

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie /  
Plastische Operationen  
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Hans-Robert Metelmann)  
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Die Prävalenz von potentiell bösartigen Mundschleimhautrekrankungen in der  
Study of Health in Pommerania unter besonderer Berücksichtigung des  
Einflusses der Hauptrisikofaktoren.**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Zahnmedizin

(Dr. med. dent.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2020

vorgelegt von:  
Steffen Dickel  
geb. am: 17.11.1987  
in: Bad Berleburg

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Karlhans Endlich  
1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Hans-Robert Metelmann  
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Max Heiland  
Ort, Raum: Greifswald / Göttingen, Online-Konferenz  
Tag der Disputation: Dienstag, den 09.03.2021

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung und Ziele.....</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>Mundschleimhautveränderungen .....</b>	<b>7</b>
2.1.	Ausgewählte Mundschleimhautveränderungen.....	7
2.1.1.	Leukoplakien .....	9
2.1.2.	Erythroplakien .....	12
2.1.3.	Lichen ruber.....	13
2.1.4.	Schleimhautulkus.....	16
2.1.5.	Exophytische Neubildungen.....	18
2.1.6.	Weitere Veränderungen der Mundschleimhaut .....	19
2.2.	Klinische Erscheinungsformen.....	21
2.3.	Das Plattenepithelkarzinom .....	23
2.3.1.	Epidemiologie des PECA .....	23
2.3.2.	Diagnostik.....	26
2.3.3.	Klinischer Verlauf.....	28
2.3.4.	Therapie des Plattenepithelkarzinoms .....	29
2.3.5.	Prognose des Plattenepithelkarzinoms.....	30
2.4.	Risikofaktoren für OPMD und PECA .....	33
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>39</b>
3.1.	Study of Health in Pomerania (SHIP).....	39
3.1.1.	Datenerhebung in SHIP .....	41
3.1.2.	Zahnärztliche Untersuchung in SHIP .....	44
3.1.3.	Einverständniserklärung und Datenschutzerklärung .....	46
3.2.	Mundschleimhautbefunde in SHIP.....	47
3.2.1.	Qualitätssicherung und Kalibrierung.....	47
3.3.	Befundung der Fotodokumentation .....	49
3.3.1.	Aufnahme der Mundschleimhautbefunde.....	49
3.3.2.	Auswertung und mögliche Befunde .....	51
3.3.3.	Eingabe der Daten.....	63
3.3.4.	Qualitätssicherung der Befunde der eigenen Studie.....	64
3.4.	Erfassung von Risikofaktoren in SHIP.....	66
3.4.1.	Alter und Geschlecht .....	66
3.4.2.	Bildungsstatus.....	66

3.4.3. Rauchen .....	67
3.4.4. Alkoholkonsum.....	67
3.4.5. Übergewicht.....	67
3.4.6. Entzündungsreaktion .....	68
3.4.7. Inanspruchnahme Medizinischer / Zahnmedizinischer Dienste .....	68
3.4.8. Orale Gesundheit .....	68
3.4.9. Parodontale Erkrankungen.....	68
3.5. Biomathematische Auswertung .....	70
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>71</b>
4.1. Grundgesamtheit des Projektes.....	71
4.2. Häufigkeit von Mundschleimhautbefunden.....	72
4.3. Lokalisation der Mundschleimhautbefunde.....	74
4.4. Charakterisierung der Studienpopulation .....	76
4.5. Assoziation von Risikofaktoren mit Mundschleimhautbefunden....	80
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>83</b>
5.1. Prävalenzen der Schleimhauterkrankungen.....	83
5.2. Verteilung der Lokalisation der Schleimhauterkrankungen .....	85
5.3. Der Einfluss ausgewählter Risikofaktoren auf das Auftreten von Mundschleimhautläsionen .....	87
5.4. Vergleich der Studienkohorten .....	93
5.5. Qualität der durchgeführten Studie.....	95
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>98</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>100</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>102</b>
<b>9. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>104</b>
<b>Anhang .....</b>	

## 1. Einleitung und Ziele

Bösartige Veränderungen der Mundschleimhaut sind potenziell tödliche Erkrankungen (Zini et al. 2010). Das Plattenepithelkarzinom (PECA) ist der häufigste maligne Tumor der Mundhöhle und macht mit 275.000 Neuerkrankungen jährlich fast 5% aller bösartigen Tumorerkrankungen weltweit aus (Howaldt et al. 2000; Warnakulasuriya 2009).

Das PECA der Mundhöhle entwickelt sich meistens aus sichtbaren Schleimhautveränderungen (Petti 2003). Diese Veränderungen der Mundschleimhaut gehen mit einem deutlich erhöhten Risiko einher, sich zu einem PECA der Mundhöhle zu entwickeln (Soares et al. 2018). Sie werden als *oral potentially malignant disorders* (OPMD) bezeichnet, zu denen unter anderem Leukoplakien, Erythroplakien und der Lichen ruber mucosae (Oraler Lichen planus / OLP) gehören (Fortin et al. 2001; Silverman Jr 2001; Balakirski et al. 2014; Soares et al. 2018). So wird beispielsweise die Prävalenz von Leukoplakien weltweit auf 2,6% geschätzt, wobei hiervon durchschnittlich 3,4% pro Jahr maligne entarten (Petti 2003; Warnakulasuriya and Ariyawardana 2016).

Um das Entstehen eines PECA zu verhindern ist das Wissen um Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Entwicklung der Tumorerkrankung erforderlich. Die beiden bedeutendsten Risikofaktoren sind Nikotin- und Alkoholkonsum (Reichart and Philipsen 2005). Weiterhin werden Infektionen mit dem Humanen Papilloma Virus (HPV), eine schlechte Mundhygiene und Parodontitiden diskutiert (Talamini et al. 2000; Smith et al. 2004; Tezal et al. 2009; Stenzinger et al. 2014).

Trotz deutlich verbesserter Diagnostik- und Behandlungsmöglichkeiten wurden in den letzten Jahrzehnten keine höheren Überlebensraten des PECA der Mundhöhle erzielt (Reuther et al. 2006). Diese Tatsache ist vor allem einem späten Diagnosezeitpunkt geschuldet (Silverman Jr 2001; Llewellyn et al. 2004). So dauert es im Schnitt 2,7 Monate von den ersten

Symptomen bis zur endgültigen Diagnosestellung (Onizawa et al. 2003). Daraus resultieren fortgeschrittene Tumorerkrankungen mit deutlich schlechterer Prognose, da der Therapierfolg und die Rezidivrate mit dem Stadium bei Erstdiagnose korrelieren (Warnakulasuriya 2009; Wang et al. 2013). Sensibilisierungs- und Schulungsmaßnahmen für Patienten, Ärzte und Zahnärzte könnten dazu führen, die diagnostische Verzögerung zu minimieren und das Behandlungsergebnis zu verbessern (Silverman Jr 2001; Onizawa et al. 2003). Für die Früherkennung ist es wichtig Häufigkeiten und Lokalisationen abschätzen zu können.

Prävalenzraten, orale Lokalisation und Transformationsraten für präkanzeröse Läsionen schwanken deutlich in Abhängigkeit von Region und Studienpopulation, was unter anderem an der schwierigen Datenerhebung und unterschiedlichen Gewohnheiten der Populationen liegt (Petti 2003; Warnakulasuriya 2009). Splieth et al. (2007) konnten die Prävalenzen und Lokalisationen von Schleimhautläsionen im Rahmen der SHIP-0 Studie für die Bevölkerung von Vorpommern bestimmen. Die hier vorliegende Studie basiert auf der SHIP-2 und der Trend-0 Studie.

Die Ziele der hier vorliegenden Arbeit bestehen darin, in einer bevölkerungsrepräsentativen Studienkohorte:

1. die Häufigkeiten von ausgewählten Schleimhautläsionen zu bestimmen
2. die Lokalisationen der ausgewählten Schleimhautläsionen zu bestimmen
3. die Studienpopulation mit und ohne Schleimhautläsionen zu charakterisieren und sie anschließend zu vergleichen
4. das Vorhandensein von Risikofaktoren für präkanzeröse Mundschleimhautveränderungen zu erfassen und deren Korrelation mit den Schleimhautläsionen zu bestimmen

## 2. Mundschleimhautveränderungen

### 2.1. Ausgewählte Mundschleimhautveränderungen

Einem PECA der Mundhöhle gehen häufig sichtbare Schleimhautveränderungen voraus (Balakirski et al. 2014). Die WHO (World Health Organization) teilt diese seit der vierten Ausgabe ihrer Tumorklassifikation in OPMD und „*Oral Epithelial Dysplasia*“ (OED) ein (Müller 2017). Zu den OPMD gehören unter anderem Leukoplakien, Erythroplakien, der OLP und die *orale submuköse Fibrose* (OSF) (Speight et al. 2018).

Die Prävalenz der OPMD schwankt in der Literatur relativ stark und scheint von der jeweiligen Definition, den geographischen Gegebenheiten und der Auswahl der Studienpopulation abhängig zu sein (Napier and Speight 2008). Dabei ist es nicht möglich generell Regionen mit erhöhter Prävalenz anzugeben, weil sich selbst in den gleichen Regionen die Ergebnisse stark unterscheiden (Napier and Speight 2008). So variierten beispielsweise die Prävalenzraten von Leukoplakien in einer Region in Westindien in zwei Studien zwischen 1,7% und 11,7% (Mehta et al. 1969; Smith et al. 1975). Die weltweite Prävalenz von Leukoplakien wird zwischen 1 – 5% geschätzt (Napier and Speight 2008). Petti (2003) konnte in einem „systematic review“ eine weltweite Prävalenz für Leukoplakien von etwa 2,6% ermitteln.

Für OPMD sind unterschiedliche Verläufe beschrieben. Nach Napier and Speight (2008) und Goodson et al. (2015) können sie abheilen (ca. 20%), persistieren (ca. 40%) oder maligne transformieren (ca. 20%). Die mittlere maligne Transformationsrate dieser Läsionen wird von Warnakulasuriya and Ariyawardana (2016) mit etwa 3,5% angegeben. Neville and Day (2002) schätzen sie nach Auswertung von Literaturangaben zwischen 3,6% und 17,5%. Die Transformationsraten hängen von der jeweiligen Art der Läsion ab (siehe Tab. 1).

Tab. 1 Epidemiologie und Entartungswahrscheinlichkeit ausgewählter Präkanzerosen der Mundhöhle nach Petti (2003)<sup>1</sup>, Warnakulasuriya and Ariyawardana (2016)<sup>2</sup>, Villa et al. (2011)<sup>3</sup>, Munde et al. (2013)<sup>4</sup>, Giuliani et al. (2019)<sup>5</sup>, Shulman et al. (2004)<sup>6</sup>, Splieth et al. (2007)<sup>7</sup>, Allon et al. (2013)<sup>8</sup>, Hazarey et al. (2007)<sup>9</sup> und Wang et al. (2009)<sup>10</sup>; Angaben in Prozent.

<b>Läsion</b>	<b>Prävalenz</b>	<b>Maligne</b>	<b>Entartungsrate</b>
Leukoplakie (gesamt)	2,6 <sup>1</sup>	-	3,4 <sup>2</sup>
Erythroplakie	0,11 <sup>3</sup>	-	44,9 <sup>3</sup>
Lichen ruber	1-2 <sup>4</sup>	-	< 0,5 <sup>5</sup>
Ulkus (mit Bläschen)	0,12 <sup>6</sup>	-	-
Exophytische Neubildung	3 <sup>7</sup>	5,6 <sup>8</sup>	-
Orale submuköse Fibrose	(0,64) <sup>9*</sup>	-	3,7 <sup>10</sup>

\* in Indien

Petti (2003) schätzt, dass sich weltweit etwa 5,56 Karzinome auf 100.000 Menschen pro Jahr auf Grund einer Leukoplakie entwickeln. Die Transformationszeit wird dabei in der Literatur unterschiedlich angegeben und liegt zwischen 33,6 Monaten und 8,1 Jahren (Silverman Jr et al. 1984; Lumerman et al. 1995).

Waldron und Shafer (1975) konnten in einer groß angelegten Studie zeigen, dass sich in etwa 20% der leukoplaken Läsionen bereits dysplastische Zellen nachweisen ließen. Dabei wurden sowohl milde Zelldysplasien als auch Carcinoma in situ entdeckt (Waldron and Shafer 1975). Diese Veränderungen können als frühe Stufe der Entwicklung eines Malignoms angesehen werden bzw. gehen mit einem erhöhten Risiko für ein PECA einher (Speight and Farthing 2016; El-Naggar et al. 2017). Speight and Farthing (2016) gehen davon aus, dass etwa 40% der dysplastischen Läsionen potenziell zu Malignomen werden. Goodson et al. (2015) konnten bei einer retrospektiven Studie zeigen, dass sich von 1248 histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinomen 58 aus präkanzerösen Vorläuferläsionen entwickelt hatten (4,6%), davon allerdings nur 25 dysplastische Veränderungen aufwiesen (2%).

Bei der OED kommt es histologisch neben verändertem Gewebeaufbau zu Variationen der Zellform, der Zell- und Kerngröße, einem vergrößerten Kern-Plasma-Verhältnis, veränderten und vermehrten Mitosefiguren sowie zu vergrößerten und vermehrten Nucleoli (Warnakulasuriya 2001; Barnes 2005). Zur genaueren Charakterisierung der Dysplasie werden in Anlehnung an die Klassifikation der WHO von 2017 acht Kriterien der Gewebearchitektur und acht Kriterien der Zytologie zur Einteilung herangezogen (Cho and Song 2018). Dabei werden die Läsionen von der WHO in drei unterschiedliche Schweregrade eingeteilt, leicht (*mild*), mittel (*moderate*) und schwer (*severe*), wobei der höchste Schweregrad der Klassifikation des früheren Carcinoma in situ entspricht (Müller 2017). Die Klassifikation soll einem Behandler Hinweise auf eine notwendige Therapie geben (Raj et al. 2019). Als Beispiel sei an dieser Stelle der Liverpool-Algorithmus genannt, der je nach histopathologischer Zugehörigkeit der Läsion eine klare Handlungsempfehlung ausspricht (Field et al. 2015).

Im Folgenden sollen die für diese Studie wichtigen Veränderungen der Schleimhaut detaillierter erläutert werden. Der Vollständigkeit halber wird die OSF ebenfalls erwähnt.

### **2.1.1. Leukoplakien**

Leukoplakien sind nicht abwischbare, weißliche Veränderungen der Schleimhaut deren Entstehung nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen ist (Kramer et al. 1978). Roed-Petersen (1971) und Warnakulasuriya et al. (2007) definieren die Leukoplakie als weiße Schleimhautauflagerung mit potenziellem Entartungsrisiko und schließen dabei andere Erkrankungen ohne dieses Risiko aus. Von der WHO wurde 1997 die Leukoplakie als vornehmlich weißliche Läsion der Mundschleimhaut definiert, die nicht als andere Läsion definiert werden kann (Pindborg et al. 1997).

Eine Leukoplakie ist zunächst ein klinischer Befund (Neville and Day 2002). Bei histopathologischer Diagnosesicherung zeigt sich ein hypertrophes oder atrophes Epithel ohne Anzeichen von Zellinvasion

(Barnes 2005). Das Epithel weist Hyperkeratosen auf, welche die Schleimhaut makroskopisch weiß erscheinen lässt (Kramer et al. 1978).

Die Leukoplakie gehört zu den häufigsten OPMD (Reichart 2000b; Warnakulasuriya and Ariyawardana 2016). In der Literatur wird die Prävalenz mit einem breiten Spektrum angegeben. Petti (2003) inkludierte in seiner Übersichtsarbeit Studien bei denen die Prävalenz zwischen 0,6% und 26,92 % schwankte. Er schätzte die Gesamtprävalenz weltweit auf 2,6% wobei Männer mit einer Odds Ratio (OR) von 3,22 häufiger betroffen waren (Petti 2003). Die Entartungsrate der leukoplaken Veränderungen liegt nach Warnakulasuriya and Ariyawardana (2016) bei 3,4%.

Leukoplakien können klinisch homogen und inhomogen erscheinen (van der Waal 2018). Dieses Erscheinungsbild hat Einfluss auf die Transformationsrate, sodass inhomogene Leukoplakien ein deutlich höheres Entartungsrisiko aufweisen (Warnakulasuriya and Ariyawardana 2016). Die homogene Leukoplakie imponiert als dünne, weißliche, einheitliche Fläche, weist gelegentlich Risse auf, ist eventuell transluzent und hat eine relativ scharfe Begrenzung (Bouquot and Whitaker 1994; van der Waal 2009; Slootweg 2016). Zur Gruppe der inhomogenen Leukoplakien gehört die verruköse Leukoplakie, welche als unruhige, warzige Läsion mit exophytischem Wachstum imponiert (Mortazavi et al. 2016). Sie wird als proliferative verruköse Leukoplakie bezeichnet, wenn sie sich über große Areale ausbreitet (van der Waal 2018).

Zu den weiteren Erscheinungsformen der inhomogenen Leukoplakien zählt die Erythroleukoplakie, die neben den weißen Anteilen auch rötlich veränderte Areale enthält (van der Waal 2018). Sie wird weiter unterteilt in eine erosive (*speckled*), in eine granulierende und eine noduläre Form (van der Waal 2018). Prinzipiell können alle Leukoplakien in ein PECA transformieren (Abb. 1).

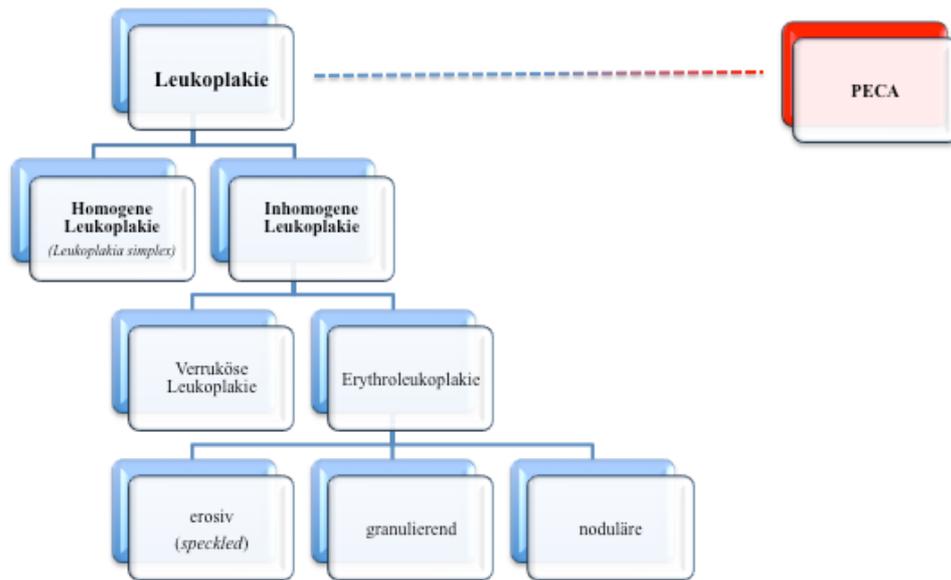


Abb. 1 Übersicht der Einteilung von Leukoplakien nach van der Waal (2018). Der mögliche Übergang aller Formen der Leukoplakie in ein Plattenepithelkarzinom (PECA) ist durch die gestrichelte Linie angedeutet.

Neben der klinischen Erscheinungsform und Größe geben auch Lokalisation, weibliches Geschlecht und ein höheres Alter Hinweise auf ein größeres Entartungsrisiko (Bouquot and Whitaker 1994; Neville and Day 2002; Soares et al. 2018). So haben zum Beispiel die Läsionen im Mundboden das höchste Risiko für eine maligne Transformation (Neville and Day 2002).

Bei Entdeckung weisen bereits 20% der Läsionen entartete Zellen auf (Waldron and Shafer 1975). Aus diesem Grund ist zum Ausschluss einer malignen Entartung und zur Risikostratifizierung eine Biopsie und eine anschließende histologische Untersuchung unverzichtbar (Warnakulasuriya and Ariyawardana 2016).

Leukoplake Veränderungen sind ebenfalls differentialdiagnostisch von anderen Erkrankungen und Zuständen der Mundhöhle abzugrenzen. Dazu gehören zum Beispiel Morsicatio buccarum, mechanische Irritationen durch dentale Restaurationen, Raucherstomatitis, Manifestation einer Syphilis

oder Haarleukoplakien (van der Waal 2018). Des Weiteren sollten Infektionen mit *Candida* ausgeschlossen werden, wobei sich in diesen Bereichen häufig Anteile einer Leukoplakie finden lassen (Axéll et al. 1984).

### **2.1.2. Erythroplakien**

Als orale Erythroplakien werden analog zum Begriff der Leukoplakie rot erscheinende Schleimhautläsionen bezeichnet, welche klinisch oder pathologisch keiner anderen Erkrankung zugeordnet werden können (Axéll et al. 1984). Häufig erscheinen die Veränderungen samtig hell, knotig oder granulierend, besitzen eine irregulär dennoch abgrenzbare Form und müssen von anderen klinischen, eindeutigen Zuständen, wie zum Beispiel Stomatitis, Prothesendruckstellen oder Pilzinfektionen abgegrenzt werden (Kramer et al. 1978). Das makroskopisch rote Erscheinungsbild ist auf ein atrophisch verändertes Epithel mit erhöhter Transluzenz zurückzuführen, durch welches die darunterliegende gefäßreiche Schicht besser zu sehen ist (Suter et al. 2008). Zusätzlich kann es zu einer entzündungsbedingten Hypervaskularisation kommen, die den Effekt verstärkt (Suter et al. 2008). Das Epithel ist vulnerabler als das gesunde Nachbargewebe, die Lamina propria liegt direkt an die Epithelschicht an und es zeigt sich vermehrt undifferenziertes Epithel (Suter et al. 2008). Die Läsion ist weich zu palpieren (Reichart and Philipsen 2005). Typische Lokalisationen sind die Schleimhaut des Mundbodens, des Weichgaumens, retromolar und der seitlichen Zunge (Neville and Day 2002; Villa et al. 2011). In der Regel ist die Erythroplakie symptomlos, kann aber mit Brennen einhergehen (Villa et al. 2011).

Shear (1972) schlug eine Klassifikation vor, bei der er zwischen klinischen und histopathologischen Befunden unterschied. Er fügte zusätzlich inflammatorische Prozesse zur Klassifikation hinzu, welche aber nach heutiger Definition nicht zu den eigentlich Erythroplakien zählen (Neville and Day 2002; Reichart and Philipsen 2005).

Die Prävalenz der Erythroplakien wird ungefähr mit 0,2% (0,02 – 0,83%) angegeben. Sie treten deutlich seltener auf als Leukoplakien (Reichart and Philipsen 2005). Villa et al. (2011) schätzen die Prävalenz nach Auswertung von 226.534 Fällen für eine Übersichtsarbeit auf 0,11%. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in der sechsten Lebensdekade (Reichart and Philipsen 2005).

Shafer and Waldron (1975) konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass bereits über 90% der Erythroplakien bei Biopsie schwere Dysplasien oder ein PECA zeigten. In den Untersuchungen entfielen 9% auf moderate Dysplasien, 40% auf schwere Dysplasien bis hin zum Carcinoma in situ und 51% wiesen bereits ein PECA auf (Neville and Day 2002). Mashberg and Feldman (1988) konnten zeigen, dass in 64% der Fälle bei einem PECA und in 54% der Fälle bei einem Carcinoma in situ eine Erythroplakie vorausging. Die Entartungswahrscheinlichkeit wurde von Villa et al. (2011) in einer Übersichtsarbeit mit 44,9% angegeben. Allerdings streuen diese Werte in der Literatur zwischen 14% und 50% (Reichart and Philipsen 2005). Aus diesem Grund ist eine Erythroplakie klinisch anders zu bewerten als eine Leukoplakie (Neville and Day 2002).

### **2.1.3. Lichen ruber**

Der OLP manifestiert sich als weißliche Veränderung der Mundschleimhaut. Häufig zeigen sich multiple symmetrische hyperkeratotische Läsionen, die zusätzlich rote Anteile enthalten können (Kramer et al. 1978). In vielen Fällen ist die Erkrankung symptomlos. Sie kann sich allerdings auch schmerzhaft und ulzerierend manifestieren (Munde et al. 2013).

Klinisch wird die Erkrankung nach der Erscheinungsform in sechs verschiedene Typen eingeteilt: eine *retikuläre*, *papilläre*, *plaqueartige*, *atrophe*, *bullöse* und *erosive* Form (Andreasen 1968; Munde et al. 2013). Die Verteilung der unterschiedlichen Formen ist zur Übersicht in Tab. 2 dargestellt. Die häufigste Art, ist die retikuläre Form, die sich mit

netzartigen hyperkeratotischen symmetrischen weißen Linien (Wickham Streifung) zeigt und meist im Planum buccale oder auf dem Zungenrücken lokalisiert ist (Ismail et al. 2007; Munde et al. 2013). Vor allem bei der atrophischen und der erosiven Form kann es zu ulzerösen Veränderungen kommen, die mit Mundbrennen und schmerzhaften Zuständen einhergehen (Lodi et al. 2005).

Tab. 2 Verteilung der klinischen Formen eines oralen Lichen ruber nach Tovar et al. (2013) mit  $n = 633$ .

<b>Form</b>	<b>Anteil</b>
Retikuläre / Papilläre / Plaqueartige	48,97 %
Ulzeröse	35,86 %
Bullöse	0,02 %
Atrophe / Erosive	13,59 %

Beim OLP handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung deren Ätiologie noch nicht vollständig verstanden ist (Lodi et al. 2005). Bei der Entstehung scheinen neben genetischen Einflüssen auch Assoziationen mit systemischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Hepatitis C eine Rolle zu spielen (Scully and Carrozzo 2008). Es wird diskutiert, dass es im Rahmen der Erkrankung zu Apoptosen der Epithelzellen und damit zu einer chronischen Entzündungsreaktion kommt, die von zytotoxischen T-Lymphozyten ( $CD8^+$ ) ausgelöst wird (Scully and Carrozzo 2008). Die Erkrankung beschränkt sich auf mehrschichtiges Plattenepithel und kann daher ebenfalls die extraorale Haut und Schleimhaut betreffen (Scully and Carrozzo 2008). Etwa 15% der Patienten weisen kutane Läsionen auf, die sich vor allem auf den Beugeseiten der oberen Extremität wiederfinden (Scully and Carrozzo 2008). Die Läsionen sind selbstlimitierend, jucken häufig und gehen nicht mit einem erhöhten Tumorrisiko einher (Carbone et al. 2009). In 20 % der Fälle sind die Genitalschleimhäute befallen, was mit einem erhöhten Malignomrisiko einhergeht (Scully and Carrozzo 2008). Weitere Schleimhäute sowie

Hautanhangsgebilde, wie Nägel und Haare, können ebenfalls betroffen sein (Carbone et al. 2009).

Der OLP kommt vor allem zwischen der dritten und sechsten Lebensdekade vor und betrifft häufiger Frauen als Männer (Munde et al. 2013). Munde et al. (2013) geben die Prävalenz mit 1 – 2 % an wobei die Erkrankungszahlen in Asien etwas höher sind als in der restlichen Welt. In der SHIP-Studie lag die Prävalenz zwischen 1997 und 2001 in Mecklenburg-Vorpommern bei 0,3% (Weilandt 2007).

Auf Grund einer deutlich höheren Entartungsrate zur Entwicklung eines PECA wurde der OLP von der WHO als OPMD eingestuft (Munde et al. 2013). In einem Review von Giuliani et al. (2019) liegt die mittlere Entartungsrate bei 1,4% in durchschnittlich etwa 7 Jahren. Die jährliche Entartungsrate wird von Ihnen mit 0,2% angegeben. Dieses steht in Einklang mit den Angaben von van der Waal (2009), der das generelle Risiko auf weniger als 0,5 % pro Jahr schätzt

Sollte es im Rahmen der Erkrankung zu Schmerzen sowie Beeinträchtigung von Sprache, Schlucken und Essen kommen, kann eine Therapie notwendig werden (Lodi et al. 2005). Schon das Beseitigen eventuell auslösender Faktoren und die Verbesserung der Mundhygiene können zur Abheilung der Pathologie führen (Lodi et al. 2005). Bei persistierender Symptomatik sollten Steroide zunächst topisch und wenn nötig systemisch angewendet werden (Lodi et al. 2005). Bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie stehen weitere Medikamente wie Immunmodulatoren oder Retinoide zur Verfügung (Lodi et al. 2005). Eine Reduktion des Transformationsrisikos durch diese Therapie ist allerdings nicht zu erwarten (van der Waal 2009).

Der OLP ist differentialdiagnostisch von lichenoiden Reaktionen abzugrenzen, die zum Beispiel durch Medikamente, systemische Erkrankungen oder zahnärztliche Werkstoffe ausgelöst werden können und nach Karenz der Ursache möglicherweise wieder verschwinden (Ismail et al. 2007; Reichardt and Remmerbach 2016).

#### **2.1.4. Schleimhautulkus**

Als Schleimhautulzera bezeichnet man Läsionen und Defekte der Epithelschicht mit möglicher Beteiligung des darunterliegenden Bindegewebes (Mortazavi et al. 2016). Klinisch imponieren sie meist schmerzhaft (Muñoz-Corcuera et al. 2009). Trauma oder mechanische Irritationen sind die häufigsten Gründe für ein Ulkus (Muñoz-Corcuera et al. 2009; Mortazavi et al. 2016). Espinoza et al. (2003) konnten in ihrer Studie bei über 65-jährigen eine Prävalenz von 3,5% ermitteln. Als weitere Ursachen kommen unter anderem Infektionserkrankungen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Entzündungen, Einnahme von Medikamenten, Autoimmunerkrankungen aber auch maligne Prozesse in Frage (Mortazavi et al. 2016).

Klinisch unterscheidet man die Ulzera nach solitärem oder multiplem Auftreten, sowie nach akutem, chronischem oder rezidivierendem Verhalten (Mortazavi et al. 2016). Als ein chronisches Ulkus bezeichnet man ein Ulkus das länger als 2 Wochen persistiert (Muñoz-Corcuera et al. 2009). Neben der Lokalisation, dem Alter des Patienten und der Anamnese kann dies helfen, den Defekt einer Ursache zuzuordnen (Field and Allan 2003). Dennoch besteht die Gefahr, dass eine maligne Erkrankung als beispielsweise traumatisches Ulkus oder Cheilitis fehlinterpretiert wird (de Sant'Ana dos Santos et al. 2012; Valente et al. 2016).

Durch invasives und destruktives Wachstum von malignen Tumoren, kann das oberste Epithel durchbrochen und zerstört werden, sodass klinisch ein Ulkus imponiert (Horch et al. 2007). Ursachen einer Ulkuserkrankung sind in Tab. 3 dargestellt.

Tab. 3 Ausgewählte Ursachen von Ulzera der Mundhöhle mit ihren typischen Erscheinungsformen nach Field and Allan (2003), Mortazavi et al. (2016) und Muñoz-Corcuera et al. (2009). Alphabetisch aufgelistet.

	akut	chronisch	rekurrent	solitär	multiple
Allergische Reaktion	x				x
Gingivostomatitis Herpetica	x				x
Hämatologische Erkrankungen		x			x
Herpes Zoster Infektion	x				x
Infektionen (Syphilis, Tuberkulose)				x	
Lichen ruber mucosae		x			x
Morbus Behçet			x	x	x
Oraler Pemphigus		x			x
Pharmakotherapie, Nebenwirkung		x			x
Plattenepithelkarzinom (Malignome)		x		x	
Rekurrente aphtöse Stomatitis			x	x	x
Symptom einer systemischen Erkrankung			x	x	x
Trauma	x			x	

Alle bekannten malignen oralen Pathologien können klinisch als Ulkus imponieren (Muñoz-Corcuera et al. 2009). Verschwindet ein diagnostiziertes Ulkus nach 14 Tagen nicht von alleine ist es daher bis zum histopathologischen Ausschluss als maligne einzustufen (Field and Allan 2003). Aus diesem Grund sollte ein Ulkus mit unklarer Ursache ohne Zeichen einer Spontanheilung nach 14 Tagen immer biopsiert und weiter untersucht werden (Muñoz-Corcuera et al. 2009).

Etwa 50% aller PECA der Mundhöhle weisen Ulzerationen auf (Allon et al. 2013). Meist manifestiert sich das Ulkus dann mit irregulärem Grund, aufgetriebenen Rändern sowie derb und schmerzhaft in der Palpation (Bagan et al. 2010).

In einer Studie von Al-Rawi and Talabani (2008) manifestierten sich 485 von 1425 PECA als ulzeröse Läsion, was etwa 34% entspricht. Mashberg et al. (1989) fanden heraus, dass die Ulzerationsrate von der Tumorgöße bzw.

vom Tumorstadium abhängig ist. In ihrer Studie wiesen 64% aller T1-Plattenepithelkarzinome Ulzerationen auf und 92% aller T2-T4 Tumoren (Mashberg et al. 1989). Auch bereits milde Dysplasien können sich als Ulkus der Mundschleimhaut zeigen (Lumerman et al. 1995).

### **2.1.5. Exophytische Neubildungen**

Als Exophytische Neubildungen gelten Gewebevermehrungen, die über das Schleimhautniveau herauswachsen (Horch et al. 2007). Splieth et al. (2007) konnten in einer großen bevölkerungsbezogenen Studie an gesunden erwachsenen Probanden herausfinden, dass etwa 3% der Untersuchten exophytische Läsionen der Mundschleimhaut aufwiesen. In dieser Studie war die exophytische Veränderung die häufigste Läsion. Die Ergebnisse stimmen mit einer großen amerikanischen Studie von Bouquot (1986) überein, bei denen 23.616 Erwachsene untersucht wurden. Die Prävalenz für exophytisch wachsende Weichteilläsionen betrug hier 3,4% (Bouquot 1986). Als die häufigsten Lokalisationen sind absteigend das Planum buccale, die Lippe und die Zunge zu erwähnen (Bouquot and Gundlach 1986).

Jedoch können auch andere benigne Tumoren wie Hämangiome, Lipome und Adenome die Ursache für ein exophytisches Wachstum der Mukosa sein (Reichardt and Remmerbach 2016; Slootweg 2016). In einer Studie an 713 Probanden beschrieben Allon et al. (2013) über 50% dieser Tumoren als Fibrome. Weitere Ursachen können Manifestationen systemischer Erkrankungen oder unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen sein (Butler et al. 1987; Demirer et al. 2007; Chi et al. 2010). Aber auch Metastasen oder PECA der Mundhöhle oder der Lippe können als Exophytische Neubildung imponieren (Hirshberg et al. 1993; Mirbod and Ahing 2000; Demirer et al. 2007). Gerade der etwas seltenere verruköse Typ des PECA etabliert sich vor allem exophytisch wachsend (Mirbod and Ahing 2000). Al-Rawi and Talabani (2008) konnten in Ihrer Studie zeigen, dass sich 27,4% der untersuchten Malignome als Schwellung manifestieren. Die Schwellung als zweithäufigstes Symptom ist damit ein Warnzeichen für das Vorliegen eines

PECA (Mirbod and Ahing 2000). Allon et al. (2013) konnten in einer Studie zeigen, dass 86% der exophytischen Läsionen reaktiven Ursprungs sind, sich aber hinter 8,4% der Schwellungen bereits ein Malignom verbirgt.

#### **2.1.6. Weitere Veränderungen der Mundschleimhaut**

Als OPMD werden Läsionen oder Zustände der Schleimhaut bezeichnet, die mit einem erhöhten Risiko für maligne Transformation der Mundschleimhaut einhergehen (Soares et al. 2018). Von der WHO wurde eine Zeit lang präferiert, alle Präkanzerosen in „präkanzeröse Läsionen“ und „präkanzeröse Zustände“ einzuteilen (Warnakulasuriya et al. 2007). Heute hat man diese Einteilung verlassen und fasst auch systemische Zustände, die mit einem erhöhten Entartungsrisiko der Mundschleimhaut einhergehen, wie zum Beispiel das Plummer-Vinson-Syndrom unter dem Begriff der OPMD zusammen (Warnakulasuriya et al. 2007; Mortazavi et al. 2014). Neben den oben beschriebenen Leukoplakien, Erythroplakien und dem OLP existieren noch weitere Mundschleimhautveränderungen oder systemische Veränderungen auf die diese Definition zutrifft. Zusätzlich sei an dieser Stelle noch die Orale Submuköse Fibrose (OSF) erwähnt. Die Erkrankung kann in europäischen Ländern praktisch nur bei Emigranten des asiatischen Kontinents beobachtet werden. Aus diesem Grund wird die Läsion in der folgenden Abhandlung nicht berücksichtigt. Eine Übersicht ist in Tab. 4 dargestellt.

Tab. 4 Ausgewählte *Potentially malignant disorders* sowie nicht präkanzeröse Mundschleimhautveränderungen nach Warnakulasuriya et al. (2007), Mortazavi et al. (2014), Gonsalves et al. (2007) und Carrard and van der Waal (2017). Alphabetisch geordnet.

<b>Potentially malignant disorders</b>	<b>Mundschleimhautveränderungen</b>
Aktinische Keratose	Aphtöse Stomatitis
Diskoider Lupus erythematodes	Candidiasis
Epidermolysis bullosa	Haarzunge
Erbliche Erkrankungen	Herpes labialis
Erythroplakie	Linea alba
Graft-Versus-Host Erkrankung	Lingua geographica
Immunsuppression (bspw. AIDS)	Morsicatio buccarum
Läsionen bei „reverse smoking“	Schleimhauttransplantat
Leukoplakie	
Lichen ruber mucosae	
Malnutrition	
Orale submuköse Fibrose	
Plummer-Vinson-Syndrom	
Vitaminmangelzustände	

## 2.2. Klinische Erscheinungsformen

Um ausgedehnte und schwer behandelbare Fälle zu vermeiden ist es neben dem Erkennen von präkanzerösen Zuständen ebenfalls notwendig, bereits maligne transformierte Tumoren so schnell wie möglich zu diagnostizieren (Onizawa et al. 2003). Onizawa et al. (2003) konnten in ihrer Studie zeigen, dass von den ersten Symptomen bis zur endgültigen Krebsdiagnose im Schnitt 2,7 Monate vergehen. Dabei waren durchschnittlich nur 1,6 Monate auf eine verzögerte Arztkonsultation durch den Patienten zurückzuführen (Onizawa et al. 2003). Auffallend war, dass es bei kleinen Tumoren (T1, T2) und lediglich Schmerz als Symptomatik sehr häufig zu verzögerter Diagnostik kam (Onizawa et al. 2003). Aus diesem Grund soll im Folgenden auf die möglichen Erscheinungsformen und klinische Symptomatik von OPMD und PECA der Mundhöhle eingegangen werden.

Bereits OPMD können anteilig dysplastische Zellen oder maligne Zellen beinhalten und imponieren dann als leukoplake oder erythroplake Läsionen (Waldron and Shafer 1975; Neville and Day 2002). Dabei können sie häufig nicht von bereits bestehenden PECA unterschieden werden. Dies gilt ebenfalls für die häufigsten klinischen Manifestationen des PECA, Ulzeration und Gewebeneubildung (*swelling*) (Al-Rawi and Talabani 2008). Jainkittivong et al. (2009) fanden heraus, dass Schmerzen und Gewebeneubildung die Hauptsymptome der Erkrankung sind. Blutungen und auch Schluckbeschwerden als weitere Manifestationsformen kamen deutlich seltener vor (Al-Rawi and Talabani 2008). Mashberg et al. (1989) fanden in ihrer Studie Blutungen als Symptomatik deutlich häufiger vor. Sie konnten nachweisen, dass eine Blutung deutlich häufiger bei fortgeschrittenen malignen Tumoren vorkommt und damit mit dem T-Stadium der Malignome korreliert (Mashberg et al. 1989). Allerdings nehmen Patienten die Blutungen deutlich seltener wahr als sie durch den Arzt diagnostiziert werden (Mashberg et al. 1989). Auch das Vorkommen von Schmerzen als Symptomatik ist deutlich abhängig von der Tumorgroße (Bagan et al. 2010). Als weitere Symptome kommen zum Beispiel

Induration, gelockerte Zähne, Beschwerden beim Reden und Schlucken, nicht mehr sitzende Prothesen oder nicht heilende Wunden in Betracht (Mashberg et al. 1973; Bagan et al. 2010; Reichardt and Remmerbach 2016). Bei fortgeschrittener Tumorerkrankung kommen zusätzlich nicht regionale Symptome, wie zum Beispiel Lymphknotenschwellungen, Kachexie oder eine Tumoranämie hinzu (Bagan et al. 2010). Dennoch ist es ebenfalls möglich, dass ein PECA zunächst vollkommen asymptomatisch bleibt, wie Mashberg et al. (1989) es in ihrer Studie an 102 Patienten zeigen konnten.

Zur Übersicht sind in Tab. 5 weitere klinische Erscheinungsformen mit ihrer relativen Häufigkeit angegeben.

Tab. 5 Möglichkeiten der klinischen Manifestation eines oralen Plattenepithelkarzinoms nach einer Studie von Al-Rawi und Talabani (2008).

<b>Symptom</b>	<b>Häufigkeit</b>
Ulkus / Ulzeration	34,0 %
Gewebeneubildung (inkl. exophytischem Wachstum)	22,7 %
Leukoplakie / Erythroplakie	5,9 %
Schmerzen	5,2 %
Blutungen / Zungenfixation, Dysphagie / Parästhesie	1,4 %
In der Studie fehlende Dokumentation	13,8 %

### **2.3. Das Plattenepithelkarzinom**

Unter den Tumoren der oberen Atemwege hat das PECA einen Anteil von 90 bis 95% und gehört damit weltweit zu den 15 häufigsten bösartigen Neubildungen (Moore et al. 2000; Warnakulasuriya 2009; Ferlay et al. 2015). Weltweit erkranken jährlich ca. 275.000 Menschen an einem PECA, in Deutschland ca. 10.000 Menschen (Howaldt et al. 2000; Warnakulasuriya 2009). Chen et al. (1990) konnten zeigen, dass sich die Inzidenzrate der PECA in der amerikanischen männlichen Bevölkerung von 1935 bis 1985 fast verdoppelt hat und in der weiblichen Bevölkerung sogar mehr als versechsfacht hat.

Die Prognose der Erkrankung ist von der Größe des Primärtumors und von der Lokalisation abhängig (Fortin et al. 2001; Silverman Jr 2001). Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) liegt nach Silverman Jr (2001) bei 58%. Da selbst trotz optimierter Therapieoptionen die Prognose in den letzten Jahren nicht weiter verbessert werden konnte, ist es essentiell ein PECA bereits im frühen Stadium zu erkennen (Silverman Jr 2001). Im Idealfall werden bereits leukoplake oder erythroplake Veränderungen der Mundschleimhaut erkannt, bevor diese entarten können (Barnes 2005).

#### **2.3.1. Epidemiologie des PECA**

Das PECA gehört weltweit zu den häufigsten Tumoren des Menschen (Gupta et al. 1996). Epidemiologische Studien konnten deutliche regionale Unterschiede in Inzidenz und Prävalenz aufzeigen (Reichart 2000b). Besonders hohe Erkrankungszahlen zeigen sich zum Beispiel im Norden von Frankreich (20,4 / 100.000 Männern), in der Slowakei (10,5 / 100.000 Männern) und in Indien (ca. 13 / 100.000 Männern) (Franceschi et al. 2000). In Ländern wie Sri Lanka, Indien oder Pakistan gehört das Plattenepithelkarzinom in der männlichen Bevölkerung sogar zu den häufigsten Krebserkrankungen und macht ein Viertel aller maligner Neuerkrankungen aus (Warnakulasuriya 2009).

Die Angaben in der Literatur schwanken jedoch sehr stark. So wird die altersstandartisierte Inzidenz auf 100.000 Einwohner bei Männern im

Norden von Frankreich von Franceschi et al. (2000) mit 49,4 angegeben, von Warnakulasuriya (2009) mit 42,3, während sie von Moore et al. (2000) ebenfalls für Nordfrankreich auf 11,1 berechnet wurde.

PECA können in jeder Region der Mundhöhle auftreten, wobei die Hälfte der Tumoren in den westlichen Industrieländern die Zunge (ca. 20 – 40%) und den Mundboden (ca. 15 – 20%) betreffen (Feller and Lemmer 2012). Vor allem die laterale und die ventrale Zungenoberfläche sind erkrankt (Oliver et al. 1996). Die besondere Anfälligkeit dieser Regionen wird der dünnen, nicht keratinisierten Schleimhaut zugeschrieben, die besonders schnell von Noxen penetriert werden kann (Feller and Lemmer 2012). Weitere häufige Lokalisationen sind zum Beispiel die Wangenschleimhaut, die Retromolarregion, sowie der harte und der weiche Gaumen (Bagan et al. 2010). Die Abb. 2 zeigt die Verteilung intraoraler Tumoren nach ihrem Lokalisationsort.

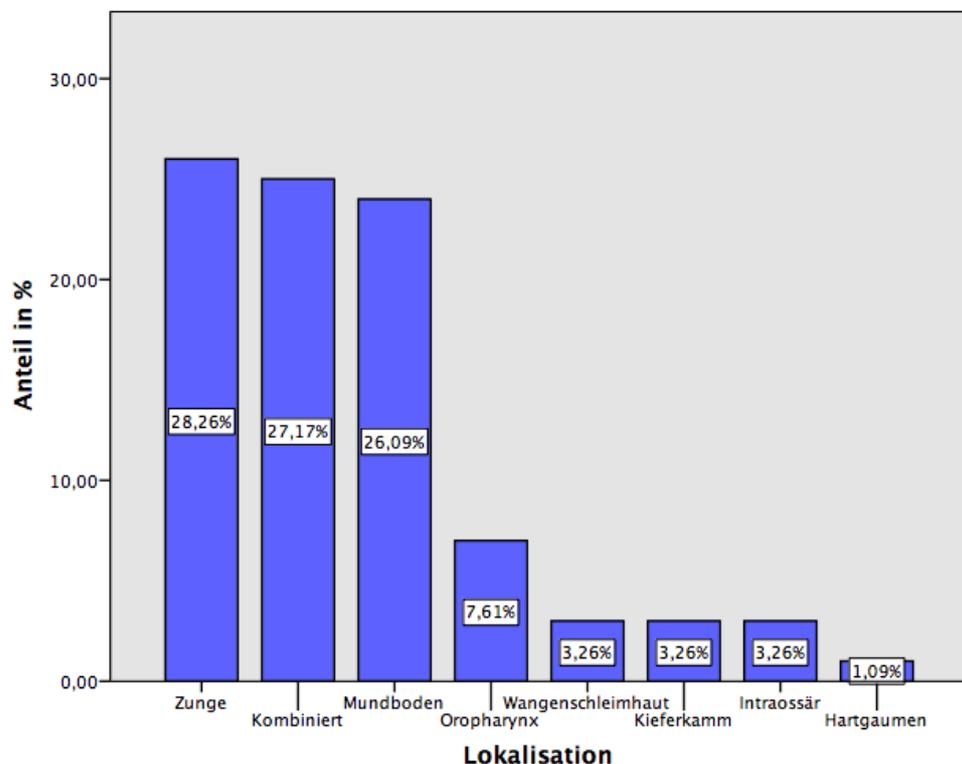


Abb. 2 Prozentuale Verteilung der Lokalisationen von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle (ohne Lippe) in Anlehnung an eine Studie von Oliver et al. (1996).

In den Vereinigten Staaten von Amerika liegt das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der Erkrankung bei 62 Jahren (Feller and Lemmer 2012). In den letzten Jahren ist dennoch vor allem die Inzidenz bei Personen unter 45 Jahren angestiegen (Feller and Lemmer 2012). In der Studie von Krolls and Hoffman (1976) wurden von 9.775 Patientenfällen drei Karzinomerkrankungen bei Jungen unter 15 Jahren entdeckt. Die meisten der Erkrankten, etwa 87%, waren jedoch bei Erstdiagnose zwischen 40 und 80 Jahre alt. Abb. 3 zeigt die Altersverteilung der an einem PECA erkrankten Patienten in der Studie von Krolls and Hoffman (1976).

Neben Altersunterschieden existieren auch geschlechtsspezifische Unterschiede in der Inzidenz. Berücksichtigt man intraorale Tumoren und Tumoren des Pharynx sind etwa doppelt so viele Männer wie Frauen betroffen (Neville and Day 2002).

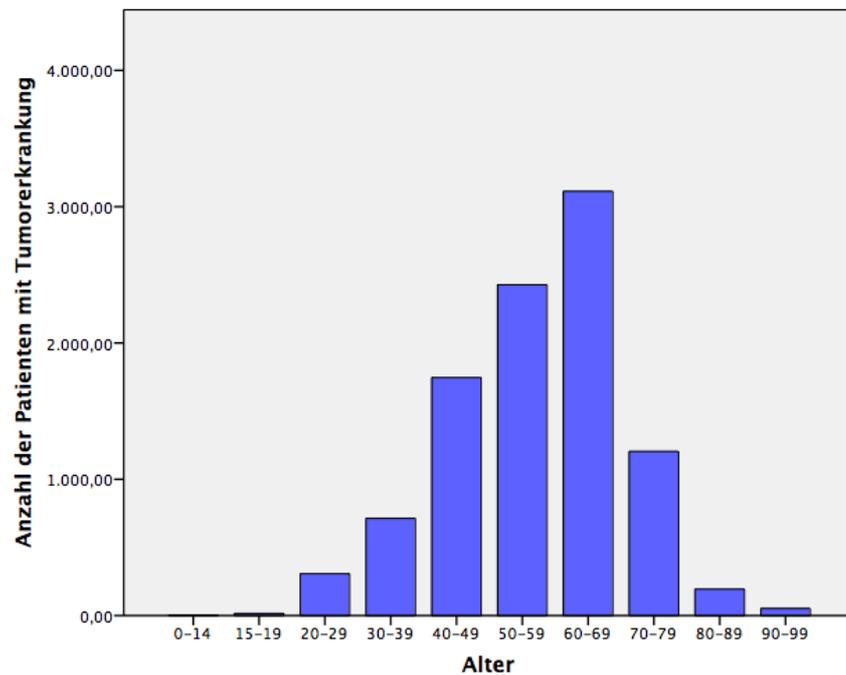


Abb. 3 Prozentuale Verteilung der Plattenepithelkarzinome (orales PECA). Dargestellt sind die Patienten nach Altersgruppen bei Erstdiagnose in der Studie von Krolls and Hoffman (1976).

Neben den oben genannten Faktoren wird ein ethnischer Einfluss auf die Inzidenz- und die Prävalenzrate diskutiert (Neville and Day 2002). Silverman Jr (2001) konnte in seinen Studien zeigen, dass die schwarze Bevölkerung ein erhöhtes Risiko besitzt an einem PECA zu erkranken. Allerdings existieren auch Studien, bei denen das Risiko der schwarzen Bevölkerung geringer ist (Mashberg et al. 1993).

Weitere epidemiologische Studien, die an Einwanderern aus Hochrisikoländern gemacht wurden, zeigten einen vermutlichen Einfluss der Ethnologie auf das Krebsrisiko (Warnakulasuriya 2009). So konnte Warnakulasuriya et al. (1999) zeigen, dass Inzidenzraten in diesen Einwanderungsgruppen deutlich höher sind, als die der restlichen Bevölkerung. Der Einfluss unterschiedlicher Gewohnheiten in Bezug auf Risikofaktoren ist jedoch schwer abzuschätzen (Warnakulasuriya et al. 1999).

### **2.3.2. Diagnostik**

Scott et al. (2005) konnten in ihrer Studie zeigen, dass bei 29% der Patienten mit Tumoren in einem frühen Stadium eine Diagnostik ohne Verzögerung durchgeführt wird. Bei über 40% der Patienten kommt es zu einer Verzögerung von über 3 Monaten (Scott et al. 2005). Da die Prognose einer Erkrankung mit einem PECA vor allem mit dem T-Stadium bei der Erstdiagnose korreliert, wird vermutet, dass die effektivste Methode die Morbidität und Letalität der Erkrankung zu senken, die Früherkennung ist (Scott et al. 2005). Etwa 70 – 80% der Malignome werden erst im T2- oder höherem Stadium diagnostiziert und bereits mehr als 30% der Patienten haben bei Erstdiagnose zervikale Metastasen (Mashberg et al. 1989; Neville and Day 2002; Horch et al. 2007). In den USA werden 36% der Tumoren als noch lokalisierte Erkrankung diagnostiziert, 43% der Tumoren haben sich bereits lokal ausgebreitet und 9% haben Fernmetastasen gebildet (Massano et al. 2006).

Solitär auftretende tumorsuspekte Läsionen die über einen Zeitraum von mehr als drei Wochen persistieren sollten daher unmittelbar einer

Diagnostik zugeführt werden um eine Tumorerkrankung auszuschließen (Bagan et al. 2010). Die deutsche S3-Leitlinie von 2012 empfiehlt sogar ausdrücklich Patienten mit suspekten Läsionen nach zwei Wochen zu einem Spezialisten zu überweisen (Wolff et al. 2012). Eine repräsentative Probenentnahme mit pathologischer Untersuchung ist zwingend notwendig und die Diagnostik der Wahl (Bagan et al. 2010). Dazu wird in der Regel eine Inzisionsbiopsie vom Randbereich der Läsion durchgeführt und eine repräsentative Tumorprobe histologisch aufgearbeitet (Wolff et al. 2012).

Erfolgt die histopathologische Aufarbeitung, sollte diese unter anderem Ausdehnung, histologischen Typ und Grad, Invasionsverhalten und die Schnittländer des Tumors beurteilen (Wolff et al. 2012). Ein PECA wird dann anhand der Ausdehnung des Primarius, der Absiedelung in Lymphknoten und nach dem Vorhandensein von Fernmetastasen nach TNM klassifiziert und zusätzlich nach UICC in eines von vier Stadien eingeteilt (Brierley et al. 2016; Huang and O'Sullivan 2017). Des Weiteren wird der Keratinisierungsgrad, die mitotische Aktivität und die Zell- und Gewebearchitektur histologisch analysiert und das Malignom anhand seiner Gewebedifferenzierung in Anlehnung an Broders (1920) eingeteilt (Pindborg et al. 1997; Woolgar 2006). Innerhalb dieser Klassifikation unterscheidet man zwischen gut, mäßig und schlecht differenzierten Malignomen (Pindborg et al. 1997). In einer großen Studie von Al-Rawi and Talabani (2008) waren über 70% der histopathologisch aufgearbeiteten Tumoren gut und lediglich 221 der 1323 in dieser Studie eingeschlossenen Tumoren schlecht oder nicht differenziert.

Eine radiologische Bildgebung kann durch auffallende Knochendestruktion zur Diagnostik einer malignen Erkrankung beitragen (Bagan et al. 2010). Bei bereits histologisch gesicherten PECA der Mundhöhle sollte Schnittbilddiagnostik, vor allem in Form von Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) genutzt werden um die Ausdehnung der Tumorerkrankung und eventuell vorliegende Absiedlungen in Lymphknoten oder weiteren Organsystemen zu lokalisieren (Wolff et al. 2012). In den teilnehmenden Kliniken des Deutsch-Österreichisch-

Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereiches (DÖSAK) Tumorregisters wurde das präoperative Staging mit CT und MRT zu 87% durchgeführt. 75% der Patienten erhielten zusätzlich eine Ultraschalldiagnostik (Howaldt et al. 2000).

Nach histologischer Sicherung ist es ebenfalls empfohlen den Patienten auf eventuelle Zweitkarzinome zu untersuchen (Neville and Day 2002; Wolff et al. 2012). Diese liegen bei 15% der Patienten vor und können durch eine ausführliche Untersuchung und gegebenenfalls interdisziplinäre Diagnostik in entsprechendem Staging diagnostiziert werden (z.B.: Endoskopie durch die Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde) (Neville and Day 2002; Wolff et al. 2012).

Bis zum heutigen Zeitpunkt konnte kein suffizientes Screening-Programm für intraorale Tumoren etabliert werden (Wolff et al. 2012). Auch gibt es keine molekularen Marker, die eindeutig auf bereits vorhandene Dysplasien hinweisen oder gar für den routinemäßigen Einsatz zur Verfügung stehen (Pitiyage et al. 2009).

### **2.3.3. Klinischer Verlauf**

PECA wachsen meist exophytisch oder ulzerierend (Neville and Day 2002). Mit zunehmendem Wachstum nehmen auch Symptome wie Schmerzen und spontane Blutungen zu (Neville and Day 2002) (siehe Tab. 6). Das Malignom wächst zunächst lokal infiltrierend und destruktiv, in manchen Fällen kann dies radiologisch durch infiltrierte oder osteolytischen Knochen sichtbar werden (Bagan et al. 2010). Weitere angrenzende Organe wie Muskulatur, Perineuralscheiden, Speicheldrüsen oder die Schädelbasis können infiltriert werden (Dechen et al. 2010).

Es treten zervikale Lymphknotenabsiedlungen auf, die sich zunächst ipsilateral manifestieren (Neville and Day 2002). Je nach Tumorlokalisation kann es zu submentalen, kontralateralen oder auch bilateralen Absiedlungen kommen (Neville and Day 2002). Während die Halslymphknotenabsiedlungen sich vor allem über das lymphogene System

ausbreiten sind hämatogene Metastasierungen bis unterhalb der oberen Thoraxapertur selten (Silverman Jr 2001). In diesen Fällen ist das häufigste betroffene Organsystem die Lunge (Silverman Jr 2001).

#### **2.3.4. Therapie des Plattenepithelkarzinoms**

In den letzten Jahren konnte keine deutliche Verbesserung der Überlebensraten der an PECA erkrankten Patienten erreicht werden (Howaldt et al. 2000). Im Mittelpunkt der Therapie stehen Operationsverfahren, welche die größtmögliche Lebensqualität erhalten sollen (Howaldt et al. 2000). Dennoch sollte als Ziel der gesamten Behandlung, das Entfernen des Karzinoms und das Verhindern eines Wiederauftretens der Erkrankung bei geringer Schädigung des Patienten sein (Feller and Lemmer 2012).

Zur Verfügung stehen verschiedene operative Verfahren, Bestrahlung, Chemotherapie und weitere Pharmakotherapie. Zwar gilt die radikale Tumoroperation als Mittel der Wahl, weil sie das Gesamtüberleben verbessert, doch ist die Behandlung jedes Patienten individuell anhand des Patientenwunsches, der spezifischen Befundkonstellation und des Allgemeinzustandes des Erkrankten abzuwägen (Howaldt et al. 2000; Feller and Lemmer 2012). Sollte sich für eine operative Therapie entschieden werden ist immer eine R0 Situation anzustreben, da diese mit einer deutlich besseren Prognose korreliert (Wolff et al. 2012). Die Häufigkeiten der angewandten Therapiekonzepte im Bereich des DÖSAK-Tumorregisters sind zur Veranschaulichung in Tab. 6 dargestellt.

Tab. 6 Therapieverteilung nach Auswertung von Daten aus 71 Kliniken im Rahmen des DÖSAK-Tumorregisters (Howaldt et al. 2000).

<b>Therapieregime</b>	<b>Rel. Häufigkeit</b>
Radikale Tumoroperation	86,0 %
Alleinige radikale Tumoroperation	52,0 %
Radikale Tumoroperation und weitere Therapie	3,0 %
Palliative Operation	3,0 %
Alleinige Chemotherapie	4,2 %
Radiatio	30,0 %

Eine weitere Möglichkeit das Malignom zu behandeln, stellt das Einsetzen von Biologicals im Rahmen einer *targeted therapy* dar (Lorch et al. 2009). Dabei stehen verschiedene Pharmaka zur Verfügung, die zum Beispiel an Wachstumsfaktorrezeptoren, in der Signaltransduktion, in der Steuerung des Zellzykluses, im Proteinabbau, in der Angiogenese oder durch induzieren von Apoptose angreifen (Lorch et al. 2009).

Da niedrige Sterberaten nur durch eine frühe Diagnosestellung zu erreichen sind, ist es notwendig Prävention zu stärken, was durch Aufklärung über Risikofaktoren oder über Sensibilisieren für erste Anzeichen und Symptome geschehen kann (Neville and Day 2002; Bagan et al. 2010). Ärzte und Zahnärzte sollten geschult werden die entsprechenden Krebsvorsorgeuntersuchungen durchführen zu können (Silverman Jr 2001; Neville and Day 2002).

### **2.3.5. Prognose des Plattenepithelkarzinoms**

Die 5-JÜR wird für PECA im Allgemeinen mit 50% angegeben (Warnakulasuriya 2009). Silverman Jr (2001) gibt die Rate mit 58% für weiße Ethnien und mit 34% für dunkle Ethnien an. Er beschreibt ebenfalls, dass sich die Überlebensraten in den letzten Jahrzehnten nicht wesentlich verändert haben (Silverman Jr 2001). Tab. 7 zeigt die 5-JÜR für die einzelnen Tumorstadien und weitere Tumorformeln.

Es konnten einige Faktoren ermittelt werden, die mit einer besseren oder einer schlechteren Prognose einhergehen. Die Prognose des Tumors korreliert beispielsweise stark mit der Größe und Lokalisation bei Erstdiagnose (Silverman Jr 2001; Lo et al. 2003). So werden 5-JÜR für Tumoren kleiner als 2cm (T1) mit bis zu 90% angegeben, während sie bei großen Tumoren (>4cm / T3) oder lokal infiltrierenden Tumoren (T4) auf unter 20% sinken können (Scott et al. 2005). Die Prognose des oralen PECA ist ebenfalls abhängig von der Lokalisation und dem histologischen Grading (Arthur and Farr 1972; Silverman Jr 2001).

Tab. 7 5-JÜR aufgeteilt nach Tumorstadien. Daten von Lo et al. (2003)<sup>1</sup>, Greenberg et al. (2003b)<sup>2</sup>, Grandi et al. (1985)<sup>3</sup>, Shingaki et al. (2003)<sup>4</sup>, Neville and Day (2002)<sup>5</sup>. Halslymphknoten (HLK). Extrakapsuläres Wachstum (ECS).

<b>Ausdehnung der Tumorerkrankung</b>	<b>5-JÜR</b>
T1 Stadium (Primärtumor < 2cm)	75,0 % <sup>1</sup>
T2 Stadium (Primärtumor 2 – 4cm)	65,6 % <sup>1</sup>
T3 Stadium (Primärtumor > 4cm)	49,0 % <sup>1</sup>
T4 Stadium (Primärtumor mit lokaler Infiltration)	30,0 % <sup>1</sup>
pN0 (keine befallenen HLK)	75,0 % <sup>2</sup>
pN+ (befallene HLK)	50,0 % <sup>2</sup>
pN+, R+ (befallene HLK und Tumorrest nach Chirurgie)	22,0 % <sup>3</sup>
ECS – (kein extrakapsuläres Wachstum bei Befall von HLK)	64,0 % <sup>4</sup>
ECS+ (extrakapsuläres Wachstum bei Befall von HLK)	29,0 % <sup>4</sup>
M+ (Fernmetastasierung)	21,1 % <sup>5</sup>

Mit Nachweis von Lymphgefäßinfiltration, perineuralem Befall oder Tumordicken größer als 5mm steigt das Risiko für Lymphknotenmetastasen (Woolgar and Scott 1995; Massano et al. 2006). Zervikaler Lymphknotenbefall zählt als einer der wichtigsten prognostischen Parameter in Bezug auf das Überleben des Patienten (Greenberg et al. 2003a; Massano et al. 2006). Die Überlebenschance sinkt bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall auf etwa 50% und beim Vorhandensein von Fernmetastasen (M+) auf etwa 20% (Silverman Jr 2001;

Greenberg et al. 2003a; Shingaki et al. 2003). Systemische Nebenerkrankungen wie Herzerkrankungen, Nierenerkrankungen, Immunsuppression oder auch Zweitkarzinome haben ebenfalls deutlich negativen Einfluss auf die Prognose (Massano et al. 2006).

Aufgrund der hohen Inzidenz und der weiterhin schlechten Prognose dieser Erkrankung ist ein funktionierendes Präventions- und Prophylaxesystem unabdingbar. Da gerade Zahnärzte ihre Patienten idealerweise in halbjährlichen Intervallen sehen, könnte eine ausführliche Schleimhautuntersuchung die langfristige Prognose deutlich verbessern (Silverman Jr 2001; Balakirski et al. 2014).

#### 2.4. Risikofaktoren für OPMD und PECA

Die Entstehung von OPMD und PECA der Mundhöhle sind sehr häufig mit dem Vorliegen einer Reihe von Risikofaktoren assoziiert. Die bedeutendsten Risikofaktoren sind der chronische Genuss von Tabak oder Alkohol (Wolff et al. 2012; Soares et al. 2018).

##### *Tabak*

Tabak wird vor allem in inhalierten Form als bedeutendster Risikofaktor für die Karzinogenese angesehen (Reichart 2000b). Nur etwa ein Drittel der Malignome entstehen ohne die Einwirkung von Tabak (Schmidt et al. 2004). Neville and Day (2002) gehen sogar davon aus, dass 80% der oralen Tumoren mit Tabakrauch assoziiert sind. Vergleicht man das Risikoprofil von Rauchern und Nichtrauchern, ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit fünf- bis neunfach erhöht (Neville and Day 2002). Schon für OPMD ist das Risiko zu erkranken deutlich erhöht und wird von Villa and Gohel (2014) mit einer OR von 1,9 im Vergleich zu Nichtrauchern angegeben.

Zusätzlich ist das Risiko abhängig von der Menge an Tabak, die konsumiert wird. Bei Rauchern, die über 80 Zigaretten am Tag rauchen, ist das Risiko bis zu 17-fach höher als bei Nichtrauchern (Neville and Day 2002). Wolff et al. (2012) geben die OR in ihrer Studie mit 19,8 an.

Eine weitere Möglichkeit Tabakstoffe zu konsumieren ist als Kautabak oder als Snus, welches als Oraltabak vor allem in skandinavischen Ländern eingesetzt wird. Auch bei diesen Einnahmeformen ist das Risiko einer Tumorerkrankung erhöht (Llewellyn et al. 2000). In einer Studie von Winn et al. (1981) ist das Erkrankungsrisiko in diesen Fällen bis zu vierfach erhöht. Die inhalative Form des Tabakkonsums wird jedoch als deutlich risikoreicher eingestuft (Lewin et al. 1998).

In Südostasien ist der Konsum der Betelnuss der Areca Palme als Suchtmittel sehr populär (Ko et al. 1995). Die Betelnuss wird dabei regional unterschiedlich zubereitet und teilweise mit oder ohne Tabak in die Wange gelegt und gekaut (Ko et al. 1995). Ko et al. (1995) konnten zeigen, dass das

Risiko an einem PECA zu erkranken bei Betelnusskonsum deutlich erhöht ist (OR 8,5). Im Vergleich zu abstinenten Personen sind Patienten, die Betelnüsse konsumieren bei Erstdiagnose im Schnitt 10 Jahre jünger und der Tumor ist zu über 50% in der bukkalen Schleimhaut lokalisiert (Chen et al. 1999). Das Kauen der Betelnuss führt auch häufig zu einer präkanzerösen Läsion, die als sogenannte orale submuköse Fibrose (OSF) bezeichnet wird und in 3,7 bis 7,6% der Fälle maligne entartet (Neville and Day 2002; Wang et al. 2009).

Dies ist vermutlich der Grund, warum in Ländern mit traditionell hohem Betelnusskonsum, wie Bangladesch, Indien, Pakistan und Sri Lanka, orale Tumoren bis zu einem Drittel aller Tumoren ausmachen (Chen et al. 1999). Eine fallende Inzidenz von oralen Tumoren in Thailand bei deutlich zurückgehendem Konsum von Betelnüssen bestätigt diese Annahme (Warnakulasuriya 2009).

#### *Alkohol*

Alkoholkonsum gehört ebenfalls zu den bedeutendsten ätiologischen Risikofaktoren und wird als zweitwichtigste Ursache bei der Entstehung eines PECA angesehen (Reichart 2000b). Die Erhöhung des Erkrankungsrisikos durch alleinigen Alkoholkonsum wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Reichart (2000b) gibt an, dass Alkohol allein nicht als Karzinogen fungiert. In größeren Studien konnte eine OR für den Alkoholkonsum von Ko et al. (1995) mit 3,2 und von Mashberg et al. (1993) mit 7,9 ermittelt werden. Mashberg et al. (1993) konnten ebenfalls herausfinden, dass die karzinogene Wirkung des Alkohols bis zu einem gewissen Punkt abhängig von der konsumierten Menge ist. So kann bei sehr starkem Alkoholkonsum (>100g Alkohol pro Tag) das Risiko einer malignen Erkrankung um bis zu dreißig Mal höher sein als bei Abstinenz (Neville and Day 2002). Der Einfluss von Alkohol auf die Entstehung einer präkanzerösen Läsion wird diskutiert. Reichart (2001) gibt Alkohol als Risikofaktor für präkanzeröse Zustände an. Allerdings konnten Li et al. (2011) keinen eindeutigen Zusammenhang herstellen. Gupta (1984)

postuliert, dass der Effekt vor allem im Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren auftritt. Er vermutet, dass dieser Effekt aus einer, durch Alkohol veränderten, Schleimhautpermeabilität resultiert. Diese hat zur Folge, dass karzinogene Stoffe des Tabakrauchs schon bei geringen Alkoholmengen die Schleimhautbarriere besser penetrieren können (Squier et al. 1986). Bei kombiniertem Konsum potenziert sich die karzinogene Wirkung der beiden Stoffe auf, sodass je nach Konsummenge in Studien eine OR von bis zu 98,4 ermittelt worden ist (Mashberg et al. 1993)

Besonders anfällig für diese Noxen sind die dünnen, nicht-epithelialisierten Schleimhäute des Mundbodens und der seitlichen Zunge (Squier et al. 1986; Feller and Lemmer 2012). An diesen Stellen sammeln sich die Stoffe, umspülen die Zunge und wirken für eine längere Zeitspanne auf das Epithel ein (Feller and Lemmer 2012).

### *Infektionen*

Eine Infektion mit HPV ist mit PECA der Mundhöhle und weiteren Plattenepithelkarzinomen der oberen Atemwege assoziiert (Kreimer et al. 2005). Syrjänen et al. (2011) konnten ebenfalls eine Assoziation zwischen einer HPV-Infektion und dem Vorliegen einer OPMD nachweisen. In ihrer Studie betrug die OR bei Vorliegen von HPV-DNA an einer Leukoplakie zu erkranken 4,03 und an einem Lichen Planus bei 5,12 (Syrjänen et al. 2011). Nahezu 95% der HP-Viren, die mit malignen Transformationen im Kopf-Hals-Bereich in Verbindung gebracht werden, gehören zu den Typen HPV 16 und 18, die als High-Risk-Viren bezeichnet werden (Parkin and Bray 2006). In einem großen Review konnten Kreimer et al. (2005) zeigen, dass 23,5% der oralen und 35,6% der oropharyngealen Tumoren HPV-positiv waren. Smith et al. (2004) konnten zeigen, dass sich das Risiko bei gleichzeitigem Alkoholkonsum synergistisch ergänzt und bei Tabakgebrauch addiert. Eine Infektion mit anderen, sogenannten Low Risk Typen veränderte das Risiko nicht (Smith et al. 2004).

Die Anwesenheit von High-Risk-Viren führt zu Instabilität im Genom, zum Anhäufen von onkogenen Mutationen, zu abnehmender Kontrolle über das

Wachstumsverhalten der Zelle und damit am Ende zur malignen Transformation (Muñoz et al. 2006).

Als weiterer Risikofaktor wird die starke orale Besiedlung mit *Candida* Spezies (Hefepilz) angesehen. *Candida albicans* Infektionen sind assoziiert mit der Entwicklung einer Leukoplakie (Cawson 1969). Alnuaimi et al. (2015) konnten nachweisen, dass das Risiko an einem oralen Tumor zu erkranken bei starker Besiedlung mit *Candida* erhöht ist. Eine Candidainfektion findet sich häufig bei immunsupprimierten Patienten, bei denen es ebenfalls häufiger zur Entstehung einer OPMD oder eines PECA kommt (Akpan and Morgan 2002; Neville and Day 2002).

#### *Orale Gesundheit und Parodontitis*

Mangelnde Mundhygiene und Zahnersatz werden ebenfalls als Risikofaktor diskutiert. Zheng et al. (1990) beschrieben einen Einfluss von schlechter Mundhygiene, Fehlen von Zähnen oder Tragen von Metallprothesen auf die Erkrankungsrate von PECA. Talamini et al. (2000) konnten den Einfluss von Prothesen nicht bestätigen, allerdings konnten sie aufzeigen, dass durch schlechte orale Verhältnisse ein erhöhtes Risiko besteht. Indikatoren dafür sind zum Beispiel fehlende Zähne, gingivale Blutungen sowie fehlende Besuche beim Zahnarzt (Talamini et al. 2000).

Tezal et al. (2009) identifizierten eine Parodontitis als unabhängigen Risikofaktor. In ihrer Studie erhöhte sich das Risiko an einem oralen Malignom zu erkranken um mehr als das Vierfache bei jedem Millimeter horizontalem Knochenverlust des Patienten. Bhat et al. (2019) konnten mäßige und starke Parodontitis ebenfalls als eindeutigen Risikofaktor für eine OPMD ausmachen. In ihrer Studie lag die OR bei 3,19 im Vergleich zu Probanden mit gesundem Zahnfleisch oder nur leichter Erkrankung (Bhat et al. 2019). Des Weiteren führte die chronische Entzündung des Zahnhalteapparates dazu, dass maligne Tumoren bei Diagnosezeitpunkt weniger differenziert waren (Tezal et al. 2009). Alnuaimi et al. (2015) konnten diesen Zusammenhang allerdings nicht nachweisen.

### *Diabetes Mellitus und weitere Immunsuppression*

In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass es einen Zusammenhang zwischen Diabetes Mellitus und der Entwicklung eines PECA und deren Vorstufen gibt (Ujpál et al. 2004; Dikshit et al. 2006). Des Weiteren scheint Immunsuppression eine Rolle bei der Entstehung der Tumoren zu spielen. So konnten bei immunsupprimierten Patienten nach Nierentransplantation eine erhöhte Inzidenz an Lippenkarzinomen beobachtet werden und bei Patienten die an AIDS litten ließen sich vermehrt PECA feststellen (Neville and Day 2002).

### *Weitere Risikofaktoren*

Eine Bestrahlung in der Anamnese wird ebenfalls als Faktor diskutiert, da sich ein Zusammenhang für die Haut nachweisen ließ (Lichter et al. 2000).

Die Bedeutung von Geschlecht, Alter und Ethnie wird an dieser Stelle nicht weiter vertieft und wurde bereits im Rahmen der Epidemiologie abgehandelt. Im Folgenden zeigt Tab. 8 eine Übersicht über die Risikofaktoren und deren Bedeutung.

Marihuankonsum kann bei nicht eindeutiger Studienlage als potenzieller Risikofaktor nicht ausgeschlossen werden (Hashibe et al. 2005). Rosenblatt et al. (2004) konnten keine Assoziation nachweisen. Zu bedenken bleibt jedoch, dass Marihuana häufig mit Tabak gemeinsam konsumiert wird und es einige identische Karzinogene wie Tabak enthält (Hashibe et al. 2005).

Fehlernährung, zum Beispiel vitaminarme Kost, scheint ebenfalls einen Einfluss auf die Karzinogenese zu haben (Neville and Day 2002; Meurman 2010).

Weitere Risikofaktoren werden diskutiert, wie zum Beispiel das Plummer-Vinson-Syndrom, das Li-Fraumeni-Syndrom, die Fanconi-Anämie, discoider Lupus erythematoses, Dyskeratosis congenita, Epidermolysis bullosa und Xeroderma pigmentosum (Neville and Day 2002; Napier and Speight 2008; Feller and Lemmer 2012).

Tab. 8 Übersicht der Risikoerhöhung an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken durch Exposition gegenüber der Normalbevölkerung nach Mashberg et al. (1993)<sup>1</sup>, Ko et al. (1995)<sup>2</sup>, Talamini et al. (2000)<sup>3</sup>, Smith et al. (2004)<sup>4</sup>, Alnuaimi et al. (2015)<sup>5</sup>, und Tezal et al. (2009)<sup>6</sup>. Alphabetisch sortiert.

<b>Risikofaktor</b>	<b>OR</b>
Alkoholkonsum (mengenabhängig)	7,9 <sup>1</sup>
Alkohol und Tabak (inhalativ / mengenabhängig)	98,4 <sup>1</sup>
Betelnuss kauen	8,5 <sup>2</sup>
Fehlen von zahnärztlichen Untersuchungen	2,6 <sup>3</sup>
HPV-Infektion	2,6 <sup>4</sup>
Nachweis von Candida	3,1 <sup>5</sup>
Parodontitis (pro mm Knochenverlust)	4,5 <sup>6</sup>
Schlechte orale Verfassung	9,9 <sup>3</sup>
Tabakkonsum (inhalativ / ≤ 25)	4,4 <sup>1</sup>
Tabakkonsum (inhalativ / > 25 / Tag)	5,6 <sup>1</sup>
Tragen von herausnehmbarem Zahnersatz (<10 Jahre)	1,0 <sup>3</sup>
Zahnfleischbluten (regelmäßig)	2,7 <sup>3</sup>

Für den Gebrauch einer täglichen alkoholhaltigen Mundspülung, häufigem Oralverkehr oder häufig wechselnden Sexualpartnern konnte keine Risikoerhöhung nachgewiesen werden (Talamini et al. 2000; Alnuaimi et al. 2015).

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Study of Health in Pomerania (SHIP)

Im Jahr 1997 wurde die „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) als große epidemiologische Querschnittsstudie von der Universitätsmedizin Greifswald ins Leben gerufen (John et al. 2001). Ziel der Studie war es, neben einer aktuellen Abbildung der allgemeinen Gesundheitssituation in der Region Vorpommern auch Aussagen zur oralen Gesundheit machen zu können (John et al. 2001).

Des Weiteren sollten Risikofaktoren bestimmter Erkrankungen charakterisiert und die prognostische Bedeutung dieser Befunde ermittelt und analysiert werden (Hensel et al. 2003a). Aus diesen Gründen wurde ein breites Spektrum aus klinischen, zahnärztlichen und soziodemographischen Daten gesammelt (Hensel et al. 2003b).

Aus der Studienregion wurden die drei großen Städte Anklam, Greifswald und Stralsund, sowie zufällig weitere 12 mittelgroße und 17 Kleinstädte zur Teilnahme ausgewählt (John et al. 2001). Das Ziel bestand darin, eine bevölkerungsrepräsentative Stichprobe zu generieren (John et al. 2001). Zur Übersicht stellt die folgende Abb. 4 die Studienregion sowie die teilnehmenden Städte dar.

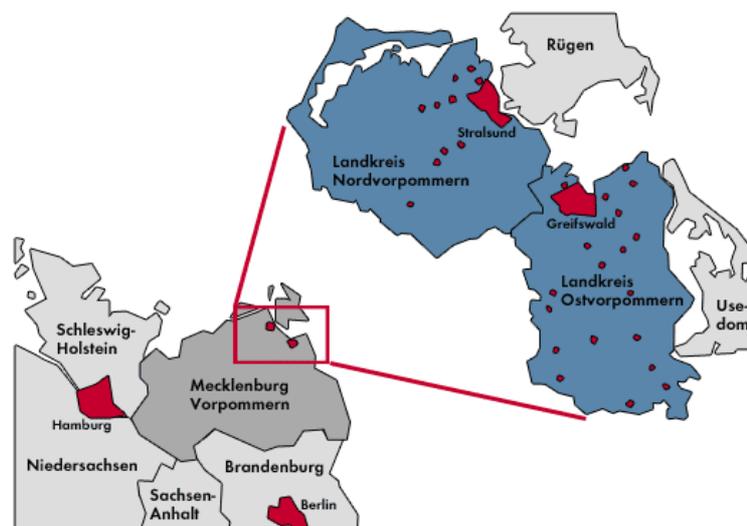


Abb. 4 Studienregionen der SHIP Studie in Mecklenburg-Vorpommern aus Preuschmann (2011), Forschungsverbund Community Medicine

Die Population der ausgewählten Studienorte umfasste zu Beginn der Studie im Jahr 1997 212.157 Bewohner (John et al. 2001). Unter Berücksichtigung des Alters und des Geschlechtes wurden, proportional zur Einwohnerzahl der Städte, zufällig 7008 Frauen und Männer mit deutscher Nationalität im Alter von 20 bis 79 Jahren ausgewählt und in die Studie eingeschlossen (John et al. 2001).

Nach einem anschließenden Einladungsverfahren meldeten sich etwa 70% der eingeladenen Personen zurück. Davon entschieden sich 1.957 Männer und Frauen nicht an der Studie teilzunehmen (Völzke et al. 2004). Gründe dafür waren unter anderem fehlendes Interesse an der Studie, fehlende Zeit oder gesundheitliche Probleme (Völzke et al. 2004).

Insgesamt konnten 4308 Probanden an der Studie teilnehmen, was einer Antwortrate von 68,85% entspricht und ungefähr 2,15% der Gesamtpopulation der Studienregion beträgt (John et al. 2001; Völzke 2012).

Die identische Studienpopulation wurde nach fünf, zehn und 15 Jahren im Rahmen einer Follow-Up-Studie erneut untersucht (Ewert et al. 2017). Die einzelnen Studien sind zur Übersicht in Tab. 9 dargestellt.

Tab. 9 Übersicht über die einzelnen SHIP-Studien und SHIP-Trend-Studien, deren Kohorten und Zeiträume aus Völzke (2012) und Ewert et al. (2017).

<b>Name</b>	<b>Probanden</b>	<b>Follow-Up</b>	<b>Untersuchungen</b>
SHIP 0	4308	Basisstudie	1997 – 2001
SHIP 1	3300	5-Jahres-Follow-Up	2002 – 2006
SHIP 2	2333	10-Jahres-Follow-Up	2008 – 2012
SHIP-Trend-0	4420	Basisstudie	2008 – 2011
SHIP 3	1718	15-Jahres-Follow-Up	2014 – 2016
SHIP-Trend-1	laufend		seit 06/2016

Parallel zur zweiten Folgeuntersuchung der SHIP-Studie wurde eine neue, von der SHIP-Studie unabhängige Kohorte gebildet (SHIP-Trend), um Fragestellungen vertieft zu untersuchen oder vergleichende Studien

durchzuführen (Ewert et al. 2017). Wie zuvor bei SHIP-0 geschehen, wurden hierzu mit Hilfe des Einwohnermelderegisters des Landes Mecklenburg-Vorpommern zunächst 8016 Probanden im Alter von 20-79 Jahren aus derselben Studienregion gezogen (Völzke et al. 2011). Ziel war es, eine ähnlich große Stichprobe mit annähernd identischer Alters- und Geschlechtsstruktur wie in SHIP-0 zu generieren (Völzke et al. 2011).

Nach Berücksichtigung von Ausschlusskriterien und fehlender Rückmeldung konnten letztendlich 4420 Probanden in die Studie eingeschlossen werden, was einer Response-Rate von etwa 50,1% entspricht (Ewert et al. 2017).

Seit Sommer 2016 läuft die erste Follow-Up Untersuchung der zweiten Kohorte SHIP-Trend-1 (Ewert et al. 2017).

### **3.1.1. Datenerhebung in SHIP**

Die Datenerhebung der ersten SHIP-Studie startete im Oktober 1997 und wurde jeweils an einem von zwei Studienstandorten durchgeführt (John et al. 2001). Zu den Standorten gehörten die Universitätsmedizin Greifswald und das städtische Krankenhaus in Stralsund (John et al. 2001). Die Daten und Befunde, die an einem Untersuchungstag erhoben wurden, lassen sich in vier Teilbereiche gliedern:

- computergestütztes Interview mit Gesundheitsfragen,
- zahnmedizinische Untersuchung,
- medizinische Untersuchung,
- Fragebogen mit allgemeinen Gesundheitsfragen und Fragen zu Risikofaktoren.

Zur genaueren Beschreibung der erhobenen Daten siehe Tab. 10.

An einem Untersuchungstag konnten durchschnittlich vier Probanden untersucht werden (John et al. 2001). Das Interview und der Fragenkatalog waren darauf ausgerichtet, anamnestische Daten, die sozioökonomische Situation sowie das gesundheitsbezogene Risikoverhalten des einzelnen

Probanden abzubilden (John et al. 2001). Eine Datenaufnahme dauerte durchschnittlich  $219 \pm 41$  Minuten. (John et al. 2001)

Das zunächst durchgeführte, computergestützte Interview diente der Erfassung soziodemographischer Informationen über die Probanden (Härtel et al. 2001). Zusätzlich wurden die medizinische Vorgeschichte, die Vormedikation, bestimmte gesundheitliche Risikofaktoren und das Gesundheitsverhalten abgefragt (Härtel et al. 2001).

Mit Hilfe des Fragebogens, den die Patienten selbstständig bearbeiteten, wurden die oben gewonnenen Informationen um weitere Angaben zum Gesundheitsverhalten, zu Wohn-, Arbeits- und Lebensbedingungen, zum subjektiven Wohlbefinden und zum Konsum psychotroper Substanzen ergänzt (Härtel et al. 1999).

Zu den medizinischen Untersuchungen gehörten unter anderem eine ausführliche Laboruntersuchung, eine sonographische Untersuchung, eine elektrokardiographische Untersuchung und eine Echokardiographie (Völzke et al. 2011).

Die einzelnen Folgestudien unterschieden sich jeweils in der Menge und im Umfang der durchgeführten Untersuchungen und Tests (Völzke et al. 2011). So wurde die Basisstudie zum Beispiel in den folgenden SHIP-Studien um ein Ganzkörper-MRT und eine Somnografie ergänzt (Völzke et al. 2011).

Um eine gleichbleibend hohe Datenqualität zu erreichen sowie eine hohe Reliabilität der Ergebnisse zu gewährleisten, wurde schon von Beginn der ersten Studie Wert daraufgelegt, Qualitätsstandards zu etablieren (Völzke 2012). Dies geschah unter anderem durch verbindliche Untersuchungshandbücher und Standard Operating Procedures (SOP) (Völzke 2012). Die Untersucher, die mit der Durchführung von Interviews betraut waren, wurden zuvor trainiert und zertifiziert (John et al. 2001).

Zusätzlich erhobene Daten zur Qualitätssicherheit wurden stichprobenartig getestet und in vier- bis sechsmonatigen Qualitätsreporten zusammengefasst (Völzke et al. 2011). Eine Auswertung der Qualitätsreporte erfolgte über ein externes Komitee (Data Safety and Monitoring Committee) (Völzke 2012).

Tab. 10 Umfang der Datenaufnahme und Untersuchungen der SHIP-0 Basisstudie nach John et al. (2001).

	<b>Inhalt</b>
<b>Interview</b>	Soziodemographische Fragen (Bildung, Arbeit, Familienstand, etc.), Herzgesundheit, Chronische Erkrankungen, Inanspruchnahme medizinischer Dienstleistungen, Medikamentenanamnese, Gesundheitsverhalten, Suchtverhalten, Belastungen am Arbeitsplatz, Familienanamnese, Kognitive Tests (MMST), Zahnmedizinisches Interview
<b>Zahnmedizinische Untersuchung</b>	Zahnstatus, Mundschleimhauterkrankungen, Karies, Parodontopathien, Funktionsstörungen, Kieferorthopädische Störungen, Zahnersatz und Versorgungsgrad
<b>Medizinische Untersuchung</b>	Somatometrie, Vitalparameter, EKG, Echokardiographie, Sonographie von Carotis, Schilddrüse und Abdomen, Neurologische Tests, Laboruntersuchungen (Blut, Urin)
<b>Fragebogen</b>	Zustände zu Hause, Soziales Netzwerk, Arbeitsplatz, Opfer von Gewalt, Psychologische und Psychiatrische Tests, Alkoholtrinkverhalten, Bereitschaft Suchtgewohnheiten zu verändern, Veränderung durch Wiedervereinigung

### **3.1.2. Zahnärztliche Untersuchung in SHIP**

Die SHIP-Studie wurde als bevölkerungsbezogene Studie geplant, bei der ein breites Spektrum an medizinischen und sozioökonomischen Daten gesammelt wurde (Hensel et al. 2003b). Es ist möglich, die in dieser Studie untersuchte Mundschleimhaut mit anderen erhobenen Befunden und Daten in Bezug zu setzen. Die Beurteilung der Mundschleimhaut erfolgte im Rahmen der zahnmedizinischen Untersuchung.

Zur zahnmedizinischen Beurteilung gehörte ein computergestützter Fragebogen mit Fragen zur Mundgesundheit, Mundpflege, Schmerzen und zur Inanspruchnahme zahnmedizinischer Dienstleistungen (John et al. 2001).

Die eigentliche zahnmedizinische Untersuchung wurde von trainierten und kalibrierten Studienzahnärzten durchgeführt (Biffar et al. 1996). Die Dateneingabe und die Interviewführung wurde durch zahnärztliche Helferinnen gesichert, die zuvor ebenfalls trainiert und zertifiziert wurden (Biffar et al. 1996).

Die folgenden Untersuchungen umfassten die Befundung der Mundschleimhaut und Fragestellungen der Funktionsdiagnostik, der Kariologie, der Parodontologie, der Kieferorthopädie und der Prothetik (John et al. 2001). Der Umfang der jeweiligen Untersuchungen variierte in den einzelnen Studiendurchgängen stark und ist zur Übersicht in Tab. 11 dargestellt.

Tab. 11 Zahnmedizinische Datenaufnahme aufgeteilt nach den einzelnen Studien. Erstellt aus Universitätsmedizin-Greifswald (2018).

	SHIP-0	SHIP-1	SHIP-2	SHIP-3	Trend-0
<b>Untersuchung</b>					
Abschlussuntersuchung				x	
Allgemeinzahnärztliche Untersuchung	x				
Bissregistrar			x		x
Dynamische Okklusion	x				
Karies (Krone, Wurzel)	x	x	x		x
Kraniomandibuläre Dysfunktion (CMD)	x	x	x	x	x
Mundschleimhaut	x	x	x		x
Parodontologie	x	x	x		x
Zahnersatz	x	x	x		x
Zahnstatus				x	
<b>Interview</b>					
Abschlussgespräch			x		x
Eigene Mund- und Zahnpflege / Zahnputzgewohnheiten	x	x	x	x	x
Inanspruchnahme zahnmedizinischer Dienste	x	x	x	x	x
Migräne, Ohrgeräusche, Zungenbrennen			x	x	x
Mundgesundheitswissen	x				
Orale Beschwerden	x	x			
Oral Health Impact Profile			x	x	x
Orale Lebensqualität		x			
Orale Gewohnheiten / Kaugewohnheiten	x	x	x	x	x
Parodontologisches Wissen	x	x	x	x	x
Schmerzen im Gesichtsbereich		x	x	x	x
Selbstwirksamkeitswissen			x	x	x
Subjektive Mundgesundheit	x	x	x	x	x
Zahnersatz			x	x	x

### **3.1.3. Einverständniserklärung und Datenschutzerklärung**

Die Probandendaten, die im Rahmen der SHIP-Studien und SHIP-Trend-Studien erhoben worden sind, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die Befunde, Ergebnisse und Antworten der Probanden wurden anonymisiert und mit einer spezifischen Probanden-ID versehen, damit sie nur einem Studienprobanden zuzuordnen sind. Die Daten stehen auf diese Weise zur Auswertung anonymisiert zur Verfügung.

Um Datenmaterial für die vorliegende Studie nutzen zu können, war es notwendig, einen Datennutzungsantrag unter exakter Schilderung des Vorhabens an die Transferstelle für Daten- und Biomaterialmanagement der SHIP-Studie zu stellen. Durch den SHIP-Antrag *SHIP/2017/166/D* vom 29.08.2017 wurde die Datennutzung für das vorliegende Projekt zugesagt.

Bevor die ersten Untersuchungen im Rahmen der SHIP-Studie beginnen konnten, wurde das Studiendesign der Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald vorgestellt. Nach einem positiven Votum 2008 mit dem Aktenzeichen *BB39/08* konnte die Datenaufnahme beginnen. Jeder Proband musste sich nach Einladung aus freiem Willen für die Teilnahme an dem Projekt bereit erklären. Das Einverständnis jedes Probanden musste vor Beginn in schriftlicher Form vorliegen.

Um eine Teilnahme aus finanziellen Gründen ausschließen zu können, fand keine Bezahlung der Probanden statt. Es konnte lediglich eine Aufwandsentschädigung von 15 Euro, ein Essen und kostenloser Transport beantragt werden (John et al. 2001).

Ein Ablehnen der Teilnahme oder ein Zurücknehmen der Einverständniserklärung war den Teilnehmern zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen möglich. Auf diese Möglichkeit wurden die Probanden ausdrücklich hingewiesen. Es wurde ebenfalls erklärt, dass aus einer Ablehnung keine Nachteile für den Probanden entstehen können.

### **3.2. Mundschleimhautbefunde in SHIP**

Die Untersuchung der Mundschleimhaut und die Inspektion der Mundhöhle sind Teil der zahnärztlichen Untersuchung der SHIP-Studien (Völzke et al. 2011). Der Umfang dieser Untersuchungen war jedoch in jeder der Studien unterschiedlich und soll im Folgenden ausführlich dargestellt werden.

In der Basisstudie (SHIP-0) und der ersten Follow-UP-Studie (SHIP-1) wurden positive Schleimhautbefunde systematisiert dokumentiert. In SHIP-2 und SHIP-Trend-0 wurde bei einem positiven Mundschleimhautbefund eine hochauflösende Fotodokumentation nach *standard operating procedure* (SOP) angefertigt. Eine Befundung blieb zu diesem Zeitpunkt jedoch aus. Wie auch in Tab. 11 ersichtlich, fehlt die Aufnahme des Schleimhautbefundes in SHIP-3 vollständig.

#### **3.2.1. Qualitätssicherung und Kalibrierung**

Die Befunderhebung verlief bei jeder der SHIP-Studien streng nach Studienprotokoll und Handbuch. In diesen wurde das schrittweise Vorgehen der Untersuchungen und die systematische Dokumentation festgelegt (Völzke 2012). Um die Ergebnisse zu standardisieren, wurde für jeden der zahnärztlichen Untersuchungsabschnitte ein spezifischer Befundbogen erstellt (Hensel et al. 2003b).

Die eigentliche Schulung der Studienzahnärzte erfolgte bereits vor Beginn der ersten Studienphase in allen für die Befundung erforderlichen Fachgebieten der Zahnheilkunde und wurde in sechsmonatigen Abständen wiederholt (Hensel et al. 2003b). Eine Zertifizierung erfolgte durch Doppeluntersuchungen, wobei das Ergebnis der jeweiligen Spezialisten als Goldstandard gewertet wurde (Hensel et al. 2003b).

Die Befundung von Mundschleimhautbefunden wurde nach Lesen einer Pflichtlektüre von Reichart and Schulz (1991) während eines Praktikums in der Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie geübt (Weilandt 2007). Abschließend erfolgte ein Test, bei dem die intraoralen Schleimhäute

auf 70 Aufnahmen befundet werden mussten (Hensel et al. 2003b). Dieser Test wurde nach einigen Tagen ein zweites Mal wiederholt (Hensel et al. 2003b). Ein COHEN-KAPPA Koeffizient von 0,9 bis 1,0 für die einzelnen Untersucher untereinander und ein Koeffizient von 0,87 bis 0,95 auf die jeweilige Diagnose zeigte den Erfolg der vorherigen Schulung an (Weilandt 2007).

Bei der Schulung der Zahnarzhelferinnen lag der Schwerpunkt vor allem auf der Befunddokumentation und der Interviewführung (Weilandt 2007).

Als weitere Maßnahme der Qualitätssicherung wurde von 10% der Interviews bei vorliegendem Einverständnis eine Tonbandaufnahme angefertigt und anschließend kontrolliert (Hensel et al. 2003b). Das Ziel bestand darin, eine Datengewinnung streng nach Studienprotokoll zu gewährleisten. Bei 427 kontrollierten zahnärztlichen Interviews konnte etwa bei jedem 18. Gespräch ein Fehler detektiert werden (Hensel et al. 2003b).

### 3.3. Befundung der Fotodokumentation

#### 3.3.1. Aufnahme der Mundschleimhautbefunde

Als Grundlage für die Befunderhebung in SHIP-2 und Trend-0 diente das Buch „Früherkennungen von Neubildungen im Kiefer-Gesichtsbereich durch den praktizierenden Zahnarzt“ von Reichart und Schulz (1991).

Um eine ausreichende Beurteilbarkeit der Mundschleimhaut gewährleisten zu können, wurde zunächst der Zahnersatz entfernt. Anschließend wurde der Proband im Sitzen sowie bei zahnärztlicher Beleuchtung ausführlich untersucht. Die intraorale Untersuchung erfolgte mit zwei zahnärztlichen Mundspiegeln. Die Verwendung zweier Spiegel ermöglichte eine Entfaltung der Mundvorhöfe sowie das Verdrängen der Zunge. Auf diese Weise war auch bei der Inspektion schlecht einsehbarer Bereiche eine gute Übersicht möglich. Um die Zunge vollständig beurteilen zu können, wurde sie bei jedem Probanden mit einem Mulltuch gefasst und zur Untersuchung mobilisiert. Die genaue Vorgehensweise ist in Polzer et al. (2011) beschrieben und wird im Folgenden näher erläutert:

Bei positivem Befund wurde das Ergebnis im Befundbogen mit einer „1“ markiert. Bei einer gesunden Mundschleimhaut wurde eine „0“ eingetragen und bei nicht erhebbarem Befund eine „8“ (Variable *dex\_mucosa\_befund*). Wie bereits in den vorherigen Studien wurden die Probanden auch hier bei positivem Befund schriftlich benachrichtigt.

Der Unterschied zu den vorherigen Studien lag darin, dass positive Befunde nicht nur dokumentiert wurden, sondern zusätzlich fotodokumentatorisch festgehalten wurden. Es erfolgte keine weitere Befundung und Klassifizierung im Rahmen der zahnmedizinischen Untersuchung.

Voraussetzung für eine Fotodokumentation war das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung des jeweiligen Probanden. Der Vordruck der einzuholenden Einverständniserklärung befindet sich im Anhang (Abb. 18). Das vorliegende Einverständnis wurde ebenfalls in der Datenbank dokumentiert (Variable *dex\_mucosa\_fotook*)

Zunächst wurde der Barcode des Probanden zur eindeutigen Identifikation fotografiert. Die intraorale Aufnahme wurde nach Möglichkeit als direkte Aufnahme durchgeführt. Die vorliegenden technischen Geräte und Einstellungen sind in Tab. 12 einsehbar. War eine direkte Aufnahme bei fehlender Übersicht nicht möglich, bestand die Möglichkeit, ein indirektes Foto über einen intraoralen Fotospiegel zu erstellen. Dazu stand ein Spiegel der Firma *Dent-o-care* zur Verfügung. Um ein Beschlagen des Fotospiegels zu vermeiden, wurde der Spiegel zunächst mit handwarmem Wasser angewärmt und kurz vor der Aufnahme getrocknet.

Tab. 12 Darstellung der Kamera- und ObjektivEinstellungen bei der Fotodokumentation von positiven Mundschleimhautbefunden.

<b>Canon EOS 450 D</b>	
Objektiv	Teleobjektiv, Canon EF USM 2,8/100 Macro
Blitz	Ringblitz, Canon Macro Ring Lite MR-14 EX
Empfindlichkeit	ISO 100
Programmmodus	Manuell (M)
Blendenwert	22 bis 32
Belichtungszeit	1/180 bis 1/250 s
Schärfe	manueller Fokus oder Automatikfokus (9AF-Messpunkte)
Auflösung	10 Megapixel

Im Anschluss an die Aufnahme wurde die Anzahl der Bilder (Variable *dex\_mucosa\_foto*) und eventuelle Besonderheiten (*dex\_mucosa\_bes*) über ein Web-Formular (SHIP-Webanwendung Prototype) dokumentiert. Nach Abschluss der Untersuchung wurden die angefertigten Bilder über einen USB 2.0-Anschluss der Kamera von der SD (Secure Digital) Memory Card auf den SHIP-Server übertragen

(\\srv230-cmvc-inf\data\_ship\_s2t0\$DEX\MUCOSA\IMGS).

Für jeden Tag wurde ein Ordner angelegt und nach folgendem Schema benannt: *Jahr\_Monat\_Tag*.

Die Dateien wurden nach folgendem Muster probandenspezifisch benannt: *MUCOSA\_ProbNR\_IMGSerialNo\_Region*.

Ein Beispiel ist im Anhang in Abb. 19 dargestellt.

### **3.3.2. Auswertung und mögliche Befunde**

Die Fotodokumentationen der in SHIP-2 und Trend-0 aufgefallenen Schleimhautläsionen wurden zunächst vom SHIP-Datenserver auf einen lokalen Computer im SHIP-Untersuchungszentrum geladen. Die Wiedergabe der einzelnen Bilder erfolgte auf einem herkömmlichen 19“ TFT-Monitor. Zur Darstellung wurde der Windows Photo Viewer auf der Plattform Windows XP benutzt.

Die Befundung der Läsionen erfolgte in Anlehnung an die Empfehlungen von Reichart und Schulz (1991). Im Rahmend der Befundung wurde auf eine Seitenangabe verzichtet, da diese bei teilweise fehlender Information nicht immer eindeutig zu verifizieren war.

Die Befundung der Bilder erfolgte zunächst durch einen zertifizierten Arzt (Arzt Steffen Dickel). Unklare Befunde wurden zur Zweitbefundung an eine zertifizierte Zahnärztin weitergegeben (Dr. med. dent. Stefanie Samietz MPH, MSc). Konnte kein Konsens erzielt werden, wurde der Leiter der Mundschleimhautsprechstunde der Universitätsmedizin Greifswald als qualifizierter und zertifizierter Arzt (Dr. med. Dr. med. dent. Stefan Kindler) hinzugezogen. In diesen Fällen erfolgte ein Konsensbeschluss zur Klassifizierung der Schleimhautläsion.

Lagen bei einem Probanden mehrere Läsionen vor, wurden alle Läsionen einzeln aufgenommen. Bei Vorliegen eines Befundes an mehreren Lokalisationen wurde die Krankheit einmal gewertet und die Lokalisation mit dem größten Befund übernommen.

In Anlehnung an die Reichart und Schulz (1991) war die Klassifikation der Schleimhautbefunde wie folgt möglich:

- Leukoplakia simplex (1),
- Leukoplakia verrucosa (2),

- Leukoplakia erosiva (3),
- Erythroplakia (4),
- Lichen ruber (5),
- Schleimhautulcus (6),
- Exophytische Neubildung (7),
- Nicht klassifizierbare suspekta Veränderung (8).

*Klinisches Erscheinungsbild der Mundschleimhautbefunde*

Folgend sind die Definitionen der Mundschleimhautläsionen dargestellt, wie sie für die SHIP-Studie im Basishandbuch definiert wurden (Biffar et al. 1996). Die dazugehörigen Beispielfotografien sind den Ergebnissen der SHIP-2 Studie und der Trend-0 Studie entnommen.

*Leukoplakia simplex (1):*

Hierbei handelt es sich um keratotische Schleimhaut mit glatten bis leicht gewellt-körnigen, etwas verdickten, häufig mosaikartig verteilten, weißlichen Oberflächenbezirken; um Areale vermehrt oder abnormer Keratinisierung. Die weißlichen Areale sind nicht abwischbar (Prüfung mit Mulltupfer). Die Einzelherde können als kleine, gut umschriebene weiße Flecke imponieren. Andererseits finden sich auch recht ausgedehnte oder multiple plaqueförmige Veränderungen, oftmals an der Oberfläche pflastersteinartig gefeldert oder auch homogen grau-weißlich durchscheinend. Am Rand können sie scharf abgesetzt sein oder allmählich in die umgebende Mukosa übergehen. Die Leukoplakia simplex ist am häufigsten im Bereich der Wangenschleimhaut, besonders retroangulär, am Mundboden, an der Zunge, an der labialen Mukosa, am harten Gaumen, im Sublingualraum und an der Gingiva lokalisiert. Als Leukoplakien gelten *alle nicht abwischbaren* weißen Flächen, auch wenn sie durch Wangeneinbiss entstanden sein könnten. Abzugrenzen sind die weißlichen Wangenstreifen (keine Erfassung) sowie der Lichen ruber.



Abb. 5 Leukoplakia simplex des Zungenrandes.

*Leukoplakia verrucosa (2):*

Eine verruköse Proliferation mit umschriebenen, deutlich erhabenen, weißlichen fleck- oder fächerförmigen Epithelveränderungen. Die Herde imponieren erheblich verdickt und knotig erhaben.

*Leukoplakia erosiva (3):*

Keratotische und verruköse Veränderungen mit Erosions- und Exulzerationsbezirken, Ulzerationen können spontan oder nach Traumatisierung auftreten.



Abb. 6 Leukoplakia erosiva des Alveolarfortsatzes.

*Erythroplakia (4):*

Eine leuchtend dunkelrote, gering erhabene Schleimhautveränderung; fleckförmig angeordnete, samtartig, sattrote, oft gekörnte Veränderung der Schleimhaut; selten auf weißlichen Oberflächenbezirken (= Erythroleukoplakie).



Abb. 7 Erythroplakie des Alveolarfortsatzes im Oberkiefer.

*Lichen ruber (5):*

Unter dieser Befundnummer werden Lichen ruber planus und erosivus zusammengefasst.

planus: Farnkrautartige weißliche Schleimhautzeichnung, weißliche netzförmige Schleimhautzeichnung, perlmuttartige schimmernde Bezirke, Lokalisation meist Wange und Zungenrand.

erosivus: Farnkrautartige weißliche Schleimhautzeichnung mit erosiven Bezirken



Abb. 8 Typische Wickham-Streifung eines Lichen ruber mucosae der Wangenschleimhaut links.

*Schleimhautulcus (6):*

Ein umschriebener Epitheldefekt; fibrinös belegter Ulkusgrund; evtl. leicht aufgeworfener Rand; evtl. mit tastbarer Randverhärtung.



Abb. 9 Schleimhautulcus der Wangenschleimhaut links.

*Exophytische Neubildung (7):*

z.B. Papillom, Fibrom, Epulis. Es werden nur Exophytische Neubildungen der Weichteile zugeordnet.



Abb. 10 Exophytische Neubildung des Alveolarfortsatzes.

*Nicht klassifizierbare suspekte Veränderungen (8):*

Hier werden jegliche suspekte Schleimhautveränderungen eingeordnet, die nicht in den Punkten 1. bis 8. zuzuordnen sind.



Abb. 11 Beispiel für eine nicht klassifizierbare Veränderung der Schleimhaut. Es besteht der Verdacht auf eine Amalgamtätowierung der Wangenschleimhaut rechts.

*Mögliche Lokalisationen der Mundschleimhautbefunde:*

Neben der Klassifikation der Läsion wurde die Lokalisation der Mundschleimhautveränderung auf dem Befundbogen dokumentiert. Die topografische Klassifikation geht dabei auf Roed-Petersen and Renstrup (1993) zurück. Abb. 16 zeigt im Anhang den ursprünglichen Befundbogen. Die Läsionen in der Studie wurden wie folgt topografiert:

- Lippenrot,
- Lippenschleimhaut der Ober- und Unterlippe,
- Mundwinkel rechts und links,
- Wangenschleimhaut rechts und links,
- Harter Gaumen rechts und links,
- Weicher Gaumen rechts und links,

- Gaumenbögen rechts und links,
- Umschlagfalte der Oberkiefer- und Unterkieferregion,
- Alveolarfortsatz,
- Zungenrund,
- Zungenrücken,
- Zungenspitze,
- Zungenunterfläche,
- Zungenrand rechts und links,
- Mundboden rechts und links.

Im Folgenden sollen die Regionen im kurzen Überblick dargestellt werden, wie sie in im Handbuch der Basisstudie definiert wurden (Biffar et al. 1996).

*Lippenrot:*

Um dem „Manual of the international statistical classification of disease injuries and cause of death“ der WHO zu entsprechen, wird die Lippenrotregion in die Beurteilung einbezogen. Sie ist für Ober- und Unterlippe als bei zwanglos geschlossenem Mund von außen sichtbarer Anteil des Lippenrotes definiert.

*Lippenschleimhaut der Ober- und Unterlippe:*

Länglicher Bereich von der äußeren Lippenrotgrenze bis zu einer Linie im Abstand von 1cm zum Fundus der vestibulären Umschlagfalte reichend und seitlich begrenzt durch die Verbindungslinien Mundwinkel – Interdentalraum Caninus / 1. Prämolare.

*Mundwinkel rechts und links:*

Quadrat von 2 x 2cm Mundschleimhaut, das sich 2cm distal vom Mundwinkel (Angulus oris) je einen Zentimeter nach kranial und kaudal von der Kauebene aus erstreckt.

*Wangenschleimhaut rechts und links:*

Die Wangenschleimhaut ist umschrieben als ein rechteckiger Bereich, der sich vom Mundwinkel aus bis zur Plica pterygomandibularis und je 1cm vom tiefsten Punkt der oberen und unteren Umschlagfalte ausdehnt.

*Harter Gaumen rechts und links:*

Areal palatinal zwischen dem oberen Alveolarfortsatz palatinal der Raphe palati und dem Übergang zwischen hartem und weichem Gaumen.

*Weicher Gaumen rechts und links:*

Längliches Areal hinter dem Übergang vom harten zum weichen Gaumen (A-H-Linie) und zwischen Plica pterygomandibularis und der Mittellinie, einschließlich der Hälfte der Uvula.

*Gaumenbögen rechts und links:*

Mundschleimhaut, welche die Raphe pterygomandibularis und den Musculus glossopalatinus überzieht.

*Umschlagfalte der Ober- und Unterkieferregion:*

Längliches Areal von der Plica pterygomandibularis rechts zur Plica pterygomandibularis links zwischen bukkaler / labialer Schleimhaut und der oberen bzw. unteren Übergangslinie von Schleimhaut zum Alveolarfortsatz.

*Alveolarfortsatz, rechts (re) und links (li), vestibulär (vestib), palatinal (pal) und lingual (ling):*

Vestibulär: Vestibulär den Alveolarfortsatz bedeckende Mundschleimhaut bis zur Übergangslinie der Gingiva in die Schleimhaut der Umschlagfalte.

Palatinal: Palatinal wird ein vom Gingivalsaum aus 1cm breites Band als Alveolarfortsatzbereich definiert.

Lingual: Den Alveolarfortsatz bedeckende Schleimhaut bis zum Übergang in den Mundboden. Im Oberkiefer teilt der Ansatz das Frenulum labiale superior und die Raphe mediana in rechts und links, im Unterkiefer der Ansatz des Frenulum labiale inferior und des Frenulum sublinguale.

*Zungengrund:*

Längliche Fläche hinter dem Sulcus terminalis und zwischen den Plicae pterygomandibulares.

*Zungenrücken:*

Feld im Abstand von 1cm von der Zungenspitze beidseits des Sulcus linguae medianus, nach rückwärts bis zum Sulcus terminalis, nach lateral bis zum Abstand von 1cm vom Zungenrand.

*Zungenspitze:*

Zirkuläres Areal mit einem Radius von 1cm um die Zungenspitze herum.

*Zungenunterfläche:*

Unterfläche der Zunge jenseits des Zungenspitzenbereiches, bis zum Sulcus sublingualis und beidseits bis zum Zungenrandbereich

*Zungenrand rechts und links:*

Längliche Schleimhautregion 1cm von der Zungenspitze entfernt bis zurück zur Plica pterygomandibularis, einschließlich 1cm auf jeder Seite rechts und links zur Zungenkante.

*Mundboden rechts und links:*

Lingualer Schleimhautbereich in der Übergangslinie Alveolarfortsatz – Mundboden bis zum Sulcus sublingualis. Der Bereich wird durch das Frenulum sublinguale in rechts und links geteilt. Bei Lokalisation der Schleimhautveränderung beidseits von dieser Mittellinie werden die Felder „re“ und „li“ angekreuzt.

Bei Vorliegen eines positiven Befundes bekam der Proband ein Schreiben für seinen Hauszahnarzt ausgehändigt, um eine weitere Behandlung und Abklärung des Befundes zu sichern.

**3.3.3. Eingabe der Daten**

Die Eingabe der erhobenen Daten erfolgte über eine Webmaske, sodass nach Übertragung eine Speicherung auf den SHIP-Servern möglich war.

Vor der Auswertung wurde jeweils die Probanden-Identifikationsnummer (ID) in die Webmaske eingetragen, die aus dem Namen der Bilddatei entnommen werden konnte. Auf diese Weise war ein Zuordnen der Probanden zu den weiteren Daten möglich.

Als nächstes wurde der Untersucher eingegeben und markiert, ob ein zusätzlicher Befunder hinzugezogen werden musste. Die Eingabemöglichkeiten waren an das SOP der SHIP-0 Studie angeglichen. Die möglichen Antworten sind in Tab. 13 dargestellt.

Tab. 13 Auswertungsreihenfolge und Möglichkeiten der Eingabewebmaske.

<b>Eingabefeld</b>	<b>Mögliche Eingabe</b>
Ordernummer	Textfeld
Probandennummer	Textfeld
Kohorte	SHIP-2 / Trend-0
Untersucher	Dickel / Kindler / Samietz
2nd Reader erforderlich	ja / nein
2nd Reader	Dickel / Kindler / Samietz / Konsens
Lokalisation Läsion 1-3	Abweichend / Lippenrot / Lippenschleimhaut / Mundwinkel / Wangenschleimhaut / Harter Gaumen / Weicher Gaumen / Gaumenbögen / Umschlagfalte / Alveolarfortsatz / Zungengrund / Zungenrücken / Zungenspitze / Zungenunterfläche / Zungenrand / Mundboden
Lokalisation Läsion 1-3	Textfeld
Typ Läsion 1-3	Keine / Abweichend / Leukoplakia simplex / Leukoplakia verrucosa / Leukoplakia erosiva / Erythroplakia / Lichen ruber / Schleimhautulcus / Exophytische Neubildung / Nicht klassifizierbar Suspekt
Lokalisation Läsion 1-3	Textfeld
Anmerkungen	Textfeld

### 3.3.4. Qualitätssicherung der Befunde der eigenen Studie

Um eine ausreichende Qualität beim Befunden der Bilder zu gewährleisten wurde vor Beginn der Studie eine Schulung der Untersucher durchgeführt. Die Schulungsmaßnahme schloss sich an das Beispiel von Hensel et al. (2003b) an. Anschließend erfolgte eine Zertifizierung.

Bei unklarem Befund erfolgte, wie oben beschrieben, eine Befundung durch einen zweiten Untersucher oder als Konsensentscheidung. Die vollständige

Datenauswertung erfolgte mit einem Abstand von sieben Tagen erneut. Die Ergebnisse der beiden Befundungsdurchgänge wurden anschließend miteinander verglichen, um die Qualität bzw. die Reliabilität der Ergebnisse zu kontrollieren.

Des Weiteren wurden Ausschlusskriterien für die Studie bestimmt. Probanden, bei denen eine Fotodokumentation fehlte oder bei denen Gesundheitsdaten nicht vollständig erfasst waren, wurden von der Studie ausgeschlossen. Fotografien mit mangelhafter Fotoqualität führten ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie.

### **3.4. Erfassung von Risikofaktoren in SHIP**

Im Rahmen der SHIP-Studie wurde durch medizinische Untersuchungen und Interviews eine Reihe von Befunden gewonnen. Die vorliegende Studie nutzte die Informationen über Gesundheits- und Suchtverhalten sowie medizinische und zahnmedizinische Erkrankungen, um Risikofaktoren von Mundschleimhauterkrankungen zu erkennen und charakterisieren zu können.

Durch den bewilligten Datennutzungsantrag vom 29.08.2017 konnten diese Daten angefordert und untersucht werden.

Die Risikofaktoren, deren Wirkung auf die Schleimhaut in der vorliegenden Studie untersucht wurde, sind im Folgenden mit den verwendeten Einteilungen dargestellt.

#### **3.4.1. Alter und Geschlecht**

Das Alter in Jahren der Probanden wurde in jeder der SHIP-Studien durch das computergestützte Interview bestimmt.

Aus den computergestützten Interviews konnte ebenfalls die Angabe über das Geschlecht entnommen werden. Auf diese Weise konnte der Einfluss des Geschlechts und des Alters auf die Prävalenz von Mundschleimhauterkrankungen dargestellt werden.

#### **3.4.2. Bildungsstatus**

Zur Bestimmung des Einflusses der Schulbildung auf eine mögliche Erkrankung der Schleimhaut wurde die Dauer der Schulbildung als Kriterium gewählt. Die Daten dazu wurden durch das computergestützte Interview ermittelt. Die Schulbildung wurden in folgende drei Gruppen eingeteilt:

- weniger als 10 Jahre Schulbildung
- 10 Jahre Schulbildung
- mehr als 10 Jahre Schulbildung.

### **3.4.3. Rauchen**

Die Ergebnisse der Mundschleimhautuntersuchung wurden in Bezug zum Rauchstatus der Probanden gesetzt. Dazu wurden die Teilnehmer anhand der durch das Interview ermittelten Daten wie folgt eingeteilt:

- Raucher,
- Nichtraucher,
- Ehemaliger Raucher.

Zigarren- oder Pfeiffentabakkonsum wurden auf Grund nicht ausreichender Datenlage in dieser Studie nicht berücksichtigt.

### **3.4.4. Alkoholkonsum**

Um die Stärke des Alkoholkonsums abzubilden wurde die durchschnittliche Trinkmenge in Gramm pro Tag auf die letzten 30 Tage berechnet. Dazu wurde genau nach der Konsummenge von Bier, Wein und Spirituosen gefragt. Die beiden Fragen in SHIP-2 lauteten zum Beispiel:

*„Wenn Sie an die letzten 30 Tage (4 Wochen, 1 Monat) denken, an wie vielen Tagen haben Sie Bier, Wein/Sekt oder Spirituosen (z.B. Schnaps, Cognac, Whiskey, Likör, Mixgetränke getrunken?“ (Frage S2\_F210) und „Wieder bezogen auf die letzten 30 Tage (4 Wochen, 1 Monat): An so einem Tag, an dem Sie Alkohol trinken, wie viel Bier, Wein/Sekt oder Spirituosen trinken Sie dann im Durchschnitt? Geben Sie bitte an, wie viele Gläser pro Tag!“ (Frage S2\_F211).*

### **3.4.5. Übergewicht**

Es wurde der Body-Mass-Index (BMI) der Probanden aus Größe und Gewicht ermittelt und in  $\text{kg/m}^2$  angegeben.

#### **3.4.6. Entzündungsreaktion**

Stellvertretend für chronische und akute Entzündungsreaktionen wurde das C-reaktive Protein (CRP) als unspezifischer Marker ausgewählt. Der CRP-Wert wurde im Rahmen der zur SHIP-Studie gehörenden Laboruntersuchungen bestimmt und wird in mg/l angegeben.

#### **3.4.7. Inanspruchnahme Medizinischer / Zahnmedizinischer Dienste**

In den SHIP-Studien wurde im persönlichen Interview abgefragt, ob in den letzten 12 Monaten ein Zahnarztbesuch stattgefunden hat.

„Wie oft waren Sie in den letzten 12 Monaten beim Zahnarzt?“ (zahnfreq).

Die Probanden wurden in Bezug auf eine Inanspruchnahme in den letzten 12 Monaten wie folgt eingeteilt:

- Zahnarztbesuch in den letzten 12 Monaten
- Kein Zahnarztbesuch in den letzten 12 Monaten

#### **3.4.8. Orale Gesundheit**

Stellvertretend für orale Gesundheit wurde die Anzahl der vorhandenen Zähne gewählt. Die Zahnanzahl wurde in den SHIP-Untersuchungen im Rahmen einer zahnärztlichen Befundung aufgenommen.

#### **3.4.9. Parodontale Erkrankungen**

Im Rahmen der zahnärztlichen Untersuchung wurde der parodontale Gesundheitszustand der Probanden erhoben. In den Studien wurden unterschiedlich umfangreiche Untersuchungen durchgeführt. In SHIP-0 wurden zum Beispiel zwei Quadranten untersucht. Hier wurden die Sondierungstiefe und das Attachment mit einer PCP11 Sonde bestimmt. In SHIP-1 wurde mit einer PCP2 Sonde die Sondierungstiefe und der Zahnsteinbefall in 2 Quadranten an 4 Messpunkten bestimmt. In allen 4 Studien wurde aus den vorliegenden Daten eine mittlere Sondierungstiefe (Mean Probing Depth, MPD) und ein mittlerer Attachmentverlust (clinical

attachment loss, CAL) in mm berechnet. Anhand dieser Werte konnte die Schwere der Erkrankung abgeleitet werden. Die Einteilung erfolgte nach der Klassifikation des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und der American Academy of Periodontology (AAP) wie folgt (Wiebe and Putnins 2000):

- klinischer Attachmentverlust 1 - 2 mm – milde Parodontitis,
- klinischer Attachmentverlust 3 - 4 mm – mittlere Parodontitis,
- klinischer Attachmentverlust  $\geq 5$  mm – schwere Parodontitis.

### **3.5. Biomathematische Auswertung**

Die ermittelten Daten wurden per Eingabe über die Webmaske auf einen SHIP-Server übertragen. Von dort wurden Sie in das Statistikprogramm STATA 15.1 der StataCorp LLC (College Station TX, USA) übertragen. Das Programm wurde zur statistischen Auswertung benutzt. Dazu wurden in der vorliegenden Studie lediglich deskriptive statistische Methoden angewendet. STATA wurde ebenfalls benutzt, um Daten aufzuarbeiten und graphisch darzustellen.

Es erfolgte eine statistische Auswertung der Bildbefundung (SHIP-2 und Trend-0). Häufigkeiten und Verteilungsmuster wurden in Tabellen und Diagrammen ausgewertet.

Anschließend wurden die Prävalenzen der Schleimhauterkrankungen in den einzelnen SHIP-Studien bestimmt.

Im letzten Schritt erfolgte eine statistische Auswertung der Risikofaktoren (siehe oben). Die einzelnen Gruppen wurden miteinander verglichen und deren Auswirkungen auf die Prävalenz von Mundschleimhauterkrankungen ermittelt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Grundgesamtheit des Projektes

In den Jahren 2008 bis 2011 wurden im Rahmen der epidemiologischen Querschnittsstudie SHIP-2 2333 freiwillige Probanden zahnmedizinisch und medizinisch untersucht. Parallel dazu wurden in einer zweiten Kohorte im Rahmen der SHIP-Trend-0 Studie ebenfalls von 2008 bis 2011 4420 Probanden begutachtet.

Damit ergab sich zunächst eine Ausgangsstichprobe von 6753 Probanden. Von 675 Teilnehmern (11,1%) konnten keine intraoralen Befunde erhoben werden, sodass diese Patienten aus der vorliegenden Studie ausgeschlossen wurden. Die Studienpopulation bestand aus 3122 weiblichen (51,5%) und 2956 männlichen Teilnehmern (48,6%) und bildete die Grundlage für die folgenden Studien.

Bei insgesamt 189 Probanden (3,1%) konnten Schleimhautläsionen beobachtet werden. Diese Teilnehmer bildeten die Grundgesamtheit für die Analysen zur Charakterisierung der Studienpopulation. Eine Fotodokumentation war bei 102 der Probanden (1,7%) möglich. Diese Gruppe bildete die Grundgesamtheit für die Risikofaktorenanalyse.

## 4.2. Häufigkeit von Mundschleimhautbefunden

Innerhalb der Studienpopulationen von SHIP-2 und SHIP-Trend-0 ließen sich 189 Fälle der oben definierten Schleimhautveränderungen oder Tumoren der Mundhöhle beziehungsweise des Oropharynx diagnostizieren. Dies entspricht einer Prävalenz innerhalb der bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe für Vorpommern von 3,1%. Im Folgenden wurden die 87 Probanden, bei denen keine Fotodokumentation möglich war, nicht beachtet. Damit ergab sich eine Stichprobe von 102 Teilnehmern. In Tab. 14 ist die Verteilung der Entitäten der Mundschleimhautbefunde dargestellt. Bei 4 der 102 Patienten (3,9%) konnten zwei verschiedene Schleimhautläsionen entdeckt werden. Damit lagen 106 Schleimhautläsionen vor. 7 der 106 Veränderungen (6,6%) waren keine Schleimhautläsion im Sinne der Definition.

Bei 28 Probanden (26,4%) war zunächst keine eindeutige Diagnose der Schleimhautveränderung möglich. In diesen Fällen wurde ein Zweitreading durchgeführt. In zehn weiteren Fällen (9,4%) wurde zusammen mit einem Drittreader eine Konsensentscheidung getroffen.

Tab. 14 Verteilung der Entitäten der Mundschleimhautbefunde aus SHIP-2 und SHIP-Trend-0.

Läsion		
Leukoplakia simplex	38 / 106	35,8 %
Leukoplakia erosiva	3 / 106	2,8 %
Erythroplakia	4 / 106	3,8 %
Lichen ruber	7 / 106	6,6 %
Schleimhautulcus	3 / 106	2,8 %
Exophytische Neubildung	42 / 106	39,6 %
Nicht klassifizierbare / suspekta Veränderung	2 / 106	1,9 %

Keiner der Probanden wies eine verruköse Leukoplakie, eine herpetiforme oder aphtöse Veränderung auf. Der Tab. 14 ist ebenfalls zu entnehmen, dass

38 der Befunde (35,8%) einfache Leukoplakien waren. 42 Befunde (39,6%) konnten als Exophytische Neubildungen diagnostiziert werden.

Es ist ebenfalls ersichtlich, dass sieben Mal ein OLP (6,6%) und vier Mal eine Erythroplakie (3,8%) entdeckt wurden. Schleimhautulzera und erosive Leukoplakien kamen jeweils drei Mal (2,8%) vor. Nicht eindeutig zuzuordnende Veränderungen wurden jeweils zwei Mal entdeckt (1,9%).

### 4.3. Lokalisation der Mundschleimhautbefunde

Sieben der 106 Fotodokumentationen zeigten keine definierte Schleimhautveränderung. Daher wurde keine Lokalisation bestimmt, wodurch sich für die folgende Untersuchung eine Stichprobenanzahl von 99 Fällen (1,6%) ergab. Keiner der Probanden wies eine definierte Schleimhautveränderung am Zungengrund auf. Die Verteilung auf die restlichen Lokalisationen kann aus Tab. 15 entnommen werden

Tab. 15 Verteilung der Lokalisationen der Mundschleimhautbefunde aus SHIP-2 und SHIP-Trend-0.

<b>Lokalisation</b>		
Lippenrot	3 / 99	3,0 %
Lippenschleimhaut	6 / 99	6,1 %
Mundwinkel	5 / 99	5,1 %
Wangenschleimhaut	31 / 99	31,3 %
Harter Gaumen	5 / 99	5,1 %
Weicher Gaumen	3 / 99	3,0 %
Gaumenbögen	1 / 99	1,0 %
Umschlagfalte	2 / 99	2,0 %
Alveolarfortsatz	24 / 99	24,2 %
Zungenrücken	1 / 99	1,0 %
Zungenspitze	4 / 99	4,0 %
Zungenunterfläche	1 / 99	1,0 %
Zungenrand	12 / 99	12,2 %
Mundboden	1 / 99	1,0 %

In der vorliegenden Studie war die Wangenschleimhaut am häufigsten mit den definierten Veränderungen erkrankt. Es lagen 31 Fälle vor (31,3%). Als zweithäufigste Lokalisation folgten der Alveolarfortsatz des Ober- und Unterkiefers mit 24 Läsionen (24,2%) und der Zungenrand mit 12 Läsionen (12,2%). Die Zunge war insgesamt 18 Mal betroffen (18,2%). Etwas weniger waren die Lippe und der gesamte Gaumen mit jeweils 9 Läsionen (9,1%) betroffen. Alle anderen Lokalisationen kamen deutlich seltener vor.

Eine Läsion im Mundboden konnte von uns einmal (1,0%) beobachtet werden.

#### 4.4. Charakterisierung der Studienpopulation

Die Probanden wurden von uns zunächst in mundschleimhautgesunde Teilnehmer (max. 6078 Probanden) und Teilnehmer mit definierter Schleimhautläsion (189 Probanden) eingeteilt. Die Verteilung der beiden Gruppen wurde hinsichtlich bekannter und möglicher Risikofaktoren untersucht. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tab. 16 dargestellt.

Tab. 16 Charakterisierung der Studienpopulation aufgeteilt nach positiven und negativen Mundschleimhautbefunden (n = 189). Fortlaufende Daten sind als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. Kategorisierte Daten sind als absolute und relative Zahlen dargestellt.

	Anzahl	Ohne Läsion	Mit Läsion
Alter in Jahren	6078	53,0 (14,9)	60,4 (12,8)
Geschlecht			
Männlich	6078	2834 (48,1%)	122 (64,6%)
Weiblich	6078	3055 (51,9%)	67 (35,4%)
<b>Bildungsstatus</b>			
- weniger als 10 Jahre	6066	1332 (22,7%)	66 (34,9%)
- 10 Jahre	6066	3074 (52,3%)	96 (50,8%)
- mehr als 10 Jahre	6066	1471 (25,0%)	27 (14,3%)
<b>Rauchstatus</b>			
- Kein Raucher (Nie)	6060	2219 (37,8%)	54 (28,6%)
- Ex-Raucher	6060	2227 (37,9%)	83 (43,9%)
- Aktuell Raucher	6060	1425 (24,3%)	52 (27,5%)
Alkoholkonsum in g/d	6000	9,0 (13,6)	10,3 (15,8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	6067	28,0 (5,0)	29,8 (5,2)
Serum-CRP in mg/L	5859	2,34 (4,09)	3,00 (3,65)
Zahnartzkarenz (12 Monate)	6049	586 (10,0%)	24 (13,0%)
Zahnzahl	6075	20,1 (8,4)	15,1 (9,9)
<b>Parodontitis</b>			
Attachmentverlust (mm)	5289	2,6 (1,6)	3,5 (2,1)
Mittlere Sondierungstiefe (mm)	5562	2,6 (0,7)	3,0 (0,9)
<b>Parodontitis nach CDC</b>			
- Keine oder Mild	5143	2305 (46,0%)	36 (27,3%)
- Mittel	5142	1829 (36,5%)	56 (42,4%)
- Schwer	5143	877 (17,5%)	40 (30,3%)

Das mittlere Alter der gesunden Probanden betrug 53,0 Jahre. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 60,4 Jahre. Unter den Probanden mit definierter Läsion war der Anteil der Männer mit 64,6% fast doppelt so hoch wie der Frauenanteil. Die Geschlechterverteilung ist zur Veranschaulichung in Abb. 12 grafisch dargestellt. Insgesamt ließ sich bei 2,1% der gesamten weiblichen (67 Probandinnen) und bei 4,1% der männlichen Studienpopulation eine Schleimhautveränderung nachweisen (122 Probanden).

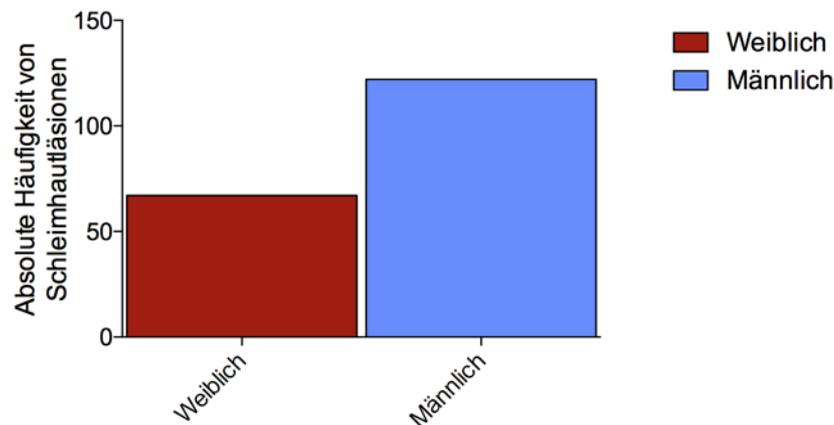


Abb. 12 Darstellung der Geschlechterverteilung von Schleimhautläsionen der zugrundeliegenden Studienpopulation aus SHIP-2 und SHIP-Trend-0 für  $n = 189$ .

Aus Tab. 16 und Abb. 13 lassen sich entnehmen, dass der Anteil der Probanden, die eine Schulbildung von mehr als zehn Jahren genossen hatten, in der Läsionsgruppe deutlich geringer war als in der Kontrollgruppe. Bei den Probanden mit Schleimhautläsion war die Bildungsdauer in 34,9% der Fälle kürzer als zehn Jahre. In der gesunden Gruppe waren es nur 22,7%.

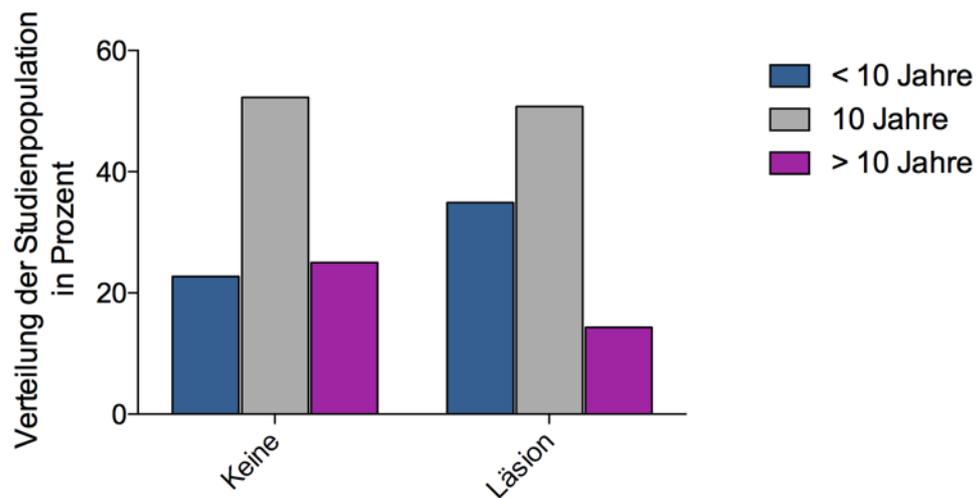


Abb. 13 Darstellung der Verteilung der Bildungsdauer aufgeteilt nach vorhandener und fehlender Schleimhautläsion in Prozent.

Vergleicht man die beiden Gruppen in Bezug auf ihren Rauchstatus fällt auf, dass der Anteil der Raucher und ehemaligen Raucher in der Gruppe mit Schleimhautläsion höher war als in der gesunden Gruppe. In der erkrankten Gruppe fand sich ein wesentlich geringerer Anteil an Nichtrauchern (28,6%) als in der gesunden Gruppe (37,8%). Die Daten sind in Tab. 16 und Abb. 14 dargestellt.

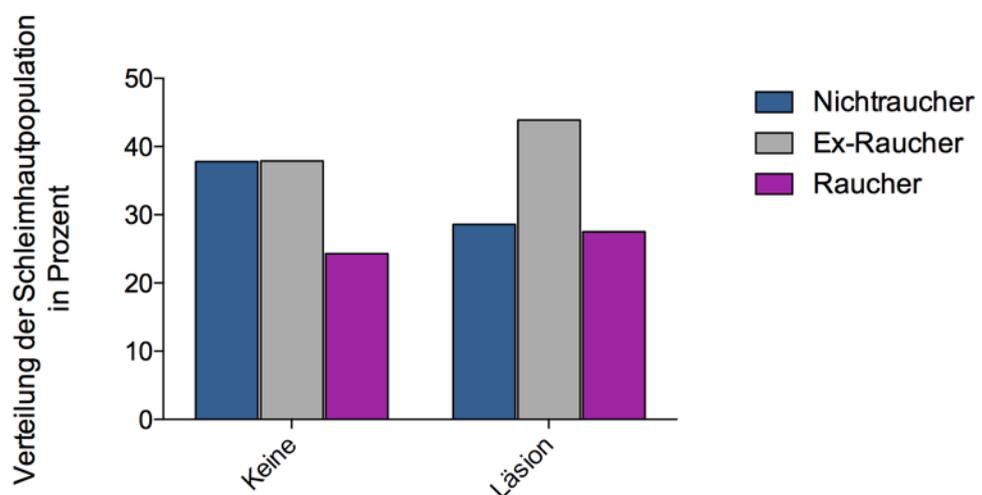


Abb. 14 Darstellung der Verteilung des Rauchstatus aufgeteilt nach vorhandener und fehlender Schleimhautläsion in Prozent.

Tab. 16 zeigt zudem die unterschiedliche Verteilung der Parodontitisstadien in beiden Gruppen. Der Anteil der mittleren und schweren Parodontitiden (nach CDC) war in der Gruppe mit Schleimhautläsionen deutlich höher (72,7%) als in der gesunden Gruppe (54,0%). Die Verteilung ist in Abb. 15 veranschaulicht. Der mittlere Attachmentverlust und die mittlere Sondierungstiefe betragen in der gesunden Gruppe jeweils 2,6mm und in der Gruppe mit Schleimhautveränderungen 3,5mm bzw. 3,0mm.

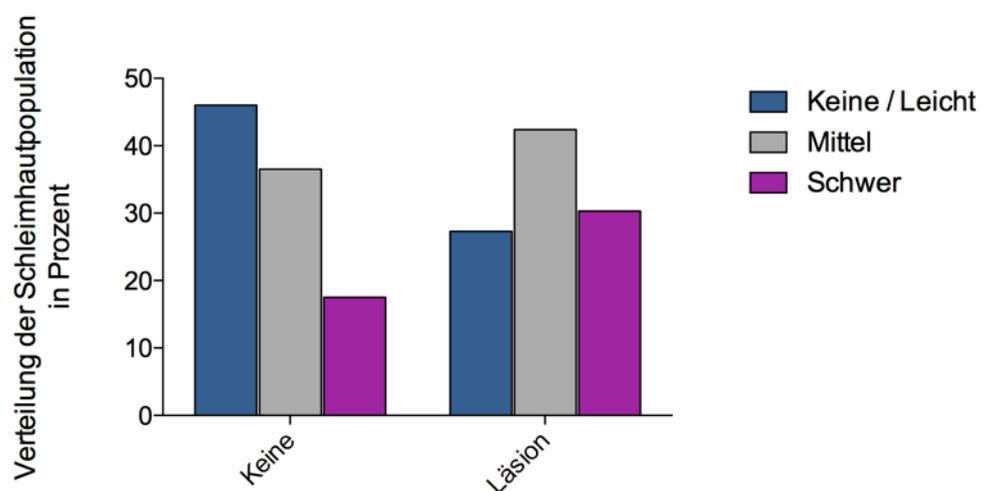


Abb. 15 Darstellung der Verteilung nach Vorhandensein und Schweregrad einer Parodontalerkrankung (nach CDC) aufgeteilt nach vorliegender und nicht vorliegender Läsion in Prozent.

Es wurden weitere Risikofaktoren für die beiden Populationen untersucht. Die gesunde Gruppe trank am Tag im Schnitt 9g Alkohol, die Gruppe mit nachgewiesener Schleimhautveränderung 10,3g. In der gesunden Gruppe lag die durchschnittliche Zahnanzahl bei 20,1 und bei 10,0% der Probanden erfolgte in den letzten 12 Monaten keine zahnärztliche Kontrolle. In der anderen Gruppe besaßen die Probanden im Schnitt 15,1 Zähne und 13,0% waren ein Jahr lang nicht in zahnärztlicher Kontrolle. Des Weiteren wurden Unterschiede in den Gruppen für CRP und BMI gefunden. Die Ergebnisse sind Tab. 16 zu entnehmen.

---

#### **4.5. Assoziation von Risikofaktoren mit Mundschleimhautbefunden**

Bei den Probanden mit einer diagnostizierten Leukoplakie oder Exophytischen Neubildung wurde die Korrelation zu bekannten und diskutierten Risikofaktoren untersucht. Für eine ausreichend große Stichprobe von 43 (0,72%) wurden unter Leukoplakien alle Subtypen in eine Gruppe zusammengefasst. Die Stichprobengröße für die Exophytischen Neubildungen betrug 41 (0,68%) Probanden. Für eine weitere Analyse wurden die Probanden mit Schleimhautläsionen sowie mit Tumoren der Mundhöhle und des Rachens in eine Gruppe zusammengefasst. In diese Gruppe wurden ebenfalls die Probanden mit aufgenommen, bei denen keine Fotodokumentation stattfinden konnte. Die Stichprobenanzahl der Läsionsgruppe betrug 189 (3,1%). Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tab. 17 dargestellt.

Aus Tab. 17 ist ebenfalls zu entnehmen, dass Mundschleimhautläsionen und Exophytische Neubildungen signifikant mit höherem Alter assoziiert waren. In der vorliegenden Studie betrug die OR 1,03 pro Lebensjahr für alle Schleimhautläsionen. Für das männliche Geschlecht konnte ebenfalls eine Korrelation nachgewiesen werden. Die OR im Vergleich zum weiblichen Geschlecht lag hinsichtlich Leukoplakien bei 4,64.

Tab. 17 Analyse von potenziellen Risikofaktoren bei Vorhandensein von Schleimhautläsionen. OR Signifikant (\*) für  $p < 0,05$ .

	<b>Läsion</b>	<b>Leukoplakie</b>	<b>EN</b>
Alter (Jahren)	1,03*	1,01	1,04*
Männliches Geschlecht	1,87*	4,64*	1,41
<b>Bildungsstatus</b>			
- weniger als 10 Jahre	1,84*	1,48	3,31*
- 10 Jahre	2,00*	1,27	2,59
- mehr als 10 Jahre	-	-	-
<b>Rauchstatus</b>			
- Kein Raucher (Nie)	-	-	-
- Ex-Raucher	1,25	1,42	0,85
- Aktuell Raucher	2,00*	3,24*	1,69
Alkoholkonsum in g/d	1,00	1,00	1,01
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1,05*	1,09*	1,03
Serum-CRP in mg/L	1,02	1,03*	1,01
Zahnarztkarenz (12 Monate)	1,36	1,33	1,65
Zahnzahl	0,96*	0,96*	0,98
<b>Parodontitis</b>			
Attachmentverlust	1,22*	1,21	1,35*
Mittlere Sondierungstiefe	1,47*	1,35	1,72*
<b>Parodontitis nach CDC</b>			
- Keine oder Mild	-	-	-
- Mittel	1,44	1,62	0,63
- Schwer	1,82*	2,59	2,08

In der vorliegenden Studie war die OR für ehemalige Raucher ein einer Schleimhautläsion zu erkranken nicht erhöht. Im Vergleich zwischen Rauchern und Nichtrauchern war das Risiko für Raucher allerdings erhöht an einer Schleimhautläsion zu erkranken, vor allem an einer Leukoplakie. Die OR in der vorliegenden Studie betrug 2,00 für alle Schleimhautläsionen und 3,24 für Leukoplakien. Für Exophytische Neubildungen betrug sie 1,69, allerdings war sie nicht signifikant (Signifikanzlevel  $p < 0,05$ ). Eine Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Schleimhautveränderung und Adipositas konnte nicht nachgewiesen werden.

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang erwies sich zwischen erhöhtem Serum-CRP und Leukoplakien. Die OR pro steigender Einheit CRP (mg/l) betrug in der vorliegenden Untersuchung 1,03.

Ein Zusammenhang zwischen Zahnartztkarenz und erhöhtem Risiko für eine Schleimhautläsion konnte nicht nachgewiesen werden. Für alle Schleimhautläsionen und Leukoplakien ergab sich eine OR von 0,96 pro fehlenden Zahn.

In der vorliegenden Studie ließ sich ein Zusammenhang zwischen einer Parodontitis und einer Schleimhautläsion oder einer Exophytischen Neubildung nachweisen. Pro Millimeter CAL ergab sich eine OR von 1,22 bzw. 1,35 an einer Schleimhautläsion bzw. einer Exophytischen Neubildung zu erkranken. Aus Tab. 17 ist zu entnehmen, dass es sich für eine erhöhte MPD ähnlich verhielt. Untersuchte man die Parodontitis nach CDC konnte lediglich für schwere Parodontitiden eine erhöhte OR von 1,82 für alle Schleimhautläsionen zusammen nachgewiesen werden.

## 5. Diskussion

### 5.1. Prävalenzen der Schleimhautrekrankungen

Von den insgesamt 6078 Probanden der SHIP-2 Studie und der SHIP-Trend-0 Studie wiesen 189 Probanden eine Schleimhautläsion auf, was einer Punktprävalenz von 3,1% entspricht. Eine Fotodokumentation mit retrospektiver Auswertung wurde in 102 Fällen (54%) durchgeführt. Mit den Daten der vorliegenden Arbeit konnten die relativen Anteile der einzelnen Entitäten an allen fotodokumentierten Schleimhautläsionen eindeutig zugeordnet werden (siehe Kapitel 4.2. Tab. 14.).

Unter den 102 dokumentierten Fällen machten Leukoplakien und Exophytische Neubildungen den größten Teil der Befunde aus (78%). Es konnten insgesamt 41 Leukoplakien und 42 Exophytische Neubildungen nachgewiesen werden. Bei 7 Probanden fand sich ein Lichen ruber (6,6%), bei 4 Probanden eine Erythroplakie (3,8%) und in 3 Fällen ließ sich ein Ulcus beobachten (2,8%). Eine Leukoplakia verrucosa wurde nicht beobachtet. Dies passt zur seltenen Prävalenz von verrukösen Leukoplakien. Insgesamt ergibt sich in dieser untersuchten bevölkerungsrepräsentativen Studienpopulation eine Punktprävalenz von 1,25% für Leukoplakien, 1,28% für Exophytische Neubildungen, 0,21% für OLP und 0,12% für Erythroplakien. Die vorliegenden Ergebnisse lassen sich sehr gut in die bekannten Werte aus der Literatur einordnen. Für Leukoplakien berechnete Petti (2003) eine weltweite Prävalenz von 2,6%. Von van der Waal (2009) wird die Prävalenz mit 0,5% eher niedriger eingeschätzt. Reichart (2000a) konnte im Rahmen der DMS III Studie in Deutschland bei Probanden zwischen 34 und 44 Jahren sowie zwischen 65 und 75 Jahren einen Wert von 1,6% ermitteln. Der von uns ermittelte Wert von 1,26% für die Bevölkerung Vorpommerns ist mit diesen Werten vergleichbar. Ähnlich verhält es sich für Lichen ruber mucosae. Shulman et al. (2004) geben eine Punktprävalenz von 0,10% in der amerikanischen erwachsenen Bevölkerung an. Reichart (2000a) berechnete die Punktprävalenz für die

Bevölkerung der neuen Bundesländer zwischen 34 und 44 Jahren sowie zwischen 65 und 75 Jahren auf 0,4%. Die von uns erhobene Punktprävalenz für Leukoplakien von 0,21% stimmt ebenfalls mit diesen Werten überein. Die von uns ermittelten Prävalenzen sind daher nicht höher als die der restlichen Bevölkerung einzuschätzen. Dennoch könnte die reale Prävalenz etwas höher liegen, da vor allem die weniger kranken Probanden an der Studie teilnehmen.

Der Vergleich mit weiteren bevölkerungsrepräsentativen Studien gestaltet sich häufig als schwierig. Meist werden nicht nur präkanzeröse Läsionen berücksichtigt und weitere Befunde aufgenommen. Dies schränkt die Vergleichbarkeit der relativen Verhältnisse untereinander ein. Axéll (1976) fand vor allem Leuködeme und Lingua geographica. Kovač-Kavčič and Skalerič (2000) gaben Fordyce-Drüsen als Hauptbefund an. Da diese Läsionen in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt wurden ist ein direkter Vergleich nur bedingt möglich.

Zur weiteren Einschätzung unserer Ergebnisse haben wir uns daher entschieden, die vorliegenden Daten mit denen von Splieth et al. (2007) aus der SHIP-0 Studie zu vergleichen. Die vorliegende Untersuchung basiert auf einer unterschiedlichen Kohorte. Eine Vergleichbarkeit ist bei annähernd identisch definierten Schleimhautläsionen gut möglich (siehe Kapitel 5.4.).

## 5.2. Verteilung der Lokalisation der Schleimhauterkrankungen

Für die 99 erhobenen suspekten Schleimhautbefunde wurde die Lokalisation bestimmt. In der Wangenschleimhaut ließen sich mit 31 Läsionen (31,3%) die meisten Erkrankungen diagnostizieren. 24 der Schleimhautläsionen (24,2%) fanden sich am Alveolarfortsatz. Die Zunge war insgesamt 18 Mal (18,1%) der Ort einer Schleimhautveränderung, wobei 12 Mal (12,2%) der Zungenrand erkrankt war und keine Läsion am Zungengrund beobachtet werden konnte. Die Lippe zusammen mit den Mundwinkeln war 14 Mal (14,1%) betroffen. Der Gaumenbereich war 9 Mal (9,1%) erkrankt und der Mundboden lediglich einmal (1,0%). Neville and Day (2002) fanden 10,7% der Leukoplakien in ihrer Studie am Gaumen, was annähernd den Ergebnissen der vorliegenden Studie entspricht. Leukoplakien an der Zunge wurden von ihnen nur in 6,8% der Fälle beobachtet, was deutlich seltener als bei der vorliegenden Studie ist.

Leukoplakien und Exophytische Neubildungen machten in der vorliegenden Arbeit über 78% der aufgenommenen Befunde aus. Neville and Day (2002) beschrieben, dass sich Leukoplakien vor allem in der bukkalen Schleimhaut, der alveolären Schleimhaut und an der unteren Lippe finden lassen. Bouquot and Gundlach (1986) fanden in ihrer Studie heraus, dass Exophytische Neubildungen vor allem auf der bukkalen Mukosa, der Lippe und der Zunge wachsen. Dies ist ähnlich wie in der vorliegenden Studie. Dazu passt ebenfalls, dass der größte Teil der von uns diagnostizierten alveolären Veränderungen leukoplake Läsionen waren. Des Weiteren wurden in der vorliegenden Arbeit alle Fälle von OLP in der bukkalen Schleimhaut lokalisiert. Carbone et al. (2009) geben diese Lokalisation in einer Studie an 808 Norditalienern mit 73% ebenfalls als häufigste Lokalisation an. Auffallend ist das fehlende Auftreten von Schleimhautveränderungen am Zungenrund. In der Literatur wird diese Region meistens mit zur Zunge gezählt und nicht einzeln ausgewertet. Zusätzlich ist diese Region einer ausführlichen Untersuchung nur schwer

zugänglich, sodass das Übersehen von Läsionen nicht grundsätzlich auszuschließen ist. Eine Übersicht der Lokalisationsverteilung der Schleimhautläsionen der vorliegenden Arbeit ist im Anhang zur Übersicht eingefügt (Abb. 21).

Eine Ursache dafür, dass in unserer Studie ein Großteil der Befunde in der Wangenschleimhaut lokalisiert war, könnte sich durch die besonders vulnerable Schleimhaut an dieser Stelle erklären lassen. Die Mukosa ist in diesen Bereichen nicht keratinisiert und die Expositionszeit von Noxen ist besonders lang (Neville and Day 2002; Feller and Lemmer 2012). In unserer Studie zeigten sich hier vor allem Leukoplakien, die mit Tabakrauch assoziiert sind (Villa and Gohel 2014). Wir konnten ebenfalls nachweisen, dass Raucher ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für eine Leukoplakie aufweisen (OR 3,24).

Zwar präsentiert sich die bukkale Schleimhaut häufig als Manifestationsort für Vorläuferläsionen, allerdings weisen diese dort seltener schwere Dysplasien oder maligne Zellen auf (Speight et al. 2018). Dies könnte ein Grund dafür sein, dass diese Lokalisation bei den PECA deutlich seltener ist und diese am häufigsten die Zunge und den Mundboden betreffen (Oliver et al. 1996; Feller and Lemmer 2012). Der Wachstumsort einer Schleimhautveränderung ist ebenfalls von Bedeutung, wenn man seinen Einfluss auf die Prognose nach maligner Entartung berücksichtigt (Silverman Jr 2001).

### **5.3. Der Einfluss ausgewählter Risikofaktoren auf das Auftreten von Mundschleimhautläsionen**

Im Rahmen der Untersuchungen von SHIP-2 und Trend-0 konnten 189 (3,1%) Schleimhautläsionen und Tumoren diagnostiziert werden.

Das Durchschnittsalter der gesunden Probanden betrug 53 Jahre und die Geschlechterverteilung war mit 48,1% männlichen und 51,9% weiblichen Probanden ausgeglichen aufgeteilt. Bei der Charakterisierung der Läsionsgruppe fiel ein deutlich höheres Durchschnittsalter (60,4 Jahre) und ein deutlich höherer Anteil an männlichen Probanden auf (64,6%). Die OR bei männlichem Geschlecht für das Vorliegen einer Leukoplakie lag bei 4,64. Dies stimmt mit einem systematischen Review von Petti (2003) überein, der ebenfalls einen erhöhten Anteil männlicher erkrankter Probanden nachweisen konnte und eine OR von 4,76 schätzte. Bei histologisch gesichertem PECA sind Männer etwa doppelt so häufig wie Frauen betroffen (Neville and Day 2002). Zwar berichtet van der Waal (2010) von einer höheren Entartungsrate bei weiblichen Probandinnen, allerdings sieht Warnakulasuriya (2009) den Grund für häufigere Erkrankungen bei Männern in deren risikoreicheren Gesundheitsverhalten. Petti (2003) konnten keine signifikant höhere Prävalenz von Leukoplakien bei älteren Probanden nachweisen. Dies war im Rahmen unserer Arbeit ebenfalls nicht möglich. Eine höhere Prävalenz ergab sich nur, wenn alle Schleimhautläsionen gemeinsam betrachtet wurden. Es ist daher zu vermuten, dass der signifikante Zusammenhang vor allem durch den Anteil der Exophytische Neubildungen zustande kommt.

#### *Rauchen und Alkohol*

In der Gruppe der Probanden mit OPMD zeigte sich ein deutlich höherer Anteil an Rauchern und ehemaligen Rauchern als in der gesunden Gruppe. Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich für aktuellen Nikotinkonsum mit einer OR von 2,0 für das Vorhandensein einer Schleimhautläsion und mit 3,24 für das Vorliegen einer Leukoplakie. Tabak- und Alkoholkonsum

gelten als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von präkanzerösen Schleimhautläsionen und PECA (Reichart 2000b). Für ehemalige Raucher sinkt die OR auf 1,25 bzw. 1,42. Li et al. (2011) beschrieben ebenfalls, dass das Risiko nach Raucherentwöhnung sinkt. Im Rahmen der Prävention sollte daher der Raucherentwöhnung eine besondere Bedeutung zugeschrieben werden

Dietrich et al. (2004) wiesen Tabakkonsum als stärksten unabhängigen Risikofaktor nach und gaben die OR bei einem Zigarettenkonsum von weniger als 10 pro Tag mit 3,0 an und bei mehr als 20 Zigaretten mit 6,01. Zwar unterstreichen die Ergebnisse unserer Studie diese Beobachtungen, doch fehlt in der vorliegenden Auswertung die Berücksichtigung der Expositionsquantität. Um eine differenzierte Aussage machen zu können wäre zum Beispiel das Einteilen der rauchenden Probanden anhand von pack years sinnvoll. Dies ist von besonderer Bedeutung, da für das PECA bereits belegt ist, dass das Erkrankungsrisiko von der konsumierten Tabakmenge abhängig ist (Neville and Day 2002). Des Weiteren gilt zu beachten, dass Tabakkonsum ein gesellschaftlich kontrovers diskutiertes Thema darstellt. Die Überprüfung der Probandenaussagen auf Wahrheitsgehalt war im Rahmen der Studie nicht möglich. Ähnlich verhält es sich bei Fragen nach dem Alkoholkonsum. Nach Erfassen der Trinkmenge in den letzten 30 Tagen wurde der tägliche Alkoholkonsum in Gramm berechnet. Alte et al. (2003) benutzten für ihre SHIP-Studienauswertung weitere Rechenmodelle um Fehler bei der Erhebung zu reduzieren. Da im Rahmen dieser Studie auf solche Verfahren verzichtet wurde ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt. Wir konnten keine erhöhte Prävalenz für Leukoplakien oder Exophytische Neubildungen bei erhöhtem Alkoholkonsum in der Bevölkerung Vorpommerns nachweisen. Dietrich et al. (2004), Reichart (2000a) und Lee et al. (2003) konnten bei alleinigem erhöhtem Alkoholkonsum ebenfalls keine Risikoerhöhung für das Vorliegen einer Leukoplakie ermitteln. Bei weiterhin limitierter Datenlage beschreiben Dietrich et al. (2004) Alkohol zwar nicht als unabhängigen Risikofaktor, sehen ihn aber als bedeutenden

synergistischen Kofaktor bei der Entstehung einer oralen Leukoplakie. Anerkannt ist allerdings der Zusammenhang bei der Inzidenz von PECA und erhöhtem Alkoholkonsum (Neville and Day 2002).

### *Bildung*

Der Anteil der Probanden mit einer Bildungsdauer von weniger als 10 Jahren war in der Gruppe der Schleimhauterkrankten mit 34,9% deutlich höher als in der Kontrollgruppe mit 22,7%. Probanden mit einer Schulbildung von weniger als 10 Jahren haben ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Schleimhautläsion oder an einer Exophytischen Neubildung mit einer OR von 1,84 beziehungsweise 3,1 zu erkranken. Dietrich et al. (2004) konnten keinen Zusammenhang zwischen Bildungslevel und der Prävalenz von präkanzerösen Schleimhautveränderungen oder Leukoplakien erkennen. Es gibt allerdings Studien die zeigen konnten, dass bei einem höheren Bildungsgrad das Risiko an diesen Läsionen zu erkranken deutlich reduziert ist, was unsere Ergebnisse unterstreichen würde (Hashibe et al. 2003; Lee et al. 2003). Es ist dennoch nicht auszuschließen, dass es sich beim Bildungsniveau um einen Confounder handelt. Giskes et al. (2005) konnten zum Beispiel nachweisen, dass die Menge des Tabakkonsums mit niedrigem Bildungsniveau korreliert. Einen ähnlichen Zusammenhang gibt es beispielsweise auch zwischen oraler Mundgesundheit und dem Bildungsniveau (Paulander et al. 2003). Risikoreiches Gesundheitsverhalten ist daher in Bevölkerungsgruppen mit weniger Bildungszugang ausgeprägter vorhanden. Der Einfluss des Bildungslevels ist ein Phänomen, dass auch bei anderen Tumoren Einfluss auf die Prävalenzraten hat und zusätzlich dort meist zu einer verminderten Überlebensrate führt (Albano et al. 2007; Hussain et al. 2008).

### *Parodontitis und orale Hygiene*

Der fördernde Einfluss einer chronischen Entzündungsreaktion auf die Karzinogenese ist unumstritten (Coussens and Werb 2002). Die Parodontitis als chronische Erkrankung des Zahnhalteapparates wird immer wieder als

Risikofaktor für die Entstehung oraler Tumoren und deren Vorläuferläsionen diskutiert (Warnakulasuriya 2009). Die Ergebnisse der Studien zu diesem Thema waren in den letzten Jahren nicht eindeutig (Meyer et al. 2008). Dabei ist zu berücksichtigen, dass Parameter zur oralen Mundgesundheit wie Zahnverlust oder Parodontitis schwer isoliert untersucht werden können. Diese Parameter sind ebenfalls mit den Hauptrisikofaktoren Rauchen und Alkoholkonsum assoziiert und könnten so Confounder sein (Tezal et al. 2004; Meyer et al. 2008). Meisel et al. (2012) konnten unter Berücksichtigung der bekannten Risikofaktoren und möglichen Confoundern einen deutlichen Zusammenhang zwischen Parodontitis und dem Auftreten von Leukoplakien in der SHIP-0 Studie nachweisen. Die Anzahl der verlorenen Zähne war in der Studie in der Fallgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Ähnliche Zusammenhänge konnten in weiteren Studien bestätigt werden (Zheng et al. 1990; Marshall et al. 1992; Tezal et al. 2007). In der vorliegenden Arbeit war die Anzahl der vorhandenen Zähne in der Fallgruppe mit 15,1 Zähnen niedriger als in der Kontrollgruppe mit 20,1 Zähnen. Eine höhere Zahnzahl korrelierte signifikant mit einer OR von 0,96 für alle Schleimhautläsionen. Schwere Parodontitiden waren in der Läsionsgruppe überrepräsentiert. Auch der CAL war in der Gruppe mit einer Schleimhautläsion mit 3,5mm größer als in der Kontrollgruppe mit 2,6mm. Die OR für das Erkranken an einer Schleimhautläsion bei Vorliegen einer schweren Parodontitis konnte von uns signifikant auf 1,82 berechnet werden. Die OR pro mm CAL lag bei 1,22. Tezal et al. (2005) konnten die OR in der NHANES III Studie bei einer größeren Population auf 1,55 berechnen. Trotz der Ähnlichkeit der beiden Werte muss darauf hingewiesen werden, dass bei fehlender Berücksichtigung von Hauptrisikofaktoren die erhobenen Ergebnisse in unserer Studie nur eingeschränkte Aussagekraft besitzen. Die Bedeutung des Risikofaktors wird bei Betrachtung der Ergebnisse der 5. Deutschen Mundgesundheitsstudie deutlich, in der 52% der 35 - 44-Jährigen und 90% der über 75-Jährigen an einer parodontalen Erkrankung leiden.

Um den Einfluss chronischer Erkrankungen zu erfassen untersuchten wir den möglichen Zusammenhang zwischen Serum-CRP-Wert und dem Vorliegen von Schleimhautläsionen. Die Serum-CRP Konzentration war in der Läsionsgruppe mit 3,00 mg/l höher als in der Kontrollgruppe mit 2,34mg/l. Auch Meisel et al. (2010) konnten in der SHIP-0 Studie einen Zusammenhang nachweisen. In der hier vorliegenden retrospektiven Studie ist allerdings keine Aussage über Kausalität möglich. Neben Leukoplakien sind auch beispielsweise Parodontitis und Nikotinkonsum mit erhöhten CRP-Leveln assoziiert (Ohsawa et al. 2005; Meisel et al. 2012). CRP wird als möglicher prognostischer Marker für Leukoplakien und PECA diskutiert (Chen et al. 2011; Meisel et al. 2012).

#### *Übergewicht*

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten wir bei den Teilnehmern mit Mundschleimhautveränderungen einen um durchschnittlich 1,8kg/m<sup>2</sup> erhöhten BMI berechnen. Der durchschnittliche BMI der Kontrollgruppe lag bei 28,0kg/m<sup>2</sup> während er in der Gruppe mit den Schleimhauterkrankten Probanden bei 29,8kg/m<sup>2</sup> lag. Die OR für das Vorliegen einer Schleimhautläsion oder einer Leukoplakie war pro BMI-Einheit etwas erhöht (1,05 bzw. 1,09). Meisel et al. (2010) konnten in der SHIP-0 Untersuchung ebenfalls einen erhöhten Anteil Übergewichtiger bei den Probanden mit Leukoplakien nachweisen. Sie postulierten ebenfalls eine Assoziation zwischen Diabetes und dem Vorliegen einer Leukoplakie. Auch Dietrich et al. (2004) berichtete von Diabetes als unabhängigen Risikofaktor für orale Leukoplakien. Diese Ergebnisse lassen einen direkten Zusammenhang einer hyperglykämischen Stoffwechsellage und dem Vorliegen einer oralen Leukoplakie vermuten. Zum Aufdecken eventueller Ursachen und Kausalitäten sind weitere randomisierte Studien notwendig.

#### *Inanspruchnahme zahnmedizinischer Dienste*

Ein erhöhtes Risiko, an einer Schleimhautveränderung zu erkranken lag bei Zahnartzkarenz in den letzten 12 Monaten nicht vor. Es ließ sich dennoch

ein höherer Anteil an Probanden in der Läsionsgruppe finden, die in den letzten 12 Monaten nicht zahnärztlich untersucht wurden. Es ist zu vermuten, dass bei Probanden, die regelmäßig in zahnärztlicher Behandlung sind eine Läsion früher entdeckt worden wäre und eventuell sogar Risikofaktoren reduziert wurden. Um eine aussagekräftige Prognose abgeben zu können wäre eine detailliertere Befragung nötig, die vor allem einen längeren Zeitraum als 12 Monate berücksichtigt.

In unseren Untersuchungen konnten wir Assoziationen zwischen Schleimhautläsionen und bekannten Risikofaktoren nachweisen. Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Analysen sind allerdings keine Aussagen zu eventuellen Kausalitäten möglich.

Zur weiteren Spezifizierung der Daten wären geplante randomisierte Untersuchungen sinnvoll. Vor allem in Bezug auf weitere diskutierte Risikofaktoren, wie zum Beispiel die HPV-Infektion oder der Nutzen bestimmter paraklinischer Parameter als prognostische Marker. Es ist darauf hinzuweisen, dass zwar mittlerweile „Leukoplakie“ gut definiert ist aber unter dem Begriff „Exophytische Neubildungen“ eine Reihe von klinischen Befunden subsummiert sind, was eine Limitation dieser Studie darstellt. Annähernd zu vergleichende Definitionen in der Literatur zu finden stellte sich als schwierig heraus. Ebenfalls sollte bei der Bewertung der Aussagen beachtet werden, dass gerade weniger gebildete Bürger, die häufig ein risikoreicheres Gesundheitsverhalten besitzen, in Bevölkerungsstudien häufig unterrepräsentiert sind. Dies kann zum Beispiel an der Ablehnung einer Teilnahme liegen. Ein weiterer Grund könnte sein, dass diese Probanden wohnungslos sind oder in Heimen leben und damit schwer zu erreichen sind. Berücksichtigt man diese methodischen Einschränkungen, ist es durch die vorliegende Studie möglich, einen Eindruck über die Epidemiologie und Risikofaktoren von Mundschleimhautläsionen in Vorpommern zu bekommen. Diese Untersuchung kann als Basis für weitere Untersuchungen dienen.

#### 5.4. Vergleich der Studienkohorten

Splieth et al. (2007) untersuchten die Prävalenz von Mundschleimhautläsionen der SHIP-0-Basisstudie, die von 1997-2001 durchgeführt wurde. Dabei konnten sie bei 498 von 4210 Probanden eine Läsion feststellen, was einer Prävalenz von 11,83% entspricht. Im Gegensatz dazu berechneten wir in der vorliegenden Arbeit eine Punktprävalenz von 3,1%.

Die Kategorisierung der Schleimhautbefunde und die vordefinierten Lokalisationen wurden in beiden Auswertungen gleich durchgeführt. Mögliche Erklärungen für die Unterschiede können zum Beispiel die unterschiedliche Befundung sein. In der vorliegenden Studie wurden die aufgenommenen Fotos von zwei chirurgisch ausgebildeten Untersuchern unter idealen Bedingungen und ohne Zeitdruck nachbefundet. In SHIP0 wurden Schleimhautläsionen direkt befundet und über eine Eingabemaske dokumentiert. Es waren mehrere Untersucher beteiligt, die eventuell lediglich auf Auffälligkeiten schauten. Eine Möglichkeit ist, dass es bei Unsicherheiten dadurch zu vielen falsch positiven Befunden kam. Die Möglichkeit einer Fotodokumentation oder einer zweiten Befundung im Nachhinein bestand nicht. In dieser Studie dagegen war es möglich, dass bei Unsicherheit auf ein Foto verzichtet wurde und es dadurch zu vielen falsch negativen Befunden gekommen ist.

In der aktuellen Studie war zudem eine nachfolgende Entscheidungsfindung im Konsens möglich, sodass nahezu alle Befunde, die fotografiert wurden auch kategorisiert werden konnten. „Andere“ Läsionen wurden in der aktuellen Arbeit lediglich zu 1,9% dokumentiert. Eine Vermutung ist, dass daher auch der große Anteil der als „Anders“ klassifizierten Läsionen in der ersten Studie zustande gekommen ist.

Ein weiterer Grund für den großen Unterschied in der OPMD-Prävalenz wäre, dass im Rahmen der ersten Untersuchung, aus Angst etwas zu übersehen, jede unsichere Schleimhautläsion aufgenommen wurde. In der vorliegenden Studie sind dann eventuell nur noch die eindeutig

zuordenbaren potenziell malignen Befunde fotodokumentiert worden. Dies könnte zusätzlich den geringen Anteil der „Anderen“ Läsionen und das Fehlen herpetiformer Befunde in der aktuellen Studie erklären. Dies könnten mögliche Erklärungen für die differierenden Resultate sein. Auffallend ist, dass in beiden Untersuchungen Exophytische Neubildungen und die homogene Leukoplakie als häufigste Läsionen imponierten. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Studien zeigen Tab. 19 und Abb. 20 im Anhang.

## 5.5. Qualität der durchgeführten Studie

Für unsere Untersuchungen standen uns Datensätze von 2333 Probanden aus der SHIP-2-Studie und von 4420 Probanden aus der SHIP-Trend-0 Studie zur Verfügung. Bei 675 Probanden fehlte die Befundung der oralen Mukosa, sodass wir 6078 Probanden in unsere Studie einschließen konnten, was etwa einem Bevölkerungsanteil von 2,86% der Studienregion entspricht. Auf Grund dieser großen bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe war es in der vorliegenden Studie möglich mit Einschränkungen Rückschlüsse auf die Population durchzuführen. In 189 Fällen, was einer Prävalenz von 3,1% entspricht, lagen suspekte Schleimhautveränderungen vor. Eine Fotodokumentation im Rahmen der Befundaufnahme von SHIP-2 und Trend-0 konnte nur in 102 der suspekten Fälle durchgeführt werden, sodass die Aussagen zur Prävalenz nur begrenzt auf die Bevölkerung übertragen werden können.

Es ist zusätzlich zu beachten, dass die Studienkohorte von SHIP-2 als 10 Jahres-Follow-Up-Studie durchgeführt wurde. Demnach ist die Rekrutierung seit 2001 abgeschlossen und der Anteil der jüngeren Patienten ist reduziert. Das Durchschnittsalter liegt ca. 10 Jahre höher als in der Trend-0-Kohorte. Da das Alter ein weiterer Risikofaktor ist, musste dies bei der Interpretation der Daten und Übertragung auf die Bevölkerung berücksichtigt werden.

Um eventuelle epidemiologische Aussagen über die Bevölkerung Vorpommerns zu machen sind ausreichend große Stichproben notwendig. Diese Stichprobengrößen werden in der Studie nur für Leukoplakien und Exophytische Neubildungen erreicht. Aus diesem Grund wurden die weiteren Untersuchungen nur für diese Entitäten durchgeführt und für die selteneren Schleimhautläsionen vernachlässigt.

Im Rahmen der Methodenkritik muss betont werden, dass die Befundung der Schleimhaut auf intraoralen Fotografien basiert. Die hohe Qualität der Fotos wurde über verschiedene Standards gesichert. Dennoch kommt es bei der Diagnostik durch Fehlen von Kommunikation, Anamnese, klinischer

Untersuchung und Palpation zu einem Informationsverlust der bis zur Fehldiagnose führen könnte. Zusätzlich wurde eine große Menge an Probanden aufgrund fehlender Fotodokumentation aus der Studie ausgeschlossen.

Durch ausführliche Schulungsmaßnahmen der Untersucher wie in Hensel et al. (2003b) beschrieben, wurde versucht dem Fehler durch lediglich visuelle Befundung entgegenzuwirken. In einem second-reading-Prozess war es möglich, dem Leiter der Mundschleimhautsprechstunde der Universitätsmedizin Greifswald, unklare Befunde zuzuführen. Eine eindeutigere Zuordnung der Befunde wäre nur im Rahmen einer aufwendigen Untersuchungsreihe mit histologischer Absicherung möglich. Ein großer Vorteil dieser Arbeit ist daher die fehlende Invasivität bei der Befundaufnahme.

Um bei der weiteren Datenaufnahme eine gleichbleibend hohe Qualität zu sichern wurde die Datenakquise standardisiert durchgeführt. Zu Maßnahmen der Qualitätssicherung gehörten die angesprochenen Schulungen, das Vorliegen von SOPs und regelmäßige externe Qualitätskontrollen. Um die Reliabilität der Daten in der vorliegenden Arbeit zu sichern wurde ein Zweitreading durchgeführt. Eine Übereinstimmung von über 95% spricht für die Verwertbarkeit der Daten.

Erhobene Befunde und soziodemographische Faktoren wurden benutzt, um Probanden in bestimmte Risikogruppen einzuteilen. In einigen Fällen wurden diese Daten durch die Beantwortung von Fragen selbst generiert. Die Korrektheit dieser Angaben war praktisch nicht zu überprüfen. Es ist daher nicht auszuschließen, dass Probanden gerade bei soziodemographischen Fragestellungen der falschen Gruppe zugeordnet wurden (misclassification bias). Das Risiko ist grundsätzlich bei Fragen, bei denen es zu einer gesellschaftlichen Stigmatisierung kommen kann, deutlich erhöht. Sensible Themen sind zum Beispiel Schulbildung sowie Nikotin- und Alkoholkonsum. Antworten auf diese Fragen können häufig zu positiv ausfallen (Soziale Erwünschtheit / Social desirability response set).

Es liegen nur sehr wenige bevölkerungsrepräsentative Studien zu Mundschleimhautläsionen in Deutschland vor. Ursachen dafür könnten zum einen die niedrige Prävalenz und zum anderen dafür notwendige komplexe Studiendesigns sein. Die größten beiden weiteren Untersuchungen wurden im Rahmen der Mundgesundheitsstudie (DMS) III und V erhoben. Reichart (2000a) veröffentlichte die Ergebnisse die im Rahmen der DMS III erhoben worden sind. In dieser Untersuchung wurden insgesamt 2022 Probanden zwischen 35 und 44 Jahren sowie zwischen 65-74 Jahren begutachtet. 2011 wurden im Rahmen der DMS V Studie insgesamt weitere 3123 Probanden ab dem 35. Lebensjahr untersucht. Der Aufbau dieser Untersuchungen unterschied sich dennoch von den SHIP-Studien. Die Beteiligung jüngerer Probanden fehlte und die Teilnahme von Bevölkerungsmitgliedern aus den neuen Bundesländern war relativ gering. Einige mögliche Risikofaktoren wurden nur im Rahmen der DMS III Studie aufgenommen. Als weitere bevölkerungsrepräsentative Arbeit kann die Untersuchung von Reichart and Kohn (1996) angesehen werden, bei denen die Prävalenz weißer Schleimhautveränderungen an 1000 West-Berlinern bestimmt wurde.

Unseres Wissens ist die vorliegende Studie neben der Untersuchung der Basiskohorte, veröffentlicht von Splieth et al. (2007), die einzige bevölkerungsrepräsentative Studie in Deutschland mit einem so großen Stichprobenumfang. Trotz der oben beschriebenen methodischen Mängel kann unter Vorbehalt ein Rückschluss auf die Prävalenz von Mundschleimhauterkrankungen in der Studienbevölkerung gezogen werden. Das Besondere der Studie ist ebenfalls eine ausführliche Analyse möglicher Risikofaktoren, welche die Basis weiterer Untersuchungen darstellen könnten. Da sich bedeutsame wissenschaftliche Schlussfolgerungen zu Kausalität nur eingeschränkt durch retrospektive Studien machen lassen, könnte ein weiterer Ansatz eine Längsschnittstudie sein, um weitere Risikofaktoren zu erkennen und zu analysieren.

## 6. Zusammenfassung

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 10.000 Menschen an einem bösartigen Tumor der Mundhöhle und des Rachens. Diese Tumoren stellen weltweit etwa 4-5% aller Malignome dar. Die Prognose ist trotz sich verändernder Behandlungsmöglichkeiten in den letzten Jahrzehnten weitgehend konstant. Die durchschnittliche Sterblichkeit liegt weltweit für Männer bei etwa 3 - 4 / 100.000 und bei Frauen etwa bei 1,5 - 2 / 100.000. Der verlässlichste prognostische Marker der Tumorerkrankung ist das Tumorstadium bei Erstdiagnose. Vermutlich entsteht ein großer Anteil der Malignome aus Vorstufen. Daher ist die Früherkennung eine bedeutende Möglichkeit die Morbidität und Letalität dieser Erkrankung zu reduzieren. Die Hauptrisikofaktoren sind Tabak- und Alkoholkonsum.

In Rahmen der epidemiologischen Querschnittsstudie „Study of Health in Pomerania“ wurden von 2008 – 2012 in der Follow-Up-Studie (SHIP-2) und einer zweiten Kohorte SHIP-Trend-0 bei 6078 Probanden die intraorale Schleimhaut untersucht. Zusätzlich wurde eine Reihe von medizinischen, zahnmedizinischen und sozioepidemiologischen Daten bei diesen Probanden aufgenommen. Bei 189 Probanden wurde eine auffällige Schleimhautläsion entdeckt, was einer Punktprävalenz von 3,1% entspricht. Die vorliegende Arbeit basiert auf den Schleimhautläsionen, die bei 102 Probanden fotodokumentiert werden konnten.

In der bevölkerungsrepräsentativen Studienpopulation waren Exophytische Neubildungen (39,6%) die meist prävalenten Schleimhautläsionen, gefolgt von homogenen Leukoplakien (35,8%), Lichen ruber mucosae (6,6%) und Erythroplakien (3,8%). Die Befunde waren vor allem auf der Wangenschleimhaut (31,3%), dem Alveolarfortsatz (24,2%), der Zunge (18,1%) und der Lippe (14,1%) lokalisiert. Alle von uns diagnostizierten Lichen ruber mucosae befielen das Planum buccale.

Hinsichtlich der bekannten Risikofaktoren für orale Plattenepithelkarzinome und deren prämaligen Vorstufen konnte von uns eine erhöhte OR für das Vorliegen einer Leukoplakie bei aktuellem Tabakkonsum von 3,24 nachgewiesen werden. Erhöhter Alkoholkonsum als isolierter Risikofaktor ließ sich nicht nachweisen. Kürzere Schulbildung war ebenfalls mit einem höheren Risiko an einer Schleimhautläsion vergesellschaftet. Die OR betrug 1,84 für Schleimhautläsionen und 3,31 für Exophytische Neubildungen bei einer Schulbildung von weniger als 10 Jahren. Teilnehmer die lange nicht bei zahnärztlichen Untersuchungen waren, wiesen ein erhöhtes Vorkommen von Schleimhautläsionen auf. Es zeigte sich ein erhöhtes Auftreten von Schleimhautläsionen bei Vorliegen einer schweren Parodontitis. Dies ließ sich ebenfalls bei messbarem klinischen Attachmentverlust und einer erhöhten mittleren Sondierungstiefe nachweisen. Studienteilnehmer mit Übergewicht (erhöhter BMI) zeigten ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Schleimhautveränderung.

Unsere Daten entsprechen den epidemiologischen Daten der weiteren Prävalenzstudien für Deutschland. Trotz methodischer Einschränkungen kann die vorliegende Studie Hinweise auf die Verteilung der Mundschleimhauterkrankungen in der Bevölkerung Vorpommerns geben. Durch eine Beeinflussung des Risikoverhaltens der Bevölkerung könnte die Letalität deutlich reduziert werden. Konkrete Maßnahmen wären entsprechende Präventionsprogramme der veränderbaren Risikofaktoren.

## 7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Epidemiologie und Entartungswahrscheinlichkeit ausgewählter Präkanzerosen der Mundhöhle nach Petti (2003) <sup>1</sup> , Warnakulasuriya and Ariyawardana (2016) <sup>2</sup> , Villa et al. (2011) <sup>3</sup> , Munde et al. (2013) <sup>4</sup> , Giuliani et al. (2019) <sup>5</sup> , Shulman et al. (2004) <sup>6</sup> , Splieth et al. (2007) <sup>7</sup> , Allon et al. (2013) <sup>8</sup> , Hazarey et al. (2007) <sup>9</sup> und Wang et al. (2009) <sup>10</sup> ; Angaben in Prozent. ....	8
Tab. 2 Verteilung der klinischen Formen eines oralen Lichen ruber nach Tovar et al. (2013) mit $n = 633$ . ....	14
Tab. 3 Ausgewählte Ursachen von Ulzera der Mundhöhle mit ihren typischen Erscheinungsformen nach Field and Allan (2003), Mortazavi et al. (2016) und Muñoz-Corcuera et al. (2009). Alphabetisch aufgelistet.....	17
Tab. 4 Ausgewählte <i>Potentially malignant disorders</i> sowie nicht präkanzeröse Mundschleimhautveränderungen nach Warnakulasuriya et al. (2007), Mortazavi et al. (2014), Gonsalves et al. (2007) und Carrard and van der Waal (2017). Alphabetisch geordnet. ....	20
Tab. 5 Möglichkeiten der klinischen Manifestation eines oralen Plattenepithelkarzinoms nach einer Studie von Al-Rawi und Talabani (2008).....	22
Tab. 6 Therapieverteilung nach Auswertung von Daten aus 71 Kliniken im Rahmen des DÖSAK-Tumorregisters (Howaldt et al. 2000).....	30
Tab. 7 5-JÜR aufgeteilt nach Tumorstadien. Daten von Lo et al. (2003) <sup>1</sup> , Greenberg et al. (2003b) <sup>2</sup> , Grandi et al. (1985) <sup>3</sup> , Shingaki et al. (2003) <sup>4</sup> , Neville and Day (2002) <sup>5</sup> . Halslymphknoten (HLK). Extrakapsuläres Wachstum (ECS). ....	31
Tab. 8 Übersicht der Risikoerhöhung an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken durch Exposition gegenüber der Normalbevölkerung nach Mashberg et al. (1993) <sup>1</sup> , Ko et al. (1995) <sup>2</sup> , Talamini et al. (2000) <sup>3</sup> ,	

Smith et al. (2004) <sup>4</sup> , Alnuaimi et al. (2015) <sup>5</sup> , und Tezal et al. (2009) <sup>6</sup> . Alphabetisch sortiert.....	38
Tab. 9 Übersicht über die einzelnen SHIP-Studien und SHIP-Trend-Studien, deren Kohorten und Zeiträume aus Völzke (2012) und Ewert et al. (2017).....	40
Tab. 10 Umfang der Datenaufnahme und Untersuchungen der SHIP-0 Basisstudie nach John et al. (2001). .....	43
Tab. 11 Zahnmedizinische Datenaufnahme aufgeteilt nach den einzelnen Studien. Erstellt aus Universitätsmedizin-Greifswald (2018). .....	45
Tab. 12 Darstellung der Kamera- und ObjektivEinstellungen bei der Fotodokumentation von positiven Mundschleimhautbefunden. ....	50
Tab. 13 Auswertungsreihenfolge und Möglichkeiten der Eingabewebmaske. .....	64
Tab. 14 Verteilung der Entitäten der Mundschleimhautbefunde aus SHIP-2 und SHIP-Trend-0. ....	72
Tab. 15 Verteilung der Lokalisationen der Mundschleimhautbefunde aus SHIP-2 und SHIP-Trend-0. ....	74
Tab. 16 Charakterisierung der Studienpopulation aufgeteilt nach positiven und negativen Mundschleimhautbefunden (n = 189). Fortlaufende Daten sind als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. Kategorisierte Daten sind als absolute und relative Zahlen dargestellt. .....	76
Tab. 17 Analyse von potenziellen Risikofaktoren bei Vorhandensein von Schleimhautläsionen. OR Signifikant (*) für $p < 0,05$ . .....	81
Tab. 18 Befundkonstellation der Bilddateien von SHIP-2 und Trend-0. ....	V
Tab. 19 Vergleich der Prävalenzen und der Anteil der einzelnen Schleimhautveränderungen an allen diagnostizierten Läsionen in Klammern. Daten von SHIP-0 nachberechnet aus Splieth et al. (2007) .....	V

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Übersicht der Einteilung von Leukoplakien nach van der Waal (2018). Der mögliche Übergang aller Formen der Leukoplakie in ein Plattenepithelkarzinom (PECA) ist durch die gestrichelte Linie angedeutet. ....	11
Abb. 2 Prozentuale Verteilung der Lokalisationen von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle (ohne Lippe) in Anlehnung an eine Studie von Oliver et al. (1996). ....	24
Abb. 3 Prozentuale Verteilung der Plattenepithelkarzinome (orales PECA). Dargestellt sind die Patienten nach Altersgruppen bei Erstdiagnose in der Studie von Krolls and Hoffman (1976). ....	25
Abb. 4 Studienregionen der SHIP Studie in Mecklenburg-Vorpommern aus Preuschmann (2011), Forschungsverbund Community Medicine .....	39
Abb. 5 Leukoplakia simplex des Zungenrandes. ....	53
Abb. 6 Leukoplakia erosiva des Alveolarfortsatzes. ....	54
Abb. 7 Erythroplakie des Alveolarfortsatzes im Oberkiefer. ....	55
Abb. 8 Typische Wickham-Streifung eines Lichen ruber mucosae der Wangenschleimhaut links. ....	56
Abb. 9 Schleimhautulcus der Wangenschleimhaut links. ....	57
Abb. 10 Exophytische Neubildung des Alveolarfortsatzes. ....	58
Abb. 11 Beispiel für eine nicht klassifizierbare Veränderung der Schleimhaut. Es besteht der Verdacht auf eine Amalgamtätowierung der Wangenschleimhaut rechts. ....	59
Abb. 12 Darstellung der Geschlechterverteilung von Schleimhautläsionen der zugrundeliegenden Studienpopulation aus SHIP-2 und SHIP-Trend-0 für $n = 189$ . ....	77
Abb. 13 Darstellung der Verteilung der Bildungsdauer aufgeteilt nach vorhandener und fehlender Schleimhautläsion in Prozent. ....	78
Abb. 14 Darstellung der Verteilung des Rauchstatus aufgeteilt nach vorhandener und fehlender Schleimhautläsion in Prozent. ....	78

Abb. 15 Darstellung der Verteilung nach Vorhandensein und Schweregrad einer Parodontalerkrankung (nach CDC) aufgeteilt nach vorliegender und nicht vorliegender Läsion in Prozent.....	79
Abb. 16 Anhang Befundbogen Mundschleimhaut der SHIP-0 Basisstudie..II	
Abb. 17 Anhang topographischer Befundbogen zur Dokumentation der Lokalisation möglicher Schleimhautbefunde nach Roed-Petersen and Renstrup (1993) .....	III
Abb. 18 Dokumentation der Einverständniserklärung zur Fotodokumentation von Schleimhautbefunden in SHIP-2 und SHIP-Trend-0 .....	IV
Abb. 19 Beispiel für den Speicherort einer Fotodokumentation .....	V
Abb. 20 Vergleich der Prävalenzen der Mundschleimhautläsionen von SHIP-0 und SHIP2 / Trend-0 und deren Verteilung.....	VI
Abb. 21 Lokalisation der diagnostizierten Leukoplakia simplex, Lichen ruber und der Exophytischen Neubildungen in der vorliegenden Studie. ...	VII

## 9. Literaturverzeichnis

- Akpan A, Morgan R (2002) Oral candidiasis. *Postgrad Med J* 78:455-459
- Al-Rawi N H, Talabani N G (2008) Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a case series analysis of clinical presentation and histological grading of 1,425 cases from Iraq. *Clin Oral Invest* 12:15-18
- Albano J D, Ward E, Jemal A, Anderson R, Cokkinides V E, Murray T, Henley J, Liff J, Thun M J (2007) Cancer mortality in the United States by education level and race. *J Natl Cancer I* 99:1384-1394
- Allon I, Allon D M, Anavi Y, Kaplan I (2013) The significance of surface ulceration as a sign of malignancy in exophytic oral mucosal lesions: myth or fact? *Head Neck Pathol* 7:149-154
- Alnuaimi A D, Wiesenfeld D, O'Brien-Simpson N M, Reynolds E C, McCullough M J (2015) Oral candida colonization in oral cancer patients and its relationship with traditional risk factors of oral cancer: a matched case-control study. *Oral Oncol* 51:139-145
- Alte D, Lüdemann J, Piek M, Adam C, Rose H-J, John U (2003) Distribution and dose response of laboratory markers to alcohol consumption in a general population: results of the study of health in Pomerania (SHIP). *J Stud Alcohol* 64:75-82
- Andreasen J O (1968) Oral lichen planus: a clinical evaluation of 115 cases. *Or Surg Or Med Or Pa* 25:31-42
- Arthur K, Farr H W (1972) Prognostic significance of histologic grade in epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx. *Am J Surg* 124:489-492
- Axéll T (1976) A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Revy* 36:1-103
- Axéll T, Holmstrup P, Kramer I R H, Pindborg J J, Shear M (1984) International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community Dent Oral* 12:145-154
- Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y (2010) Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol* 46:414-417
- Balakirski G, Hölzle F, Megahed M (2014) Plattenepithelkarzinom als das häufigste Mundhöhlenkarzinom. *Hautarzt* 65:390-392
- Barnes L (2005) Tumors of the oral cavity and oropharynx. In *Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press, 163-208

- Bhat M, Bhat S, Roberts-Thomson K, Do L G (2019) Is periodontitis independently associated with potentially malignant disorders of the oral cavity? *Asian Pac J Cancer P* 20:283-287
- Biffar R, Hensel E, Kocher T, Meyer G, Sümnick W (1996) Regionale Basisstudie Vorpommern, Zahnmedizinischer Untersuchungsteil Untersuchungshandbuch. Greifswald: Universitätmedizin
- Bouquot J E (1986) Common oral lesions found during a mass screening examination. *J Am Dent Assoc* 112:50-57
- Bouquot J E, Gundlach K K H (1986) Oral exophytic lesions in 23,616 white Americans over 35 years of age. *Or Surg Or Med Or Pa* 62:284-291
- Bouquot J E, Whitaker S B (1994) Oral leukoplakia - rationale for diagnosis and prognosis of its clinical subtypes or "phases". *Quintessence Int* 25:133-140
- Brierley J D, Gospodarowicz M K, Wittekind C (2016) TNM classification of malignant tumours. 8th edition. Chicester: John Wiley & Sons, Incorporated
- Broders A C (1920) Squamous-cell epithelioma of the lip: a study of five hundred and thirty-seven cases. *JAMA-J Am Med Assoc* 74:656-664
- Butler R T, Kalkwarf K L, Kaldahl W B (1987) Drug-induced gingival hyperplasia: Phenytoin, Cyclosporine, and Nifedipine. *J Am Dent Assoc* 114:56-60
- Carbone M, Arduino P, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas M, Bertolusso G, Conrotto D, Pentenero M, Broccoletti R (2009) Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis* 15:235-243
- Carrard V C, van der Waal I (2017) A clinical diagnosis of oral leukoplakia; a guide for dentists. *Med Oral Patol Oral* 23:59-64
- Cawson R A (1969) Leukoplakia and oral cancer. *P Roy Soc Med* 62:610-615
- Chen H H, Chen I H, Liao C T, Wei F C, Lee L Y, Huang S F (2011) Preoperative circulating C - reactive protein levels predict pathological aggressiveness in oral squamous cell carcinoma: a retrospective clinical study. *Clin Otolaryngol* 36:147-153
- Chen J, Katz R V, Krutchkoff D J (1990) Intraoral squamous cell carcinoma: epidemiologic patterns in connecticut from 1935 to 1985. *Cancer* 66:1288-1296

- Chen Y K, Huang H C, Lin L M, Lin C C (1999) Primary oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703 cases in southern Taiwan. *Oral Oncol* 35:173-179
- Chi A C, Neville B W, Krayer J W, Gonsalves W C (2010) Oral manifestations of systemic disease. *Am Fam Physician* 82:1381-1388
- Cho K-J, Song J S (2018) Recent changes of classification for squamous intraepithelial lesions of the head and neck. *Arch Pathol Lab Med* 142:829-832
- Coussens L M, Werb Z (2002) Inflammation and cancer. *Nature* 420:860-867
- de Sant'Ana dos Santos F, Isper M A, Pereira Novo-Neto J, Marqueti A C, Piccolo Pereira C, Gai-Isper F (2012) Misdiagnosis of lip squamous cell carcinoma. *Rev Bras Odontol* 9:114-118
- Dechen W T V, Zbaeren P, Thoeny H C (2010) Cancer of the oral cavity and oropharynx. *Cancer Imaging* 10:62-72
- Demirer S, Özdemir H, Şencan M, Marakoğlu I (2007) Gingival hyperplasia as an early diagnostic oral manifestation in acute monocytic leukemia: a case report. *Eur J Dent* 1:111-114
- Dietrich T, Reichart P A, Scheifele C (2004) Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol* 40:158-163
- Dikshit R P, Ramadas K, Hashibe M, Thomas G, Somanathan T, Sankaranarayanan R (2006) Association between diabetes mellitus and pre-malignant oral diseases: a cross sectional study in Kerala, India. *Int J Cancer* 118:453-457
- El-Naggar A K, Chan J K C, Rubin Grandis J, Takata T, Slootweg P J (2017) WHO classification of head and neck tumours. *Head Neck Pathol* 11:110-117
- Espinoza I, Rojas R, Aranda W, Gamonal J (2003) Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *J Oral Pathol Med* 32:571-575
- Ewert R, Ittermann T, Bollmann T, Spielhagen T, Dörr M, Schäper C, Warnke C, Obst A, Friedrich N, Felix S B, Markus M R P, Piontek M, Penzel T, Fietze I, Glos M, Stubbe B, Desole S, Kaczmarek S, Schmidt C O, Völzke H, Gläser S (2017) Pneumologisch relevante Daten aus der „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) – eine Übersicht zu den Kohorten, Methoden und ersten Ergebnissen. *Pneumologie* 71:17-35

- Feller L, Lemmer J (2012) Oral squamous cell carcinoma: Epidemiology, clinical presentation and treatment. *J Cancer Ther* 3:263-268
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D M, Forman D, Bray F (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136:359-386
- Field E A, Allan R B (2003) Oral ulceration – aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharm Ther* 18:949-962
- Field E A, McCarthy C E, Ho M W, Rajlawat B P, Holt D, Rogers S N, Triantafyllou A, Field J K, Shaw R J (2015) The management of oral epithelial dysplasia: the Liverpool algorithm. *Oral Oncol* 51:883-887
- Fortin A, Couture C, Doucet R, Albert M, Allard J, Tetu B (2001) Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancers? *J Clin Oncol* 19:4107-4116
- Franceschi S, Bidoli E, Herrero R, Muñoz N (2000) Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. *Oral Oncol* 36:106-115
- Giskes K, Kunst A E, Benach J, Borrell C, Costa G, Dahl E, Dalstra J A A, Federico B, Helmert U, Judge K, Lahelma E, Moussa K, Ostergren P O, Platt S, Prattala R, Rasmussen N K, Mackenbach J P (2005) Trends in smoking behaviour between 1985 and 2000 in nine European countries by education. *J Epidemiol Commun H* 59:395-401
- Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, Corsalini M, Gioco G, Lo Muzio L, Pignatelli P, Lajolo C (2019) Rate of malignant transformation of oral lichen planus: a systematic review. *Oral Dis* 25:693-709
- Gonsalves W C, Chi A C, Neville B W (2007) Common oral lesions: part I. Superficial mucosal lesions. *Am Fam Physician* 75:501-507
- Goodson M, Sloan P, Robinson C, Cocks K, Thomson P (2015) Oral precursor lesions and malignant transformation – who, where, what, and when? *Brit J Oral Max Surg* 53:831-835
- Grandi C, Alloisio M, Moglia D, Podrecca S, Sala L, Salvatori P, Molinari R (1985) Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic implications. *Head Neck Surg* 8:67-73
- Greenberg J S, El Naggar A K, Mo V, Roberts D, Myers J N (2003a) Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma. *Cancer* 98:508-515

Greenberg J S, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar A K, Myers J N (2003b) Extent of extracapsular spread. *Cancer* 97:1464-1470

Gupta P C (1984) Epidemiologic study of the association between alcohol habits and oral leukoplakia. *Community Dent Oral* 12:47-50

Gupta P C, Murti P R, Bhonsle R B (1996) Epidemiology of cancer by tobacco products and the significance of TSNA. *Crit Rev Toxicol* 26:183-198

Härtel U, Adam C, Greiner B, Alte D (1999) Fragebogen zum Selbstbeantworten. Regionale Basisstudie Vorpommern. Greifswald: Universitätsmedizin

Härtel U, Adam C, Sauer S, Großkopf I (2001) Computergestütztes Interview. Regionale Basisstudie Vorpommern. Greifswald: Universitätsmedizin

Hashibe M, Jacob B J, Thomas G, Ramadas K, Mathew B, Sankaranarayanan R, Zhang Z F (2003) Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 39:664-671

Hashibe M, Straif K, Tashkin D P, Morgenstern H, Greenland S, Zhang Z-F (2005) Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol* 35:265-275

Hazarey V K, Erlewad D M, Mundhe K A, Ughade S N (2007) Oral submucous fibrosis: study of 1000 cases from central India. *J Oral Pathol Med* 36:12-17

Hensel E, Born G, Körber V, Altvater T, Gesch D (2003a) Prevalence of defined symptoms of malocclusion among probands enrolled in the Study of Health in Pomerania (SHIP) in the age group from 20 to 49 years. *J Orofac Orthop* 64:157-166

Hensel E, Gesch D, Biffar R, Bernhardt O, Kocher T, Splieth C, Born G, John U (2003b) Study of Health in Pomerania (SHIP): a health survey in an East German region. Objectives and design of the oral health section. *Quintessence Int* 34:370-378

Hirshberg A, Leibovich P, Buchner A (1993) Metastases to the oral mucosa: analysis of 157 cases. *J Oral Pathol Med* 22:385-390

Horch H-H, Bier J, Burkhardt A, Deppe H L (2007) *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. 4. Auflage. München: Elsevier GmbH

Howaldt H P, Vorast H, Blecher J C, Reicherts M, Kainz M (2000) Ergebnisse aus dem DÖSAK-Tumorregister. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 4:216-225

Huang S H, O'Sullivan B (2017) Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Option On* 18:40-53

Hussain S K, Altieri A, Sundquist J, Hemminki K (2008) Influence of education level on breast cancer risk and survival in Sweden between 1990 and 2004. *Int J Cancer* 122:165-169

Ismail S B, Kumar S K S, Zain R B (2007) Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 49:89-106

Jainkittivong A, Swasdison S, Thangpitsityotin M (2009) Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathological study of 342 Thai cases. *J Contemp Dent Pract* 5:1-9

John U, Greiner B, Hensel E, Ludemann J, Piek M, Sauer S, Adam C, Born G, Alte D, Greiser E, Haertel U, Hense H W, Haerting J, Willich S, Kessler C (2001) Study of Health In Pomerania (SHIP): a health examination survey in an east German region: objectives and design. *Soz Praventivmed* 46:186-194

Ko Y C, Huang Y L, Lee C H, Chen M J, Lin L M, Tsai C C (1995) Betel quid chewing, cigarette smoking and alcohol consumption related to oral cancer in Taiwan. *J Oral Pathol Med* 24:450-453

Kovač-Kavčič M, Skalerič U (2000) The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. *J Oral Pathol Med* 29:331-335

Kramer I R H, Lucas R B, Pindborg J J (1978) Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Or Surg Or Med Or Pa* 46:518-539

Kreimer A R, Clifford G M, Boyle P, Franceschi S (2005) Human Papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidem Biomar* 14:467-475

Krolls S O, Hoffman S (1976) Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex, and race of patients. *J Am Dent Assoc* 92:571-574

Lee C H, Ko Y C, Huang H L, Chao Y Y, Tsai C C, Shieh T Y, Lin L M (2003) The precancer risk of betel quid chewing, tobacco use and alcohol consumption in oral leukoplakia and oral submucous fibrosis in southern Taiwan. *Brit J Cancer* 88:366-372

- Lewin F, Norell S E, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biörklund A, Rutqvist L E (1998) Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 82:1367-1375
- Li L, Psoter W J, Buxó C J, Elias A, Cuadrado L, Morse D E (2011) Smoking and drinking in relation to oral potentially malignant disorders in Puerto Rico: a case-control study. *BMC Cancer* 11:324
- Lichter M D, Karagas M R, Mott L A, et al. (2000) Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 136:1007-1011
- Llewellyn C D, Johnson N W, Warnakulasuriya S (2004) Factors associated with delay in presentation among younger patients with oral cancer. *Oral Surg Oral Med O* 97:707-713
- Llewellyn C D, Johnson N W, Warnakulasuriya S (2000) Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people. *Oral Oncol* 37:401-418
- Lo W-L, Kao S-Y, Chi L-Y, Wong Y-K, Chang R C-S (2003) Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. *J Oral Maxil Surg* 61:751-758
- Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman P B, Thongprasom K (2005) Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med O* 100:164-178
- Lorch J H, Posner M R, Wirth L J, Haddad R I (2009) Seeking alternative biological therapies: the future of targeted molecular treatment. *Oral Oncol* 45:447-453
- Lumerman H, Freedman P, Kerpel S (1995) Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med O* 79:321-329
- Marshall J R, Graham S, Haughey B P, Shedd D, O'Shea R, Brasure J, Wilkinson G S, West D (1992) Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *Eur J Cancer Oral Oncol* 28:9-15
- Mashberg A, Boffetta P, Winkelman R, Garfinkel L (1993) Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. *Cancer* 72:1369-1375

Mashberg A, Feldman L J (1988) Clinical criteria for identifying early oral and oropharyngeal carcinoma: erythroplasia revisited. *Am J Surg* 156:273-275

Mashberg A, Merletti F, Boffetta P, Gandolfo S, Ozzello F, Fracchia F, Terracini B (1989) Appearance, site of occurrence, and physical and clinical characteristics of oral carcinoma in Torino, Italy. *Cancer* 63:2522-2527

Mashberg A, Morrissey J B, Garfinkel L (1973) A study of the appearance of early asymptomatic oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 32:1436-1445

Massano J, Regateiro F S, Januário G, Ferreira A (2006) Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med O* 102:67-76

Mehta F S, Pindborg J, Gupta P, Daftary D (1969) Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50,915 villagers in India. *Cancer* 24:832-849

Meisel P, Dau M, Sümnick W, Holtfreter B, Houshmand M, Nauck M, Kocher T (2010) Association between glycemia, serum lipoproteins, and the risk of oral leukoplakia. The population-based Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care* 33:1230-1232

Meisel P, Holtfreter B, Biffar R, Suemnick W, Kocher T (2012) Association of periodontitis with the risk of oral leukoplakia. *Oral Oncol* 48:859-863

Meurman J H (2010) Infectious and dietary risk factors of oral cancer. *Oral Oncol* 46:411-413

Meyer M S, Joshipura K, Giovannucci E, Michaud D S (2008) A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer. *Cancer Cause Control* 19:895-907

Mirbod S M, Ahing S I (2000) Tobacco-associated lesions of the oral cavity: part II. Malignant lesions. *J Can Dent Assoc* 66:308-315

Moore S R, Johnson N W, Pierce A M, Wilson D F (2000) The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence. *Oral Dis* 6:65-74

Mortazavi H, Baharvand M, Mehdipour M (2014) Oral potentially malignant disorders: an overview of more than 20 entities. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 8:6-14

Mortazavi H, Safi Y, Baharvand M, Rahmani S (2016) Diagnostic features of common oral ulcerative lesions: an updated decision tree. *Int J Dent* 2016:1-14

- Müller S (2017) Update from the 4th edition of the World Health Organization of head and neck tumours: tumours of the oral cavity and mobile tongue. *Head Neck Pathol* 11:33-40
- Munde A D, Karle R R, Wankhede P K, Shaikh S S, Kulkurni M (2013) Demographic and clinical profile of oral lichen planus: a retrospective study. *Contemp Clin Dent* 4:181-185
- Muñoz N, Castellsagué X, González A B, Gissmann L (2006) Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 24:1-10
- Muñoz-Corcuera M, Esparza-Gómez G, González-Moles M A, Bascones-Martínez A (2009) Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part II. Chronic ulcers. *Clin Exp Dermatol* 34:456-461
- Napier S S, Speight P M (2008) Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med* 37:1-10
- Neville B W, Day T A (2002) Oral cancer and precancerous lesions. *CA-Cancer J Clin* 52:195-215
- Ohsawa M, Okayama A, Nakamura M, Onoda T, Kato K, Itai K, Yoshida Y, Ogawa A, Kawamura K, Hiramori K (2005) CRP levels are elevated in smokers but unrelated to the number of cigarettes and are decreased by long-term smoking cessation in male smokers. *Prev Med* 41:651-656
- Oliver A J, Helfrick J F, Gard D (1996) Primary oral squamous cell carcinoma: a review of 92 cases. *J Oral Maxil Surg* 54:949-954
- Onizawa K, Nishihara K, Yamagata K, Yusa H, Yanagawa T, Yoshida H (2003) Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 39:781-788
- Parkin D M, Bray F (2006) Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 24:11-25
- Paulander J, Axelsson P, Lindhe J (2003) Association between level of education and oral health status in 35-, 50-, 65- and 75-year-olds. *J Clin Periodontol* 30:697-704
- Petti S (2003) Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol* 39:770-780
- Pindborg J J, Reichart P A, Smith C J, van der Waal I (1997) Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. In World Health Organization - International Histological Classification of Tumours. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 11-33

- Pitiyage G, Tilakaratne W M, Tavassoli M, Warnakulasuriya S (2009) Molecular markers in oral epithelial dysplasia: review. *J Oral Pathol Med* 38:737-752
- Polzer I, Kocher T, Biffar R, Markus M, Völzke H (2011) Standard Operating Procedure (SOP) Zahnmedizinisches Interview und Untersuchung, Entnahme biologischer Materialien, Interponat. Greifswald: Universitätmedizin Greifswald
- Preuschmann A (2011) Adipositas als Risikofaktor für Parodontitis, Ergebnisse der Bevölkerungsstudie Study of Health in Pomerania (SHIP0 und SHIP1). Med Diss. Greifswald: Ernst-Moritz-Arndt-Universität
- Raj A T, Patil S, Sarode S C, Sarode G S (2019) Oral potentially malignant disorder based customized epithelial dysplasia grading: a need of the hour. *Pathol Oncol Res* 25:1673-1674
- Reichardt T, Remmerbach T W (2016) Tumoren in der Mundhöhle - zahnärztliche Aspekte der Früherkennung. *Zahnmedizin up2date* 10:67-83
- Reichart O, Schulz P (1991) Früherkennung von Neubildungen im Kiefer-Gesichtsbereich durch den praktizierenden Zahnarzt. Bonn: Deutsche Krebshilfe e.V.
- Reichart P A (2001) Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures. *Clin Oral Invest* 5:207-213
- Reichart P A (2000a) Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral* 28:390-398
- Reichart P A (2000b) Primärprävention des Mundhöhlenkarzinoms und oraler Präkanzerosen. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 4:357-364
- Reichart P A, Kohn H (1996) Prevalence of oral leukoplakia in 1000 Berliners. *Oral Dis* 2:291-294
- Reichart P A, Philipsen H P (2005) Oral erythroplakia - a review. *Oral Oncol* 41:551-561
- Reuther T, Posselt N K, Rabbels J, Kübler A C (2006) Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 10:18-29
- Roed-Petersen B (1971) Cancer development in oral leukoplakia follow-up of 331 patients. *J Dent Res* 50:711

Roed-Petersen B, Renstrup G (1993) EDV-gerechte topografische Klassifikation der Mundschleimhaut. In Früherkennung von Neubildungen im Kiefer- Geischtbereich durch den praktizierenden Zahnarzt. Bonn: Deutsche Krebshilfe e.V., 16-22

Rosenblatt K A, Daling J R, Chen C, Sherman K J, Schwartz S M (2004) Marijuana use and risk of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 64:4049-4054

Schmidt B L, Dierks E J, Homer L, Potter B (2004) Tobacco smoking history and presentation of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxil Surg* 62:1055-1058

Scott S E, Grunfeld E A, McGurk M (2005) The idiosyncratic relationship between diagnostic delay and stage of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 41:396-403

Scully C, Carrozzo M (2008) Oral mucosal disease: Lichen planus. *Brit J Oral Max Surg* 46:15-21

Shafer W G, Waldron C A (1975) Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 36:1021-1028

Shear M (1972) Erythroplakia of the mouth. *Int Dent J* 22:460-473

Shingaki S, Takada M, Sasai K, Bibi R, Kobayashi T, Nomura T, Saito C (2003) Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas. *Am J Surg* 185:278-284

Shulman J D, Beach M M, Rivera-Hidalgo F (2004) The prevalence of oral mucosal lesions in U.S. adults: data from the third national health and nutrition examination survey, 1988–1994. *J Am Dent Assoc* 135:1279-1286

Silverman Jr S (2001) Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. *J Am Dent Assoc* 132:7-11

Silverman Jr S, Meir G, Francina L (1984) Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 53:563-568

Slootweg P J (2016) Dental and oral pathology. In *Encyclopedia of pathology*. Switzerland: Springer International Publishing,

Smith E M, Ritchie J M, Summersgill K F, Hoffman H T, Wang D H, Haugen T H, Turek L P (2004) Human Papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *J Natl Cancer I* 96:449-455

Smith L, Bhargava K, Mani N, Malaowalla A, Silverman Jr S (1975) Oral cancer and precancerous lesions in 57,518 industrial workers of Gujarat, India. *Indian J Cancer* 12:118-123

Soares A B, Perschbacher K, Perez-Ordóñez B (2018) Oral potentially malignant disorders. *Diagn Histopathol* 24:161-165

Speight P M, Farthing P M (2016) Oral epithelial dysplasia. In *Dental and Oral Pathology*. Cham: Springer International Publishing, 142-146

Speight P M, Khurram S A, Kujan O (2018) Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Or Surg Or Med Or Pa* 125:612-627

Splieth C H, Sumnig W, Bessel F, John U, Kocher T (2007) Prevalence of oral mucosal lesions in a representative population. *Quintessence Int* 38:23-29

Squier C A, Cox P, Hall B K (1986) Enhanced penetration of nitrosornicotine across oral mucosa in the presence of ethanol. *J Oral Pathol Med* 15:276-279

Stenzinger A, Kriegsmann M, Kraywinkel K, Weichert W (2014) Pathologie der malignen Kopf-Hals-Tumoren. *Onkologe* 20:116-129

Suter V G A, Morger R, Altermatt H-J, Spieler P, Bornstein M M (2008) Erythroplakie und Erythroleukoplakie: Rote und rot-weiße Risikoläsionen der Mundhöhlenschleimhaut. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 118:390

Syrjänen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I, Aliko A, Arduino P, Campisi G, Challacombe S, Ficarra G, Flaitz C, Zhou H, Maeda H, Miller C, Jontell M (2011) Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis* 17:58-72

Talamini R, Vaccarella S, Barbone F, Tavani A, La Vecchia C, Herrero R, Muñoz N, Franceschi S (2000) Oral hygiene, dentition, sexual habits and risk of oral cancer. *Brit J Cancer* 83:1238-1242

Tezal M, Grossi S G, Genco R J (2005) Is Periodontitis associated with oral neoplasms? *J Periodontol* 76:406-410

Tezal M, Grossi S G, Ho A W, Genco R J (2004) Alcohol consumption and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 31:484-488

Tezal M, Sullivan M A, Hyland A, Marshall J R, Stoler D, Reid M E, Loree T R, Rigual N R, Merzianu M, Hauck L, Lillis C, Wactawski-Wende J, Scannapieco F A (2009) Chronic Periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidem Biomar* 18:2406-2412

Tezal M, Sullivan M A, Reid M E, Marshall J R, Hyland A, Loree T, Lillis C, Hauck L, Wactawski-Wende J, Scannapieco F A (2007) Chronic Periodontitis and the risk of tongue cancer. *Arch Otolaryngol* 133:450-454

Tovaru S, Parlatescu I, Gheorghe C, Tovaru M, Costache M, Sardella A (2013) Oral lichen planus: a retrospective study of 633 patients from Bucharest, Romania. *Med Oral Patol Oral* 18:201-206

Ujpal M, Matos O, Bibok G, Somogyi A, Szabó G, Suba Z (2004) Diabetes and oral tumors in Hungary: epidemiological correlations. *Diabetes Care* 27:770-774

Universitätsmedizin-Greifswald (2018) Transferstelle für Daten- und Biomaterialmanagement. Regionale Basisstudie Vorpommern. Greifswald: Universitätsmedizin

Valente V B, Takamiya A S, Ferreira L L, Felipini R C, Biasoli É R, Miyahara G I, Bernabé D G (2016) Oral squamous cell carcinoma misdiagnosed as a denture-related traumatic ulcer: a clinical report. *J Prosthet Dent* 115:259-262

van der Waal I (2018) Historical perspective and nomenclature of potentially malignant or potentially premalignant oral epithelial lesions with emphasis on leukoplakia — some suggestions for modifications. *Or Surg Or Med Or Pa* 125:577-581

van der Waal I (2010) Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol* 46:423-425

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

Villa A, Gohel A (2014) Oral potentially malignant disorders in a large dental population. *J Appl Oral Sci* 22:473-476

Villa A, Villa C, Abati S (2011) Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Aust Dent J* 56:253-256

Völzke H (2012) Study of Health in Pomerania (SHIP). Concept, design and selected results. *Bundesgesundheitsbla* 55:790-794

Völzke H, Alte D, Schmidt C O, Radke D, Lorbeer R, Friedrich N, Aumann N, Lau K, Piontek M, Born G, Havemann C, Ittermann T, Schipf S, Haring R, Baumeister S E, Wallaschofski H, Nauck M, Frick S, Arnold A, Junger M, Mayerle J, Kraft M, Lerch M M, Dorr M, Reffellmann T, Empen K, Felix S B, Obst A, Koch B, Glaser S, Ewert R, Fietze I, Penzel T, Doren M, Rathmann W, Haerting J, Hannemann M, Ropcke J, Schminke U, Jurgens C, Tost F, Rettig R, Kors J A, Ungerer S, Hegenscheid K, Kuhn J P, Kuhn J, Hosten N, Puls R, Henke J, Gloger O, Teumer A, Homuth G, Volker U, Schwahn C, Holtfreter B, Polzer I, Kohlmann T, Grabe H J, Roszkopf D, Kroemer H K, Kocher T, Biffar R, John U, Hoffmann W (2011) Cohort profile: the study of health in Pomerania. *Int J Epidemiol* 40:294-307

Völzke H, Robinson D M, Schminke U, Lüdemann J, Rettig R, B. Felix S, Kessler C, John U, Meng W (2004) Thyroid function and carotid wall thickness. *J Clin Endocr Metab* 89:2145-2149

Waldron C A, Shafer W G (1975) Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. *Cancer* 36:1386-1392

Wang B, Zhang S, Yue K, Wang X-D (2013) The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases. *Chin J Cancer* 32:614-618

Wang Y P, Chen H M, Kuo R C, Yu C H, Sun A, Liu B Y, Kuo Y S, Chiang C P (2009) Oral verrucous hyperplasia: histologic classification, prognosis, and clinical implications. *J Oral Pathol Med* 38:651-656

Warnakulasuriya S (2009) Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 45:309-316

Warnakulasuriya S (2001) Histological grading of oral epithelial dysplasia: revisited. *J Pathol* 194:294-297

Warnakulasuriya S, Ariyawardana A (2016) Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med* 45:155-166

Warnakulasuriya S, Johnson N W, Linklater K M, Bell J (1999) Cancer of mouth, pharynx and nasopharynx in Asian and Chinese immigrants resident in Thames regions. *Oral Oncol* 35:471-475

Warnakulasuriya S, Johnson N W, Van Der Waal I (2007) Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 36:575-580

- Weilandt D (2007) Inanspruchnahme von zahnärztlichen Früherkennung- und Präventionsmaßnahmen, Gesundheitsbewusstsein und -verhalten bei Patienten mit Mundschleimhautveränderungen der Basisstudie "Leben und Gesundheit in Vorpommern". Med Diss. Greifswald: Ernst-Moritz-Arndt-Universität
- Wiebe C B, Putnins E E (2000) The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology - an update. *J Can Dent Assoc* 66:594-599
- Winn D M, Blot W J, Shy C M, Pickle L W, Toledo A, Fraumeni J F (1981) Snuff dipping and oral cancer among women in the southern United States. *New Engl J Med* 304:745-749
- Wolff K-D, Bikowski K, Böhme P, Budach W, Burkhardt A, Danker H, Eberhardt W, Engers K, Fietkau R, Frerich B (2012) Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. AWMF-Online
- Woolgar J A (2006) Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 42:229-239
- Woolgar J A, Scott J (1995) Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue / floor of mouth. *Head Neck* 17:463-472
- Zheng T, Boyle P, Hu H, Duan J, Jiang P, Ma D, Shui L, Niu S, Scully C, MacMahon B (1990) Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer: a case - control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Cause Control* 1:235-241
- Zini A, Czerninski R, Sgan-Cohen H D (2010) Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites. *J Oral Pathol Med* 39:299-305

## Anhang

### Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
AAP	American Academy of Periodontology
BMI	Body-Mass-Index
CAL	Clinical attachment loss, Attachmentverlust
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CMD	Kraniomandibuläre Dysfunktion
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
DÖSAK	Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereichs
ECS	Extrakapsuläres Wachstum
EKG	Elektrokardiographie
EGFR	Endothelial growth factor receptor
HLK	Halslymphknoten
HPV	Humanes Papilloma Virus
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MPD	Mean probing depth, mittlere Sondierungstiefe
MRT	Magnetresonanztomographie
OED	Oral epithelial dysplasia
OLP	Oral lichen planus
OPMD	Oral potentially malignant disorders
OR	Odds Ratio
OSF	Oral submucous fibrosis, orale submuköse Fibrose
SHIP	Study of Health in Pomerania
SOP	Standard operating procedures
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization

## 1. Befundbogen Mundschleimhaut

Teilnehmer-Nr.:  Besonderheiten:  **Besonderheiten**

ohne Befund:

0 keine Besonderheiten  
 1 Untersuchung abgelehnt  
 2 nicht erhebbar

**Lokalisation Oberkieferregion**

Lippenrot	<input type="checkbox"/>						Lippen Schleimhaut
Mundwinkel	<input type="checkbox"/>	re	<input type="checkbox"/>	li			
Wang	<input type="checkbox"/>	re	<input type="checkbox"/>	li			
Harter Gaumen	<input type="checkbox"/>	re	<input type="checkbox"/>	li			
Weicher Gaumen	<input type="checkbox"/>	re	<input type="checkbox"/>	li			
Gaumenbogen	<input type="checkbox"/>	re	<input type="checkbox"/>	li			
Umschlagfalte	<input type="checkbox"/>	re	<input type="checkbox"/>	li			
Alveolarfortsatz	<input type="checkbox"/>	re	<input type="checkbox"/>	li	vestib		
	<input type="checkbox"/>	re	<input type="checkbox"/>	li	pal		

**Art der Veränderung**  
 0 keine Veränderung  
 1 Leucoplacia simplex  
 2 Leucoplacia verrucosa  
 3 Leucoplacia erosiva  
 4 Erythroplacia  
 5 Lichen ruber  
 6 Schleimhautulcus  
 7 Exophytische Neubildung  
 8 Herpetiforme / Aphthöse Veränd.  
 9 Nicht klassifizierbare suspekto Veränderung  
 n nicht erhebbar

**Lokalisation Unterkieferregion**

Lippenrot	<input type="checkbox"/>						Lippen Schleimhaut
Umschlagfalte	<input type="checkbox"/>	re	<input type="checkbox"/>	li			
Alveolarfortsatz	<input type="checkbox"/>	re	<input type="checkbox"/>	li	vestib		
	<input type="checkbox"/>	re	<input type="checkbox"/>	li	ling		

**Lokalisation Zungenregion**

Zungengrün	<input type="checkbox"/>						Zungenrücken
Zungenspitze	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>				Zungenunterfläche
Zungenrand	<input type="checkbox"/>	re	<input type="checkbox"/>	li			
Mundboden	<input type="checkbox"/>	re	<input type="checkbox"/>	li			

Report by G. Bern, A. Hantelt, Regionale Basisstudie Vorprojektem, EMAU  
 09.12.02 10:03:08 nach W. Sumrigh, D. Gesch, Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, EMAU

Abb. 16 Anhang Befundbogen Mundschleimhaut der SHIP-0 Basisstudie

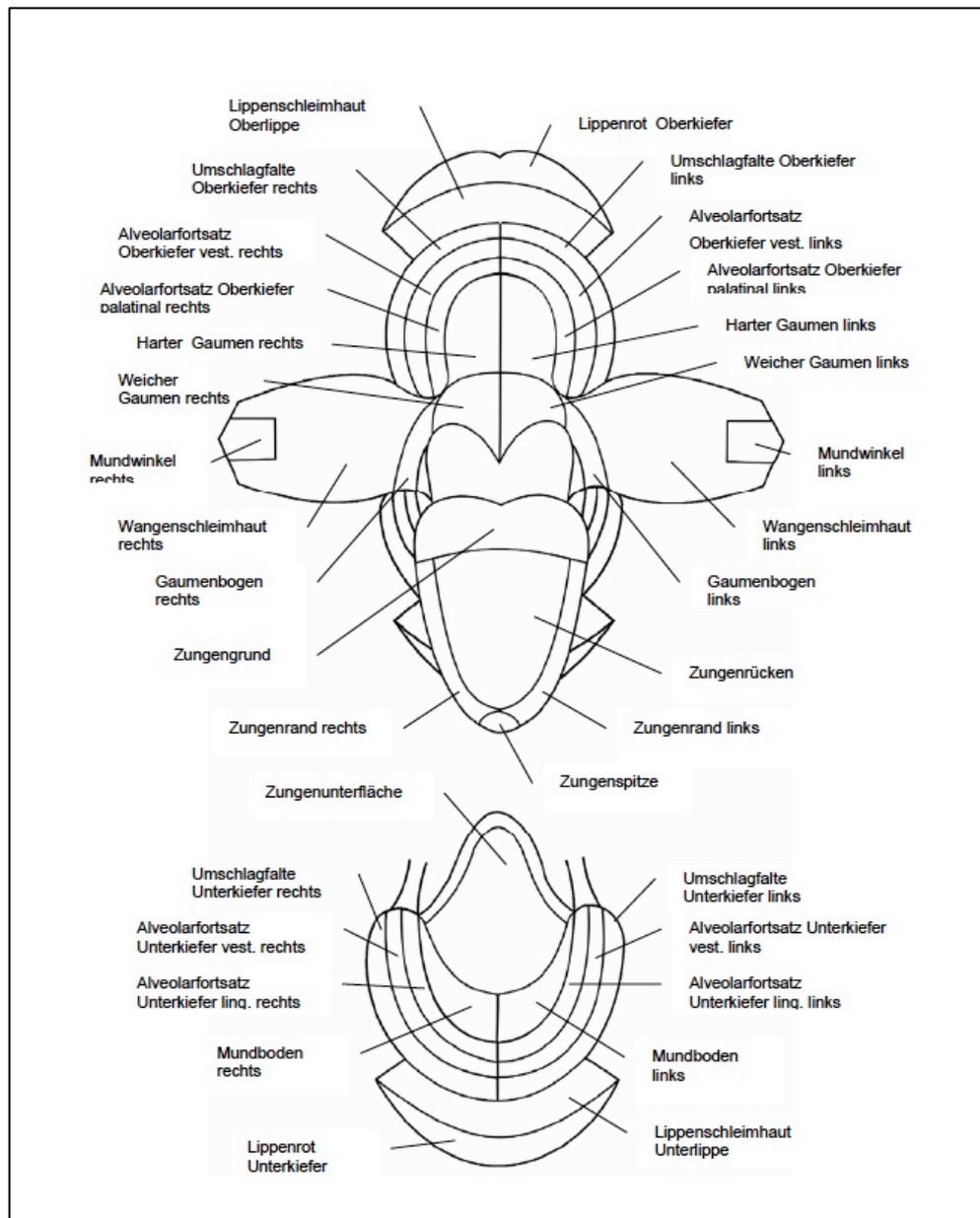


Abb. 17 Anhang topographischer Befundbogen zur Dokumentation der Lokalisation möglicher Schleimhautbefunde nach Roed-Petersen and Renstrup (1993)

### 19.3 Einverständniserklärung für eine Befundfotografie bei Vorliegen eines Mundschleimhautbefundes

SHIP-ID:

#### Fotoaufnahme

Im Rahmen der zahnärztlichen Untersuchung würden wir gern einige Fotos von Ihnen machen. Es handelt sich dabei um jeweils ein Foto von bei der Untersuchung aufgefallenen Mundschleimhautveränderungen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die von meiner Person aufgenommenen Fotos ohne Namenskennung zu Lehrzwecken und wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden dürfen. Ich wurde darüber aufgeklärt, dass ich mein Einverständnis jederzeit widerrufen kann.

Ich erkläre mich mit einigen Fotos meiner Mundschleimhaut einverstanden.

\_\_\_\_\_

Datum

\_\_\_\_\_

Unterschrift

\_\_\_\_\_

Unterschrift Zahnarzt

Abb. 18 Dokumentation der Einverständniserklärung zur Fotodokumentation von Schleimhautbefunden in SHIP-2 und SHIP-Trend-0

Tab. 18 Befundkonstellation der Bilddateien von SHIP-2 und Trend-0.

	SHIP-2	Trend-0	Gesamt
Befundete Bilder	36	67	103
Ergebnis mit zweitem Befunder	8 (22,2 %)	20 (29,9 %)	28 (27,2%)
Ergebnis nach Konsens	4 (11,1%)	6 (9,0 %)	10 (9,7%)
Proband mit mehreren Befunden	1 (2,8 %)	3 (4,5%)	4 (3,9%)
Proband mit mehreren Lokalisationen	6 (16,7%)	14 (20,9%)	20 (19,4%)

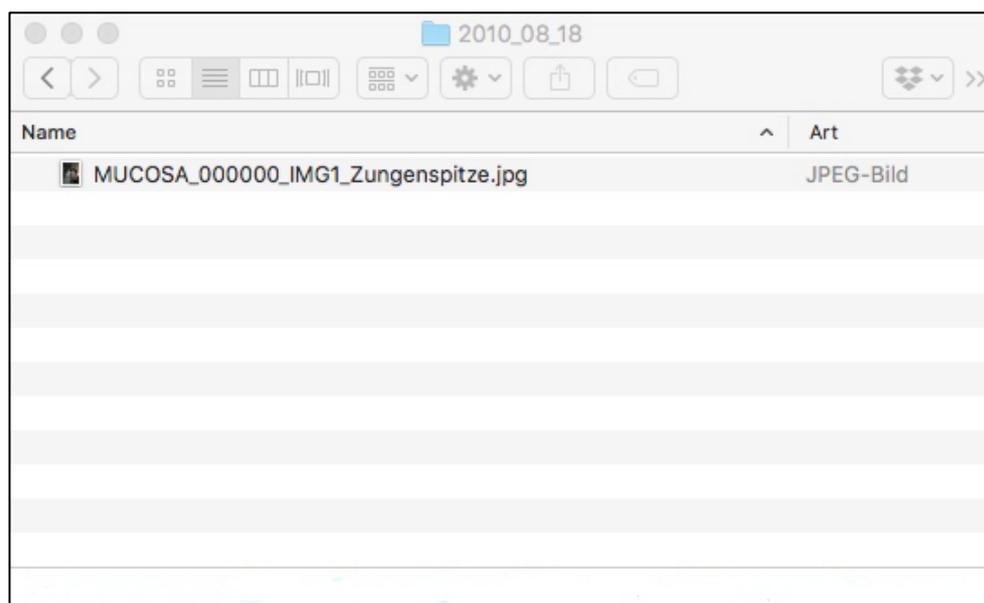


Abb. 19 Beispiel für den Speicherort einer Fotodokumentation

Tab. 19 Vergleich der Prävalenzen und der Anteil der einzelnen Schleimhautveränderungen an allen diagnostizierten Läsionen in Klammern. Daten von SHIP-0 nachberechnet aus Splieth et al. (2007)

	SHIP-0	SHIP-2 / Trend-0
Leukoplakia simplex	24,26%	35,80%
Leukoplakia verrucosa	0,43%	-
Leukoplakia erosiva	0,17%	2,80%
Erythroplakie	0,17%	3,80%
Lichen ruber	4,08%	6,60%
Schleimhautulkus	6,42%	2,80%
Exophytische Neubildung	25,36%	39,60%
Herpetiform	14,03%	-
Andere	24,51%	1,90%

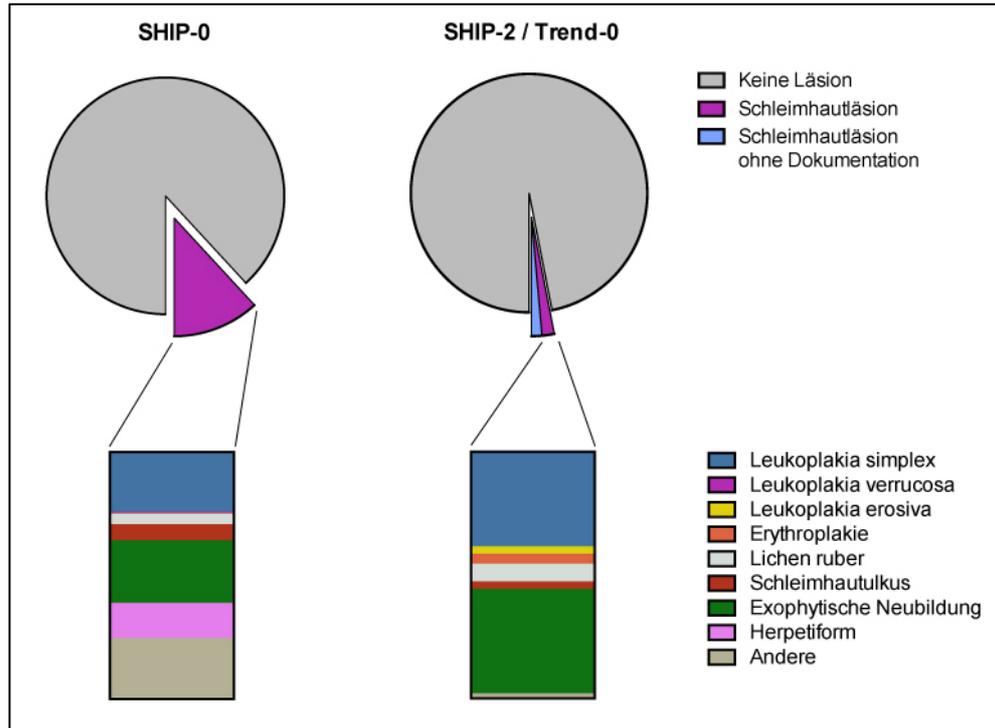


Abb. 20 Vergleich der Prävalenzen der Mundschleimhautläsionen von SHIP-0 und SHIP2 / Trend-0 und deren Verteilung.

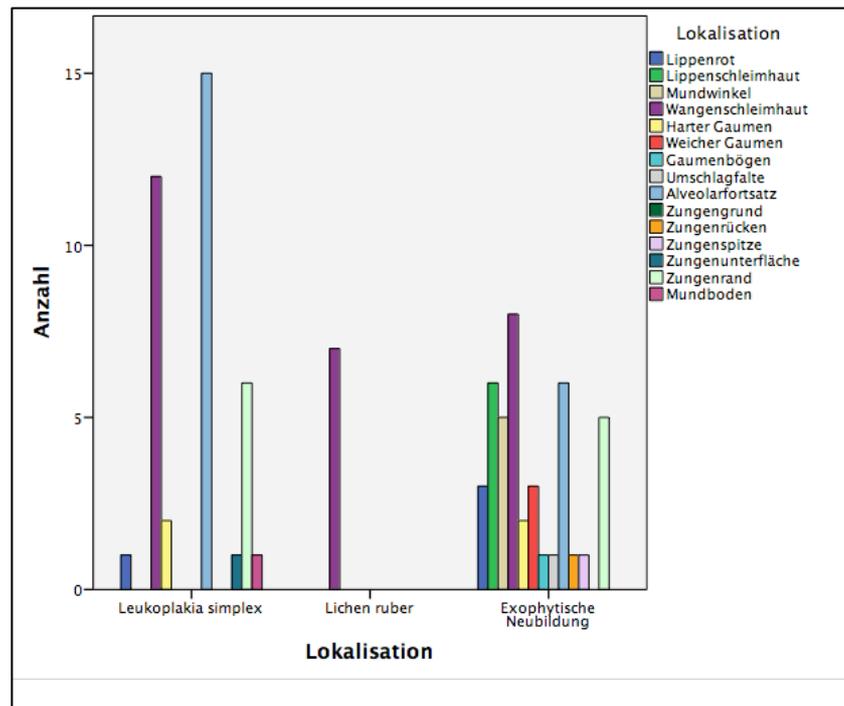


Abb. 21 Lokalisation der diagnostizierten Leukoplakia simplex, Lichen ruber und der Exophytischen Neubildungen in der vorliegenden Studie.

## **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, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

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

Göttingen, den \_\_\_\_\_