

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie/ Plastische Operationen
(Direktor: Prof. Dr. Dr. H.-R. Metelmann)
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. S. Hensel)
und
aus dem Institut für Pathologie
(Direktor: Prof. Dr. G. Lorenz)
der Medizinischen Fakultät
der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Orale Leukoplakien - Klinik und Histopathologie
dargestellt am Krankengut der Klinik und Poliklinik für
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Medizinischen Fakultät
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
2000

vorgelegt von:
Dr. med. dent. Sören Hahn von Dorsche
geboren am 24.10.1968
in Stralsund

Dekan: Prof. Dr. R. Biffar

1.Gutachter: Prof. Dr. W. Sümnik

2.Gutachter: Prof. Dr. Dr. U. Ekkelt

(3.Gutachter):

Raum:

Tag der Disputation:

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen

1	Einleitung und Problemstellung.....	1
2	Orale Leukoplakie.....	3
2.1	Definition und Differentialdiagnose.....	3
2.2	Präkanzerosen.....	5
2.3	Klinische Klassifikation.....	6
2.4	Histologische Klassifikation, Dysplasie.....	7
2.5	Weitere Untersuchungsmethoden.....	10
3	Material und Methode.....	15
3.1	Topographische Einteilung der Mundschleimhaut....	16
3.2	Klinische Einteilung der Leukoplakie.....	17
3.3	Histologische Aufbereitung und Einteilung.....	18
4	Ergebnisse.....	20
4.1	Überweiserspektrum, histologische Nachweisrate...	20
4.2	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	22
4.3	Klinisches Bild und Dysplasiegrad.....	23
4.4	Lokalisation.....	25
4.5	Anamnesezeit.....	29
4.6	Ätiologie.....	31
5	Diskussion.....	34
5.1	Prävalenz, diagnostische Kooperation.....	34
5.2	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	35
5.3	Klinisches Bild und Dysplasiegrad.....	37
5.4	Lokalisation.....	43
5.5	Anamnesezeit.....	48
5.6	Ätiologie.....	49
5.7	Therapie.....	55
6	Zusammenfassung.....	59
7	Literaturverzeichnis.....	62
	Anhang	

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AIDS	acquired immuno deficiency syndrome
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
DÖSAK	Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeits- kreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich
ges.	gesamt
M.	Morbus
m	männlich
n	Anzahl
OK	Oberkiefer
PCNA	proliferating cell nuclear antigen
sh.	siehe
Tab.	Tabelle
UK	Unterkiefer
Vergr.	Vergrößerung
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

Tabellenlegende

0	keine Dysplasie
I	geringgradige Dysplasie (Grad I)
II	mittelgradige Dysplasie (Grad II)
III	hochgradige Dysplasie (Grad III)
Cis	Carcinoma in situ
PECA	Plattenepithelkarzinom

1 Einleitung und Problemstellung

Die Mundschleimhaut ist einer Vielzahl von alterierenden Einflüssen ausgesetzt, die zu einer Veränderung der Oberflächenbeschaffenheit und der Farbgebung führen können. Hinter diesen Effloreszenzen verbergen sich harmlose Erkrankungen aber auch Präkanzerosen oder gar maligne Neubildungen. Da nahezu alle Areale der Mundhöhle für die Diagnostik und Therapie leicht zugänglich sind, bieten sich dem Arzt günstige Voraussetzungen zur Frühdiagnostik.

Das Erkennen einer Schleimhauteffloreszenz ist für den Kliniker relativ leicht, doch gestaltet sich der Weg der Entscheidungsfindung zur richtigen Diagnose mitunter äußerst schwierig. Ursächlich sind dabei die ähnliche Morphe der differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehenden Erkrankungen. Der Zeitraum zwischen Diagnostik und Beginn der suffizienten Therapie muss im Interesse der Patienten kurz sein.

In dieser retrospektiven Studie werden histologisch gesicherte orale Leukoplakien unter folgenden Fragestellungen betrachtet:

- klinisches und histomorphologisches Bild
- Lokalisation und Prädilektionsstellen
- Alters- und Geschlechtsverteilung
- Dysplasiegrad und Malignitätspotential
- histologische Nachweisrate
- Art der Therapie
- Einfluss der pathohistologischen Diagnose auf das Therapiekonzept
- Anteile verschiedener Arztgruppen an Überweisungen

Weiterhin sollen anhand anamnestischer, klinischer und pathohistologischer Daten ätiologische Faktoren, wie Tabakkonsum, Alkohol, mechanische Noxen, lokale Infektionen, Beachtung finden.

In der vorliegenden Studie werden die histologisch gesicherten Leukoplakiefälle der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/ Plastische Operationen der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald deskriptiv dargestellt, mit den in der Literatur angegebenen Daten verglichen und eine Standortbestimmung durchgeführt.

Desweiteren soll diese Arbeit eine Übersicht über die bisherige Literatur geben. Im Anhang wird ein Dokumentationsbogen zur standardisierten Erhebung aller notwendiger Daten und Befunde des Patienten, die für Diagnostik, Therapie, Langzeitkontrolle und weitere wissenschaftliche Studien bedeutsam sind, vorgestellt.

2 Orale Leukoplakie

2.1 Definition und Differentialdiagnose

Der Begriff Leukoplakie wurde bereits 1877 durch Schwimmer geprägt und hat seit dieser Zeit zu zahlreichen Missverständnissen und Verwirrungen geführt, da er sowohl im klinischen als auch im pathohistologischen Sinne verwendet wurde und damit eine unterschiedliche Bedeutung erfuhr.

Gemäß der WHO [1978] wird die Leukoplakie als ein weißer nicht abwischbarer Fleck definiert, der weder klinisch noch histologisch einer anderen Krankheit zugeordnet werden kann. Axéll et al. [1984] präzisieren diese Definition der Leukoplakie: Sie ist außer auf Tabakabusus auf keine physikalische oder chemische Noxe zurückzuführen. Das Armed Forces Institute of Pathology AFIP [1968] definiert die Leukoplakie als weißen Fleck, der eine Prämalignität darstellt und histologisch ein charakteristisches Aussehen aufweist.

Leukoplakien unbekannter Ätiologie sollten als idiopathisch bezeichnet werden, diejenigen die in Verbindung mit Tabakgenuss stehen, als tabak-assoziiert [Axéll et al. 1996]. Der Terminus ist grundsätzlich eine klinische Diagnose und darf keine histologische Bedeutung erfahren [WHO 1978, Hornstein et al. 1979, Lind 1987, Axéll et al. 1996, Kübler, Mühling 1998]. Er sagt weder über die Ätiologie noch über das prämaligne Potential der jeweiligen Läsion etwas aus [Wilsch et al. 1978, Morgenroth 1996] und ist eine Ausschlussdiagnose (Tab.1).

Die Leukoplakie tritt häufig im Zusammenhang mit einer Infektion mit dem Human Immunodeficiency Virus (HIV) auf,

namentlich ist es die Haarleukoplakie vornehmlich am Zungenrand [EC-Clearinghouse 1993, Greenspan, Greenspan 1996, Morgenroth 1996], wobei sie terminologisch nicht eine Leukoplakie im Sinne der WHO-Definition ist [Axéll et al. 1996]. Die Prävalenz der oralen Leukoplakie bei AIDS scheint im Vergleich zur gesunden Population höher zu liegen und tritt 25 Jahre früher auf, wobei dieses im Zusammenhang mit einem ausgeprägten Tabak- und Alkoholkonsum sowie der verminderten Immunkompetenz steht [Schmidt-Westhausen et al. 1999].

Da Humane Papilloma Viren (HPV) in allen klinischen Formen der Leukoplakie nachgewiesen wurden, wird die Genese von Leukoplakien mit einer Koinzidenz von HPV in Verbindung gebracht [Löning et al. 1984, Miller, White 1996].

Tab.1: Differentialdiagnose der Leukoplakie [nach: Hornstein 1979, WHO 1978, Burkhardt, Maerker 1981, Bánóczy 1982, Morgenroth 1996]

- Leukoplakiekarzinom
- Leukokeratosis nicotinic palati = palatinale Keratose
- Morsicatio buccarum et labiorum = Pathomimia
- Leuködem
- orale Candidose
- Naevus spongiosus albus mucosae
- anämische Zone nach Lokalanästhesie (Vasokonstriktor), Narbe
- oraler Lichen planus (atrophischer, erosiver, bullöser, retikulärer, konfluierender Typ)
- Fordyce-Flecken (= ektope Talgdrüsen)
- Pemphigus vulgaris, vegetans, foliaceus, erythematosus
- benignes Schleimhautpemphigoid
- Erythema exsudativum multiforme
- Lupus erythematodes discoides
- fokale epitheliale Dysplasie (M. Heck)
- Dyskeratosis follicularis (M. Darier), congenita (M. Zinsser-Cole-Engman)
- Kontaktdermatitis, lichenoide Kontaktenantheme
- Haarleukoplakie, AIDS
- Lues
- A-Hypovitaminose
- Lipoidproteinose (M. Urban-Wiethe)
- Melkersson-Rosenthal-Syndrom
- Lingua geographica (migrans)
- Glossitis rhombica mediana
- Exfoliatio areate linguae
- orale submuköse Fibrose

Der makroskopischen Leukoplakie liegen histologisch folgende Phänomene zugrunde [Lorenz et al. 1983, Morgenroth 1996]:

- Akanthose
- Hyperorthokeratose
- Hyperparakeratose
- Hyperplasie
- lymphozytäre Infiltration des Stromas

Die weiße Farbe der Leukoplakie beruht auf einer Änderung des optischen Brechungsindex durch abnorme Hydratation des vermehrt gebildeten Keratins, während die alleinige Verbreiterung der Mukosa keine weißliche Verfärbung bewirkt [Payne 1975].

2.2 Präkanzerosen

Bereits 1949 definierte Bauer die Präneoplasie als eine chronische Gewebeveränderung, die eine hohe Wahrscheinlichkeit und Tendenz zur karzinomatösen Entartung in sich trägt.

Eine Präkanzerose ist ein morphologisch alteriertes Gewebe, das statistisch mit einem höheren Entartungsrisiko behaftet ist als ein kongruentes unverändertes Schleimhautareal [AFIP 1968, Pindborg 1980, van der Waal 1995, Axéll et al. 1996].

Zu den Präkanzerosen der Mundschleimhaut zählen:

- Leukoplakie
- Erythroplakie
- Morbus Bowen
- Lichen ruber erosivus

Die orale Leukoplakie gilt als die häufigste präkanzeröse Veränderung der Mundschleimhaut [Seifert 1966, Bánóczy 1977, Gupta et al. 1980, Silverman et al. 1984, van der Waal 1995, Schepman et al. 1998]. Sie darf nicht von vornherein mit einer Präkanzerose gleichgesetzt werden, es gelten nur dysplastische Leukoplakien als präkanzerös [Hornstein 1979, Seifert, Burkhardt 1979]. Während klinisch die erosiven und verrukösen Leukoplakietypen als Präkanzerose angesehen werden [Hornstein 1979], sind histologisch nur hochgradige Dysplasien relevant [Burkhardt, Maerker 1981, Schönberger et al. 1988, Tischendorf, Giehler 1990, Eufinger et al. 1992]. Andererseits können auch aus primär benignen Leukoplakien Präkanzerosen und Karzinome entstehen [Wilsch et al. 1978].

2.3 Klinische Klassifikation

Zahlreiche Einteilungen der oralen Leukoplakie nach klinischen und pathohistologischen Kriterien ließen eine Vielzahl verschiedener Kategorien entstehen, die teilweise nicht miteinander kompatibel sind bzw. für eine schwere Vergleichbarkeit publizierter Berichte sorgen oder im Hinblick auf eine maligne Transformation den prognostischen Aspekt erschweren. Zur klinischen Beschreibung haben sich die Einteilungen von Sugár und Bánóczy [1959] und Pindborg et al. [1963] bewährt, die kompatibel zueinander sind (Tab.2).

Tab.2: Klinische Einteilung der Leukoplakie

Sugár, Bánóczy 1959	Pindborg et al. 1963
Leukoplakia simplex = planus	homogene Leukoplakie
Leukoplakia verrucosa	inhomogene = gefleckte Leukoplakie
Leukoplakia erosiva	

2.4 Histologische Klassifikation, Dysplasie

Die histologische Beschreibung eines Leukoplakiepräparates muss die Beurteilung einer epithelialen Dysplasie und deren Graduierung beinhalten [Axéll et al. 1996]. Der Terminus "Dysplasie" oder auch "Atypie" wird zur zellulären bzw. histologischen Differenzierung definiert. Er bezeichnet die Abweichung des histologisch-zytologischen Aufbaus eines Gewebes von der normalen Entwicklung [Pindborg 1980, Burkhardt 1985, Morgenroth 1996]. Der Dysplasiegrad hat eine wesentliche Bedeutung bei der Einschätzung der Prognose in Hinblick auf eine mögliche maligne Transformation und trägt auch eine klinisch-therapeutische Relevanz [Silverman et al. 1984, Burkhardt 1985, Axéll et al. 1996, Scheifele, Reichart 1998].

Das "grading", die Einteilung in Dysplasiegrade, ist relativ subjektiv [Burkhardt 1985, Pindborg et al. 1985, Abbey et al. 1995], deshalb ist die histologische Begutachtung des Präparates durch den erfahrenen Pathologen zu fordern.

Das Entartungsrisiko nimmt mit dem Dysplasiegrad zu [WHO 1978, Pindborg 1980, Burkhardt, Maerker 1981, Lind 1987, van der Waal 1995]. Von besonderer klinischer Relevanz ist die Abgrenzung der mittelgradigen von der hochgradigen Dysplasie, die den entscheidenden Sprung der Karzinogenese darstellt [Seifert, Burkhardt 1979, Bschorer et al. 1992]. Während geringgradige und mittelgradige Dysplasien häufig Ausdruck einer reaktiven Epithelveränderung sind, werden die hochgradige Dysplasie, das Carcinoma in situ sowie der Morbus Bowen als echte Präkanzerosen angesehen [Burkhardt et al. 1978, Burkhardt 1980].

Das Carcinoma in situ wird als Epithelveränderung mit schweren Dysplasien in Kombination mit einer vollständigen Aufhebung der Epithelschichtung definiert, ohne invasives Wachstum zu zeigen [WHO 1978, Burkhardt 1980, Morgenroth 1996]. Nicht nur das Carcinoma in situ sondern auch die Dysplasie können Vorstufen des frühinvasiven Karzinoms sein [Kramer et al. 1980, Seifert, Burkhardt 1979, Burkhardt, Maerker 1981].

Zwischen der klinischen Ausprägung von Leukoplakien und dem Dysplasiegrad besteht folgende Abhängigkeit: Homogene Leukoplakien zeigen meist geringe Dysplasiegrade, während bei den inhomogenen Formen der Anteil mittelgradiger und schwerer Dysplasien erheblich zunimmt [WHO 1978, Burkhardt 1980, Raabe, Schumann 1980, Axéll et al. 1986, Schönberger et al. 1988, Tischendorf, Giehler 1990, Gundlach 1992]. Insgesamt hat die erosive Leukoplakie die größte Tendenz für eine maligne Transformation [Silverman et al. 1984, Bschorer et al. 1992]. Parallel dazu wird ein Ansteigen der Karzinomrate mit steigenden Dysplasiegraden beobachtet [Burkhardt et al. 1978]. Demgegenüber kann eine maligne Transformation auch in nichtdysplastischem Epithel stattfinden, hier prädisponieren die Läsionen des Mundbodens [Burkhardt, Maerker 1978, Kramer et al. 1980, Pindborg 1980, Silverman et al. 1984, Hogewind et al. 1989].

Im zeitlichen Verlauf ist eine Transformation des makroskopischen Erscheinungsbildes möglich, wobei eine Typenänderung besonders häufig bei Leukoplakien der Wangenschleimhaut und der Lippe auftritt [Bánóczy 1982].

Löning und Burkhardt [1978] postulieren die formale Pathogenese der Leukoplakie als fakultative Progression von der

geringgradigen Dysplasie über die mittelgradige zur hochgradigen Dysplasie, die von endogenen und exogenen Faktoren abhängig ist. Vesper et al. [1992] formulieren zusätzlich zu dieser These, dass möglicherweise die hochgradigen Dysplasien primär de novo entstehen.

Mit steigendem Dysplasiegrad kommt es zur zunehmenden Stromareaktion, wie z.B. subepitheliale Infiltration von Plasmazellen und den von ihnen gebildeten Russell-bodies sowie Lymphozyten. Ein hoher Plasmazellgehalt und das Auftreten der Russell-bodies müssen als Epiphänomen der Prä-malignität gedeutet werden [Burkhardt 1980, Raabe, Schumann 1980, Gräßel-Pietrusky, Hornstein 1982]. Ebenso wie das Stromainfiltrat nehmen auch die entzündlichen Defekte der Basalmembran und die Besiedlung der Leukoplakie mit Candida, sowie die interepithelialen Zellen, wie Lymphozyten, Langerhans-Zellen, Makrophagen, cerebriforme Zellen, Granulozyten zu [Burkhardt 1980]. Interessant, weil Makrophagen und Plasmazellen nicht Bestandteil des normalen Epithels sind.

Bei der Leukoplakie- und Krebsentstehung findet sich nicht nur eine lokalisierte bzw. unitope, sondern auch eine multi-tope, multizentrische Kanzerisierung bzw. Feldkanzerisierung [MacDonald 1975, Burkhardt 1980]. Slaughter et al. [1953] bezeichneten dieses erstmals als "field cancerization". Sie zeigten an Serienschnitten von 783 oralen Karzinomen den multizentrischen Ursprung der Tumoren. Dieses ist ein bedeutender Faktor in der Persistenz oder Rezidivierung des Tumors nach der Therapie. So haben großflächige und multiple auftretende Leukoplakien eine höhere Tendenz zur malignen

Transformation als die lokalisierten Formen [Saito et al. 1999].

Epitheliale Dysplasien entwickeln sich nicht zwangsläufig zu einem Karzinom, Leukoplakien können einem Karzinom vorausgehen, koinzidieren oder harmlos sein [Silverman et al. 1984, Gundlach 1992].

2.5. Weitere Untersuchungsmethoden

Die Leukoplakia simplex und verrucosa zeigen elektronenmikroskopisch eine zunehmende Keratinisierung der Epithelzellen (Tab.3), während die Leukoplakia erosiva und dysplastische Leukoplakien ultrastrukturelle Alterationen zeigen, wie sie für Karzinome charakteristisch sind [Bánóczy et al. 1980]. Für die Diagnostik von Präkanzerosen und Karzinomen hat die Ultrastruktur keinen wesentlichen Wert [Burkhardt 1980].

Tab.3: Ultrastrukturelle Befunde bei oralen Leukoplakien mit Dysplasien
[aus: Seifert, Burkhardt 1979]

1. Atypien der Tonofibrillen (Verklumpung, perinukleäre Spiralen)
2. fibrilläre Dyskeratosen
3. Atypien der Desmosomen (Verminderung, Verkürzung, Abriss)
4. Veränderung der Zellorganellen (Reduktion mitochondrialer Lamellen, Vermehrung der Polyribosomen)
5. Atypien der Basalmembran (Lückenbildung, atypisches Basalmembranmaterial, Zytoplasmafortsätze durch die Basalmembran)

Die morphometrische Analyse der Basalzellschicht ergab, dass Fläche, Umfang und Durchmesser der Kerne von normaler Schleimhaut über die Leukoplakie zum Karzinom zunehmen und für die Beurteilung des Risikos der malignen Transformation von Bedeutung sind [Shabana et al. 1987].

Untersuchungen zur Proliferationskinetik ergaben eine Verlagerung der Proliferationsaktivität in das suprabasale Kompartiment bei dysplastischen Leukoplakien im Vergleich zur gesunden Mundschleimhaut [Schell, Würth 1988].

Enzymhistochemisch wies Burkhardt [1985] den Wechsel von der aeroben zur anaeroben Glykolyse in vielen prämaligen und malignen Zellen nach.

Immunhistochemisch ist eine Korrelation zwischen zunehmendem Dysplasiegrad und der Abnahme von T-Suppressor-Zellen einerseits [Löning, Burkhardt 1979] und einer Erhöhung der proliferativen Aktivität des Epithels andererseits nachgewiesen worden (Shin et al. 1993, Tsuji et al. 1995).

Die DNA-Zytometrie zum Nachweis von Ploidieverteilungsstörungen lassen eine Aussage über das maligne Potential der Präkanzerosen zu, sind aber für Routineuntersuchungen noch zu aufwendig [Borg et al. 1992, Saito et al. 1998].

Histoautoradiographische Untersuchungen zeigen einen Anstieg der DNA-Syntheseaktivität in der basalen Zellschicht, jedoch ohne erkennbare Abhängigkeit vom Dysplasiegrad [Schell, Würth 1988].

Untersuchungen zu Mutationen im Tumor-Suppressorgen p53 fanden eine Überexpression des p53-Gens in Zusammenhang mit Mutationen dieses Gens. Die Expression von mutiertem p53 steigt mit zunehmendem Dysplasiegrad der Leukoplakie [Girod et al. 1998].

Ergebnisse zur Untersuchung der Proliferationstendenz des Plattenepithels zeigen einen Zusammenhang zwischen der PCNA-Expression und dem Entartungsrisiko der Leukoplakien mit höhergradigen Dysplasien, wobei im Einzelfall eine Zuordnung zu bestimmten Dysplasiegraden anhand des PCNA-Index nicht möglich ist [Frerich et al. 1992, Schliephake et al. 1995, Tsuji et al. 1995]. Die PCNA-Expression nimmt vom normalen Epithel über die Hyperplasie zur Dysplasie und zum Plattenepithelkarzinom zu [Shin et al. 1993].

Papanicolaou [1943] führte die Exfoliativzytologie in die gynäkologische Karzinomdiagnostik ein, Montgomery und von Haam [1951] beschäftigten sich als Erste mit der Zytologie oraler Karzinome. Mit Hilfe der exfoliativen Zytologie ist die Morphologie oberflächlicher Zellen beurteilbar. Da aber die hauptsächlichen Zellveränderungen im Stratum germinativum und spinosum stattfinden, kann die Exfoliativzytologie zur Ermittlung des Dysplasiegrades nicht empfohlen werden. Sie ist jedoch zur Früherfassung maligner oraler Schleimhautveränderungen geeignet, da nur bei höhergradigen Dysplasien atypische Zellen an die hyperkeratotische Oberfläche geraten [Bienenraber et al. 1986]. Die endgültige Diagnose hängt von der histologischen Untersuchung einer Biopsie ab [Dumbach et al. 1981].

Als adjuvante Untersuchungstechnik ist die Qualität der Exfoliativzytologie von der Erfahrung und der engen Zusammenarbeit des Klinikers und des Zytologen abhängig (Tab.4).

Tab.4: Sensitivität der Exfoliativzytologie

Autor	Trefferquote	falsch negativ	Bemerkungen
Dumbach et al. 1981		6,1%	262 Leukoplakien
Schwarz et al. 1981	84%		Leukoplakien
Bienengräber et al. 1986	93%	4%	48 Karzinome 40 Leukoplakien
Stubbe et al. 1992	90% 96%	10%	Leukoplakien Karzinom

In einem experimentellen Stadium befindet sich die Impressionszytologie als eine nicht-invasive Methode zur Beurteilung der oberflächlichen Zelllagen [Budweg et al. 1998].

Zur immunhistologischen Darstellung der Zellkerne mittels Zytokeratinen sind mono- oder polyklonale Antikörper anwendbar. Die klinische Anwendung ist bisher nicht erfolgt, weil es vor allem nicht gelang, die Frühdiagnostik zu verbessern und die Prognose exakter als mit den herkömmlichen Parametern vorherzusagen [Dammer et al. 1997]. Der monoklonale Antikörper Mab 17.13 zeigt veränderte Reaktionsmuster in Verbindung mit epithelialer Dysplasie, die Expression des 17.13-Faktors ist in invasiven Plattenepithelkarzinomen und Hyperkeratosen nachweisbar, bevor morphologisch epitheliale Dysplasien erkennbar sind [Merrell et al. 1997]. Der prozentuale Anteil von Proliferationsmarker Ki-67-positiver Zellen nimmt mit dem Anstieg des histologischen Dysplasiegrades der Leukoplakie bei breiter Streubreite zu [Zöller et al. 1994].

Eine klinische Methode zur Klassifizierung eines suspekten Schleimhautbefundes ist durch den Einsatz auf Multimedia basierter Technik gegeben. Mit Hilfe eines umfangreichen Bildmaterials auf einer CD-ROM mit interaktivem Zugriff auf

das relevante Wissen zu den Mundschleimhautrekrankungen wird der Untersucher in seiner Diagnose, Differentialdiagnose und Therapieplanung unterstützt [Straßburg et al. 1997].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass diese Techniken nicht in der Lage sind, das biologische Verhalten der Leukoplakie des jeweiligen Patienten einzuschätzen [van der Waal 1995]. Es gibt bisher keine Alternative zur lichtmikroskopischen histologischen Untersuchung [Burkhardt 1985].

3 Material und Methode

In dieser Studie wurden die Krankenunterlagen von insgesamt 108 (68 ambulante, 40 stationäre) Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/Plastische Operationen der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald in dem Zeitraum vom 01.01.1994 - 31.12.1998 retrospektiv ausgewertet.

Nach sorgfältiger Anamneseerhebung erfolgte die orale Exploration der Mundhöhle. Dabei hat sich die von Kramer et al. [1980] und Reichart et al. [1991] beschriebene standardisierte step-by-step-Technik bewährt:

Die Untersuchung wird am sitzenden Patienten durchgeführt. Herausnehmbarer Zahnersatz wird aus der Mundhöhle entfernt. Die Mundvorhöfe werden entfaltet, die Zunge und der Mundboden sowie der einsehbare Rachenbereich inspiziert. Dabei darf kein verstecktes Areal übergangen werden. Zur Inspektion von Zungengrund, Zungenrücken und Zungenrändern wird die Zungenspitze mit einem Mulltuch gefasst und herausgezogen. Mit einem Tupfer wird über das weißliche Areal gewischt (Differentialdiagnose: Candidose). Die Lymphknoten sowie die Läsion müssen bimanuell palpiert werden.

Einschlusskriterien

Pathohistologisch untersuchte orale Leukoplakien, bei denen die klinische Diagnose "orale Leukoplakie" gestellt wurde.

Ausschlußkriterien

- bekanntes Mundhöhlenkarzinom
- Leukoplakierezidiv

3.1 Topographische Einteilung der Mundschleimhaut

Die topographische Zuordnung der Läsionen erfolgte nach Roed-Petersen und Renstrup [1969] und Reichart et al. [1991] (Abb.1).

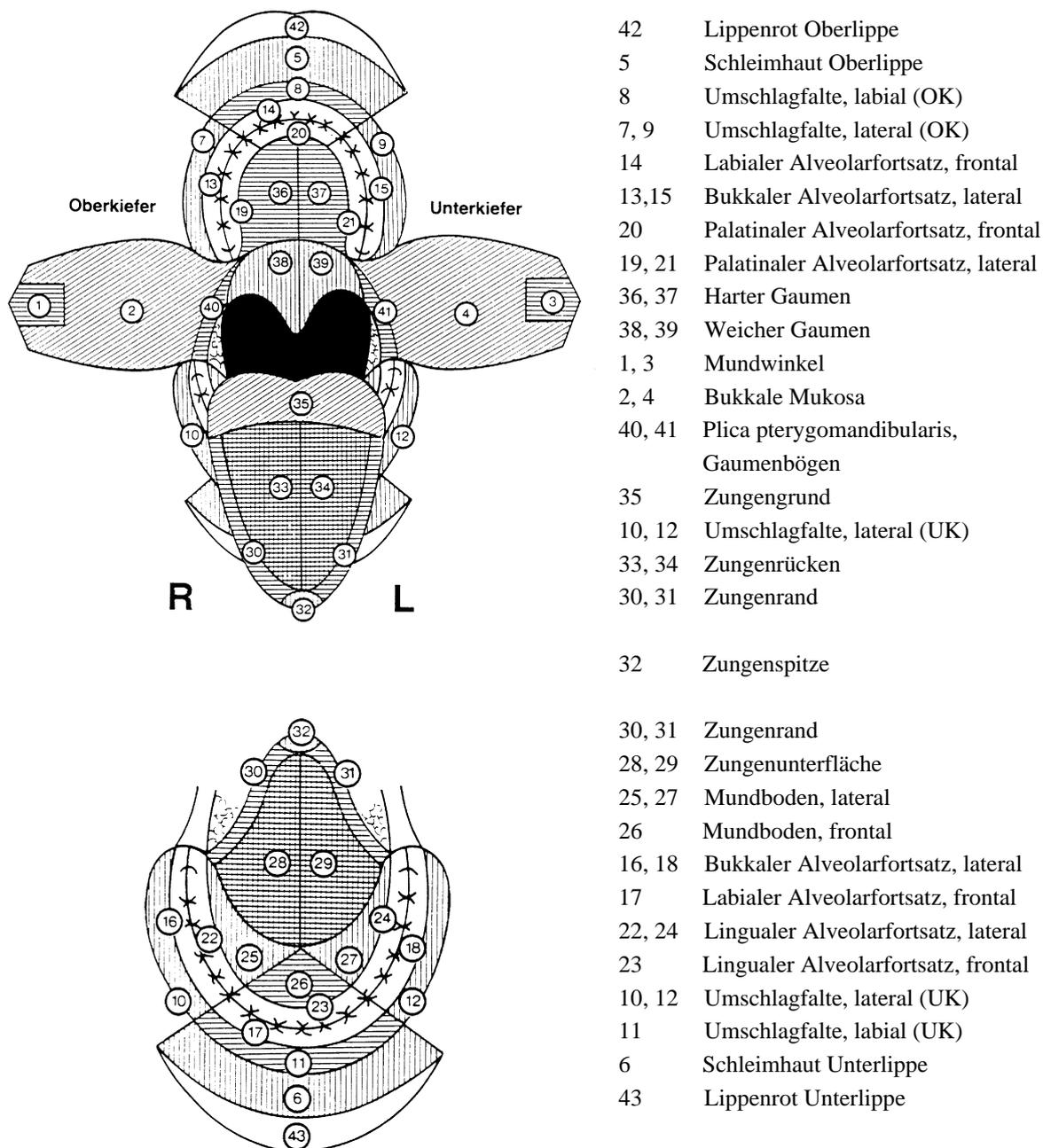


Abb.1: Topographische Klassifikation der oralen Leukoplakie nach Roed-Petersen und Renstrup [1969] (aus: Reichart et al. [1991])

3.2 Klinische Einteilung der Leukoplakie

Leukoplakia simplex = plane Leukoplakie (Abb.2)

homogen, glatt, runzlig,
gewellt, körnig, faltig,
geriffelt, verdickt,
Risse, Fissuren



Abb.2: Leukoplakia simplex am
Mundboden

Leukoplakia verrucosa (Abb.3)

leicht bis deutlich erhaben,
exophytisch, nodulär, fleck-,
fächerförmig, unregelmäßig,
verdickt, warzig, erhaben



Abb.3: Leukoplakia verrucosa am
Zungenrand (freundlichst
überlassen von Prof.
Sümnig)

Leukoplakia erosiva (Abb.4)

weißliche Läsion mit roten
Arealen, Erosions- und
Exulzerationsbezirke, gering
erhaben, fleckförmig



Abb.4: Leukoplakia erosiva an der
Wangenschleimhaut (freund-
lichst überlassen von Prof.
Sümnig)

3.3 Histologische Aufbereitung und Einteilung

Die exzidierten Gewebeproben wurden in 4,5%iger gepufferter Formalinlösung fixiert und zur pathohistologischen Begutachtung an das Institut für Pathologie gesandt. Hier erfolgte nach HE-Färbung die Einbettung in Paraffinblöcke, die in 4 Mikrometer dicke Stufenschnitte aufgearbeitet wurden. Die Schnittfläche sollte exakt rechtwinklig zur Schleimhautoberfläche liegen, damit das Epithel orthograd getroffen wird; die Reteleisten und ein mögliches invasives Wachstum können so exakt beurteilt werden [Axéll et al. 1984].

Das histologische Grading erfolgte nach den Richtlinien für die Einteilung der Leukoplakien in Dysplasiegrade nach Burkhardt et al. [1978] (Tab.5, Abb.5 bis 8).

Tab.5: Richtlinien für eine Einteilung der Leukoplakien in Dysplasiegrade [aus: Burkhardt 1980]

Dysplasiegrad	Merkmale
geringgradig Grad I	Hauptkriterium: Basalzellhyperplasie außerdem kann <u>eines</u> der folgenden Kriterien vorliegen: Verlust der Basalzellpolarität mäßige Zellpolymorphie einzelne Mitosen
mittelgradig Grad II	Hauptkriterien: Basalzellhyperplasie und Verlust der Basalzellpolarität außerdem können <u>zwei</u> der folgende Kriterien vorliegen: Zellpolymorphie gering erhöhte Mitoserate einzelne Dyskeratosen
hochgradig Grad III	Hauptkriterien: Basalzellhyperplasie Verlust der Basalzellpolarität deutliche Zellpolymorphie erhöhte Mitoserate zahlreiche Dyskeratosen Störung der Epithelschichtung
Carcinoma in situ Cis	maximale Ausprägung der Dysplasiekriterien Aufhebung der Epithelschichtung, jedoch keine Stromainvasion

Abb.5: Geringgradige Dysplasie
Grad I, Vergr.175-fach
(freundlichst überlassen
von Prof. Lorenz)

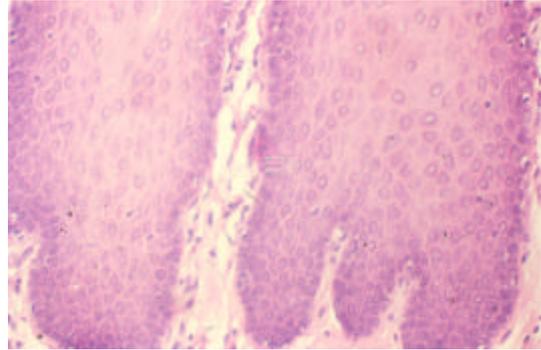


Abb.6: Mittelgradige Dysplasie
Grad II, Vergr. 175-fach
(freundlichst überlassen
von Prof. Lorenz)

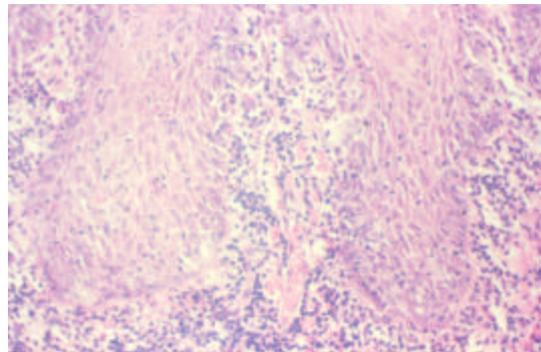


Abb.7: Hochgradige Dysplasie
Grad III, Vergr. 175-fach
(freundlichst überlassen
von Prof. Lorenz)

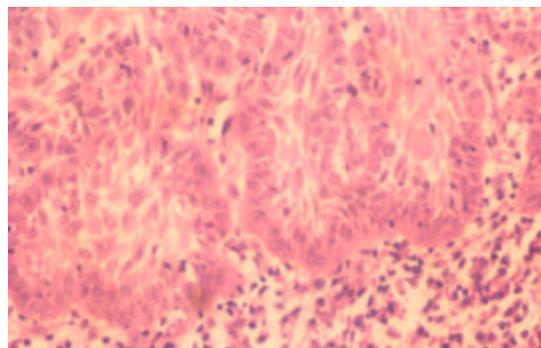
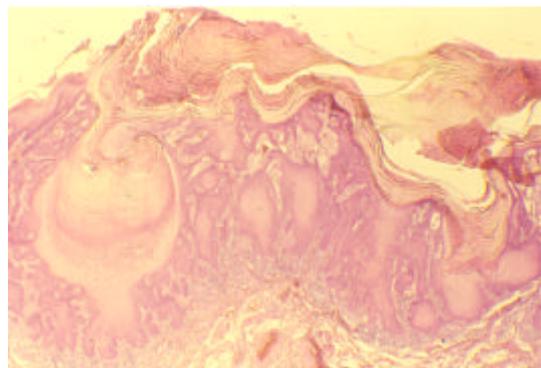


Abb.8: Polypös-exophytisches
Lippenkarzinom auf der
Basis einer Leukoplakie
(sog. Leukoplakiekarzinom)
Vergr. 100-fach
(freundlichst überlassen
von Prof. Lorenz)



4 Ergebnisse

4.1 Überweiserspektrum, histologische Nachweisrate

Der fünfjährige Untersuchungszeitraum umfasste die Jahre 1994 bis 1998. Es handelte sich um 65 männliche und 43 weibliche Patienten. Mehrfachnennungen von Patienten sind möglich, insofern ein Rezidiv ausgeschlossen wurde, die Weiterbehandlung beim Hauszahnarzt erfolgte und von diesem die erneute Überweisung bei Neuauftreten einer Leukoplakie an anderer Lokalisation veranlasst wurde. Das Überweiserspektrum ist sehr heterogen (Abb.9).

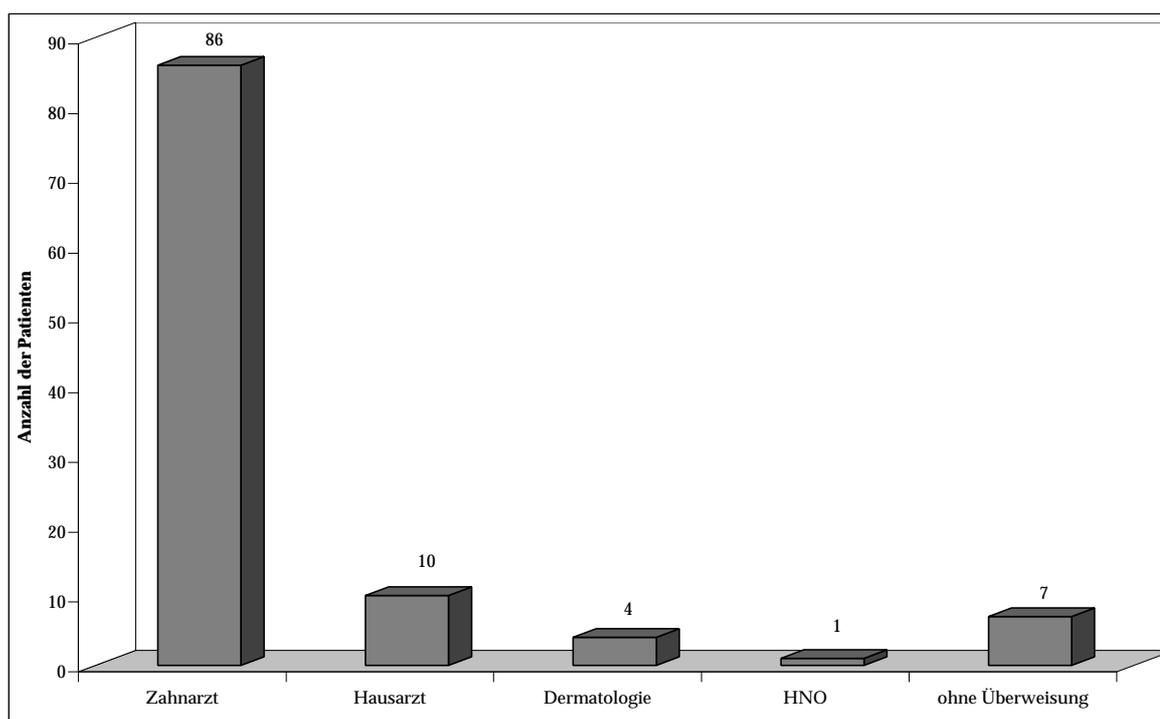


Abb.9: Anteil verschiedener Fachrichtungen an den Überweisungen (n=108)

An erster Stelle standen die Zahnärzte mit 79,6% der Überweisungen gefolgt von den Hausärzten mit 9,3%. Ohne Überweisung stellten sich 6,5% der Patienten vor.

Den 108 Patienten wurden insgesamt 123 Verdachtsfälle auf Leukoplakie entnommen und durch den Pathologen begutachtet. Bei den 40 stationär behandelten Patienten mit der klinischen Diagnose Leukoplakie bestand selbstverständlich differentialdiagnostisch dringend ein Karzinomverdacht. Insofern unterscheidet sich das ambulante und stationäre Patientengut. Dabei wurde in 86,2% der Fälle die klinische Diagnose Leukoplakie bestätigt, in 8,9% der leukoplakisch imponierenden Läsionen fand bereits eine maligne Transformation statt. Von diesen 8 Plattenepithelkarzinomen sind 7 Läsionen unter stationären Bedingungen operiert worden, wogegen ein Karzinom einer klinisch als erosiven Leukoplakie imponierenden Läsion zunächst ambulant entfernt wurde. Allerdings wurde der Patient nach der pathohistologischen Diagnose von dem selben Therapeuten unter stationären Bedingungen weiterbetreut.

In 6 Fällen ergaben sich andere Diagnosen. Als Leukoplakie wurden klinisch fünf Lichen ruber und ein invertiertes Papillom, das durch eine Hyperkeratose als nicht abwischbarer Fleck imponierte, fehlgedeutet (Abb.10).

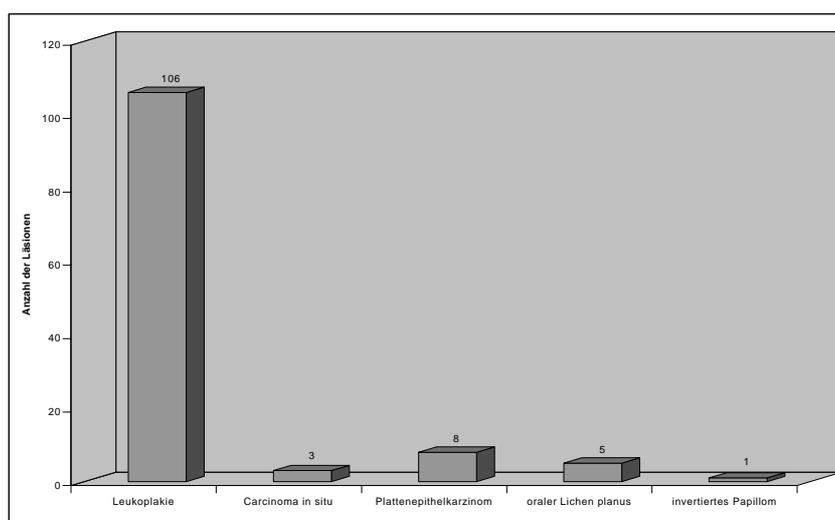


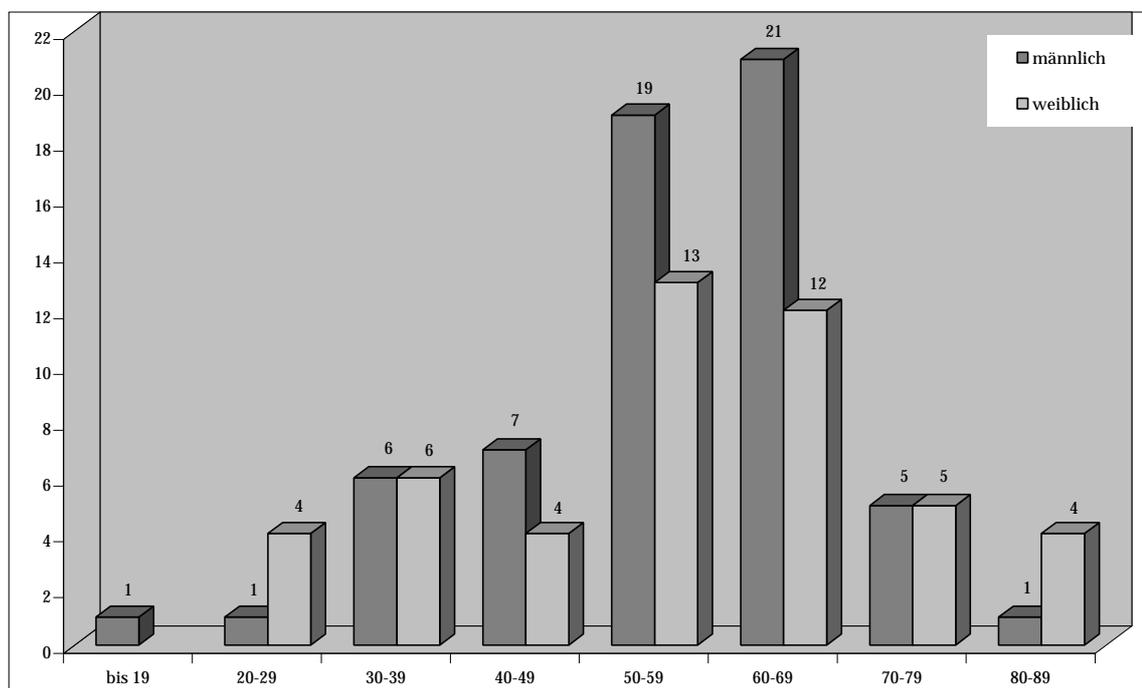
Abb.10: Histologische Verifizierung der klinischen Diagnose Leukoplakie (n=123)

Für die weiteren Untersuchungen sind die Fälle des Lichen ruber bzw. das invertierte Papillom nicht mehr berücksichtigt worden, so dass insgesamt 117 Leukoplakien, Carcinomata in situ bzw. Plattenepithelkarzinome ausgewertet wurden.

4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Geschlechtsverhältnis unserer Patientengruppe beträgt 1,4:1 zugunsten der männlichen Patienten. Die Darstellung der Alters- und Geschlechtsverteilung zeigt eine deutliche Zunahme der Leukoplakien im 5. und 6. Lebensjahrzehnt bei beiden Geschlechtern mit einem Gipfel im 5. Dezennium (Abb.11).

Abb.11: Alters- und Geschlechtsverteilung der histologisch gesicherten Leukoplakie, sowie der bereits entarteten Leukoplakie (n=117)



Analog dazu stellt sich die Alters- und Geschlechtsverteilung der malignen Transformation der Leukoplakie dar. Der Altersgipfel liegt auch hier im 5. Lebensjahrzehnt mit einer Prävalenz des männlichen Geschlechts.

4.3 Klinisches Bild und Dysplasiegrad

Die klinische Beschreibung der Leukoplakie erfolgte nach dem morphologischen Bild: plan, verrukös und erosiv. Die 117 Leukoplakien bestanden zu 47,9% aus planen Formen. Die inhomogenen Formen hatten mit der Leukoplakia verrucosa einen Anteil von 26,5% und der Leukoplakia erosiva von 25,6% am gesamten Patientengut. Es überwogen die inhomogenen, also die tendenziell maligneren klinischen Formen, wobei verruköse und erosive Leukoplakien gleich häufig vorkamen. Bei den homogenen Formen überwogen die weiblichen Patienten, während bei den inhomogenen Formen eindeutig die männlichen Leukoplakieträger prävalierten (Tab.6).

Tab.6: Klinisches Bild, Geschlecht und Dysplasiegrad (n=117) [Legende sh. Abkürzungsverzeichnis]

Leukoplakia	Geschlecht	gesamt	0	I	II	III	Cis	PECA
simplex	männlich	26	20	6				
	weiblich	30	25	5				
	gesamt	56	45	11	0			
	relativ	47,9%						
verrucosa	männlich	21	13	5	1		1	1
	weiblich	10	2	4	4			
	gesamt	31	15	9	5		1	1
	relativ	26,5%						
erosiva	männlich	21	1	3	7	2	2	6
	weiblich	9		2	5	1		1
	gesamt	30	1	5	12	3	2	7
	relativ	25,6%						
alle Formen	männlich	68	34	14	8	2	3	7
	weiblich	49	27	11	9	1		1

Das klinische Bild der oralen Leukoplakie steht in Beziehung zum Dysplasiegrad: Mit zunehmender inhomogener Oberfläche kommt es zu einer Zunahme des Dysplasiegrades. Bei den 56 planen Leukoplakien wurden in 80% der Fälle keine Dysplasien diagnostiziert. In 20% der Fälle ergaben sich histologisch geringgradige Dysplasien. Die verrukösen Leukoplakien zeigten eine zunehmende Tendenz zur malignen Transformation. Die Dysplasiegrade bzw. die karzinomatöse Entartung nehmen von der Leukoplakia verrucosa bis zur Leukoplakia erosiva zu, 36,7% dieser Formen waren bereits ein Carcinoma in situ bzw. Plattenepithelkarzinom.

Der Vergleich der Dysplasiegrade mit dem Geschlecht zeigt ein höheres Vorkommen der hochgradigen Dysplasie bzw. karzinomatösen Transformation beim männlichen Geschlecht, während beim weiblichen Geschlecht die niedrigen Dysplasiegrade dominieren (Abb.12)



Abb.12: Dysplasiegrade und Geschlecht (n=117)

Die plane Leukoplakie zeigte keine hochgradigen Dysplasien bzw. Karzinome. Insgesamt waren 6,8% der Leukoplakien histologisch bereits Plattenepithelkarzinome mit einem Altersgipfel im 5. Lebensjahrzehnt und Bevorzugung des männlichen Geschlechts (Tab.7).

Tab.7: Beziehung zwischen Alter, Geschlecht und Dysplasiegrad (n=117)

Alters- gruppe	0			I			II			III			Cis			PECA		
	m	w	ges.	m	w	ges.	m	w	ges.	m	w	ges.	m	w	ges.	m	w	ges.
bis 19	1		1			1												
20-29	1	3	4		1	1												
30-39	4	2	6	1	4	5	1		1							1		1
40-49	3	2	5	2	1	3					1	1	2		2			
50-59	12	9	21	3	3	6	3	1	4	1		1				5	1	6
60-69	9	6	15	7	2	8	3	4	7	1		1	1		1	1		1
70-79	4	3	7	1		1		2	2									
80-89		2	2				1	2	3									
gesamt	34	27	61	14	11	25	8	9	17	2	1	3	3	0	3	7	1	8

4.4 Lokalisation

Die topographische Einteilung der Leukoplakie erfolgte nach Roed-Petersen und Renstrup [1969], wobei eine Zusammenfassung auf folgende Regionen der Mundhöhle erfolgte: Zunge, Mundboden, Wange/ Mundwinkel, Lippen, Gaumen, UK-Alveolarfortsatz und OK-Alveolarfortsatz (Abb.13).

Der Dysplasiegrad steht im Zusammenhang zur Lokalisation der oralen Leukoplakie. Die Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über das vorliegende Patientenmaterial.

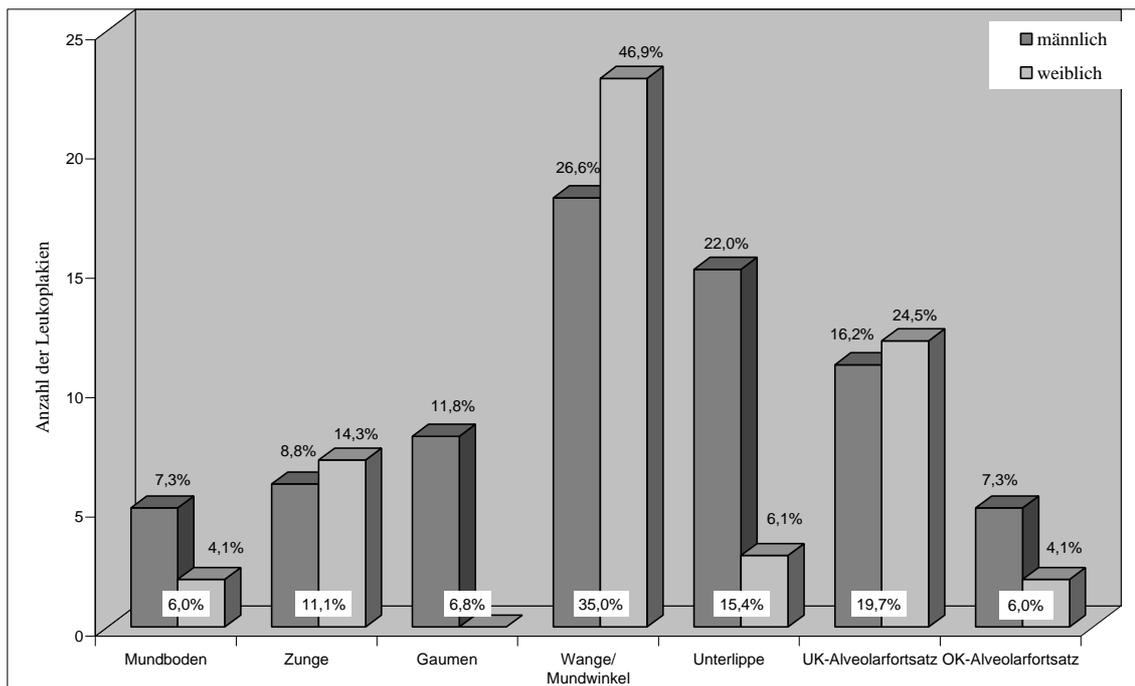


Abb.13: Lokalisation der oralen Leukoplakie (n=117)

Tab.8: Darstellung der Lokalisation und der Dysplasiegrade (n=117)

Lokalisation	Geschlecht	Dysplasiegrad					PECA
		0	I	II	III	Cis	
Unterlippe	männlich	3	2	4	1	1	4
	weiblich	1		1	1		
	gesamt	4	2	5	2	1	4
Wange/ Mundwinkel	männlich	12	5				1
	weiblich	18	4	1			
	gesamt	30	9	1			1
Zunge	männlich		2	3			1
	weiblich	2	3	2			
	gesamt	2	5	5			1
Mundboden	männlich	2	1			2	
	weiblich	1	1				
	gesamt	3	2			2	
Gaumen	männlich	4	1	1	1		1
	weiblich						
	gesamt	4	1	1	1		1
UK-Alveolarfortsatz	männlich	8	3				
	weiblich	3	3	5			1
	gesamt	11	6	5			1
OK-Alveolarfortsatz	männlich	5					
	weiblich	2					
	gesamt	7					
		61	25	17	3	3	8

Die Leukoplakien der Zunge (11,1%) zeigten ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis (6 männliche, 7 weibliche Patienten), wobei die männlichen Patienten bei den höheren Dysplasiegraden dominierten (Abb.13). Eine verruköse Leukoplakie am Zungenrücken war bereits ein Karzinom. Eine Häufung der Lokalisation bot sich am Zungenrand (7 Leukoplakien), am Zungenrücken fanden sich vier und jeweils an der Zungenspitze und an der Zungenunterseite eine Leukoplakie.

Die Leukoplakien des Mundbodens hatten einen Anteil von 6% an allen Leukoplakien (Abb.13). Das männliche Geschlecht dominierte (5 von 7 Leukoplakien), während die beiden inhomogenen Formen histologisch bereits ein Carcinoma in situ waren. Demgegenüber zeigten die Patientinnen eine geringe Prävalenz an dieser Lokalisation, die Läsionen trugen ein geringes malignes Potential (Tab.8). Topographisch waren die Läsionen häufiger im lateralen Mundboden als im frontalen Anteil gelegen.

Die häufigste Lokalisation der Leukoplakie war die Wangenschleimhaut, 35% der Fälle waren dort lokalisiert (Abb.13). Es überwog die Leukoplakia simplex, bevorzugt beim weiblichen Geschlecht. An dieser Lokalisation trugen die Leukoplakien einen benignen Charakter, 73,2% der Läsionen zeigten histologisch keine Dysplasien, betroffen waren alle Altersgruppen mit Dominanz des 5. Lebensjahrzehnts bei beiden Geschlechtern. Höhergradige Dysplasien und die karzinomatöse Entartung an der rechten Wange im 36. Lebensjahr fanden sich beim männlichen Geschlecht. Die rechte Wange war doppelt so häufig betroffen wie die linke,

die Mundwinkel zeigten in 2 Fällen eine leukoplakische Läsion mit geringgradigen Dysplasien.

An der Unterlippe wurden 15,4% aller Leukoplakien diagnostiziert, es dominierten die dysplastischen Formen (Tab.8). Das männliche Geschlecht prävalierte (15 von 18 Fälle). Die homogenen Leukoplakieformen zeigten keine oder nur geringgradige Dysplasien, während 85,7% der inhomogenen Formen höhergradige Dysplasien bzw. eine karzinomatöse Entartung boten. Die Hälfte der Leukoplakiekarzinome fanden sich an der Unterlippe, ausschließlich beim männlichen Geschlecht mit einem Gipfel im 5. Lebensjahrzehnt, nachfolgend im 6. Dezennium (ein Plattenepithelkarzinom, ein Carcinoma in situ). Die Altersverteilung zeigte ein hohes Vorkommen der Lippenleukoplakie zwischen 50 und 69 Jahren. Die rechte Seite der Unterlippe war etwas häufiger befallen als der linke und mediale Anteil der Unterlippe. Die Oberlippe war bei unserem Patientengut nicht betroffen.

Der Alveolarfortsatz des Unterkiefers war eine relativ häufige Lokalisation der Leukoplakie, 19,7% der Läsionen waren hier anzutreffen. Es überwogen die inhomogenen Formen mit gering- und mittelgradigen Dysplasien mit Dominanz des weiblichen Geschlechts. Die beiden erosiven Leukoplakien fanden sich bei den Frauen, wobei eine Läsion des Alveolarfortsatzes regio 36 bereits histologisch ein Plattenepithelkarzinom war. Bevorzugtes Lebensalter war das 6. Dezennium, danach das 5. Lebensjahrzehnt. Die Geschlechtsverteilung war ausgeglichen, wobei im 5. Dezennium die Männer und im Senium die Frauen dominierten. Die Leukoplakiehäufigkeit der rechten Seite war doppelt so hoch wie links.

Der Alveolarfortsatz des Oberkiefers war selten von Leukoplakien befallen (6%) mit einer Dominanz des männlichen Geschlechts. Es überwogen die homogenen Formen mit ausgeglichener Geschlechtsverteilung, während die inhomogenen Formen, namentlich die Leukoplakia verrucosa bei unseren Patienten nur beim männlichen Geschlecht auftraten. Dysplasien wurden nicht festgestellt. Das männliche Geschlecht dominierte im mittleren Lebensalter mit einer Prävalenz im 6. Dezennium, während die Leukoplakien bei den weiblichen Patienten im 6. und 7. Lebensjahrzehnt auftraten.

Leukoplakien waren am Gaumen lediglich in 8 Fällen und ausschließlich beim männlichen Geschlecht mit überwiegend inhomogenen Formen anzutreffen (6,8%). Es prävalierte das 5. Dezennium. In dieser Altersgruppe wurde auch ein Plattenepithelkarzinom gefunden. Bevorzugte Lokalisation hochgradiger Dysplasien bzw. der malignen Transformation schien auch der vordere Gaumenbogen zu sein. Harter und weicher Gaumen waren gleich häufig von der Leukoplakie befallen, wobei sich die Gaumenleukoplakien ausschließlich auf der linken Seite befanden.

4.5 Anamnesezeit

Die Anamnesezeit, die Zeit zwischen der ersten bewußten Beobachtung und der Vorstellung in unserer Mundschleimhautsprechstunde haben wir in 4 Kategorien eingeteilt: unter $\frac{1}{2}$ Jahr, $\frac{1}{2}$ bis 1 Jahr, über 1 Jahr und über 3 Jahre. Beim Vergleich des klinischen Bildes mit der Anamnesedauer kam es mit zunehmender Inhomogenität der Leukoplakie zu einer Verschleppung der Läsion. Während 83,9% der Patienten mit

einer Leukoplakia simplex eine Anamnesedauer bis zu einem Jahr angaben, waren dieses bei der Leukoplakia verrucosa nur noch 74,1% und bei der Leukoplakia erosiva 60% der Patienten. Dementsprechend waren mit zunehmender Malignisierungstendenz des klinischen Bildes die Anamnesezeiten länger als ein Jahr (Leukoplakia erosiva: 40% der Patienten, Leukoplakia verrucosa 25,9%, Leukoplakia simplex: 16,1% der Patienten).

Beim Vergleich der Anamnesedauer mit den histologischen Befunden waren bei beiden Geschlechtern keine Dysplasien vorzugsweise bei einer Anamnesezeit bis zu einem Jahr anzutreffen. Leukoplakien mit geringgradigen Dysplasien wurden zum größten Teil innerhalb von einem halben Jahr therapiert bzw. über 3 Jahre verschleppt. Leukoplakien mit mittelgradigem Dysplasiegrad hatten hauptsächlich eine Anamnesezeit von $\frac{1}{2}$ bis 1 Jahr und länger. Die Anamnesezeit der karzinomatös entarteten Leukoplakien war relativ kurz (bis zu einem Jahr), Anamnesezeiten von über einem Jahr sind selten (Tab.9).

Tab.9: Anamnesedauer und Dysplasiegrad (n=117)

Anamnesezeit	Geschlecht	0		I		II		III		Cis		PECA	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 1/2 Jahr	männlich	17	25	8	11,8	1	1,5	1	1,5	1	1,5	2	2,9
	weiblich	17	34,7	6	12,2	2	4,1					1	2,1
1/2 bis 1 Jahr	männlich	12	17,6	1	1,5	4	5,9			2	2,9	3	4,4
	weiblich	5	10,2	1	2,1	4	8,2						
> 1 Jahr	männlich	1	1,5	3	4,4	2	2,9	1	1,5			2	2,9
	weiblich	3	6,1	1	2,1	2	4,1	1	2,1				
> 3 Jahre	männlich	4	5,9	2	2,9	1	1,5						
	weiblich	2	4,1	3	6,1	1	2,1						

4.6 Ätiologie

Das Rauchen zählt zu den wesentlichsten ätiologischen Faktoren der oralen Leukoplakie (Abb.14).

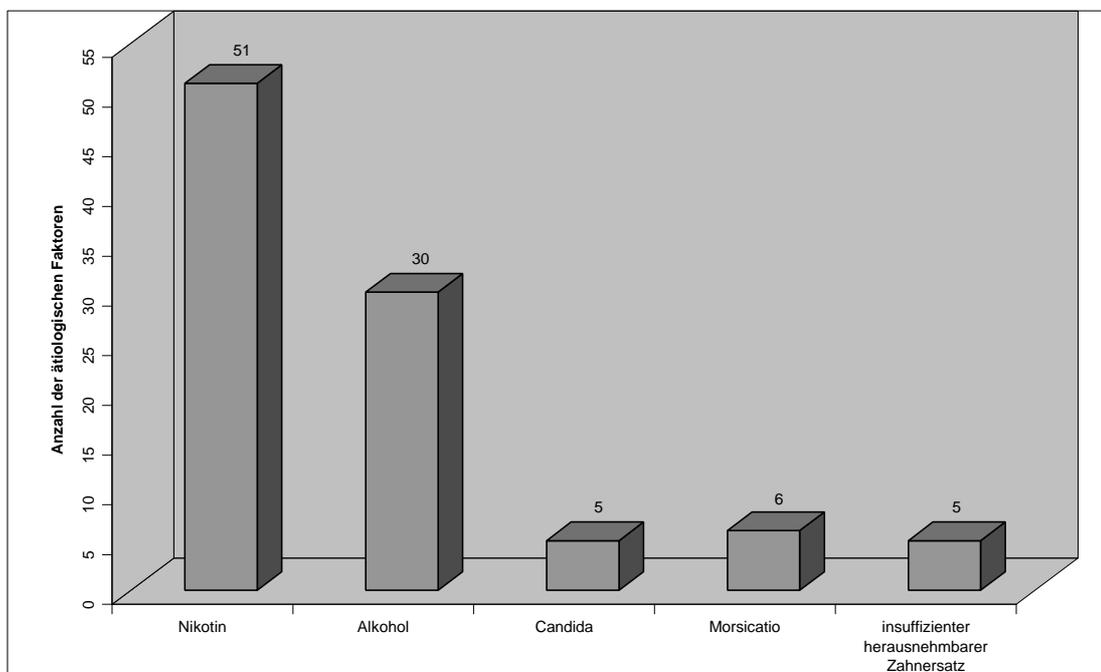


Abb.14: Ätiologische Faktoren der Leukoplakieträger

Der Nikotinkonsum, der bei unseren Leukoplakieträgern ausschließlich durch das Rauchen von Zigaretten stattfand, stand nicht in direktem Zusammenhang mit dem Dysplasiegrad bzw. der karzinomatösen Entartung. Von den 8 entarteten Leukoplakien waren 5 mit einem täglichen Konsum von 20 bis 30 Zigaretten assoziiert. Die 3 männlichen Leukoplakieträger mit den hochgradig dysplastischen Leukoplakien waren Nichtraucher. Die nicht-, gering- und mittelgradig dysplastischen Leukoplakien gingen nur zu 50% mit einem Nikotinkonsum der Patienten bei ausgewogenem Geschlechtsverhältnis einher.

Prädilektionsstellen der tabak-assoziierten Leukoplakien waren die Wange und der Mundwinkel, gefolgt vom UK-Alveolarfortsatz. Die Leukoplakien des Mundbodens standen mit einem Abusus von mehr als 20 Zigaretten pro Tag im Zusammenhang. Bei den Zungenleukoplakien überwogen ebenfalls die Raucher, 57,1% der Leukoplakieträgerinnen rauchten, während nur 33,8% der Männer Raucher waren. Patienten mit einer Leukokeratosis nicotinic palati waren nicht in unserem Patientenkollektiv vertreten.

Den ätiologischen Faktor Alkoholkonsum konnten wir in 30 Fällen nachweisen. Die Vorzugslokalisationen waren die Zunge, der Mundboden und der Alveolarfortsatz des Unterkiefers, wo sich neben geringgradigen Dysplasien auch nicht-dysplastische Läsionen fanden. Das Geschlechtsverhältnis war ausgewogen, es dominierten nichtdysplastische Läsionen, hochgradige Dysplasien bzw. karzinomatöse Entartung betrafen die Leukoplakien der Unterlippe und des Zungenrückens.

Als möglicher ätiologischer Faktor gilt die Superinfektion bzw. Invasion mit Candida species, insbesondere *Candida albicans*. In 27 Fällen haben wir einen Abstrich von der Oberfläche der Leukoplakie genommen, in 5 Fällen war das Ergebnis der mykologischen Untersuchung positiv im Sinne einer starken Anreicherung von *Candida* auf dem Nährmedium. Es handelte sich ausschließlich um *Candida albicans*. Diese Fälle betrafen das männliche Geschlecht und verteilten sich auf alle klinischen Formen der Leukoplakie. Das Alter lag zwischen dem 41. und 57. Lebensjahr, eine Alkoholanamnese war nicht zu erheben. Insgesamt waren 3 der *Candida*

positiven Fälle Raucher mit einem täglichen Konsum von mehr als 20 Zigaretten.

Eine mechanische Irritation der Mundschleimhaut stellten wir in 11 Fällen fest. Orale habits wie Morsicatio zeigten 6 Patienten. Vorzugslokalisation waren die Wangenschleimhaut sowie der Zungenrand. Nichtraucher waren zwei Drittel der Patienten, ein Drittel waren Raucher mit täglichem Konsum von mehr als 10 Zigaretten bei ausgewogenem Geschlechtsverhältnis. Mit insuffizientem herausnehmbaren Zahnersatz standen 5 Leukoplakien in Beziehung. Diese Patienten im ausgewogenen Geschlechtsverhältnis waren Nichtraucher und hatten eine leere Alkoholanamnese.

5 Diskussion

5.1 Prävalenz, diagnostische Kooperation

Das vorliegende Material ist nicht für epidemiologische Untersuchungen geeignet, da an unsere Klinik hauptsächlich überwiesen wird und manche Kollegen die Erkrankung selbst behandeln. Damit handelt es sich bei unseren Patienten um ein selektiertes Krankengut.

Bei der Sichtung der zahlreichen Publikationen über epidemiologische Untersuchungen (Tab.10) sollten diese wegen der soziokulturellen und medizinischen Unterschiede kritisch verglichen werden [Wilsch et al. 1978].

Tab.10: Prävalenz der oralen Leukoplakie

Studie	Jahr	Land	untersuchte Personen	Prävalenz in %
Axéll	1976	Schweden	20.333	3,6
Wilsch et al.	1978	DDR	4.000	3,1
Bouquot, Gorlin	1986	USA	23.616	2,9
Bouquot, Gorlin	1986	Europa	47.379	2,2 (Metaanalyse)
Axéll	1987	Schweden	20.333	0,1 (idiopathische Leukoplakie) 0,8 (tabak-assoziierte Leukoplakie)
Hogewind, van der Waal	1988	Niederlande	1.000	1,4
Giehler	1989	Deutschland	102.104	0,4
Bánóczy, Rigó	1991	Ungarn	7.820	1,3
Creath et al.	1991	USA	1.116	1,3
Ikeda et al.	1991	Japan	3.131	2,5
Albrecht et al.	1992	Ungarn	1.600	6,2 (Diabetiker)
Reichart, Kohn	1996	Deutschland	1.000	0,9
Schepman et al.	1996	Niederlande	1.000	0,6

Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie die Krankenunterlagen von 108 Patienten ausgewertet. An erster Stelle der Überweiser stehen die Zahnärzte gefolgt von den Hausärzten. Bei den Überweisern ist allerdings eine Dunkelziffer bei den ärztlichen Kollegen zu sehen, die eine Vorstellung in der Fachklinik über den Hauszahnarzt

veranlassen. Unsere Ergebnisse entsprechen denen von Eufinger et al. [1992], während die Untersuchungen von Krause und Bremerich [1991] die Dunkelziffer unter den Dermatologen und Otorhinolaryngologen näher klären können (Tab.11).

Daher sollten nicht nur Weiterbildungsveranstaltungen zu oralen Leukoplakien den Zahnärzten angeboten werden, sondern gezielt auf die ärztlichen Kollegen zugegangen werden, um die Früherkennung von Tumoren im Kiefer-Gesichtsbereich noch effizienter durchzuführen. Möglicherweise sollte die gezielte orale Suche nach Mundschleimhautläsionen in den Vorsorgekatalog der Krankenkassen aufgenommen werden.

Tab.11: Anteil verschiedener Fachrichtungen an den Überweisungen (in %)

Studie	Patienten	Zahnarzt/ MKG-Chirurg	Hausarzt	Dermatologe	HNO	Internist	ohne Über- weisung	sonstige
Krause, Bremerich 1991	242	45	20	28	7			
Eufinger et al. 1992	107	83,2	4,7	4,7	0,9	4,7		1,8
eigene Untersuchung	108	79,6	9,3	3,7	0,9		6,5	

5.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Alters- und Geschlechtsverteilung zeigt eine hohe Prävalenz der Leukoplakie vom 50. bis 69. Lebensjahr bei beiden Geschlechtern. Die Geschlechtsverteilung von 1,4:1 zeigt ein Überwiegen des männlichen Geschlechts. Dieses bestätigt die in Tabelle 12 dargestellten Ergebnisse. Andererseits stellten Eufinger et al. [1992] eine ausgewogene Geschlechtsverteilung in allen Altersgruppen fest.

Nach dem 40. Lebensjahr ist mit einer Zunahme von Leukoplakien zu rechnen, die höchste Prävalenz der oralen Leukoplakie findet sich im 5. Lebensjahrzehnt bei beiden Geschlechtern [auch: Lorenz et al. 1983, Axéll 1987, Krause,

Bremerich 1991, Dunsche et al. 1992, Eufinger et al. 1992, Vesper et al. 1992, Morgenroth 1996].

Tab.12: Geschlechtsverteilung der oralen Leukoplakie

Studie	Jahr	männlich		weiblich		Verteilung m : w
		n	%	n	%	
Pindborg et al.	1972	214	58,2	154	41,8	1,4 : 1
Waldron, Shafer	1975	1700	52,2	1556	47,8	1,1 : 1
Wilsch et al.	1978					3,2 : 1
Raabe, Schumann	1980					1,6 : 1
Burkhardt, Maerker	1981					1,3 : 1
Bánóczy	1982	395	75,9	125	24,1	3 : 1
Gollnast	1983					2,3 : 1
Schirner	1983	242	49,3	166	40,7	1,9 : 1
Lind	1987	102	65	55	35	2,9 : 1
Schönberger et al.	1988	106	83,5	21	16,5	5 : 1
Giehler	1989					4,9 : 1
Hogewind et al.	1989	50	59,5	34	40,5	1,5 : 1
Bánóczy, Rigó	1991	73	70,2	31	29,8	2,3 : 1
Krause, Bremerich	1991	140	57,9	102	42,1	1,4 : 1
Dunsche et al.	1992	156	61,5	98	38,5	1,6 : 1
Eufinger et al.	1992	53	49,5	54	50,5	1 : 1
Hornstein, Gräbel	1992	117	57,9	85	42,1	1,4 : 1
Vesper et al.	1992	253	59,4	173	40,6	1,5 : 1
Morgenroth	1996					1,3 : 1
Reichart, Kohn	1996					8:1
eigene Untersuchung		68	58,1	49	41,9	1,4 : 1

Das Durchschnittsalter der männlichen Leukoplakieträger betrug in unserer Untersuchung 55,1 Jahre. Demgegenüber war das weibliche Geschlecht mit einem Durchschnittsalter von 56,9 Jahren später betroffen. Tendenziell ähneln die Ergebnisse denen von Krause und Bremerich [1991], Eufinger et al. [1992] sowie Vesper et al. [1992], bei denen das männliche Geschlecht um etwa eine Dekade früher betroffen ist als das weibliche.

Das Ansteigen der Leukoplakiehäufigkeit im höheren Lebensalter spricht dafür, dass die Leukoplakie im Zusammenhang mit ätiologischen Faktoren steht, die erst nach einer langen Expositionsdauer wirken [MacDonald 1975]. Die Geschlechts-

verteilung dürfte mit einer höheren Anzahl verschiedener Reizqualitäten (z.B. Nikotin, mechanische Reize, habits) beim männlichen Geschlecht im Zusammenhang stehen [Raabe, Schumann 1980]. In jüngeren Publikationen wird über den gestiegenen Anteil jüngerer Menschen, insbesondere Frauen, bei der Erstdiagnostik der oralen Leukoplakie berichtet [Vesper et al. 1992]. Diesen Trend können wir tendenziell durch unsere Untersuchungen stützen. Möglicherweise spielt hierbei der zunehmende Konsum von Nikotin und Alkohol durch Frauen eine wesentliche Rolle [Eufinger et al. 1992]. Andererseits ist auch ein gestiegenes Gesundheitsbewusstsein zu verzeichnen, das die Patienten frühzeitig zum Arzt führt.

5.3 Klinisches Bild und Dysplasiegrad

Die Diagnose Leukoplakie beinhaltet einen klinischen deskriptiven Charakter. Nur durch eine histologische Begutachtung kann beurteilt werden, ob es sich um eine benigne Hypertrophie der Schleimhaut, eine Präkanzerose oder bereits um ein Karzinom handelt [Burkhardt, Seifert 1977]. Typische klinische Zeichen der oralen Leukoplakie können nicht benannt werden. Das pathohistologische Bild kann von Hyperkeratose ohne epitheliale Dysplasien über verschiedene Dysplasiegrade, das Carcinoma in situ bis zum Plattenepithelkarzinom variieren [van der Waal 1995]. Die histologische Interpretation der Leukoplakie ist schwierig, da verschiedene Areale innerhalb einer Biopsie ein unterschiedliches Aussehen haben können. Hier könnte auch eine Bestätigung der Feldkanzerisierung liegen, dass ein Karzinom von multizentrischen Tumoranlagen ausgeht.

Bisher gibt es keine eindeutigen Parameter, die eine maligne Transformation vorhersagen oder ausschließen [Frerich et al. 1992]. Die Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung variiert mit dem klinischen und histologischen Bild sowie der Lokalisation der Leukoplakie (Tab.13).

Tab.13: Entartungswahrscheinlichkeit der oralen Leukoplakie

Studie	Jahr	Land	Beobachtungszeitraum	Leukoplakie	Entartung
Pindborg et al.	1968	Dänemark	3 Monate - 9 Jahre	248	4,4 %
Roed-Petersen	1971	Dänemark	12 Jahre, mean: 4,3	331	3,6 %
Mehta et al.	1972	Indien	10 Jahre	117	0,9 %
Mincer et al.	1972	USA	1-8 Jahre	67	11,1 %
Waldron, Shafer	1975	USA	13 Jahre	3.256	1,0 %
Burkhardt, Maerker	1978	BRD	mean: 5,9	476	0,8 %
Gupta et al.	1980	Indien	7 Jahre	410	2,2 %
Bánóczy	1982	Ungarn	1-25a, mean: 8,7	520	5,9 %
Lind	1987	Norwegen	10 Jahre	157	7,0 %
Hogewind et al.	1989	Niederlande	mean: 8	84	3,6 %
Tischendorf, Gehler	1990	BRD	1970-1987, mean: 5,9	476	0,8 %
Dunsche et al.	1992	BRD	11 Jahre	254	6,2 %
Frerich et al.	1992	BRD	1980-1985	97	14 %
Schepman et al.	1998	Niederlande	29 Monate	166	2,9%

Die Klassifikation nach den Dysplasiegraden ist eine Voraussetzung für die Prognose und das therapeutische Vorgehen [Burkhardt, Maerker 1978, Silverman et al. 1984, Scheifele, Reichart 1998], da dysplastische Leukoplakien ein hohes Risiko hinsichtlich einer malignen Transformation darstellen [Burkhardt 1980, Pindborg 1980, Axéll et al. 1984, Silverman et al. 1984]. Über die Wertung der verschiedenen Grade der dysplastischen Leukoplakien als Präkanzerose besteht noch kein Konsens. Eufinger et al. [1992] sowie Dunsche et al. [1992] sehen zwischen allen Dysplasiegraden und Karzinomentstehung einen Zusammenhang, da aus allen 3 Dysplasiegraden Karzinome entstehen können. Gollnast [1983] wertet Leukoplakien als Präkanzerose ab den geringgradigen Dysplasien. Burkhardt [1980] sieht geringgradige und

mittelgradige Dysplasien lediglich als Ausdruck einer reaktiven Epithelveränderung.

Von unseren 117 Leukoplakien wurden 56 (47,9%) als plane Leukoplakien beschrieben, 31 (26,5%) als verrukös und 30 (25,6%) als erosiv. Es überwogen die inhomogenen Formen mit 52,1%, eine Bestätigung, dass inhomogene Formen häufiger histologisch abgeklärt werden als homogene [Giehler 1989, Axéll et al. 1996]. Dieses ist durch die besondere Stellung unserer Mundschleimhautsprechstunde als Überweisungspraxis zu sehen. Ebenfalls ist der höhere Prozentsatz hochgradiger Dysplasien am Krankengut kieferchirurgischer Einrichtungen mit der selektierten Population einer Fachklinik zu begründen [Lorenz et al. 1982, Hogewind et al. 1989, Bschorer et al. 1992, Frerich et al. 1992]. Während die homogenen Formen der Leukoplakie zum größten Teil beim niedergelassenen Kollegen therapiert werden, sind die inhomogenen Formen eher das "Alarmzeichen für den Kliniker" [Maerker, Burkhardt 1978], um die Überweisung in die Fachklinik zu veranlassen. Die Meinung der Tumorchirurgie, dass die Tumorentfernung in der Einrichtung durchzuführen ist, in der auch die weitere Betreuung des Patienten erfolgt, sollte auch für die oralen Präkanzerosen gelten.

Generell ist das Risiko der malignen Transformation der inhomogenen Leukoplakieformen höher als das der homogenen, namentlich die erosiven Formen haben eine hohe Tendenz zur malignen Transformation [Bánóczy 1977, Maerker, Burkhardt 1978, Silverman et al. 1984, Silverman, Gorsky 1997]. Besonders das Vorhandensein von epithelialen Dysplasien erhöht das Risiko beträchtlich [Silverman et al. 1984].

Von unseren 117 Leukoplakien zeigten 61 ein fleckiges Aussehen, 55,7% dieser inhomogenen Läsionen zeigten eine Epitheldysplasie, 18,1% der inhomogenen Leukoplakien waren Karzinome. Während die Dominanz des männlichen Geschlechts bei den geringgradigen und hochgradigen Dysplasien bestehen bleibt, zeigt sich eine ausgeglichene Geschlechtsverteilung bei den mittelgradigen Dysplasien und den Carcinomata in situ (Tab.14). Mit zunehmender Inhomogenität des klinischen Bildes ist auch mit einer Zunahme des Dysplasiegrades zu rechnen [Silverman et al. 1984, Lind 1987, Hogewind et al. 1989, Frerich et al. 1992].

Tab.14: Geschlechtsverteilung der dysplastischen Leukoplakie (m:w)

Autor	Jahr	allgemein	D I	D II	D III	Cis
Seifert, Burkhardt	1979		1,4:1	1,8:1	1,9:1	2,5:1
Schirner	1983	1,78:1		1,8:1	1,9:1	2,5:1
eigene Untersuchung		1,38:1	1,3:1	0,9:1	1,5:1	1:1

Beim Vergleich der Dysplasiegrade in den einzelnen Altersgruppen fällt eine Geschlechtsabhängigkeit auf: je dysplastischer die Leukoplakie, desto höher der Anteil der männlichen Patienten bzw. geringer der Anteil der Patientinnen. Es ist eine Zunahme des Dysplasiegrades mit dem Alter erkennbar. Das männliche Geschlecht ist häufiger von mittel- und hochgradigen Dysplasien betroffen [Seifert, Burkhardt 1979]. Die Dysplasien nehmen beim männlichen Geschlecht mit dem 4. Lebensjahrzehnt zu und erreichen einen Gipfel im 5. bis 6. Lebensjahrzehnt, beim weiblichen Geschlecht vollzieht sich dieses etwa 10 Jahre später [auch: Löning, Burkhardt 1978, Bánóczy 1982]. So sind beim männlichen Geschlecht 70,6% aller dysplastischen Läsionen zwischen dem 50. bis 69. Lebensjahr anzutreffen, während in diesem Zeitraum bei den Patientinnen 62,6% aller Dysplasien

anzutreffen waren. Eine Begründung ist möglicherweise in den ätiologischen Faktoren zu sehen (z.B. Tabakkonsum), die beim weiblichen Geschlecht in der Vergangenheit nicht so stark ausgeprägt waren bzw. erst im späteren Lebensalter einsetzen oder zur Wirkung kommen. Außerdem scheint auch das Gesundheitskonzept der Frauen dem männlichen überlegen zu sein. Die Anamnesezeiten der weiblichen Patienten sind bedeutend kürzer. Eine frühzeitige Diagnostik und Therapie der weiblichen Patienten kann einen positiven Einfluss auf eine mögliche maligne Transformation haben. Andererseits steht der geringeren Morbidität beim weiblichen Geschlecht eine höhere maligne Entartungsrate gegenüber [Bánóczy, Sugár 1972, Bánóczy 1977]. Das Risiko ist für das weibliche Geschlecht um fast das Doppelte erhöht [Roed-Petersen 1971, Bánóczy, Sugár 1972]. Das männliche Geschlecht ist häufiger von mittel- und hochgradigen Dysplasien bzw. frühinvasiven Plattenepithelkarzinomen betroffen, während Frauen häufiger von nichtdysplastischen Läsionen und geringgradigen Dysplasien befallen sind [auch: Lind 1987]. Das entscheidende Kriterium für die Prognose und die Therapie ist die Klassifikation des Dysplasiegrades nach einheitlichen Kriterien (Tab.15).

Tab.15: Dysplasiegrade bei oraler Leukoplakie (relative Häufigkeit)

Studie	Jahr	n	0	1	0+I	I+II	II	III	III + Cis	Cis	PECA
Waldron, Shafer	1975	3256	80,1			12,2			4,5		3,1
Löning, Burkhardt	1978	225	48,9	41,3			8	1,8			
Seifert, Burkhardt	1979	200	46	28			17	6		3	
Raabe, Schumann	1980	195	28	32			31	9			
Burkhardt, Maerker	1981	282			63		17	16		4	
Bánóczy	1982	500	66,4	5			14,4	4,6			9,6
Gräbel-Pietrusky, Hornstein	1982	77			58		28	14			
Gollnast	1983	48			71		21	8			
Schönberger et al.	1988	167			70,6		15	11,4		3	
Giehler	1989	154	56	8			16	20			
Hogewind et al.	1989	46	47,8	4,3			6,5	10,9			
Krause, Bremerich	1991	138		80,4			10,9	5,1		1,4	2,2
Dunsche et al.	1992	254	67,3	21,6			7,2	3,9			
Eufinger et al.	1992	132	80,3	11,4			6,8	1,5			
Hornstein, Gräbel	1992	53		58,5			24,5	17			
Vesper et al.	1992	426			86,3		m: 5,8 w: 2,1	m: 2,1 w: 0,7			
Gerlach et al.	1993	233			78,1		17,2	4,7			
Schliephake et al.	1995	120		59,2			30	8,3		2,5	
eigene Untersuchung		117	52,1	21,4	73,5	35,9	14,5	2,6	5,2	2,6	6,8

Die histologische Klassifizierung der Leukoplakie nach der Wuchsform [Burkhardt, Seifert 1977] zeigt keine charakteristische Beziehung zum Dysplasiegrad [Löning, Burkhardt 1978]. Es werden die plane, papillär-endophytische und die papillomatös-exophytische Wuchsform der Leukoplakie unterschieden. Desweiteren scheint eine Mischform aus beiden Wachstumsmustern bedeutsam zu sein, da der größte Anteil schwerer Dysplasien bei diesen Mischformen zu sehen ist [Schönberger et al. 1988].

Ein zuverlässiger Indikator für das biologische Potential einer Präkanzerose ist bisher noch nicht gefunden worden [Burkhardt 1985]. Klinische Merkmale der malignen Transformation können sein: Schmerzen, inhomogene Formen, Lokalisation am Mundboden und/oder Zunge, idiopathische Leukoplakie, Nichtraucher [Kramer et al. 1978, Waldron,

Shafer 1975, Burkhardt, Maerker 1981, Silverman et al. 1984].

5.4 Lokalisation

Die topographische Beschreibung der Leukoplakie ist wichtig (Tab.16), da die Läsionen an verschiedenen Orten ein unterschiedliches Risiko der malignen Transformation haben [Axéll et al. 1984]. Der Dysplasiegrad steht in gesichertem Zusammenhang zur Lokalisation, Präkanzerosen sind vorwiegend in der unteren Etage der Mundhöhle anzutreffen [Hornstein 1979, Gollnast 1983, Tischendorf, Giehler 1990]. Der Grund für die Bevorzugung der unteren Mundhöhle ist vor allem im "Siphon-Effekt" der im Speichel vorhandenen kanzerogenen Substanzen zu sehen, die hier gemäß der Schwerkraft länger persistieren [Hornstein et al. 1979].

Tab.16: Lokalisation der Leukoplakie (relative Häufigkeit)

Studie	Jahr	n	Lippen	Mundwinkel/ Wange	Zunge	Gaumen	Mund- boden	multi- lokulär	Alveolar- fortsätze	sonstige
Bánóczy	1982	520	6,5%	62,8%	8,5%	9,8%	5,8%		6,6%	
Silverman et al.	1984	257	11%	46%	26%	27%	22%	70%	40%	
Bienengräber et al.	1986	40	65%	32,5%	2,5%					
Hogewind et al.	1989	84	3,6%	21,4%	11,9%	4,8%	3,6%	40,7%	8,3%	5,7%
Tischendorf, Giehler	1990	671	20,1%	54,2%	5,2%	9,1%	11,4%	40,8%		
Bánóczy, Rigó	1991	104	2,8%	40,4%	36,5%	4,8%	1,9%		13,6%	
Krause, Bremerich	1991	242	6%	44%	8%	5%	3%	9%	16%	8%
Eufinger et al.	1992	125	4 %	46,4 %	20,8 %	7,2 %	8 %		13,6 %	
Dunsche et al.	1992	241	7,9%	31,1%	18,2%	10,4%	12,9%		14,5%	5%
Vesper et al.	1992	426	6,3%	36,1%	15%	8,0%	11,2%		17,6%	5,8%
Gerlach et al.	1993	233	7,7%	49,8%	17,6%	6,4%	8,2%		10,3%	
eigene Untersuchung		117	15,4%	35%	11,1%	6,8%	6%		25,7%	

Die Leukoplakien der **Zunge** tragen ein hohes Risiko der Malignität und haben eine schlechte Prognose [Maerker, Burkhardt 1978, Bánóczy 1982, Silverman et al. 1984, Bschorer et

al. 1992, Eufinger et al. 1992]. Besonders mittel- und hochgradige Dysplasien sind an der Zunge anzutreffen, mit einer höheren Tendenz zur malignen Transformation [Maerker, Burkhardt 1978, Gollnast 1983, Silverman et al. 1984, Bschorer et al. 1992, Frerich et al. 1992, Vesper et al. 1992]. Die 13 Zungenleukoplakien unserer Untersuchung zeigten in einem Drittel der Fälle ein homogenes klinisches Bild mit keinen und geringgradigen Dysplasien, während die inhomogenen Leukoplakien in zwei Dritteln der Fälle dominierten. Es überwogen mittelgradige Dysplasien, 2 inhomogene Leukoplakien waren histologisch bereits ein Plattenepithelkarzinom. Die Entartungswahrscheinlichkeit der Zungenleukoplakie wird zwischen 17% und 38,8% angegeben [Bánóczy 1982, Silverman et al. 1984, Frerich et al. 1992]. Besonders Zungenleukoplakien bei weiblichen Patienten neigen zur malignen Transformation [Bánóczy, Sugár 1972], wobei wir diesen Trend durch unsere Untersuchungen nicht bestätigen können, da diese Aussage durch unser kleines Kollektiv nicht zu stützen ist (Tab.17).

Tab.17: Übersicht über den Dysplasiegrad von Zungenleukoplakien

Studie	Jahr	I	II	0 - II	III	Cis/ PECA
Seifert, Burkhardt	1979	70 %	16 %	86 %	11 %	3 %
Schönberger et al.	1988			83 %	17 %	
Tischendorf, Giehler	1990			75 %	25 %	
Frerich et al.	1992	79%	21%	100 %		
Hornstein, Gräbel	1992			83 %	17 %	
Vesper et al.	1992			95,3 %	4,7 %	
eigene Untersuchung		38,5 %	38,5 %	82,3 %		7,7 %

Die Prädilektionsstellen dysplastischer Leukoplakien und der Mundhöhlenkarzinome sind die Hochrisikolokalisationen vordere 2/3 des Zungenrandes und Zungenunterseite [Burkhardt, Maerker 1981, Axéll et al. 1984, Bouquot, Gorlin 1986, Krause, Bremerich 1991, Dunsche et al. 1992]. Die

dominierende Lokalisation unserer Zungenleukoplakien war im Konsens dazu der Zungenrand, gefolgt vom Dorsum. Das Zungenkarzinom befand sich am Zungenrücken im 5. Dezennium. Die Zungenleukoplakien traten gehäuft im 3. und 5. Lebensjahrzehnt beim männlichen sowie im 5. und 6. Dezennium beim weiblichen Geschlecht auf.

Karzinomatöse Entartungen der Leukoplakie finden besonders am **Mundboden** statt [Kramer et al. 1978, Gollnast 1983, Silverman et al. 1984, Krause, Bremerich 1991, Bschorer et al. 1992, Frerich et al. 1992]. Die Mundbodenleukoplakie hat die größte Entartungswahrscheinlichkeit aller oralen Leukoplakien und wird dementsprechend als Hochrisikolokalisation eingestuft [Gollnast 1983, Axéll et al. 1984, Bschorer et al. 1992, Dunsche et al. 1992]. Die Entartungsrate für die Mundbodenregion liegt zwischen 9,7% - 31% [Kramer et al. 1978, Bánóczy 1982]. 2/3 aller Leukoplakien am Mundboden weisen Dysplasien auf oder sind bereits ein Karzinom [Seifert, Burkhardt 1979, Bouquot, Gorlin 1986, Frerich et al. 1992, Vesper et al. 1992]. Diese Aussage können wir tendenziell stützen, 2 unserer 7 Mundbodenleukoplakien waren histologisch bereits ein Carcinoma in situ.

Insgesamt ist die Prognose der Mundbodenleukoplakie unabhängig vom klinischen Typ schlecht [Maerker, Burkhardt 1978, Hornstein et al. 1979]. Subjektive Symptome der Mundbodenleukoplakie sind spontane brennende Schmerzen, Brennschmerz beim Kontakt mit gewürzten Speisen, gesäuerten Getränken und rauchen sowie eine raue und derbe Oberfläche [Pindborg et al. 1972].

Das häufige Vorkommen von mittleren und schweren Dysplasien in den Leukoplakien der **Lippen** zeigt die höhere Tendenz für eine maligne Transformation [Bánóczy 1982, Bouquot, Gorlin 1986, Tischendorf, Giehler 1990]. Die Prognose dieser Läsionen ist schlecht [Maerker, Burkhardt 1978]. Erosive Leukoplakien transformieren sich in 25,9% der Fälle zu einem Karzinom [Bánóczy 1977]. Diese Tendenz können wir mit unserer Untersuchung stützen.

An der Oberlippe wurde keine Leukoplakie diagnostiziert.

Eine weitere Prädilektionsstelle der oralen Leukoplakie ist die Schleimhaut der **Wange** und **Mundwinkel**. Am häufigsten sind benigne Leukoplakien anzutreffen [Hornstein et al. 1979, Vesper et al. 1992], wobei auch diese Lokalisation ein malignes Potential trägt [Bouquot, Gorlin 1986, Bschorer et al. 1992, Frerich et al. 1992]. So zeigten 73,2% unserer Leukoplakien ein homogenes klinisches Bild mit bevorzugt nichtdysplastischem Charakter. Zu einer malignen Transformation der Wangenleukoplakie soll es in 7% bis 10% der Fälle kommen [Bánóczy 1982, Frerich et al. 1992], von unseren 41 Wangenleukoplakien war eine Läsion histologisch bereits ein Plattenepithelkarzinom (Tab.18).

Tab.18: Übersicht über den Dysplasiegrad von Leukoplakien der Wange

Studie	Jahr	I	II	0 - II	III	Cis/ PECA
Seifert, Burkhardt	1979	74 %	13 %	87 %	7 %	6%
Schönberger et al.	1988			100 %		
Tischendorf, Giehler	1990			85 %	15 %	
Hornstein, Gräbel	1992			89 %	11 %	
Vesper et al.	1992			96,7 %	3,3 %	
Frerich et al.	1992	75 %		75 %	25 %	
eigene Untersuchung		22 %	2,4 %	97,6 %		2,4 %

Besonders betroffen soll der Mundwinkel sein [Frerich et al. 1992], was wir nicht bestätigen können, vielmehr dominierten die Läsionen der linken Wange.

Leukoplakien bevorzugen auch den **Alveolarfortsatz** und das Vestibulum des Unterkiefers. Die Tendenz zur malignen Transformation ist eher gering [Maerker, Burkhardt 1978, Bánóczy 1982, Silverman et al. 1984, Frerich et al. 1992, van der Waal 1995], was wir durch unserer Ergebnisse bestätigen können. Es überwiegen die Läsionen mit gering- bzw. mittelgradigen Dysplasien, wobei aber auch ein Plattenepithelkarzinom histologisch nachgewiesen wurde. Im 5. Lebensjahrzehnt überwiegt das männliche, im Senium das weibliche Geschlecht. Der entscheidende ätiologische Faktor scheint hier der insuffiziente Zahnersatz bzw. die Zahnlosigkeit zu sein.

Der Alveolarfortsatz des Oberkiefers ist selten von der Leukoplakie betroffen, die Prävalenz liegt im 6. bzw. 7. Dezennium, gering- und mittelgradige Dysplasien konnten histologisch nachgewiesen werden (Tab.19).

Tab.19: Übersicht über den Dysplasiegrad von Leukoplakien der Alveolarfortsätze

Studie	Jahr	I	II	0 – II	III	Cis/ PECA
Seifert, Burkhardt	1979	73 %	15 %	88 %	7 %	5 %
Frerich et al.	1992	50 %	25 %	75 %	25 %	
Vesper et al.	1992			94,7 %	5,3 %	
eigene Untersuchung		20 %	16,7 %	96,7 %		3,3 %

Am **Gaumen** sollen hochgradige Dysplasien sowie eine maligne Transformation am seltensten anzutreffen sein [Seifert, Burkhardt 1979, Bánóczy 1982], wobei am weichen Gaumen ein erhöhtes Malignitätsrisiko besteht [Gollnast 1983, Krause, Bremerich 1991]. Bei unseren Untersuchungen war ausschließ-

lich das männliche Geschlecht auf der linken Seite betroffen.

Die Leukoplakien der Zunge, des Mundbodens, der Wange und der Lippe haben eine schlechtere Prognose als jene am Gaumen und Alveolarfortsatz, die nur selten maligne entarten [Maerker, Burkhardt 1978, Raabe, Schumann 1980]. Die Lokalisation ist für die Beurteilung der Prognose in Richtung Kanzerisierung von Bedeutung [Hornstein 1979]. Wegen des deutlich erhöhten Malignitätspotential sollte an Hochrisikolokalisationen wie Zunge, Mundboden bzw. Unterlippe unbedingt die therapeutische Exzision der Probeexzision vorgezogen werden.

5.5 Anamnesezeit

Die Anamnesezeit gilt als Risikofaktor der malignen Transformation. Die Entartungsrate der Leukoplakie ist mit zunehmender Verlaufsduer erhöht [Maerker, Burkhardt 1978, Raabe, Schumann 1980]. Desweiteren wird mit zunehmender Anamnesedauer der Anteil hochgradiger Dysplasien und Rezidive häufiger [Maerker, Burkhardt 1978].

Der Vergleich der Anamnesezeiten zeigt, dass je länger die Anamnesezeit, um so höher der Anteil der männlichen Patienten ist. Frauen bemerken die Leukoplakie eher bzw. stellen sich häufiger beim Arzt vor, so dass hier die Anamnesezeiten relativ kurz und die Dysplasiegrade gering sind.

Mit zunehmender Inhomogenität der Leukoplakie nimmt die Anzahl der Männer sowie deren Anamnesezeit zu. Allerdings liegt die Anamnesezeit der bereits maligne entarteten Leukoplakien innerhalb eines Jahres.

Durch die Änderung des Gesundheitsverhaltens, z.B. gesunde Ernährung, zunehmende Nichtraucher oder entwöhnte Raucher, Sensibilisierung des Gesundheitsbewusstseins und konsequente Fahndung nach oralen Leukoplakien schon bei zahnärztlicher Routineuntersuchung ist es wünschenswert, dass Leukoplakien früher erkannt sowie in einem weniger karzinomatösen Stadium und kleinerer Größe therapiert werden. Andererseits ist eine Zunahme der Mundhöhlenkarzinome zu verzeichnen.

5.6 Ätiologie

Eine Vielzahl ätiologischer Faktoren der oralen Leukoplakie sind bisher beschrieben worden, wobei teilweise der endgültige Beweis noch erbracht werden muss (Tab.20).

Eine mono- oder oligokausale Karzinogenese ist sehr unwahrscheinlich [Wilsch et al. 1978], vielmehr handelt es sich um sehr komplexe biologische Vorgänge.

Tab.20: Ätiologische Faktoren der oralen Leukoplakie [aus: WHO 1978, Hornstein 1979, Raabe, Schumann 1980, Burkhardt, Maerker 1981]

<p>exogene Ursachen Tabak Alkohol Nahrungsbestandteile, Bakterienprodukte orale habits (Morsicatio buccarum et labiorum, Friktionskeratose) mangelnde Mundhygiene (Zerfallsprodukte von Bakterien) lokale und systemische Infektionen (Candida, Syphilis, HSV, HPV) Prothesenreiz, scharfe Kanten, Füllungen, Karies galvanische Reize, Verätzungen, Narben, Bissverletzung Schadstoffexposition (Blei, Quecksilber, Benzol) Strahlentherapie, Chemotherapie, UV-Strahlung, Medikamente</p> <p>endogene Ursachen kongenital, genetische Disposition, idiopathisch verminderter Immunstatus chronische Lebererkrankungen chronische Unterernährung, Proteinmangel, Vitamin A-, B-Mangel chronischer Eisenmangel, sideropenische Dysphagie Diabetes mellitus hormonelle Faktoren</p>

Das Rauchen ist ein ätiologischer Faktor in der Genese der oralen Leukoplakie. Rauchen fördert die Keratinisation der Mundschleimhaut und hat einen karzinogenen Effekt [Bánóczy 1982, Silverman et al. 1984]. Die WHO-Definition der Leukoplakie schließt die tabakinduzierte Leukoplakie ein.

Die ätiologische Rolle des Rauchens zur Förderung der malignen Transformation ist niemals bewiesen worden [van der Waal 1995], wobei die maligne Transformation von Leukoplakien bei Rauchern höher als bei Nichtrauchern ist [Pindborg et al. 1972]. Die Rate der malignen Transformation der tabak-assoziierten Leukoplakie wird zwischen 0,5% bis 6,2% angegeben [Roed-Petersen, Pindborg 1973, Mehta et al. 1981]. Die Prävalenz der Leukoplakie steigt mit der Dauer und der Intensität des Rauchens [Wilsch et al. 1978, Gollnast 1983, Creath et al. 1991].

Tabak-assoziierte Leukoplakien sind häufig reversibel, wenn das Rauchen reduziert oder aufgegeben wird [Sugár, Bánóczy 1959, Silverman et al. 1984, Martin et al. 1999], andererseits ist auch eine Regression bei fortbestehendem Rauchen beschrieben worden [Gupta et al. 1980]. Leukoplakieträger mit Tabakabusus weisen häufiger Rezidive auf [Löning, Burkhardt 1978].

Der Nikotinabusus steht im Zusammenhang mit dem Dysplasiegrad [Bánóczy 1977, Löning, Burkhardt 1978, Wilsch et al. 1978, Tischendorf 1992], wobei wir dieses bei unserem Kollektiv bestätigen können. Die bereits entarteten Leukoplakien waren zu 54,5% mit einem täglichen Konsum von 20 bis 30 Zigaretten assoziiert, während nicht-, gering- und mittelgradig dysplastische Leukoplakien nur zu 50% mit einem Nikotinkonsum bei ausgewogenem Geschlechtsverhältnis in

Beziehung standen. Die hochgradigen Dysplasien wurden in den Leukoplakien der männlichen Nichtraucher diagnostiziert.

Das Risiko der malignen Transformation von Leukoplakien bei Patienten, die niemals geraucht haben bzw. Gelegenheitsrauchern ist im Gegensatz zu den täglichen Rauchern wesentlich erhöht (Bánóczy 1982, Silverman et al. 1984, Hogewind et al. 1989, Schepman et al. 1998). Tendenziell können wir dieses bestätigen, während nur 37,5% der Plattenepithelkarzinome bei Rauchern vorkamen, fanden sich 62,5% der Karzinome bei Nichtrauchern, die drei hochgradig dysplastischen Leukoplakien unseres Patientenkollektives ereigneten sich bei männlichen Nichtrauchern.

Prädilektionsstellen unserer tabak-assoziierten Leukoplakien sind die Wange und der Mundwinkel, gefolgt vom UK-Alveolarfortsatz. Ursache scheint die sogenannte Rauchstraße, der Weg des heißen Rauches via Lunge, zu sein. Die Läsionen des Alveolarfortsatzes sprechen für die karzinogene Wirkung der inhalierten Bestandteile, die gemäß der Gravitationskraft nach unten sinken. Dafür spricht auch, dass alle Leukoplakien des Mundbodens mit einem Nikotinabusus in Zusammenhang standen. Bei den Zungenleukoplakien überwogen ebenfalls die Raucher.

Ein starker Tabakkonsum, besonders das Zigarettenrauchen, ist als Risikofaktor eingestuft worden [Evstifeeva, Zaridze 1992, Frerich et al. 1992, Reichart, Kohn 1996, Martin et al. 1999].

Alkohol stellt einen weiteren ätiologischen Faktor der oralen Leukoplakie dar, wobei Alkohol nicht eigenständig mit der Leukoplakie assoziiert ist [Seifert, Burkhardt 1979, Evstifeeva, Zaridze 1992, Reichart, Kohn 1996]. Die

Alkoholtrinker unter unseren Leukoplakieträgern betrieben zusätzlich einen Nikotinabusus von 20 bis 40 Zigaretten pro Tag. Höhergradige Dysplasien bzw. eine maligne Entartung konnten wir nicht feststellen, allerdings mögen leukoplakisch imponierende Läsionen bereits in einem morphologisch karzinomatösen Stadium der Erkrankung diagnostiziert worden sein, so dass hier bereits klinisch die Diagnose Karzinom gestellt wurde. Ein Nikotinabusus in Kombination mit chronischem Alkoholgenuss geht mit einer erhöhten malignen Entartung der Leukoplakie einher und ist als Risikofaktor zu sehen [Maerker, Burkhardt 1978, Wilsch et al. 1978, Raabe, Schumann 1980, Mehta et al. 1981, Evstifeeva, Zaridze 1992, Frerich et al. 1992]. Einige Autoren bestreiten den direktem Zusammenhang zwischen Alkohol- und Zigarettenkonsum und den Leukoplakien, vielmehr sollen diese habits einen synergistischen Effekt als Kofaktor auf Genese der Leukoplakie haben [Silverman et al. 1984, Creath et al. 1991].

Candida albicans ist als möglicher ätiologischer Faktor in der Genese der oralen Leukoplakie identifiziert worden. Die Beziehung zwischen Candidainfektion, epithelialer Dysplasie und dem Risiko späterer Malignität bleibt ungewiss [Löning, Burkhardt 1978, WHO 1978, Silverman et al. 1984, Hornstein, Gräßel 1992]. Eine Einwirkung der Candidabesiedlung auf das Epithel im Sinne einer zunehmenden Entdifferenzierung ist durchaus möglich [Burkhardt 1980].

Zwischen dem klinischen Bild der Leukoplakie und der Candidabesiedlung besteht ein Zusammenhang, die inhomogenen Formen sind häufiger mit Candida superinfiziert [Axéll et al. 1984, Dunsche et al. 1992].

Die Candidabesiedlung ist als Signum mali ominis zu werten, da sie dysplastische Leukoplakien bevorzugen [Burkhardt, Seifert 1977]. So waren von den 5 Candida infizierten Leukoplakien unserer Untersuchung zwei histologisch bereits ein Carcinoma in situ.

Die befallenen Leukoplakien unseres Kollektivs befanden sich am Mundboden, an der Wangenschleimhaut und am Alveolarfortsatz des Unterkiefers. Es bestand ein Zusammenhang mit einem Nikotinabusus.

Die Candidainvasion ist ein Risikoindikator in Richtung Kanzerisierung sowie ein Risikofaktor [Maerker, Burkhardt 1978, Wilsch et al. 1978, Hornstein, Gräßel 1992].

In der Ätiologie der oralen Leukoplakie spielt die mechanische Irritation durch insuffizienten Zahnersatz sowie enorale habits (Knirschen, Morsicatio) eine Rolle [Maerker, Burkhardt 1978, Wilsch et al. 1978, Hornstein 1979, Bánóczy 1982, Schirner 1983, Krause, Bremerich 1991].

Die Qualität des Zahnersatzes hat einen entscheidenden Einfluss auf die Genese von Leukoplakien, ein insuffizient versorgtes Gebiss führt durchaus zu oralen Leukoplakien [Schirner 1983]. Ein Lückengebiss stellt ein geringeres Risiko dar als die Versorgung mit insuffizientem Zahnersatz [Schirner 1983].

Die Leukoplakieträger unserer Untersuchung zeigten in 11 Fällen enorale ätiologische Faktoren in Form von herausnehmbaren insuffizientem Zahnersatz und Morsicatio.

Metabolische Faktoren scheinen bei der Ätiologie der oralen Leukoplakie eher eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Eine höhere Anzahl von Leukoplakieträgern bei Patienten mit Diabetes mellitus steht wohl im Zusammenhang mit der Störung der Immunabwehr bei dieser Erkrankung, wobei auch hier die Raucher häufiger betroffen sind [Albrecht et al. 1992]. Nahezu die Hälfte unserer Leukoplakieträger litt an Herz-Kreislaufkrankungen, wobei dieses nicht als ätiologischer Faktor gewertet werden kann. Vielmehr ist auch die Leukoplakie eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters.

Medikamente wie Tetracycline, Sulfonylharnstoffe, Antimalariamittel und Vitamin-B-Präparate sollen ein leukoplakisches Potential haben [Krause, Bremerich 1991]. Einen direkten Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und Leukoplakie haben wir nicht festgestellt. Fraglich bleibt die Genese der Leukoplakie von 3 männlichen Patienten im 4. und 5. Lebensjahrzehnt die anamnestisch eine orale Carbamazepin-Medikation (Finlepsin®) angaben. Alle Läsionen waren am Mundboden lokalisiert, histologisch wurde in zwei Fällen ein Carcinoma in situ und eine nichtdysplastische Läsion diagnostiziert. Alle 3 Patienten betrieben einen Nikotinabusus von 20-30 Zigaretten pro Tag, alle Läsionen waren Candida positiv und hatten eine Anamnesezeit von mehr als einem Jahr. Aufgrund dieser zahlreichen gesicherten ätiologischen Faktoren ist ein leukoplakischer Charakter dem Carbamazepin nicht sicher zuzuschreiben.

5.7 Therapie

Zur Therapie der oralen Leukoplakie sind verschiedene Ansätze möglich. Hierzu gehört die Abklärung der Differentialdiagnose, die Elimination möglicher ätiologischer Faktoren sowie ein konservativer Behandlungsversuch. Sollte die Läsion nach konsequenter Therapie persistieren, ist nach 2 bis 4 Wochen eine vollständige Entfernung der Leukoplakie sowie die Bestimmung des Dysplasiegrades durch einen erfahrenen Pathologen anzustreben. Bei inhomogenen Formen sowie an Risikolokalisationen sollte kurzfristig eine therapeutische Exzision durchgeführt werden. Desweiteren sollte Verschleppungszeit berücksichtigt werden.

Die vollständige Exzision sollte stets der Probebiopsie oder partiellen Entfernung vorgezogen werden, wenn es die Größe und Lokalisation der Läsion sowie der Zustand des Patienten zulassen [Hornstein 1979, Burkhardt, Maerker 1981, Krause, Bremerich 1991, Bschorer et al. 1992]. Da bei ausgedehnten bzw. multiplen Leukoplakien der Dysplasiegrad innerhalb einer Läsion wechseln kann, sind mehrfache gezielte Biopsien aus den klinisch suspektsten Arealen zu empfehlen [Dunsche et al. 1992, van der Waal 1995]. Das Ergebnis der histologischen Untersuchung ist nach wie vor der Schlüssel zur weiteren Therapie bzw. zum Recall der Patienten (Tab.21).

Tab.21: Therapeutisches Vorgehen in Abhängigkeit vom Dysplasiegrad
 [modifiziert nach: Pindborg et al. 1968, Burkhardt, Maerker
 1981, Bschorer et al. 1992]

<p><i>generell:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Photodokumentation • Differentialdiagnose der oralen Leukoplakie • Elimination ätiologischer Faktoren • Medikation: Vitamin-A-Säure, Glucocorticoide, Antimykotika • Zeitfenster: 4 Wochen • komplette Exzision anstreben <p><i>keine/geringgradige Dysplasie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • bei vollständiger Exzision: Recall beim Hauszahnarzt möglich • bei unvollständiger Entfernung: weitmaschiges Recall in der Fachklinik (vierteljährlich) <p><i>mittelgradige Dysplasie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • bei vollständiger Exzision: weitmaschiges Recall in der Fachklinik (vierteljährlich) • bei unvollständiger Entfernung: Totalexzision nachholen bzw. engmaschiges Recall in der Fachklinik (alle 4 bis 8 Wochen) <p><i>hochgradige Dysplasie/ Carcinoma in situ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • bei vollständiger Exzision: Recall in der Fachklinik nach den Richtlinien für Tumorpatienten (im ersten Jahr alle 4 Wochen) • bei unvollständiger Entfernung: radikale Exzision nachholen, Recall in der Fachklinik nach den Richtlinien für Tumorpatienten (im ersten Jahr alle 4 Wochen)

Bei den medikamentösen Verfahren sind der lokale Einsatz von Vitamin-A-Säure und Glucocorticoiden möglich. Eine systemische Therapie mit Retinoiden ist in seltenen Fällen indiziert. Eine Indikation zur Therapie besteht besonders bei ausgedehnten und multilokulären Formen sowie bei eingeschränkter Operationsfähigkeit [Schettler, Koch 1976, Bánóczy 1982, Stich et al. 1988, Epstein, Gorsky 1999].

Zu den wesentlichen Nebenwirkungen der Therapie gehört eine vermehrte Liquorproduktion, die durch den gesteigerten Hirndruck zu Kopfschmerzen und Nausea führt, sowie Erosionen, Mundwinkelrhagaden, Hypästhesie und Brennen der Schleimhaut [Schrey, Esser 1978].

Bei einer Candidainfektion ist eine lokale Therapie mit Antimykotika indiziert. Bei unseren 5 candidainfizierten Leukoplakien verordneten wir Ampho-Moronal®-Suspension.

In 8 Fällen ausgedehnter leukoplakischer Läsionen führten wir zunächst eine Probeexzision aus den suspektsten Arealen der Leukoplakie durch. Anschließend erfolgte die Entfernung mit dem CO₂-Laser. Die vornehmliche Indikation ist die Entfernung größerer und multizentrischer Leukoplakieherde, besonders im Bereich funktionell wichtiger bzw. operationstechnisch schwieriger Regionen. Der Nachteil besteht darin, dass nicht das gesamte Exsdat histologisch untersucht werden kann sowie in der thermischen Schädigungszone von 0,5 mm, die eine mikroskopische Beurteilung der Absetzungsränder unmöglich macht. Darum sind grundsätzlich Proben aus den klinisch suspektsten Arealen zu entnehmen sowie ein engmaschiges follow-up unabdingbar [Gerlach et al. 1993, Dunsche et al. 1995, Schölch et al. 1999].

Die Leitlinien zur Therapie der oralen Leukoplakie beinhalten die gründliche orale Exploration des Patienten auch bei Routinevorstellung sowie die schnelle histologische Abklärung der Läsion [Krause, Bremerich 1991, Field et al. 1995]. Ein am klinischen Befund orientiertes Betreuungskonzept sowie die Meldepflicht inhomogener Leukoplakien als Präneoplasie wird empfohlen [Tischendorf, Giehler 1990]. Die Befund- und Anamneseerhebung sollte auf standardisierten Erhebungsbögen erfolgen [Burkhardt, Maerker 1981, Axéll et al. 1984, Dunsche et al. 1992]. Das Formblatt nach Roed-

Petersen und Renstrup [1969] zur topographischen Klassifikation hat sich bewährt.

Da es an prospektiven Studien fehlt, da wegen der geringen Prävalenz und der seltenen Entartung der oralen Leukoplakie eine Klinik lange Zeitabschnitte benötigt, um über entsprechende Fallzahlen zu verfügen [Tischendorf 1992], und generell über die Diagnostik, Therapie und pathohistologische Klassifikation der oralen Leukoplakie Konsens besteht, ist eine gemeinsame Auswertung der dokumentierten Fälle im Sinne einer multizentrischen Studie wünschenswert. Voraussetzung ist eine klare Definition von Einschlusskriterien (z.B. klinisch inhomogene Form, histologisch Dysplasie) und Ausschlußkriterien (z.B. vorangegangener Tumor an gleicher Lokalisation).

Ein Dokumentationsbogen sollte auf der Basis der organspezifischen Dokumentation der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren [Howaldt, Herrmann 1991] erstellt werden. Die Studienleitung sollte durch erfahrene Onkologen und eine Nachbefundung der Histologie, namentlich der höhergradigen Dysplasien, durch einen Referenzpathologen erfolgen. Das im DÖSAK seit April 1989 bestehende zentrales Tumorregister zeigt mit den jährlich ca. 1.500 Meldungen wie ein großes Datenmaterial in einer relativ kurzen Zeit zu wesentlichen Aussagen führt.

6 Zusammenfassung

In dieser Studie wurden retrospektiv die Krankenunterlagen der histologisch gesicherten Leukoplakien von Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/ Plastische Operationen der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald der Jahre 1994 bis 1998 von 108 Patienten (65 männlich, 43 weiblich) mit insgesamt 117 leukoplakischen Läsionen deskriptiv ausgewertet.

Das Überweiserspektrum ist sehr heterogen, wobei die Mehrzahl der Überweisungen von Zahnärzten und durch die Hausärzte erfolgten.

Die Leukoplakie ist eine klinische Diagnose. Bei der Differentialdiagnostik sollte besonders der orale Lichen ruber in Erwägung gezogen werden.

Die Diagnostik und Therapie der oralen Leukoplakie sowie das Recall sollte in einer Fachklinik durchgeführt werden, mit einer Kooperation zwischen onkologisch erfahrenen MKG-Chirurgen bzw. Zahnärzten, Hals-Nasen-Ohren-Ärzten, Dermatologen und Pathologen.

Leukoplakien waren beim männlichen Geschlecht häufiger als beim weiblichen anzutreffen, wobei die homogenen Formen besonders bei Frauen dominierten, während Männer häufiger inhomogene Leukoplakien aufwiesen. Das Geschlechtsverhältnis unserer Patientengruppe betrug 1,4:1 zugunsten der männlichen Patienten. Der Geschlechtsgipfel lag im 5. und 6. Lebensjahrzehnt bei beiden Geschlechtern.

Zwischen den klinischen Formen der Leukoplakie und dem Dysplasiegrad besteht eine Beziehung: Homogene Leukoplakien zeigten meist geringgradige Dysplasien, bei inhomogenen Formen nahmen mittelgradige und hochgradige Dysplasien sowie

die maligne Transformation zu. Die 117 klinischen Leukoplakien bestanden zu 47,9% aus homogenen Formen, die Leukoplakia verrucosa hatte einen Anteil von 26,5% und die Leukoplakia erosiva von 25,6% an der Gesamtpopulation.

Die Dysplasiegrade bzw. die karzinomatöse Entartung nahmen von der Leukoplakia verrucosa bis zur Leukoplakia erosiva zu. Während die plane Leukoplakie histologisch keine bzw. nur geringe Dysplasiegrade bot, zeigten die inhomogenen Formen höhergradige Dysplasien bzw. eine karzinomatöse Entartung. Der Altersgipfel der sogenannten Leukoplakiekarzinome lag im 5. Lebensjahrzehnt mit Bevorzugung des männlichen Geschlechts (7 männlich, 1 weiblich). Als Carcinoma in situ wurden 3 Leukoplakien histologisch beschrieben, die ausnahmslos beim männlichen Geschlecht auftraten.

Der Dysplasiegrad stand im Zusammenhang zur Lokalisation der oralen Leukoplakie. Die Leukoplakien der Unterlippe, des Mundbodens und der Zunge weisen ein erhöhtes Risiko der malignen Transformation auf, 50% der Plattenepithelkarzinome waren an der Unterlippe lokalisiert. An der Zunge bot sich ein Karzinom, 2 Carcinomata in situ traten am Mundboden auf. Mit zunehmender Inhomogenität des klinischen Bildes und damit einer zunehmenden Tendenz zur malignen Entartung verlängern sich die Anamnesezeiten.

Zu den ätiologischen Faktoren der oralen Leukoplakie zählt der Nikotinkonsum. Ein täglicher Abusus von 20 Zigaretten und mehr stand mit der karzinomatösen Entartung im Zusammenhang.

Die Therapie der oralen Leukoplakie ist vom klinischen Bild und der Anamnesezeit abhängig. Ein diagnostisches Fenster zur Abklärung von Differentialdiagnose, Ausschluss

ätiologischer Faktoren sowie ein konservativer Therapieversuch von maximal 4 Wochen ist einzuhalten.

Bei Risikolokalisationen wie Mundboden, Zungenrand und Unterlippe sowie bei erosiven Leukoplakien sollte bereits nach zweiwöchiger konservativer Therapie und Persistenz der Läsion eine therapeutische Exzision durchgeführt werden, sofern es der Zustand des Patienten sowie die Ausdehnung und die Lokalisation der Läsion es zulassen. Eine histologische Begutachtung des gesamten Präparates und die Bestimmung des Dysplasiegrades nach definierten Kriterien ist unabdingbar.

Aufgrund fehlender prospektiver Studien, der geringen Prävalenz und der seltenen malignen Transformationsrate der oralen Leukoplakie sind multizentrische Studien, z.B. im Rahmen des DÖSAK, zu fordern. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten ist eine standardisierte klinische, ätiologische, topographische und pathohistologische Klassifikationen anzuwenden. Im Anhang wird dazu ein Dokumentationsbogen für Mundschleimhauterkrankungen vorgeschlagen.

7 Literaturverzeichnis

1. Abbey LM, Kaugars GE, Gunsolley JC, Burns JC, Page DG, Svirsky JA, Eisenberg E, Krutchkoff DJ, Cushing M: Intreaminer and interexaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80:188-191.
2. AFIP Armed Forces Institute of Pathology 1968, zit. von: Mittermayer C: *Oralpathologie: Erkrankungen der Mundregion*. 3. Aufl., Schattauer 1993, S.7.
3. Albrecht M, Bánóczy J, Dinya E, Tamas G: Occurrence of oral leukoplakia and lichen planus in diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med* 1992; 21:364-366.
4. Axéll T: A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Revy* 1976; 27:1-103.
5. Axéll T, Holmstrup P; Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M: International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community Dent Oral Epidemiol* 1984; 12:145-154.
6. Axéll T, Bánóczy J, Gupta PC, Hansen L, Holmstrup P, Mehta FS, Shear M, Silverman S, van der Waal I: Diagnostic and therapeutic problems of oral precancerous lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986; 15:790-798.
7. Axéll T: Occurrence of leukoplakia and some other white lesions among 20.333 adult Swedish people. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987; 15:46-51.
8. Axéll T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I:

International Collaborative Group on Oral White Lesions: Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. *J Oral Pathol Med* 1996; 25:39-54.

9. Bánóczy J, Sugár L: Longitudinal studies in oral leukoplakia. *J Oral Pathol* 1972; 1:265-272.
10. Bánóczy J: Follow-up studies in oral leukoplakia. *J Maxillofac Surg* 1977; 5:69-75.
11. Bánóczy J, Juhász J, Albrecht M: Ultrastructure of different clinical forms of oral leukoplakia. *J Oral Pathol* 1980; 9:41-53.
12. Bánóczy J: Oral leukoplakia. Akadémiai Kiadó, Budapest 1982.
13. Bánóczy J, Rigó O: Prevalence study of oral precancerous lesions within a complex screening system in Hungary. *Community Dent Oral Epidemiol* 1991; 19:265-267.
14. Bauer KH: Das Krebsproblem. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1949.
15. Bienengräber V, Stubbe M, Steder I: Stellenwert der oralen Exfoliativzytologie bei der Diagnostik maligner und präkanzeröser Schleimhautveränderungen. *Stomatol DDR* 1986; 36:12-18.
16. Borg B, Klebe HW, Neugebauer W, Steinbeck R: DNA-Gehalt von Plattenepithelkarzinomen des Mundbodens und der Lippe sowie von oralen Dysplasien. *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 1992; 16:102-105.

17. Bouquot JE, Gorlin RJ: Leukoplakia, lichen planus and other oral keratoses in 23.616 white Americans over the age of 35 years. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986; 61:373-381.
18. Bschorer R, Frerich B, Gehrke G, Sachse R, Gärtner HV, Schwenzer N: Orale Leukoplakien - eine histopathologische und retrospektive Studie. Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd 1992; 80:347-350.
19. Budweg C, Schemmerer E, Schubert J, Tost F: Die Impressionszytologie als eine neue Methode zur Beurteilung von Dysplasiegrad und Dignität oraler Präkanzerosen. Vortrag. 48. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Osnabrück 1998.
20. Burkhardt A, Maerker R: Dysplasieklassifikation oraler Leukoplakien und Präkanzerosen. Bedeutung für Prognose und Therapie. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 1978; 2:199-205.
21. Burkhardt A, Maerker R, Löning T, Seifert G: Dysplasieklassifikation oraler Leukoplakien und Präkanzerosen. Definition und praktische Anwendung. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 1978; 2:221-231.
22. Burkhardt A, Seifert G: Morphologische Klassifikation der oralen Leukoplakien. Dtsch Med Wochenschr 1977; 102:223-229.
23. Burkhardt A: Der Mundhöhlenkrebs und seine Vorstadien. Fischer, Stuttgart-New York 1980.
24. Burkhardt A, Maerker R: Vor- und Frühstadien des Mund

- höhlenkarzinoms. Hanser, München Wien 1981.
25. Burkhardt A: Advanced methods in the evaluation of pre-malignant lesions and carcinomas of the oral mucosa. J Oral Pathol 1985; 14:751-778.
 26. Creath CJ, Cutter G, Bradley DH, Wright JT: Oral leukoplakia and adolescent smokeless tobacco use. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 72:35-41.
 27. Dammer R, Wurm EM, Niederdellmann H, Fleischmann H, Knüchel R: Immunzytochemische Venenblutuntersuchungen an Patienten mit manifesten Mundhöhlenkarzinomen, oralen Präkanzerosen, benignen Tumoren und chronisch alkoholkranken Patienten. Mund Kiefer GesichtsChir 1997; 1:95-103.
 28. Dumbach J, Sitzmann F, Pesch HJ: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Malignom der Mundhöhle unter besonderer Berücksichtigung der Exfoliativ-Zytologie. Dtsch Zahnärztl Z 1981; 36:697-700.
 29. Dunsche A, Kreusch T, Sauer M: Die Leukoplakie der Mundschleimhaut - eine retrospektive Studie an 161 Patienten. Dtsch Zahnärztl Z 1992; 47:869-871.
 30. Dunsche A, Fleiner B, Terheyden H, Hoffmeister B: Use of carbon dioxide laser in the therapy of benign oral soft-tissue lesions. Adv Otorhinolyryngol 1995; 49:136-139.
 31. EC-Clearinghouse on oral problems related to HIV infection and WHO Collaborating Centre on oral manifestations of the human immunodeficiency virus. Classification and diagnostic criteria for oral lesions

- in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1993; 22:289-291.
32. Epstein JB, Gorsky M: Topical application of vitamin A to oral leukoplakia: A clinical case series. *Cancer* 1999; 86:921-927.
 33. Eufinger H, Bremerich A, Zahn W: Leukoplakische Veränderungen der Mundschleimhaut. *Dtsch Zahnärztl Z* 1992; 47:865-867.
 34. Evstifeeva TV, Zaridze DG: Nass use, cigarette smoking, alcohol consumption and risk of oral and oesophageal precancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992; 28B:29-35.
 35. Field EA, Morrison T, Darling AE, Parr TA, Zakrzewska JM: Oral mucosal screening as an integral part of routine dental care. *Br Dent J* 1995; 179:262-266.
 36. Frerich B, Bschorer R, Gehrke G, Gärtner HV, Schwenzer N: Maligne Transformation oraler Leukoplakien. *Dtsch Zahnärztl Z* 1992; 47:836-839.
 37. Gerlach KL, Roodenburg JLN, Herzog M, Horch HH, Panders AK, Pape HD, Féaux de la Croix W, Vermeij A: Die Therapie oraler Leukoplakien mit dem CO₂-Laser. Langzeitergebnisse aus drei Kliniken. *Dtsch Zahnärztl Z* 1993; 48:48-50.
 38. Giehler U: Klinische und histologische Studien zur Dignität von Leukoplakien der Lippen und der Mundschleimhaut. *Med. Diss., Halle-Wittenberg* 1989.
 39. Girod SC, Pfeiffer P, Ries J, Pape HD: Proliferative activity and loss of function of tumour suppressor genes as "biomarkers" in diagnosis and prognosis of benign and preneoplastic oral lesions and oral squamous

- cell carcinoma. Br J Oral Maxillofac Surg 1998; 36:252-260.
40. Gollnast W.: Klinik und Ätiologie oraler Leukoplakien und Schleimhaut-Carcinome, Ergebnisse einer klinischen Langzeitstudie. Med. Diss., Erlangen-Nürnberg 1983.
 41. Gräßel-Pietrusky R, Hornstein O: Histologische Klassifikation oraler Präkanzerosen. Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 1982; 6:343-351.
 42. Greenspan D, Greenspan JS: HIV-related disease. Lancet 1996; 348:729-733.
 43. Gundlach KKH: Wieviele Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle sind aus Leukoplakien entstanden? Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 1992; 16:109-111.
 44. Gupta PC, Mehta FS, Daftary DK, Pindborg JJ, Bhonsle RB: Incidence of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of Indian villagers. Community Dent Oral Epidemiol 1980; 8:283-333.
 45. Hogewind WFC, van der Waal I: Prevalence study of oral leukoplakia in a selected population of 1000 patients from the Netherlands. Community Dent Oral Epidemiol 1988; 16:302-305.
 46. Hogewind WFC, van der Kwast WAM, van der Waal I: Oral leukoplakia, with emphasis on malignant transformation. J Craniomaxillofac Surg 1989; 17:128-133.
 47. Hornstein OP: Klinik, Ätiologie und Therapie der oralen Leukoplakie. Hautarzt 1979; 30:40-50.

48. Hornstein OP, Gräßel R, Schirner E, Schell H: Orale Candidabesiedlung bei Leukoplakien und Karzinomen der Mundhöhle. Dtsch Med Wochenschr 1979; 104:1033-1039.
49. Hornstein OP, Gräßel R: Häufigkeit und prognostische Bedeutung der Candida-Besiedlung oraler Leukoplakien. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 1992; 16:112-116.
50. Howaldt HP, Herrmann G: Die standardisierte pathoanatomische Befunddokumentation mit den ADT-Tumorbögen für Malignome des Mundes, der Kiefer und des Gesichtes. Verh Dtsch Ges Path 1991; 75:434.
51. Ikeda N, Ishii T, Ilida S, Kawai T: Epidemiological study of oral leukoplakia based on mass screening for oral mucosal disease in a selected Japanese population. Community Dent Oral Epidemiol 1991; 19:160-163.
52. Kramer IRH, El-Labban N, Lee KW: The clinical features and risk of malignant transformation in sublingual keratosis. Br Dent J 1978; 144:171-180.
53. Kramer IRH, Pindborg JJ, Bezroukov V, Infirri JS: Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. World Health Organization. Community Dent Oral Epidemiol 1980; 6:1-26.
54. Krause HR, Bremerich A: Klinik und histopathologischer Befund von leukoplakischen Veränderungen der oralen Schleimhaut. Z Stomatol 1991; 88:1-5.
55. Kübler A, Mühling J: Leitlinie für die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Springer, Berlin Heidelberg New York 1998.
56. Lind PO: Malignant transformation in oral leukoplakia.

- Scand J Dent Res 1987; 95:449-455.
57. Löning T, Burkhardt A: Häufigkeit von Epitheldysplasien der Mundschleimhaut. Histologische Studie an 150 Obduktionsfällen. Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 1978; 2:232-242.
 58. Löning T, Burkhardt A: Plasma cells and immunoglobulin synthesis in oral precancer and cancer. Correlation with dysplasia, cancer differentiation, radio- and chemotherapy. Virchows Arch (A) 1979; 384:109-118.
 59. Löning T, Reichart P, Staquet MJ, Becker J, Thivolet J: Occurrence of papillomavirus structural antigens in oral papillomas and leukoplakias. J Oral Path 1984; 13:155-165.
 60. Lorenz G, Schönberger A, Meyer FU: Zur Dignität oraler Leukoplakien. Dt Gesundh Wesen 1982; 37:1216-1220.
 61. Lorenz G, Schönberger A, Meyer FU: Orale Leukoplakien. Medizin aktuell 1983; 9:276-278.
 62. MacDonald DG: Premalignant lesions of oral epithelium. In: Dolby AE (ed): Oral mucosa in health and disease. Blackwell Publ., Oxford London Edinburgh Melbourne 1975, S.335-369.
 63. Maerker R, Burkhardt A: Klinik oraler Leukoplakien und Präkanzerosen. Retrospektive Studie an 200 Patienten. Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 1978; 2:206-220.
 64. Martin GC, Brown JP, Eifler CW Houston GD: Oral leukoplakia status six weeks after cessation of smokeless tobacco use. J Am Dent Assoc 1999; 130:945-954.

65. Mehta FS, Shroff BC, Gupta PC, Daftary DK: Oral leukoplakia in relation to tobacco habits. A ten-year follow-up study of Bombay policemen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 34:426-433.
66. Mehta FS, Gupta PC, Pindborg JJ: Chewing and smoking habits in relation to precancer and oral cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1981; 99:35-39.
67. Merrell P, Carpenter W, Silverman S, Leider A, Gallo J: Reactivity of monoclonal antibodies 17.13 and 63.12 with oral epithelial dysplasia and hyperkeratosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83:367-372.
68. Miller CS, White DK: Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma: a retrospective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82:57-68.
69. Mincer HH, Coleman SA, Hopkins KP: Observation on the clinical characteristics of oral lesions showing histological epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 33:389-399.
70. Montgomery PW, von Haam E: Study of the exfoliative cytology in patients with carcinoma of oral mucosa. *J Dent Res* 1951; 30:308-319.
71. Morgenroth K: Mundhöhle, Zähne und Kiefer, Waldeyer-Rachenring, Oro- und Hypopharynx. In: Remmele W (Hrsg): *Pathologie*. Bd. 2, 2. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York 1996, S. 1-83.

72. Papanicolaou GN: Diagnosis of uterine cancer by vaginal smear. The Commonwealth Foundation, New York 1943.
73. Payne TF: Why are white lesions white? Observation on keratin. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1975; 40:652-658.
74. Pindborg JJ, Renstrup G, Poulsen HE, Silverman S: Studies in oral leukoplakias. V. Clinical and histological signs of malignancy. Acta Odont Scand 1963; 21:407-414.
75. Pindborg JJ, Jolst O, Renstrup G, Roed-Petersen B: Studies in oral leukoplakia: a preliminary report on the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a follow-up study of 248 patients. J Am Dent Assoc 1968; 76:767-771.
76. Pindborg JJ, Roed-Petersen B, Renstrup G: Role of smoking in floor of the mouth leukoplakias. J Oral Pathol 1972; 1:22-29.
77. Pindborg JJ: Oral cancer and precancer. J. Wright & Sons, Bristol 1980.
78. Pindborg JJ, Reibel J, Holmstrup P: Subjectivity in evaluating oral epithelial dysplasia, carcinoma in situ and initial carcinoma. J Oral Pathol 1985; 14:698-708.
79. Raabe G, Schumann D: Klinische, histopathologische und tierexperimentelle Untersuchungen zur Leukoplakia oris. Med. Diss. B, Jena 1980.
80. Reichart P, Schulz P, Walz C, Beyer D, Pape HD, Hausamen JE, Remagen W, Howaldt HP: Früherkennung von Neubildungen im Kiefer-Gesichtsbereich durch den Zahnarzt.

Deutsche Krebshilfe e.V., Bonn, 1991.

81. Reichart PA, Kohn H: Prevalence of oral leukoplakia in 1000 Berliners. *Oral Dis* 1996; 2:291-294.
82. Roed-Petersen B, Renstrup G: A topographical classification of the oral mucosa suitable for electronic data processing. Ist application to 560 leukoplakias. *Acta Odontol Scand* 1969; 27:681-695.
83. Roed-Petersen B: Cancer development in oral leukoplakia. Follow-up of 331 patients. *J Dent Res* 1971; 50:711-716.
84. Roed-Petersen B, Pindborg JJ: A study of Danish snuff-induced oral leukoplakia. *J Oral Pathol* 1973; 2:301-313.
85. Saito T, Mizuno S, Notani K, Fukuda H, Kobayashi I, Shindoh M, Kohgo T: Flow cytometric analysis of cell cycle fractions in oral leukoplakia. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27:217-221.
86. Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, Kohgo T, Fukuda H: High malignant transformation rate of widespread multiple oral leukoplakias. *Oral Dis* 1999; 5:15-19.
87. Scheifele C, Reichart PA: Orale Leukoplakien bei manifestem Plattenepithelkarzinom. *Mund Kiefer GesichtsChir* 1998; 2:326-330.
88. Schell H, Würth G: Vergleichende histoautoradiographische und histologische Untersuchungen an benignen und präkanzerösen Leukoplakien der menschlichen Wangenmukosa. *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 1988; 12:212-

- 215.
89. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I: Prevalence study of oral white lesions with special reference to a new definition of oral leukoplakia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32:416-419.
 90. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I: Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from the Netherlands. *Oral Oncol* 1998; 34:270-275.
 91. Schettler D, Koch H: Langzeitbeobachtungen nach Vitamin A-Säure-Therapie bei Leukoplakien der Mundschleimhaut. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 1976; 21:179-180.
 92. Schirner F: Zahnärztliche Befunde bei Patienten mit oralen Leukoplakien und Karzinomen. *Med. Diss.*, Erlangen-Nürnberg 1983.
 93. Schliephake H, Maschek H, Zlab S: Proliferationsmarker bei der Beurteilung leukoplakischer Mundschleimhautveränderungen. *Dtsch Zahnärztl Z* 1995; 47:880-882.
 94. Schmidt-Westhausen AM, Reichart PA, Gross U: Klinische und histopathologische Charakterisierung oraler Leukoplakien bei HIV-Infektion. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1999; 3:73-77.
 95. Schölch ML, Sekandari N, Regezi JA, Silverman S Jr: Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. *Laryngoscope* 1999; 109:949-953.
 96. Schönberger A, Lorenz G, Meyer FU: Untersuchungen zur Wertigkeit oraler Leukoplakien. *Orale Pathologie*: 1.

- Expertensymposium am 10. und 11. November 1987 im Ostseebad Kühlungsborn / Wilhelm-Pieck-Univ. Rostock, Bereich Medizin, Sekt. Stomatologie u. Inst. für Patholog. Anatomie. Rostock 1988, S. 35-37.
97. Schrey M, Esser E: Exfoliativzytologie im Verlauf der Lokalbehandlung der intraoralen Leukoplakie mit Vitamin-A-Säure. Dtsch Zahnärztl Z 1978; 33:143-145.
98. Schwarz K, Böcking A, Lehmann W, Hahn W: Möglichkeiten und Grenzen der Exfoliativzytologie zur Beurteilung der Dignität von Mundschleimhautveränderungen. Dtsch Zahnärztl Z 1981; 36:701-703.
99. Schwimmer E: Die idiopathischen Schleimhautplaques der Mundhöhle (Leukoplakia buccalis). Arch Dermatol Syph 1877; 9:511-523.
100. Seifert G: Mundhöhle, Mundspeicheldrüsen, Tonsillen und Rachen. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg): Spezielle pathologische Anatomie. Springer, Berlin Heidelberg New York 1966, S. 1-415.
101. Seifert G, Burkhardt A: Orale Krebsvorstadien. Verh Dtsch Ges Path 1979; 63:74-96.
102. Shabana AHM, El-Labban NG, Lee KW: Morphometric analysis of basal cell layer in oral premalignant white lesions and squamous cell carcinoma. J Clin Pathol 1987; 40:454-458.
103. Shin DM, Voravud N, Ro JY, Lee JS, Hong WK, Hittelman WN: Sequential increases in proliferating cell nuclear antigen expression in head and neck tumor genesis. J Natl Cancer Inst 1993; 85:971-978.

104. Silverman S, Gorsky M, Lozada F: Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 1984; 53:563-568.
105. Silverman S, Gorsky M: Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84:154-157.
106. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W: "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; 6:963-968.
107. Stich HF, Hornby AP, Mathew B, Sankaranarayanan R, Nair MK: Response of oral leukoplakias to the administration of vitamin A. *Cancer* 1988; 40:93-101.
108. Straßburg M, Wagner IV, Schneider W: Mundschleimhauterkrankungen - Entscheidungsunterstützung für die tägliche Praxis. Quintessenz, Berlin Chicago Tokio 1997.
109. Stubbe M, Rutsatz K, Putzke HP, Barten M: Zur Zytodiagnostik neoplastischer und präneoplastischer Mundschleimhautveränderungen. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1992; 16:117-118.
110. Sugár L, Bánóczy J: Untersuchungen bei Präkanzerose der Mundschleimhaut. *Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd* 1959; 30:132-140.
111. Tischendorf L: Studien aus einer Sprechstunde für orale Neoplasien und Präneoplasien. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1992; 16:119-120.
112. Tischendorf L, Giehler U: Studien zur Dignität der

- Leukoplakien von Mundschleimhaut und Lippen. Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 1990; 14:301-305.
113. Tsuji T, Mimura Y, Wen S, Li X, Kanekawa A, Sasaki K, Shinozaki F. The significance of PCNA and p53 protein in some oral tumors. Int J Oral Maxillofac Surg 1995, 24:211-225.
114. van der Waal I: The diagnosis and treatment of precancerous lesions. FDI World 1995; 4:6-9.
115. Vesper M, Schmelzle R, Ritter-Kröhn R, Günzl HJ: Vergleichende Untersuchung histologisch gesicherter Leukoplakien im Cavum oris. Dtsch Zahnärztl Z 1992; 47:867-869.
116. Waldron CA, Shafer WG: Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study of 3.256 oral leukoplakias. Cancer 1975; 36:1386-1392.
117. WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions: Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1978; 46:518-539.
118. Wilsch L, Hornstein OP, Brüning H, Schwipper V, Lösel F, Schönberger A, Günselmann W, Prestele H: Orale Leukoplakien. II. Ergebnisse einer 1jährigen poliklinischen Pilotstudie. Dtsch Zahnärztl Z 1978; 33:132-142.
119. Zöllner J, Flentje M, Sinn P, Born IA: Evaluation of AgNOR and Ki-67 antigen as cell kinetic parameters in oral dysplasias and carcinomas. Anal Cell Pathol 1994; 7:77-88.

Anhang

Vorschlag eines Dokumentationsbogens
für Mundschleimhauterkrankungen

Untersuchungsblatt Mundschleimhautrekrankungen

Name:

Vorname:

Ort/ Einrichtung:

geb. am:

männlich

weiblich

Datum:

Alter: Jahre

Überweisungsdiagnose:

Überweisung durch:

Vorbefunde:

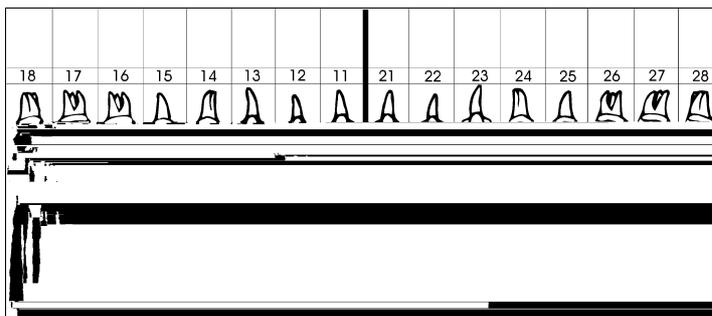
Untersucher:

Anamnese/Befund: (incl. Dauer, Erstkonsultation, Lymphknoten)

Größe:

Lokalisation:

Zahnstatus:



prothetische Versorgung:

OK: suffizient ja nein

- Bemerkungen:

UK: suffizient ja nein

- Bemerkungen:

Allgemeinerkrankungen:

ätiologische Faktoren:

Nikotin

Menge/die:

seit wann:

Zigarette

Zigarre

Pfeife

Alkohol

Menge/die:

seit wann:

Parafunktionen:

mechanische Reize:

Mundhygiene: gut

mäßig

mangelhaft

soziale Anamnese

Beruf:

ausgeübte Tätigkeit:

Wohnort: Stadt Land

klinische Diagnose:

histologische Diagnose:

Dysplasiegrad:

Therapie

Rp.: Vitadral-Öl N1 N2 Dosierung:

Volon A Haftsalbe N1 N2 Dosierung:

sonstiges:

Abstrich Pilze ja nein Erreger:

Selbstbeobachtung

Miniplastschiene OK / UK

therapeutische Exzision am:

OP-Bericht, Histologie als Anlage !

PE am:

sonstiges:

Recall, weitere Therapie

Datum:

Bemerkungen:

Datum:

Bemerkungen:

Datum:

Bemerkungen:

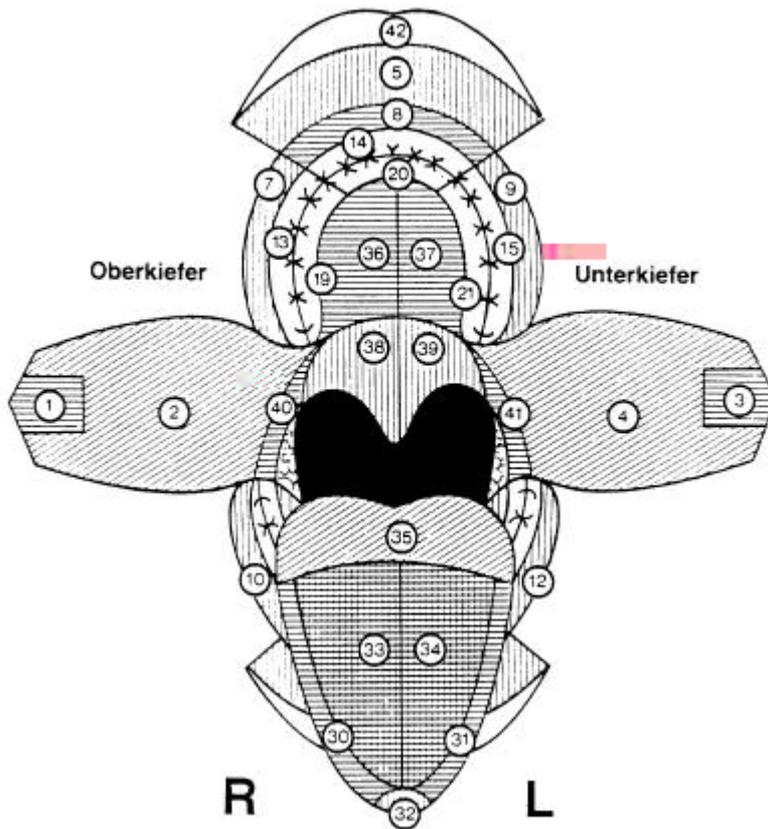
Datum:

Bemerkungen:

Behandlung abgeschlossen am:

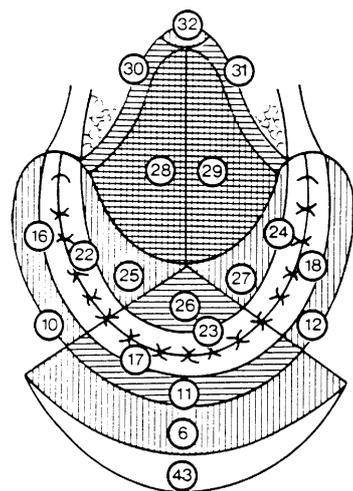
Patient zum Termin nicht wieder erschienen

Topographische Klassifikation [aus: Reichart et al. 1991]



- 42 Lippenrot Oberlippe
- 5 Schleimhaut Oberlippe
- 8 Umschlagfalte, labial (OK)
- 7, 9 Umschlagfalte, lateral (OK)
- 14 Labialer Alveolarfortsatz, frontal
- 13,15 Bukkaler Alveolarfortsatz, lateral
- 20 Palatinaler Alveolarfortsatz, frontal
- 19, 21 Palatinaler Alveolarfortsatz, lateral
- 36, 37 Harter Gaumen
- 38, 39 Weicher Gaumen
- 1, 3 Mundwinkel
- 2, 4 Bukkale Mukosa
- 40, 41 Plica pterygomandibularis, Gaumenbögen
- 35 Zungengrund
- 10, 12 Umschlagfalte, lateral (UK)
- 33, 34 Zungenrücken
- 30, 31 Zungenrand

32 Zungenspitze



- 30, 31 Zungenrand
- 28, 29 Zungenunterfläche
- 25, 27 Mundboden, lateral
- 26 Mundboden, frontal
- 16, 18 Bukkaler Alveolarfortsatz, lateral
- 17 Labialer Alveolarfortsatz, frontal
- 22, 24 Lingualer Alveolarfortsatz, lateral
- 23 Lingualer Alveolarfortsatz, frontal
- 10, 12 Umschlagfalte, lateral (UK)
- 11 Umschlagfalte, labial (UK)
- 6 Schleimhaut Unterlippe
- 43 Lippenrot Unterlippe

EDV-gerechte topographische Klassifikation der Mundschleimhaut nach B. Roed-Petersen und G. Renstrup, Kopenhagen (1969):

Vorhandene Zähne können auf dem Diagramm markiert werden, indem man die Halbbögen zu einem Kreis vervollständigt, sonst wird Zahnlosigkeit angenommen.

Pathologische Mundschleimhautbefunde werden nach Lage und Ausdehnung eingezeichnet, mit Millimeter-Angabe. Das Überschreiten der Mittellinie ist deutlich zu markieren.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und daß eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Greifswald, den 15. Juni 2000

Lebenslauf

Name: Dr. Hahn von Dorsche
Vorname: Sören
geboren am: 24. Oktober 1968 **in:** Stralsund

Schulbildung:

09/1975-08/1985 Zehnklassige allgemeinbildende Oberschule,
Stralsund
09/1985-08/1987 Erweiterte Oberschule, Stralsund
Abschluss: Reifezeugnis

Wehrdienst:

11/1987-01/1990 Sanitäter

Hochschulstudium:

09/1990-09/1995 Zahnmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt-
Universität Greifswald
seit 10/1996 Medizin an der Ernst-Moritz-Arndt-
Universität Greifswald

Berufstätigkeit:

09-10/1995 Hospitant am Institut für Pathologie
(Direktor: Prof. Dr. Lorenz) der Ernst-
Moritz-Arndt-Universität Greifswald
11/1995-10/1998 Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der
Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer-
Gesichtschirurgie/Plastische Operationen
(Direktor: Prof. Dr. Dr. Metelmann) der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Greifswald, den 15. Juni 2000

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Lorenz, Herrn Prof. Dr. Sümrig und Herrn Prof. Dr. Dr. Metelmann möchte ich für die großzügige Unterstützung und Betreuung bei der Bearbeitung dieser Arbeit danken.

Mein Dank gilt Dr. Anja und Jens Pahnke für die wertvollen Ratschläge bei der Bearbeitung und für die immerwährende Hotline.

Für die Hilfe bei der Literaturrecherche danke ich Frau Gisela Patzelt, Bibliothekarin des Instituts für Pathologie und Frau Dietlinde Wenk, Bibliothekarin des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.

Für die Möglichkeit der Einsichtnahme in die Krankenunterlagen bedanke ich mich bei den Kollegen des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.