korting GW, ed.), Vol. 2. Stuttgart: Thieme, 1980; 17:1-17
- [24] Fachgespräch mit Prof. Reichart. November 2008, Grazer Zahnklinik.
- [25] Ernst Mutschler, Gerd Geisslinger, Heyo K. Kroemer, Peter Ruth, Monika Schäfer-Korting. Mutschler Arzneimittelwirkungen; Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; 9. Auflage. S. 951-958.
- [26] Taschenatlas der Pathophysiologie; Stefan Silbernagel und Florian Lang; Verlag: Thieme. S. 56-57.
- [27] Oral pathology, clinical pathologic correlations; 5<sup>th</sup> edition: S.88-95.
- [28] B. Sumairi Ismail, Saish K. S. Kumar und Rosnah B. Zain. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. Journal of Oral Science, Vol. 49, No.2, 89-106; 2007.
- [29] PJ Rice, Hamburger J (2002). Oral lichenoid drug eruptions: Their recognition and management. Dent Update 29, 442-447.
- [30] PO Lind, B. Hurlen, T. Lyberg, E. Aas (1986). Amalgam-related oral lichenoid reaction. Scand J Dent Res 94, 448-451.
- [31] A. Skoglund, T. Egerlud (1991) Hypersensitivity reactions to dental materials in patients with burning mouth syndrome. Scand J Dent Res 99, 320-328.
- [32] MH. Thornhill, MN. Pemberton, RK. Simmons, ED. Theaker (2003). Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 95, 291-299.

- [33] PO Lind (1988). Oral lichenoid reactions related to composite restorations. Preliminary report. *Acta Odontol Scand* 46, 63-65.
- [34] LA van Loon, JD. Bos, CL Davidson (1992). Clinical evaluation of fifty-six patients referred with symptoms tentatively related to allergic contact stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 74, 572-577.
- [35] C. Camisa, JS. Taylor, Jr. JR. Bernat, TN. Helm (1999). Contact hypersensitivity to mercury in amalgam restorations may mimic oral lichen planus. *Cutis* 63, 189-192.
- [36] J. Blomgren, T. Axell, O. Sandahl, M. Jontell (1996). Adverse reactions in the oral mucosa associated with anterior composite restorations. *J Oral Pathol Med* 25, 311-313.
- [37] M. Carozzo, S. Gandolfo, M. Carbone, P. Colombatto, R. Broccoletti, P. Garzino-Demo, V. Ghisetti (1996). Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case control study. *J Oral Pathol Med* 25, 527-533.
- [38] Jose V. Bagan, Cecilia Ramon, Llanos Gonzalez et al. Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85:532-6).
- [39] LC Figueiredo, FJ Carrilho, HF de Andrade Jr, DA Migliari. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. *Oral Diseases* (2002) 8, 42-46.
- [40] Roderick A. Cawson, William H. Binnie, John W. Eveson. *Oral disease, clinical and pathologic correlations*, second edition. 11.17-11.18.
- [41] Regezi, Sciubba, Jordan. *Oral pathology, clinical pathologic correlations*, fifth edition. 90-93.
- [42] Dorland Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina. 30th ed. Madrid, Spain: Elsevier; 2005:234–51.
- [43] Ambrosio Bermejo-Fenoll, PhD, MD, DDS, María Pía López-Jornet, PhD, MD, DDS, María José Jiménez-Torres, PhD, MD, Fabio Camacho-Alonso, PhD, DDS and Albina Orduña-Domingo, PhD, MD. Biopsy of the buccal mucosa in oral lichen planus. *J Am Dent Assoc*, Vol 138, No 7, 957-962.
- [44] Golenhofen. *Physiologie heute* 2. Auflage. Endokrines System; 412-415
- [45] Ralph Rühl. Retinoide, Vitamin A und Pro-Vitamin-A-Carotinoide Regulation von Immunsystem und Allergien. *Pharmazie in unserer Zeit*; Volume 38 Issue 2; pages 126-131.
- [46] B.J.Kim et al. (2008). Combination therapy of cyclosporine and methylprednisolone on severe alopecia areata. In *Journal of Dermatological Treatment* Vol. 19, Issue 4, S. 216 - 220.



- [47] Ernst Mutschler, Gerd Geisslinger, Heyo K. Kroemer, Peter Ruth, Monika Schäger-Korting. Mutschler Arzneimittelwirkungen; Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; 9. Auflage. S 974-977.
- [48] Ibtisam Al-Hashimi et al.: Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103:S:25.e1-S25.e12.
- [49] M. Carbone, E. Goss, M. Carrozzo, S. Castellano, D. Conrotto, R. Broccoletti, S. Gandolfo. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 323-9.
- [50] M. Carbone, D. Conrotto, M. Carrozzo, R. Broccoletti, S. Gandolfo, C. Scully. 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 Diseases* (1999) 5, 44-49.
- [51] K. Hersle, H. Mobacken, K. Sloberg, H. Thilander. Severe oral lichen planus: treatment with an aromatic retinoid (etretinate). *Br J Dermatol* 1982; 106:77-80.
- [52] TA. Giustina, JC. Stewart, CN. Ellis, JA. Regezi, T. Annesley, TY. Woo, et al. Topical application of isotretinoin gel improves oral lichen planus. *Arch Dermatol* 1986; 122:534-6.
- [53] JA. Regezi, CN Ellis, JC. Stewart, TA. Giustina. Histological changes associated with the topical use of isotretinoin on oral lichen planus. *Oral Surg* 1986; 5:479-84.
- [54] S. Boisnic, MC. Branchet, F. Pascal, L. Ben Slama, M. Rostin, H. Szpirglas. Topical tretinoin in the treatment of lichen planus and leukoplakie of the mouth mucosa. A clinical evaluation. *Ann Dermatol Venereol* 1994; 121:459-63. French.
- [55] W. Buajeeb, P. Kraivaphan, C. Poburksa, Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83:21-5.
- [56] M. Petruzzi, M. De Benedittis, R. Grassi, N. Cassano, G. Vena, R. Serpico. Oral lichen planus: a preliminary clinical study on treatment with tazarotene. *Oral Dis* 2002; 8:291-5.
- [57] GA. Scardina, P. Messina, F. Carini, E. Maresi. A randomized trial assessing the effectiveness of different concentrations of isotretinoin in the management of lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35:67-71.
- [58] D. Eisen, CN. Ellis, EA. Duell, CE. Griffiths, JJ. Voorhees. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. *N Engl J Med* 1990; 323:290-4.

- [59] GM. Gaeta, R. Serpico, F. Femiano, M.I La Rotonda, B. Capello, F. Gombos. Cyclosporin bioadhesive gel in the topical treatment of erosive oral lichen planus. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1994; 7:125-32.
- [60] LA. Harpenau, JM. Poemons, TD. Rees. Effectiveness of a low dose of cyclosporine in the management of patients with oral erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80:161-7.
- [61] P. Sieg, H. Von Domarus, V. Von Zitzewitz, H. Iven, L. Farber. Topical cyclosporin in oral lichen planus: a controlled, randomized, prospective trial. *Br J Dermatol* 1995; 132:790-4.
- [62] G. Lundquist, H. Forsgren, M. Gajecki, L. Emtestam. Photochemotherapy of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol, Oral Radiol Endod* 1995; 79:554-8.
- [63] C. Kunt, I. Erlenkeuser-Uebelhoer, S. Michelsen, K. Scheerer-Dhungel, G. Plewig. Behandlung des therapieresistenten erosive, oralen Lichen ruber mit extrakorporaler Photopherese (ECP). *JDDG*; 2005; 3:889-894.
- [64] L. Muzio, A. d. Valle, M. D. Mignogna, G. Pannone, P. Bucci, E. Bucci, J. Sciubba. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 611-7.
- [65] D. Conrotto, M. Carbone, M. Carrozzo, P. Arduino, R. Broccoletti, M. Pentenero, S. Gandolfo. Ciclosporin vs. Clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2006, 154, 139-145.
- [66] Thierry Passeron, Jean-Philippe Lacour, Eric Fontas, Jean-Paul Ortonne. Treatment of Oral Erosive Lichen Planus With 1% Pimecrolimus Cream. *Arch Dermatol.* 2007; 143: 472-476.
- [67] T. Volz, U. Caroli, H. Lüdtkke, M. Bräutigam, H. Kohler-Späth, M. Röcken, T. Biedermann. Pimecrolimus cream 1% in erosive oral lichen planus-a prospective randomized double-blind vehicle-controlled study. *British Journal of Dermatology* 2008; 159, 936-941.
- [68] T. A. Hodgson, N. Sahni, F. Kaliakatsou, J. AG Buchmanan, S. R. Porter. Long-term efficacy and safety of topical tacrolimus in the management of ulcerative/erosive oral lichen planus. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 466-70.
- [69] R. Laeijendecker, B. Tank, S. K. Dekker, M. Neumann. A Comparison of Treatment of Oral Lichen Planus with Topical Tacrolimus and Triamcinolone Acetonide Ointment. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 227-229.

- [70] V. Olivier, JP. Lacour, A. Mousnier, R. Garraffo, RA. Monteil, JP. Ortonne. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. Arch Dermatol. 2002; 138:1335-1338.
- [71] Bethke G., Reichart P.A. Schweregradbestimmung des oralen Lichen planus mit einem neuen klinischen Index 2005; 9:152-160.
- [72] Ernst Mutschler, Gerd Geisslinger, Heyo K. Kroemer, Peter Ruth, Monika Schäfer-Korting. Mutschler Arzneimittelwirkungen; Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; 9. Auflage.

## 15. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

**Abbildung 1:** Sammlung histologischer Präparate; MZ-ZMK-Heilkunde der Philipps-Universität Marburg.

**Abbildung 2:** Junqueira, Carneiro. Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 4. Korrigierte Auflage. T. H. Schiebler. S. 115.

**Abbildung 3:** Beninghoff-Anatomie. Makroskopische Anatomie, Emrbyologie und Histologie des Menschen; Band 1. 15. Auflage. S.774.

**Abbildung 4:** Beninghoff-Anatomie. Makroskopische Anatomie, Emrbyologie und Histologie des Menschen; Band 1. 15. Auflage. S.113.

**Abbildung 5:** Beninghoff-Anatomie. Makroskopische Anatomie, Emrbyologie und Histologie des Menschen; Band 1. 15. Auflage. S.807.

**Abbildung 6:** Beninghoff-Anatomie. Makroskopische Anatomie, Emrbyologie und Histologie des Menschen; Band 1. 15. Auflage. S.808.

**Abbildung 7:** Beninghoff-Anatomie. Makroskopische Anatomie, Emrbyologie und Histologie des Menschen; Band 1. 15. Auflage. S.809.

**Abbildung 8:** Beninghoff-Anatomie. Makroskopische Anatomie, Emrbyologie und Histologie des Menschen; Band 1. 15. Auflage. S.783.

**Abbildung 9:** Beninghoff-Anatomie. Makroskopische Anatomie, Emrbyologie und Histologie des Menschen; Band 1. 15. Auflage. S.786.

**Abbildung 10:** Beninghoff-Anatomie. Makroskopische Anatomie, Emrbyologie und Histologie des Menschen; Band 1. 15. Auflage. S.787.

**Abbildung 11:** Beninghoff-Anatomie. Makroskopische Anatomie, Emrbyologie und Histologie des Menschen; Band 1. 15. Auflage. S.788.

**Abbildung 12:** Keith L. Moore, T. Vidhya N. Persaud. Embryologie: Entwicklungsstadien-Frühentwicklung- Organogenese- Klinik. Verlag: Urban & Fischer. S. 224.

**Abbildung 13:** Keith L. Moore, T. Vidhya N. Persaud. Embryologie: Entwicklungsstadien-Frühentwicklung- Organogenese- Klinik. Verlag: Urban & Fischer. S. 233.

**Abbildung 14:** Medizinische Universität, Grazer- Zahnklinik; Schleimhautambulanz.

**Abbildung 15:** Medizinische Universität, Grazer- Zahnklinik; Schleimhautambulanz.

**Abbildung 16:** Thomas Jansen, Elvir Cesko, Doris Helbig, Joachim Dissemond, Stefan Esser, Stephan Grabbe. Hautnah Dermatologie 2/2006.

**Abbildung 17:** [www.tcminter.net/images/zungen1.jpg](http://www.tcminter.net/images/zungen1.jpg)

**Abbildung 18:** Vitamet.de

**Abbildung 19:** E.Prestlerl. Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, Medizinische Universität Wien (Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger).

**Abbildung 20:** [www.rdhmag.com](http://www.rdhmag.com)

**Abbildung 21:** Hendrik Harnisch, Bruno E. Paredes, Peter Spieler, Michael M. Bornstein. Der weisse Schleimhautnävus. Ein Familienbericht unter Berücksichtigung histo- und zytopathologischer Aspekte sowie der DNA-Zytometriebefunde.

**Abbildung 22:** Schleimhautnävus. Ein Familienbericht unter Berücksichtigung histo- und zytopathologischer Aspekte sowie der DNA-Zytometriebefunde.

**Abbildung 23:** Medizinische Universität, Grazer- Zahnklinik; Schleimhautambulanz.

**Abbildung 24:** [www.aerztlichepraxis.de](http://www.aerztlichepraxis.de)

**Abbildung 25:** [www.visualdxhealth.com/images/dx/webAtlas/pem](http://www.visualdxhealth.com/images/dx/webAtlas/pem)

**Abbildung 26:** Medizinische Universität, Grazer- Zahnklinik; Schleimhautambulanz.

**Abbildung 27:** Medizinische Universität, Grazer- Zahnklinik; Schleimhautambulanz.

**Abbildung 28:** Medizinische Universität, Grazer- Zahnklinik; Schleimhautambulanz.

**Abbildung 29:** Medizinische Universität, Grazer- Zahnklinik; Schleimhautambulanz.

**Abbildung 30:** Medizinische Universität, Grazer- Zahnklinik; Schleimhautambulanz.

**Abbildung 31:** Medizinische Universität, Grazer- Zahnklinik; Schleimhautambulanz.

**Abbildung 32:** ZM online. Bedeutung oraler Risikoläsionen. Die Früherkennung.

**Abbildung 33:** [lexikon.meyers.de](http://lexikon.meyers.de)

## 16. TABELLENVERZEICHNIS

**Tabelle 1:** Herbert F. Wolf, Maurizio S. Tonetti, Roy C. Page, Klaus H. Rateitschak, Herbert F. Parodontologie. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme Verlag 2004.

**Tabelle 2, 3:** Keith L., Moore T., Vidhya N. Persaud. Embryologie: Entwicklungsstadien-Frühentwicklung- Organogenese- Klinik. 15. Auflage. S. 230-234.

**Tabelle 4:** Referenzen [28, 30-33, 35-39].

**Tabelle 5:** Referenz [21].

**Tabelle 6, 7, 8:** Bethke G., Reichart P.A. Schweregradbestimmung des oralen Lichen planus mit einem neuen klinischen Index 2005; 9:152-160.

**Tabelle 9:** Laborbefund von der Grazer Dermatologie. Doz. Weger.

**Tabelle 10:** Referenz [49].

**Tabelle 11:** Referenz [64].