

Tabakassoziierte Veränderungen der Mundhöhlenschleimhaut

Michael M. Bornstein¹, Karl Klingler², Ueli P. Saxer³,
Clemens Walter⁴, Christoph R. Ramseier⁵

¹ Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie,
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern

² Lungenzentrum Hirslanden, Zürich

³ Prophylaxeschule Zürich Nord, Zürich

⁴ Klinik für Parodontologie, Endodontologie und Kariologie,
Universitätskliniken für Zahnmedizin, Basel

⁵ Dept. of Periodontics and Oral Medicine,
University of Michigan, Ann Arbor, USA

Schlüsselwörter: Tabak, Mundschleimhauterkrankungen,
orale Leukoplakie, Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle,
smokeless tobacco, Snus

Korrespondenzadresse:

Dr. med. dent. Michael M. Bornstein, OA
Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern
Freiburgstrasse 7, 3010 Bern
Tel. 031 632 25 04, Fax 031 632 98 84
E-Mail: michael.bornstein@zmk.unibe.ch

(Texte français voir page ●●●)

Tabak und allgemeine Gesundheit

Rauchen gilt weltweit als wichtigstes vermeidbares Gesundheitsrisiko. Allgemeine, durch den Tabakkonsum verursachte Gesundheitsschäden sind Lungenkarzinome, ischämische Herzerkrankungen, Erkrankungen des peripheren Gefässsystems, Schlaganfälle, chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen oder auch peptische Ulzera (FAGERSTROM 2002). Zu Beginn des letzten Jahrhunderts wurden die mit dem Tabakabusus verbundenen Gesundheitsrisiken noch weitgehend unterschätzt (DOLL 1999). Dies änderte sich aber gegen Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts durch eine Reihe von Fallkontrollstudien, die einen deutlichen Zusammenhang zwischen Rauchen und dem Entstehen eines Lungenkarzinoms aufzeigten (SHREK et al. 1950, MILLS & PORTER 1950, DOLL & HILL 1952). Eine 1951 gestartete prospektive Stu-

die bei 34439 britischen Ärzten kam nach 50 Jahren Nachkontrollzeit zu folgenden Ergebnissen (DOLL et al. 2004):

- Etwa die Hälfte aller Raucher sterben an direkten Folgeerkrankungen ihrer Sucht, ein Viertel im mittleren Alter (35–69 Jahre).
- Die durchschnittliche Lebenserwartung ist bei Nichtrauchern deutlich angestiegen, nicht aber bei den Rauchern.
- Ein Rauchstopp um das 50. Lebensjahr halbiert das Gesundheitsrisiko, ein Stopp um das 30. Lebensjahr eliminiert dieses Risiko beinahe ganz.
- Durchschnittlich sterben Zigarettenraucher 10 Jahre jünger als Nichtraucher.

Es wird geschätzt, dass die tabakassoziierte Mortalität von jährlich drei Millionen (Schätzung aus dem Jahre 1995) bis 2030 auf 10 Millionen ansteigen wird, wobei sich 70% der Todesfälle in

Der Tabakabusus führt nicht nur zu allgemeinmedizinischen Erkrankungen wie Lungenkarzinomen, ischämischen Herzerkrankungen, Erkrankungen des peripheren Gefässsystems, Schlaganfällen, chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen oder auch peptischen Ulzera, sondern resultiert auch in Veränderungen der Mundhöhlenschleimhaut. Gutartige, durch Rauchen oder Kauen von Tabak verursachte Läsionen sind der Rauchergaumen und die Raucherleukoplakie. Bei tabakassoziierten Veränderungen wie der oralen Leukoplakie und dem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle handelt es sich aber bereits um potenziell lebensbedrohliche Erkrankungen. In der vorliegenden Übersichtsarbeit werden die typischen, mit einem chronischen Tabakabusus im Zusammenhang stehenden Mundschleimhautveränderungen beschrieben und diskutiert. Damit soll dem zahnmedizinischen Team der Nutzen und die Dringlichkeit eines Rauchstopps bei betroffenen Patienten anhand möglicher stomatologischer Folgeerkrankungen aufgezeigt werden. Zudem stellt dieser Artikel den Auftakt einer Serienpublikation der Task force «Rauchen – Intervention in der zahnmedizinischen Praxis» zum Thema «Tabakkonsum und Zahnmedizin» dar.

den Entwicklungsländern ereignen (FAGERSTROM 2002). Diese Ergebnisse zeigen die zukünftige Herausforderung für Ärzte, Zahnärzte und medizinisches Personal deutlich auf: Rauchabstinenz ist der effektivste Weg, das individuelle Krebsrisiko zu verringern (NEWCOMB & CARBONE 1992).

Tabak und Veränderungen der Mundhöhlenschleimhaut

Rauchen führt in der Mundhöhle zu Verfärbungen der Zähne (ERIKSEN & NORDBØ 1978) und zahnärztlichen Restaurationen (ASMUSSEN & HANSEN 1986), verändert den Geruchs- und Geschmackssinn (PASQUALI 1997), verzögert und stört die Wundheilung bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen wie Extraktionen (MECCHAN et al. 1988), gilt als wichtiger Risikoindikator für eine erhöhte Kariesaktivität (REIBEL 2003) und wird auch im Zusammenhang mit einer erhöhten Anfälligkeit an einer oralen Candidiasis zu erkranken genannt (HOLMSTRUP & BESSERMANN 1983). Nicht abschliessend geklärt ist die Rolle des Rauchens bei Patienten mit einer echten pathologischen Halitosis (FILIPPI & MÜLLER 2006). Interessanterweise scheinen Nichtraucher gar mehr über einen allfällig vorhandenen Mundgeruch besorgt zu sein (ALOMARI et al. 2006).

An der oralen Mukosa kommt es durch einen chronischen Tabakkonsum zu harmlosen (Rauchermelanose und Rauchergaumen) und auch lebensbedrohlichen Veränderungen (Mundhöhlenkrebs). Besonders harmlose, aber deutlich erkennbare Läsionen bieten dem zahnärztlichen Praxisteam eine gute Gelegenheit, mit dem betroffenen Patienten über die Vorzüge eines Rauchstopps zu diskutieren (JOHNSON & BAIN 2000), da diese sich mitunter gar zurückbilden können.

Leider informieren Zahnärzte noch immer seltener über die Vorzüge eines Rauchstopps als Mediziner (TOMAR 2001, WARNAKULASURIYA 2002). In Grossbritannien beispielsweise befragten lediglich 50% der Zahnärzte ihre Patienten über allfällige Rauchgewohnheiten und etwa 30% boten aktive Hilfe bei einem etwaigen Rauchstopp an (WANAKULASURIYA et al. 1999). Ebenso ist der Anteil der Zahnärzte, die über die Gefahren des sogenannten «smokeless tobacco» (ST) informieren, noch immer sehr niedrig (SEVERSON et al. 1998).

Rauchermelanose (synonym: Smokers' melanosis)

Bei starken Rauchern zeigen sich diese Veränderungen als irreguläre, teils diffuse bräunliche Hyperpigmentationen, besonders an der keratinisierten Gingiva bukkal im Frontzahnbereich des Unterkiefers (Abb. 1, 2). Die Rauchermelanose findet sich bei 25,5%–31% der Raucher und kann auch andere Regionen der Mundhöhle wie die bukkale Mukosa oder den harten/weichen Gaumen befallen (HEDIN 1977). Es handelt sich nicht um ein prämalignes Geschehen und die Veränderung kann sich nach einem geglückten Rauchstopp wieder zurückbilden (HEDIN et al. 1993).

Im Lichtmikroskop lassen sich bei der Rauchermelanose Melaninablagerungen in den basalen Epithelschichten und dem benachbarten Bindegewebe erkennen, besonders an der Spitze der Reteleisten, seltener in den oberen Epithelanteilen. Der Tabakrauch scheint hier Melaninproduktion und -transfer ins Gewebe zu stimulieren, ähnlich dem Effekt von UV-Licht auf die Epidermis. Dem Melanin wird dabei eine protektive Rolle zugeschrieben, indem es toxische Substanzen (zum Beispiel freie Radikale oder polyzyklische Substanzen wie Nikotin) bindet und somit unschädlich macht (HEDIN & LARSSON 1984, ÜNSAL et al. 2001). Interessanterweise lässt sich die pigmentierte Gingiva zwischen



Abb. 1 Rauchermelanose bei einer 31-jährigen Raucherin (15 packyears): Bräunliche, etwas diffuse Pigmentierung der keratinisierten Gingiva, besonders bei 33/32 und 43/42 bukkal.

Fig. 1 Mélanose tabagique chez une fumeuse âgée de 31 ans (15 paquets-années): pigmentation brunâtre assez diffuse de la gencive kératinisée, notamment au niveau de la région vestibulaire des 33–32 et 43–42.



Abb. 2 Rauchermelanose bei einem 69-jährigen Raucher (mehr als 50 pack years): Mehrere bräunlich-schwarz pigmentierte Makulae der keratinisierten Gingiva bei regio 12–21 bukkal.

Fig. 2 Mélanose tabagique chez un fumeur âgé de 69 ans (plus de 50 paquets-années): plusieurs macules brun-noirâtres de la gencive kératinisée dans la région vestibulaire de la 12 à la 21.

Rauchern und Nichtrauchern histologisch kaum unterscheiden (HEDIN & LARSSON 1984).

Rauchergaumen (synonym: Raucherleukokeratose, Leukokeratosis nicotinic palati, Stomatitis nicotina palati, Smokers' palate, smokers' keratosis)

Besonders Pfeifenraucher entwickeln am harten, gelegentlich auch weichen Gaumen weisse, teils flächige, pflastersteinartig gefelderte, hyperkeratotische Veränderungen, die oft mit roten Punkten durchsetzt sind (Abb. 3, 4). Diese entsprechen entzündlich veränderten und leicht geschwollenen Ausführungsgängen der kleinen Speicheldrüsen des Gaumens, die von der Verhornung ausgespart bleiben. In der Regel sind prothesenbedeckte Gaumenabschnitte bei den betroffenen Patienten nicht verändert. Da die beim Raucher am Gaumen auftretenden Veränderungen nicht durch das Nikotin, sondern durch die im Tabak enthaltenen Noxen (weniger die thermische Belastung) verursacht werden, ist die Bezeichnung «Rauchergaumen» der bisher eher im deutschen Sprachraum verbreiteten Bezeichnung «Leukokeratosis nicotinic palati» vorzuziehen (SEIFERT 2000). Der Rauchergau-



Abb. 3 Raucherleukokeratose bei einem 69-jährigen Pfeifenraucher: Es imponiert eine grau-weiße, hyperkeratinisierte Gaumenschleimhaut mit zahlreichen rundlich-roten, teils hyperplastischen Läsionen (Sialoadenitiden der Glandulae palatinae).

Fig. 3 Leucokératose tabagique chez un fumeur de pipe âgé de 69 ans. La muqueuse palatine est blanc-grisâtre, hyperkératinisée, avec de nombreuses lésions ponctuelles rouges, en partie hyperplastiques (sialadénites des glandes palatines).



Abb. 4 Rauchergaumen bei einem knapp 83-jährigen Pfeifenraucher: Es zeigen sich besonders im Bereiche der Raphe palati deutlich hyperplastische, rote, von einer leicht grünlich-weiß erscheinenden Schleimhaut überzogene Substanzzunahmen, die chronischen Sialoadenitiden der Glandulae palatinae entsprechen.

Fig. 4 «Palais du fumeur» chez un fumeur de pipe âgé de près de 83 ans: on observe particulièrement au voisinage du raphé palatin des zones nettement hyperplastiques, rouges, recouvertes d'une muqueuse légèrement blanc-grisâtre, correspondant à une sialadénite chronique des glandes palatines.

men gilt nicht als Präkanzerose und bildet sich nach einem Rauchstopp in der Regel zurück (REICHART 2000b).

Orale Leukoplakie

Die orale Leukoplakie gilt als die wichtigste prä-maligne Veränderung (Präkanzerose) der oralen Mukosa. Die Prävalenz in der Bevölkerung in Westeuropa und den Vereinigten Staaten von Amerika variiert zwischen 0,42 und 0,9% (REICHERT & KOHN 1996, SCHLEIFLE et al. 2003), wobei weltweit deutliche regionale und geschlechtsspezifische Unterschiede auszumachen sind, was vor allem an den jeweiligen Formen des Tabakkonsums liegt (REICHART 2000b). In frühen deskriptiven Studien ohne Kontrollgruppen wurde bei Patienten mit oralen Leukoplakien ein derart hoher Anteil an Rauchern gefunden (PINDBORG et al. 1972, ROED-

PETERSEN & PINDBORG 1973), dass der Tabakkonsum in diesen Arbeiten gar als primär ursächlicher Faktor leukoplakischer Läsionen angesehen wurde (BÁNÓCZY et al. 2001).

Bei den oralen Leukoplakien findet sich eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Menge des konsumierten Tabaks und der Leukoplakie-Prävalenz (JOHNSON & BAIN 2000). So ist bekannt, dass Leukoplakien bei Rauchern bis zu 6-mal häufiger auftreten als bei Nichtrauchern (REICHART 2000b). Interessanterweise wurde bei Pfeifenrauchern (Abb. 5, 6) über eine generell höhere Prävalenzrate oraler Leukoplakien berichtet als bei anderweitigem Tabakkonsum wie zum Beispiel Zigarre oder Zigarette (BARIC et al. 1982).

In einer aktuellen Studie aus den Vereinigten Staaten von Amerika (DIETRICH et al. 2004) wurden die klinischen Risikofaktoren für die Entstehung einer oralen Leukoplakie anhand einer repräsentativen Stichprobe der US-Bevölkerung analysiert. Dazu wurden die Daten von 15 811 TeilnehmerInnen der NHANES-III-Studie (US National Health and Nutrition Examination Survey) ausgewertet. Rauchen wurde dabei als wichtigster Risiko-

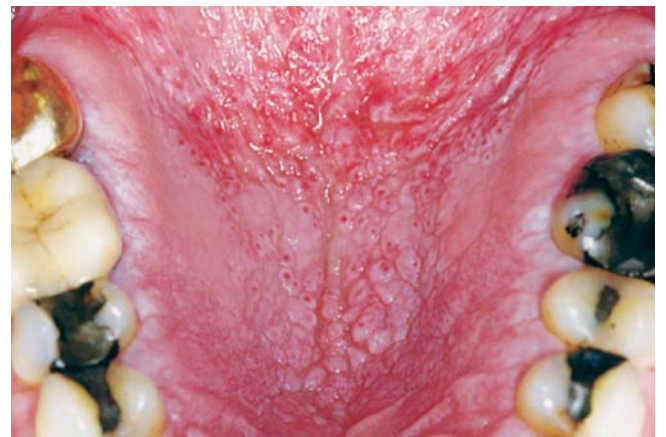


Abb. 6 Beim selben Patienten (vgl. Abb. 5) zeigt sich zudem eine deutlich ausgeprägte Raucherleukokeratose am harten/weichen Gaumen.

Fig. 6 Chez le même patient (cf. Fig. 5), on observe en outre une leucokératose tabagique marquée au niveau du palais dur et du palais mou.



Abb. 5 58-jähriger Patient, langjähriger Pfeifenraucher (3–4 Stück täglich): Am Planum buccale links imponiert eine pflastersteinartige, teils papulär-retikuläre tabakassoziierte orale Leukoplakie.

Fig. 5 Patient âgé de 58 ans, fumeur de pipe de longue date (3 à 4 pipes par jour): au niveau du plancher buccal gauche, on observe une zone de leucoplasie orale d'aspect pavimenteux, en partie papulo-réticulaire.

faktor identifiziert: Die *odds ratio* (OR) betrug bei einem Zigarettenkonsum von ≤ 10 Zigaretten täglich 3,0 (Vertrauensintervall 0,77–11,8), bei einem Konsum von >20 Zigaretten pro Tag erhöhte sich die OR auf 6,01 (Vertrauensintervall 2,4–15,0). DIETRICH et al. (2004) umschrieben den typischen Patienten mit einer oralen Leukoplakie als älter, eher männlich, weiss (*non-hispanic/caucasian*), gegenwärtigen Zigaretten- oder Zigarren-/Pfeifenraucher, Konsument von *smokless tobacco*, regelmässigen Alkoholtrinker und Diabetiker. Darüber hinaus sind auch ein niedrigeres Einkommen, ein tieferes Ausbildungsniveau und eine hohe *Pack-years*-Zahl (ein *pack year* entspricht dem Konsum von einer Packung oder 20 Zigaretten pro Tag über ein Jahr) charakteristisch. Paradoxerweise weisen aber orale Leukoplakien bei Rauchern eine bessere Prognose auf als bei Nichtrauchern, das heisst, deren maligne Transformationsrate scheint niedriger zu sein (SILVERMAN et al. 1984, SCHEPMAN et al. 1998). Eine mögliche Erklärung für diesen Umstand liegt wohl darin, dass ein gewisser Anteil der tabakassoziierten Leukoplakien sich noch in einem reversiblen Zustand befindet. Somit bilden sich diese Läsionen nach einem Rauch-



Abb. 7 Tabakassoziierte orale Leukoplakie an der linken Oberlippe mit sogenanntem *fingerprint pattern* bei einem 73-jährigen Patienten. Der Patient raucht seit Jahrzehnten täglich etwa sechs Zigarillos.

Fig. 7 Leucoplasie orale associée au tabac située au niveau de la lèvre supérieure, à gauche, avec un «*fingerprint pattern*», chez un patient de 73 ans. Ce patient fume tous les jours environ 6 cigarillos depuis des décennies.



Abb. 8 52-jähriger Patient mit tabakassoziierten leukoplakischen Veränderungen an der rechten und linken Unterlippe und ausgeprägter Raucher melanose an Ober- und Unterlippe. Der Patient raucht etwa 40 Zigaretten täglich.

Fig. 8 Un patient âgé de 52 ans présentant des altérations leucoplasiques au niveau de la lèvre inférieure, à droite et à gauche, accompagnées d'une importante mélanose tabagique de la lèvre supérieure et inférieure. Ce patient fume environ 40 cigarettes par jour.



Abb. 9 57-jähriger Patient mit bekanntem langjährigem Tabak- und Äthylabusus: Am vorderen Gaumenbogen und dem Übergang zum weichen Gaumen imponiert ein ulceratives, teils fibrinbelegtes Plattenepithelkarzinom, das median von homogenen, scharf abgegrenzten Leukoplakien umgeben ist.

Fig. 9 Patient âgé de 57 ans avec abus éthylo-tabagique connu de longue date: au niveau de la colonne du fornix (pilier ou arc du voile du palais), empiétant sur le palais mou, on observe un carcinome épidermoïde ulcéré, partiellement recouvert de fibrine et entouré en direction médiane par des zones leucoplasiques homogènes et bien délimitées.

stopp wieder zurück (ROED-PETERSEN 1982). Diese Untergruppe der tabakassoziierten reversiblen oralen Leukoplakien mit niederem malignen Potenzial zeichnet sich durch ein gemeinsames typisches klinisches Merkmal aus: Eine dezente weisse Streifung, die ein Muster ähnlich einem Fingerabdruck (*fingerprint pattern*, Abb. 7) aufweist (PINDBORG et al. 1980). Mitunter kommen solche tabakassoziierten Leukoplakien auch zusammen mit Raucher melanosen vor (Abb. 8). Bekannt aus der Literatur ist auch das gleichzeitige Vorkommen von oralen Leukoplakien und Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle (Abb. 9). In einer holländischen Untersuchung fand sich bei beinahe 50% der untersuchten Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom ebenfalls eine Leukoplakie (SCHEPMAN et al. 1999). Bei 36% der Patienten schloss sich diese direkt an das Malignom an, bei 11% fand sich die Leukoplakie an einer anderen Lokalisation der Mundhöhle, 53% hatten keine Leukoplakie.

Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Obwohl das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle in der breiten Öffentlichkeit kaum wahrgenommen wird und gar als «*the forgotten disease*» bezeichnet wurde (MESKIN 1994), ist es weltweit einer der zehn häufigsten Tumoren und das häufigste Malignom des Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereiches, wobei beträchtliche geografische Unterschiede, auch innerhalb Europas, bestehen (GUPTA et al. 1996). Dies ist primär auf die Form des Tabakkonsums (Rauchen, Kauen oder Schnupfen), eventuell in Kombination mit einem Alkoholabusus, zurückzuführen.

Der Mundhöhlenkrebs betrifft vorwiegend Männer im mittleren und höheren Lebensalter und die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter deutlich zu (PARKIN et al. 1999), wobei in den letzten zwei Jahrzehnten über ein gehäuftes Auftreten bei jüngeren Männern und Frauen berichtet wurde (LLEWELLYN et al. 2001). In der Schweiz erkrankten in der Periode 1997–2001 insgesamt 880 Personen jährlich neu an einem Malignom der Mundhöhle und/oder des Pharynx, was einer Inzidenz von 0,0123% pro Jahr der schweizerischen Bevölkerung (= 7 151 995 Personen) entspricht (PURY et al. 2005).

In Studien der DÖSAK (Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich) variiert die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 28,5–69,0% in der Cox-beziehungsweise zwischen 40,2–70,6% in der Kaplan-Meier-Analyse, wobei teils deutliche Schwankungen zwischen den einzelnen DÖSAK-Kliniken auszumachen sind (HOWALDT et al. 2000). In einer aktuellen Arbeit fanden sich teils deutliche Unterschiede in der Mortalitätsrate zwischen den Ländern Europas für die Zeitspanne von 1995–1999: In Ungarn (höchste Mortalitätsrate) starben 20,2 Männer/2,58 Frauen auf 100 000 an einem Mundhöhlenkrebs, in Schweden (niedrigste Mortalitätsrate) 2,14 Männer/0,8 Frauen auf 100 000 (LA VECCHIA et al. 2004). In der Zeitperiode 1995–1999 verstarben in der Schweiz 5,01 Männer/1,03 Frauen auf jeweils 100 000 Personen an einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle (LA VECCHIA et al. 2004).

Ärzte und besonders Zahnärzte spielen bei der Früherkennung und Prävention des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle eine entscheidende Rolle. Daher sollte ein sogenanntes *opportunistisches Screening*, das heisst eine Untersuchung der Mundhöhlenschleimhäute, wann immer sich ein Individuum (speziell auch mit Risikofaktoren wie Rauchen und Alkoholabusus) ärztlich oder zahnärztlich untersuchen lässt, eine *Conditio sine qua non* darstellen (REICHART 2000a, BORNSTEIN et al. 2006). Ein Problem bei der Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms besteht darin, dass Frühstadien eine sehr variable Klinik besitzen und oftmals initial keine mit Malignität assoziierten Symptome wie Schmerzen oder Ulzerationen zeigen (MASHBERG & SAMIT 1995). Andererseits spielt auch der Ausbildungs- und Spezialisierungsgrad der medizinisch-zahnmedizinischen Fachperson eine nicht zu vernachlässigende Rolle (ONIZAWA et al. 2003). So ist bekannt, dass Ärzte weniger häufig als Zahnärzte ein opportunistisches Screening der Mundhöhle durchführen und somit Mundhöhlenkarzinome weniger häufig in ihren Frühstadien entdecken und überweisen (Abb. 10; AMSEL et al. 1983, ELWOOD & GALLAGHER 1985, PROUT et al. 1990, HOLMES et al. 2003).

Der Tabakkonsum ist neben einem Alkoholabusus weitaus der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung des Mundhöhlenkarzinoms (MASHBERG et al. 1993). Tabak wird weltweit geraucht, gekaut oder geschnupft und enthält über 3000 verschiedene Verbindungen mit vielen toxischen und karzinogenen Eigenschaften (REICHART 2000b). Die bedeutendsten Karzinogene sind

dabei die aromatischen Kohlenwasserstoffe und tabakspezifische N-Nitrosamine (TSNA). In Mitteleuropa stellt das Rauchen die wichtigste Form des Tabakkonsums für die Entstehung des Mundhöhlenkarzinoms und der oralen Leukoplakien dar (Abb. 11, 12). Kautabak und andere Formen von sogenanntem «smokeless tobacco» sind in der Schweiz weniger verbreitet als zum Beispiel in den USA oder in Skandinavien (WINN 1997).

Zwischen der konsumierten Tabakmenge und dem Risiko des Auftretens eines Mundhöhlenkarzinoms besteht wiederum eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung. Raucher entwickeln durchschnittlich 2–4-mal häufiger einen Mundhöhlenkrebs als Nichtraucher (MCCOY & WYNDER 1979, JOHNSON & BAIN 2000). Im Vergleich zu Personen, die nie geraucht haben, ist das Risiko, an einem Mundhöhlenkrebs zu erkranken, gar 7–10-mal höher (WARNAKULASURIYA et al. 2005). Das Risiko verdoppelt sich auch für Personen, die mehr als 20 Zigaretten täglich konsumieren (LOPEZ et al. 2000). Zigaretten-, Pfeifen- und Zigarrenrauch sind dabei in ihrem Effekt auf die Mundhöhlenschleimhaut vergleichbar (REIBEL 2003), es macht somit in Bezug auf die Entstehung



Abb. 11 Ausgedehntes Plattenepithelkarzinom im vorderen Mundboden und Alveolarkambereich bei einem 55-jährigen Raucher (1–2 Schachteln Zigaretten pro Tag).

Fig. 11 Carcinome épidermoïde étendu au niveau du plancher buccal antérieur et de la région antérieure de la crête alvéolaire chez un patient fumeur âgé de 55 ans (1 à 2 paquets de cigarettes par jour).



Abb. 10 Fortgeschrittenes, invasiv-destruktives T4-Plattenepithelkarzinom des weichen Gaumens und Nasopharynx bei einem 60-jährigen Patienten mit langjährigen Tabak- und Äthylabusus.

Fig. 10 Carcinome épidermoïde avancé invasif-destructif du palais mou et du nasopharynx, au stade T4, chez un patient de 60 ans avec abus éthylo-tabagique connu de longue date.

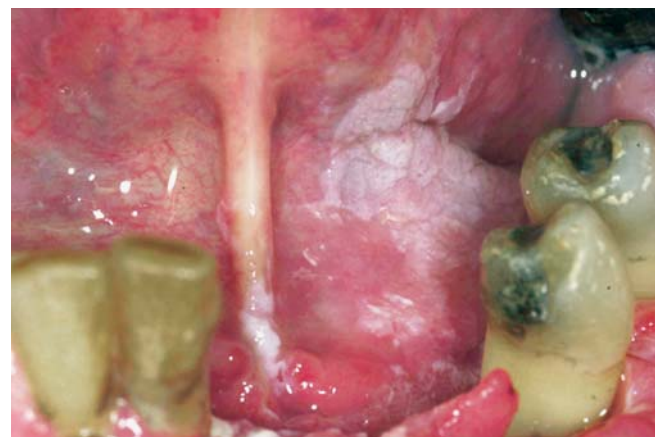


Abb. 12 Beim gleichen Patienten von Abb. 11 findet sich am linken Zungenrand und Mundbodenbereich eine ausgedehnte homogene orale Leukoplakie.

Fig. 12 Le même patient (cf. fig. 11) présente au niveau du bord lingual gauche et du plancher buccal une leucoplasie orale étendue et homogène.

des Mundhöhlenkarzinoms keinen Unterschied, ob der Rauch inhaliert wird oder nicht.

Als eines der bekanntesten Opfer eines langjährigen Zigarrenrauchabusus gilt Sigmund Freud (LAZARIDIS 2003). Freud hatte mit 24 Jahren zu rauchen begonnen, zuerst Zigaretten, dann aber ausschliesslich Zigarren, wobei er bis zu 20 Stück (!) täglich konsumierte. Im Alter von 66 Jahren wurde ein Plattenepithelkarzinom des harten Gaumens diagnostiziert. In den folgenden 16 Jahren seines Lebens, wurden insgesamt 34 Operationen durchgeführt und die besten Chirurgen ihrer Zeit zugezogen, dennoch hörte Freud nie mit Rauchen auf und starb schliesslich im Jahre 1939 (LAZARIDIS 2003, ADEYEMO 2004).

Bei Rauchern wurde gezeigt, dass ihr Risiko, am Plattenepithelkarzinom zu versterben oder ein Rezidiv nach erfolgter Therapie zu erleiden, gegenüber Nichtrauchern deutlich erhöht ist (PYTYNIA et al. 2004): *relative risks* von 3,5 (Vertrauensintervall = 1,14–10,77) beziehungsweise 3,29 (Vertrauensintervall = 1,18–9,14). Der Tabakrauch scheint sich darüber hinaus auch direkt auf die Dignität der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle auszuwirken. So sind die Zellen in diesen Malignomen deutlich weniger differenziert und somit in ihrem Verhalten aggressiver und prognostisch ungünstiger als bei den Tumoren bei Nichtrauchern (BUNDGAARD et al. 1995).

Das Risiko eines Mundhöhlenkarzinoms ist bei kombiniertem Tabak- und Alkoholabusus 6–15 mal grösser als bei Nichtrauchern und Nichttrinkern (MCCOY & WYNDER 1979, BLOT et al. 1988, LISSOWSKA et al. 2003). Ein *Odds-ratio*-Wert von 280 (!) wurde gar bei den höchsten kombinierten Werten für Alkohol- und Tabakkonsum angegeben (FRANCESCHI et al. 1999). Der Alkohol wirkt in diesem Prozess synergistisch: Er erhöht die Permeabilität der Mundhöhlenschleimhaut für die tabakassoziierten Karzinogene, indem die extrazellulären Lipide in der oralen Mukosa gelöst werden (SQUIER et al. 2003). Mit der Aufgabe der Rauchgewohnheiten verringert sich beziehungsweise verschwindet das Risiko der Karzinomentwicklung innerhalb von 5–10 Jahren (BLOT et al. 1988, GARROTE et al. 2001).

Smokeless Tobacco

Beim sogenannten «*smokeless tobacco*» (ST) werden zwei Formen unterschieden (WARNAKULASURIYA 2004): Kau- («*chewing tobacco*», «*spit tobacco*») und Schnupftabak («*snuff*»). Beim Schnupftabak handelt es sich um eine fein gemahlene Mischung aus einer oder mehreren Sorten von Tabak, die durch Einsaugen in die Nase konsumiert wird und seit etwa 400 Jahren in Europa bekannt ist. Das Nikotin entfaltet seine Wirkung über die vorderen Nasenschleimhäute. Ein zu heftiges Einziehen des Schnupftabaks kann, besonders bei Anfängern, gar Schmerzen verursachen.

Ein mit Salzen versetzter Tabak, der hinter die Oberlippe (besonders in Schweden und Europa) beziehungsweise hinter die Unterlippe oder in die Wangenfalte (besonders in den USA) gesteckt wird, bezeichnet man auch als Snus (synonym: *Swedish snus*, *oral moist snuff*, *oral snuff*, *snuff dipping*). Hierbei wird etwa die gleiche Menge Nikotin resorbiert, wie dies bei einer Zigarette der Fall ist (NILSSON 1998). Die Salze halten den Tabak feucht und rauhen die Mundschleimhaut auf, wodurch die Wirkstoffe direkt vom Blutkreislauf aufgenommen werden können. Die weit verbreitete Meinung, dass Snus mit feinen Glassplittern angereichert wird, damit das Nikotin schneller in die Blutbahn gelangt, ist eine Fehlinformation, die dadurch zustande kam, weil im Snus Salz enthalten ist, welches nach zu langer und zu trockener Lagerung kristallisiert. Snus kann in kleinen Beutelchen aus Zellulose (dem gleichen Material, aus dem Teebeutel sind)

verpackt sein (Abb. 13) oder wird als feuchtes Pulver aus Dosen erst mit den Fingern oder sonstigen Hilfsmitteln portioniert und in die Mundhöhle eingebracht.

Tabakprodukte zum oralen Gebrauch sind in der Schweiz verboten. Das Verbot wurde aus Gründen des Gesundheitsschutzes erlassen und soll verhindern, dass ein nachweislich Krebs erregendes Produkt, welches bislang in der Schweiz weitgehend unbekannt war, in den öffentlichen Verkauf gelangt. Da das Lebensmittelgesetz den Eigengebrauch nicht regelt, dürfen kleine Mengen dieses Tabaks zum oralen Gebrauch in die Schweiz eingeführt werden. Das BAG empfiehlt den Zollbehörden, eine Menge von höchstens 1,2 kg noch für den Eigengebrauch zuzulassen. Diese Menge wird von einem durchschnittlichen Konsumenten in zwei Monaten verbraucht (BUNDESAMT FÜR GESUNDHEIT 2004, SFA/ISPA 2005).

Eine geografisch-kulturelle Besonderheit ist das Betelnuss-Kauen (*Areca catechu L.*), welches besonders in Süd- und Südwestasien (vor allem in Indien, Pakistan, Indonesien und Taiwan, etwas weniger in Thailand) verbreitet ist (Abb. 14). Hier finden sich typische braun-rote Veränderungen oralen Mukosa, beson-



Abb. 13 In Beuteln verpackter, portionierter «*oral snuff*» aus Schweden, welcher in die Wangenfalte oder hinter die Oberlippe gelegt wird, um dort seine Wirkung zu entfalten.

Fig. 13 «*Oral snuff*» fabriqué en Suède. Les portions préemballées en sachets seront placées au creux de la joue (repli jugal) ou derrière la lèvre supérieure, où le tabac pourra déployer son effet.



Abb. 14 Betelnuss-Verkaufsstand auf den Salomonen (Inselgruppe im Pazifik).

Fig. 14 Un étal de noix de Bétel aux îles Salomon (dans le Pacifique).

ders am Planum buccale, mit irregulärer, rauer, teils auch desquamierter Oberfläche (REICHART & PHILIPSEN 1998). Die negativen Auswirkungen des ST sind in der Öffentlichkeit leider weniger bekannt als die durch das Rauchen verursachten Komplikationen. In der Literatur sind aber orale Effekte und Nebenwirkungen aufgrund des ST-Konsums wie verzögerte Wundheilung, parodontale Erkrankungen, Leukoplakien (Abb. 15) und auch die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beschrieben (WRAY & MCGUIRT 1993, WARNAKULASURIYA 2004, RODU & JANS-SON 2004, ZATTERSTROM et al. 2004). Zudem kommt es beim chronischen ST-Konsum zu systemischen Effekten wie Abhängigkeit, Blutdruckerhöhungen (durch den hohen NaCl-Gehalt in den ST-Produkten) und kardiovaskulären Pathologien. Im Vergleich zu gerauchten Tabakprodukten lässt sich für ST festhalten, dass langjähriges Rauchen von Zigaretten zu mehr negativen/fatalen Gesundheitsfolgen führt, ein deutlich höheres Suchtpotenzial hat und stärkere Entzugssymptome als der Konsum von ST auslöst. Zudem gestaltet sich auch der Rauchstopp schwieriger und ist durch häufige Rückfälle gekennzeichnet, was beim ST-Konsum weniger der Fall zu sein scheint (HATSUKAMI et al. 2004). Bei der Pathogenität der ST-Produkte spielt aber auch die industrielle Verarbeitung eine wichtige Rolle, da sich diese direkt auf den Nitrosamingehalt auswirkt, der zwischen den diversen Anbietern und Ländern teils erheblich variiert (WARNAKULASURIYA 2004). Ein zunehmendes Problem ist auch, dass ST von den Tabakkonzernen teilweise als «Einsteigerdroge» für Jugendliche vermarktet wird. Die Tabakprodukte werden dabei mit Zusatzstoffen wie Lakritze, Zucker oder Menthol versetzt, um den strengen Tabakgeschmack zu überdecken (Pressemitteilung des «Informationsdienst Wissenschaft» unter [HTTP://IDW-ONLINE.DE/PAGES/DE/NEWS92820](http://idw-online.de/pages/de/news92820)). Eine neuere Studie aus den Vereinigten Staaten von Amerika an männlichen Kindern und Jugendlichen im Alter von 11–19 Jahren zeigte auf, dass 23,9% der ST-Konsumenten innerhalb von nur vier Jahren zu Rauchern wurden (TOMAR 2004). Im Vergleich zu Kontrollpersonen geschah dies somit 3,45-mal häufiger (Vertrauensintervall 1,84–6,47). Andererseits blieben über 80% der jungen Raucher beim Zigarettenkonsum und nur 2,4% wechsel-



Abb. 15 Tabakassoziierte orale Leukoplakie bei einem 19-jährigen Patienten (Eishockeyspieler), der seit fünf Jahren täglich Snus konsumiert. Die Schleimhaut im Vestibulum regio 21–23 erscheint charakteristisch weisslich-gefältelt, wo der Tabak unter die Oberlippe eingelegt wird.

Fig. 15 Leucoplasie orale associée au tabac chez un patient de 19 ans (joueur de hockey sur glace), qui consomme quotidiennement des «snus» depuis cinq ans. La muqueuse vestibulaire de la région 21–23 présente un aspect caractéristique blanchâtre et plissé, à l'endroit où le tabac est placé sous la lèvre supérieure.

ten zum ST über, bei Nichtrauchern begannen in der 4-jährigen Beobachtungszeit nur 1,5% mit dem ST-Konsum. Die Autoren folgerten daraus, dass ST durchaus als Einsteigerdroge zum Rauchen betrachtet werden kann.

Abstract

BORNSTEIN M M, KLINGLER K, SAXER U P, WALTER C, RAMSEIER C R: **Tobacco-associated lesions of the oral mucosa** (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed 116: ●●●–●●● (2006)

Consumption of tobacco can result not only in a multitude of different general health problems like carcinoma of the lung, ischaemic cardiac diseases, peripheral vascular diseases, stroke, chronic-obstructive pulmonary diseases or peptic ulcers, but also in pathologic lesions of the oral mucosa. Benign oral lesions from smoking or consumption of smokeless tobacco are the so-called smoker's palate and smoker's melanosis. On the other hand, tobacco-associated lesions like oral leukoplakia or oral squamous cell carcinoma are already potentially life-threatening diseases that in general require active treatment. The following review article will present and discuss the typical lesions of the oral mucosa that result from chronic tobacco consumption. The aim of this article is to demonstrate dental health care providers the needs and benefits of tobacco use cessation in a dental setting, especially regarding stomatologic sequelae and consequences. The present article is the first in a series of articles from the Swiss task force „Smoking – Intervention in the private dental office“ on the topic „tobacco use and dental medicine“.

Verdankung

Für die Abbildung 14 möchten wir Herrn Dr. Kaspar Oberli, Oberassistent der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie an der Universität Bern, herzlich danken.

Diese Arbeit entstand im Rahmen des Projekts «Rauchen – Intervention in der zahnmedizinischen Praxis» des Nationalen Rauchstopp-Programms «Rauchen schadet – Let it be».

Literatur

- ADEYEMO W L: Sigmund Freud: smoking habit, oral cancer and euthanasia. Niger J Med 13: 189–195 (2004)
- ALOMARI Q, BARRIESHI-NUSAIR K, SAID K: Smoking prevalence and its effect on dental health attitudes and behavior among dental students. Med Princ Pract 15: 195–199 (2006)
- AMSEL Z, STRAWITZ J G, ENGSTROM P F: The dentist as a referral source of first episode head and neck cancer patients. J Am Dent Assoc 106: 195–197 (1983)
- ASMUSSEN E, HANSEN E K: Surface discoloration of restorative resins in relation to surface softening and oral hygiene. Scand J Dent Res 94: 174–177 (1986)
- BÁNÓCZY J, GINTNER Z, DOMBI C: Tobacco use and oral leukoplakia. J Dent Educ 65: 322–327 (2001)
- BARIC J M, ALMAN J E, FELDMAN R S, CHAUNCEY H H: Influence of cigarette, pipe, and cigar smoking, removable partial dentures, and age on oral leukoplakia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 54: 424–429 (1982)
- BLOT W J, McLAUGHLIN J K, WINN D M, AUSTIN D F, GREENBERG R S, PRESTON-MARTIN S, BERNSTEIN L, SCHOENBERG J B, STEMHAGEN A, FRAUMENI J F JR: Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res 48: 3282–3287 (1988)
- BORNSTEIN M M, LÜÖND-VALESKEVICIUTE I, ALTERMATT H J, STAUFFER E, BUSER D: Mundschleimhautveränderungen an einer Stoma-

- tologiesprechstunde. Eine prospektive Untersuchung klinisch-histopathologischer Befunde aus dem Jahre 2003. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 116: 468–475 (2006)
- BUNDESAMT FÜR GESUNDHEIT: Infoschreiben Nr. 96: Eigengebrauch von Tabak zum oralen Gebrauch (2004)
- BUNDGAARD T, BENTZEN S M, SOGAARD H: Histological differentiation of oral squamous cell cancer in relation to tobacco smoking. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 31: 118–121 (1995)
- DIETRICH T, REICHAERT P A, SCHLEIFLE: Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol* 40: 158–163 (2004)
- DOLL R, HILL A B: A study of aetiology of carcinoma of the lung. *BMJ* 225: 1271–1286 (1952)
- DOLL R: Tobacco: a medical history. *J Urban Health* 10: 289–313 (1999)
- DOLL R, PETO R, BOREHAM J, SUTHERLAND I: Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 328: 1519–1528 (2004)
- ELWOOD J M, GALLAGHER R P: Factors influencing early diagnosis of cancer of the oral cavity. *Can Med Assoc J* 133: 651–656 (1985)
- ERIKSEN H M, NORDBØ H: Extrinsic discoloration of teeth. *J Clin Periodontol* 5: 229–236 (1978)
- FAGERSTROM K: The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 11: Suppl. 1–9 (2002)
- FILIPPI A, MÜLLER N: Echte und psychisch bedingte Halitosis – Befunde, Diagnosen und Ergebnisse einer Mundgeruch-Sprechstunde. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 116: 129–135 (2006)
- FRANCESCHI S, LEVI F, LA VECCHIA C, CONTI E, DAL MASO L, BARZAN L, TALAMINI R: Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 83: 1–4 (1999)
- GARROTE L F, HERRERO R, REYES R M, VACCARELLA S, ANTA J L, FERBEYE L, MUNOZ N, FRANCESCHI S: Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. *Br J Cancer* 85: 46–54 (2001)
- GUPTA P C, MURTI P R, BHONSLE R B: Epidemiology of cancer by tobacco products and the significance of TSNA. *Crit Rev Toxicol* 26: 183–198 (1996)
- HATUSKAMI D K, LEMMONDS C, TOMAR S L: Smokeless tobacco use: harm reduction or induction approach? *Prev Med* 38: 309–317 (2004)
- HEDIN C A: Smokers' melanosis. Occurrence and localization in the attached gingiva. *Arch Dermatol* 113: 1533–1538 (1977)
- HEDIN C A, LARSSON Å: The ultrastructure of the gingival epithelium in smokers' melanosis. *J Periodontol Res* 19: 177–190 (1984)
- HEDIN C A, PINDBORG J J, AXELL T: Disappearance of smokers' melanosis after reducing smoking. *J Oral Pathol Med* 22: 228–230 (1993)
- HOLMES J D, DIERKS E J, HOMER L D, POTTER B E: Is detection of oral and oropharyngeal squamous cancer by a dental health care provider associated with a lower stage at diagnosis? *J Oral Maxillofac Surg* 61: 285–291 (2003)
- HOLMSTRUP P, BESSERMANN M: Clinical, therapeutic, and pathogenic aspects of chronic oral multifocal candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 56: 388–395 (1983)
- HOWALDT H P, VORAST H, BLECHER J C, REICHERTS M, KAINZ M: Ergebnisse aus dem DÖSAK-Tumorregister. *Mund Kiefer GesichtChir* 4: S216–S225 (2000)
- [HTTP://IDW-ONLINE.DE/PAGES/DE/NEWS9280](http://idw-online.de/pages/de/news9280): Pressemitteilung: Tabakkonsum in jeder Form Krebs erregend. Informationsdienst Wissenschaft, veröffentlicht am 1.12.2004
- JOHNSON N W, BAIN C A: Tobacco and oral disease. EU-Working Group on Tobacco and Oral Health. *Br Dent J* 26: 200–206 (2000)
- LA VECCHIA C, LUCCHINI F, NEGRI E, LEVI F: Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral Oncol* 40: 433–439 (2004)
- LAZARIDIS N: Sigmund Freud's oral cancer. *Brit J Oral Maxillofac Surg* 41: 78–83 (2003)
- LISSOWSKA J, PILARSKA A, PILARSKI P, SAMOLCZYK-WANYURA D, PIEKARCZYK J, BARDIN-MIKOLLAJCZAK A, ZATONSKI W, HERRERO R, MUNOZ N, FRANCESCHI S: Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev* 12: 25–33 (2003)
- LLEWELYN C D, JOHNSON N W, WARNAKULASURIYA K A: Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people – a comprehensive literature review. *Oral Oncol* 37: 401–418 (2001)
- MASHBERG A, BOFFETTA P, WINKELMAN R, GARFINKEL L: Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. *Cancer* 72: 1369–1375 (1993)
- MASHBERG A, SAMIT A: Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin* 45: 328–351 (1995)
- MCCOY G D, WYNDER E L: Etiological and preventive implications in alcohol carcinogenesis. *Cancer Res* 39: 2844–2850 (1979)
- MEECHAN J G, MACGREGOR I D, ROGERS S N, HOBSON R S, BATE J P, DENNISON M: The effect of smoking on immediate post-extraction socket filling with blood and on the incidence of painful socket. *Br J Oral Maxillofac Surg* 26: 402–409 (1988)
- MESKIN L H: Oral cancer – the forgotten disease. *J Am Dent Assoc* 125: 1042–1045 (1994)
- MILLS C A, PORTER M M: Tobacco smoking habits and cancer of the mouth and respiratory system. *Cancer Res* 10: 539–542 (1950)
- MORENO-LÓPEZ L A, ESPARZA-GÓMEZ G C, GONZÁLEZ-NAVARRO A, CERERO-LAPIEDRA R, GONZÁLEZ-HERNÁNDEZ M J, DOMÍNGUEZ-ROJAS V: Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol* 36: 170–174 (2000)
- NEWCOMB P A, CARBONE P P: The health consequences of smoking. *Cancer. Med Clin North Am* 76: 305–331 (1992)
- NILSSON R: A qualitative and quantitative risk assessment of snuff dipping. *Regul Toxicol Pharmacol* 28: 1–16 (1998)
- ONIZAWA K, NISHIHARA K, YAMAGATA K, YUSA H, YANAGAWA T, YOSHIDA H: Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 39: 781–788 (2003)
- PARKIN D M, PISANI P, FERLAY J: Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 80: 827–841 (1999)
- PASQUALI B: Menstrual phase, history of smoking, and taste discrimination in young women. *Percept Mot Skills* 84: 1243–1246 (1997)
- PINDBORG J J, ROED-PETERSEN B, RENSTRUP G: Role of smoking in floor of the mouth leukoplakias. *J Oral Pathol* 1: 22–29 (1972)
- PINDBORG J J, REIBEL J, ROED-PETERSEN B, MEHTA F S: Tobacco-induced changes in oral leukoplakic epithelium. *Cancer* 45: 2330–2336 (1980)
- PROUT M N, HEEREN T C, BARBER C E, ROSE L, MORRIS S G, HURLEY C, GELLER A C, WITZBURG R A, KOH H K: Use of health services before diagnosis of head and neck cancer among Boston residents. *Am J Prev Med* 6: 77–83 (1990)
- PURY P, LUTZ J M, JUNDT G, BOUCHARDY C, FRICK H, ESS S, BORDONI A, DE WECK D, LEVI F, PROBST N: Cancer in Switzerland. Volume 1 – statistics of incidence: 1981–2001. Association of Swiss Cancer Registeries, Genf, pp 7–10 (2005)

- PYTNYIA K B, GRANT JR, ETZEL C J, ROBERTS D B, WEI Q, STURGIS E M: Matched-pair analysis of survival of never smokers and ever smokers with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 22: 3981–3988 (2004)
- REIBEL J: Tobacco and oral disease. Update on the evidence, with recommendations. *Med Princ Prac* 12 (suppl 1): 22–32 (2003)
- REICHART P A, KOHN H: Prevalence of oral leukoplakia in 1000 Berliners. *Oral Dis* 2: 291–294 (1996)
- REICHART P A, PHILIPSEN H P: Betel chewer's mucosa – a review. *J Oral Pathol Med* 27: 239–242 (1998)
- REICHART P A: Primärprävention des Mundhöhlenkarzinoms und oraler Präkanzerosen. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4: 357–364 (2000a)
- REICHART P A: Tabak und Mundgesundheit. *Dtsch Zahnärztl Z* 55: 223–229 (2000b)
- RODU B, JANSSON C: Smokeless tobacco and oral cancer: a review of the risks and determinants. *Crit Rev Oral Biol Med* 15: 252–263 (2004)
- ROED-PETERSEN B, PINDBORG J J: A study of Danish snuff-induced oral leukoplakias. *J Oral Pathol* 2: 301–313 (1973)
- ROED-PETERSEN B: Effect on oral leukoplakia of reducing or ceasing tobacco smoking. *Acta Derm Venereol* 62: 164–167 (1982)
- REIBEL J: Tobacco and oral diseases. Update on the evidence, with recommendations. *Med Princ Pract* 12: Suppl. 22–32 (2003)
- SCHEPMAN K P, VAN DER MEIJ E H, SMEELE L E, 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* 34: 270–275 (1998)
- SCHEPMAN K P, VAN DER MEIJ E H, SMEELE L E, VAN DER WAAL I: Concomitant leukoplakia in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis* 5: 206–209 (1999)
- SCHLEIFLE C, REICHERT P A, DIETRICH T: Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol* 39: 619–625 (2003)
- SEIFERT G: Prä maligne orale Veränderungen (Präkanzerosen). In: Seifert G (Hrsg.): *Oralpathologie. Mundhöhle, angrenzendes Weichteil- und Knochengewebe*. Springer, Berlin, pp 257–289 (2000)
- SEVERSON H H, ANDREWS J A, LICHTENSTEIN E, GORDON J, BARCKLEY M S: Using the hygiene visit to deliver a tobacco cessation program: results of randomised clinical trial. *J Am Dent Assoc* 129: 993–999 (1998)
- SFA/ISPA (SCHWEIZERISCHE FACHSTELLE FÜR ALKOHOL- UND ANDERE DROGENPROBLEME): Fact Sheet: Snus, Snuff, Skoal (2005)
- SHREK R, BAKER L A, BALLARD G P, DOLGOFF S: Tobacco smoking as an etiologic factor in disease. *Cancer Res* 10: 49–58 (1950)
- SILVERMAN S JR, GORSKY M, LOZADA F: Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 53: 563–568 (1984)
- SQUIER C A, KREMER M J, WERTZ P W: Effect of ethanol on lipid metabolism and epithelial permeability barrier of skin and oral mucosa in the rat. *J Oral Pathol Med* 32: 595–599 (2003)
- Tomar S L: Dentistry's role in tobacco control. *J Am Dent Assoc* 132 (S): 30S–35S (2001)
- TOMAR S L: Is use of smokeless tobacco a risk factor for cigarette smoking? The U.S. experience. *Nicotine Tob Res* 5: 561–569 (2003)
- ÜNSAL E, PAKSOY C, SOYKAN E, ELHAN A H, SAHIN M: Oral melanin pigmentation related to smoking in a Turkish population. *Community Dent Oral Epidemiol* 29: 272–277 (2001)
- WARNAKULASURIYA K A A S, JOHNSON N W: Dentists and oral cancer prevention in the UK: opinions, attitudes and practices to screening for oral mucosal lesions and to counselling patients on tobacco and alcohol use: baseline data from 1991. *Oral Diseases* 5: 10–14 (1999)
- WARNAKULASURIYA S: Effectiveness of tobacco counseling in the dental office. *J Dent Educ* 92: 1079–1087 (2002)
- WARNAKULASURIYA S: Smokeless tobacco and oral cancer. Editorial. *Oral Diseases* 10: 1–4 (2004)
- WARNAKULASURIYA S, SUTHERLAND G, SCULLY C: Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. *Oral Oncol* 41: 244–260 (2005)
- WINN D M: Epidemiology of cancer and other systemic effects associated with the use of smokeless tobacco. *Adv Dent Res* 11: 313–321 (1997)
- WRAY A, MCGUIRT W F: Smokeless tobacco usage associated with oral carcinoma. Incidence, treatment, outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 119: 929–933 (1993)
- ZATTERSTROM UK, SVENSSON M, SAND L, NORDGREN H, HIRSCH J M: Oral cancer after using Swedish snus (smokeless tobacco) for 70 years – a case report. *Oral Diseases* 10: 50–53 (2004)