

Werner Zoder  
Dr. med. dent.

## **Auswirkungen erzeugter Mundtrockenheit bei der durch Alkohol- und Tabakabusus geschädigten Mundschleimhaut der Ratte. Eine morphometrische Analyse**

Geboren am 14.06.1966 in Mosbach  
Reifeprüfung am 12.06.1986 in Mosbach  
Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom WS 1988 bis SS 1994  
Physikum am 09.04.1991 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Staatsexamen am 21.09.1994 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Weidauer

Die Inzidenzrate und die Mortalität des Plattenepithelkarzinoms im oberen Aerodigestivtrakt stiegen in den vergangenen Jahren kontinuierlich an. Nach heutigem Wissensstand handelt es sich bei der Karzinogenese dieses Tumors um ein multifaktorielles Geschehen, wobei Alkohol- und Tabakabusus in besonderem Maße verantwortlich gemacht werden. Alkohol an sich konnte bislang keine direkte karzinogene Wirkung zugeschrieben werden. Jedoch erleichtert er als Solvent die zelluläre Membranpassage, begünstigt durch mikrosomale Enzyminduktion die Aktivierung mutagener Metaboliten und vermag das zelluläre Repair-System sowie das Immunsystem zu schwächen. Als Karzinogene und Prokarzinogene im Tabakrauch wirken polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Nitrosamine. Der lokalen Exposition mit diesen Noxen steht die Schleimhaut des oberen Aerodigestivtraktes jedoch nicht schutzlos gegenüber. Einer direkten Einwirkung wirkt der Spül- und Verdünnungseffekt des Speichels entgegen. Ebenso scheinen die im Speichel enthaltenen Muzine durch deren Oberflächenauskleidung der Schleimhäute als Penetrationsbarriere eine Rolle zu spielen. Bislang gibt es keinen Versuch, der die möglichen Schleimhautveränderungen chronischen Alkohol- und Tabakabusus und verminderter Speichelsekretion in der Mundhöhle untersucht. In einem Tiermodell sollten deshalb die morphometrischen Veränderungen chronischen Alkohol- und Tabakabusus bei erzeugter Mundtrockenheit der Schleimhaut bestimmt werden, um Hinweise auf die tumorpräventive Wirkung eines physiologischen Speichelaufkommens zu prüfen.

Der Versuch wurde an 41 Wistar-Ratten in vier Gruppen durchgeführt. Einer Kontrollgruppe wurde eine ausgewogene Flüssigdiät zugeführt. Einer zweiten Gruppe wurden vor Versuchsbeginn die großen Kopfspeicheldrüsen chirurgisch entfernt. Die Tiere dieser Gruppe erhielten die gleiche Flüssigdiät wie die Kontrollgruppe. Einer dritten Gruppe wurde eine zu den Kontrollgruppen isokalorische Flüssigdiät zugeführt, bei welcher der Kohlenhydratanteil an Glucose durch Alkohol ersetzt wurde. Außerdem wurde die Mundschleimhaut der Tiere dieser Gruppe zweimal wöchentlich mit einer Tabakkondensatlösung bepinselt. Bei der vierten Gruppe wurden sowohl die großen Kopfspeicheldrüsen entfernt als auch die isokalorische Alkoholdiät verabreicht. Ebenso wurde ihnen die Mundschleimhaut mit Tabakkondensat bepinselt.

Nach 25 Wochen Versuchsdauer wurden die Tiere nach Chloralhydrat-Narkose durch retrograde arterielle Gefäßperfusion getötet und fixiert. Nach histologischer Aufbereitung der Gewebe und Herstellung von Semidünn-schnitten wurde in den Lokalisationen Mundboden, Zungenrand und Zungenrund die Epithelschichtdicke sowie die Basalzellkernfläche planimetrisch vermessen.

Bei den Messungen waren erwartungsgemäß keine prämaligen Veränderungen zu erkennen. Beim Vergleich der Basalzellkerne zeigten sich signifikante und hochsignifikante Vergrößerungen bei den Gruppen mit erzeugter Mundtrockenheit gegenüber den Kontrollgruppen innerhalb der

Lokalisationen Mundboden und Zungenrund. Erklären läßt sich dieses Ergebnis mit der höheren Vulnerabilität der Schleimhaut bei ungenügender Benetztheit mit Speichel. Ebenso könnten geringere Verdünnungs- und Spüleffekte des Speichels bei verminderten Speichelaufkommens eine Rolle spielen. Bei der Messung der Epithelschichtdicken war nur in der Lokalisation Mundboden eine signifikante bis hochsignifikante Vergrößerung des Epithels bei den Gruppen mit erzeugter Mundtrockenheit zu messen. Hierbei könnten mechanische Irritationen am besonders dünnen Epithel des Mundbodens eine Rolle spielen. Ebenso kam es in dieser Lokalisation zu einer Atrophie des Epithels innerhalb der Alkohol-Tabak-Gruppen, die mit lokal-toxischen Wirkungen in Zusammenhang gesehen werden können.

Durch sensible morphometrische Analysen konnten Veränderungen der Schleimhaut durch die niedrig potente Noxen Alkohol und Tabak gezeigt werden. Dabei kann die Frage nach der schleimhautprotektiven Wirkung eines physiologischen Speichelaufkommens bei der Karzinogenese des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle mit ja beantwortet werden.