

U. Wollina¹ · S. Verma² · D. Parikh³ · A. Parikh³

¹Hautklinik, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt · ²Private Practise, Vadodara, Indien

³Aditya Oral and Maxillofacial Clinic, Vadodara, Indien

Orale und extraorale Erkrankungen durch Betelkauen

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung. Das Betelkauen ist in Indien und Südostasien weit verbreitet. Akut treten milde psychostimulierende Wirkungen auf. Bei längerem Gebrauch ist vor allem mit oralen, aber auch einigen extraoralen Erkrankungen zu rechnen. In der dermatologischen Literatur finden sich erstaunlich wenige Hinweise. Die vorliegende Arbeit soll eine aktuelle Übersicht liefern.

Methodik. Anhand der relevanten Literatur und eigener Erfahrungen werden typische Krankheitsbilder durch Betelkauen dargestellt.

Ergebnisse. Es können benigne und maligne Erkrankungen durch den Betelgenuss hervorgerufen werden. Neben rötlich-bräunlichen Verfärbungen der Zähne und der Schleimhaut sind die Peridontose und die betelinduzierte bukkale Mukositis von Bedeutung. Die orale submuköse Fibrose stellt eine Präkanzerose für Mundhöhlenkarzinome dar. Unter den malignen Tumoren, die mit dem Betelkonsum in Verbindung gebracht werden, hat das Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut die größte Relevanz, aber auch Speiseröhren- und hepatozelluläre Karzinome können auftreten. Die Behandlungsmöglichkeiten sind begrenzt.

Schlussfolgerungen. Betelkauen ist ein Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor. Allerdings fehlen kontrollierte Therapiestudien trotz der epidemiologischen Relevanz von Betelgenuss und assoziierten Krankheitsbildern.

Schlüsselwörter

Betel · Orale submuköse Fibrose · Plattenepithelkarzinom · Hepatozelluläres Karzinom · Therapie

Betel ist eines der weltweit am häufigsten konsumierten Genussmittel. Man rechnet mit ca. 600 Mio. Betelkäuern, vor allem in Indien und Südostasien [17]. Betel setzt sich aus der Betelnuss (Arecha catechu), den frischen Blättern des Betelpfeffer-Strauchs, Kalziumhydroxid, Gewürzen, Süßstoffen und immer häufiger auch Kautabak zusammen. In Abhängigkeit von der Region wird die Betelnuss roh oder geröstet verwendet. Das Endprodukt wird Pan masala, Mawa oder Gutkha genannt.

Pharmakologische Wirkungen

Betel wird aufgrund milder psychostimulatorischer Effekte konsumiert. Typisch ist die Anregung der Speichel- und Schweißsekretion. Arecolin ist das wesentliche Alkaloid der Betelnuss, Guvacolin stellt ein weiteres Alkaloid dar. Die durch Hydrolisierung entstehenden Verbindungen Arecaidin und Guvacin sind stark wirksame Inhibitoren der Aufnahme von γ -Amino-n-buttersäure (GABA). Der Betelpfeffer enthält Phenole, die Katecholamine freisetzen. Auf diese Weise beeinflusst das Betelkauen parasympathische, GABAerge und sympathische Funktionen. Betel wirkt auf Herzfrequenz, Blutdruck, das ekrine Schwitzen, die Körpertemperatur und die enzephalographische Hirnaktivität [6].

Orale Erkrankungen

Das Betelkauen verursacht verschiedene orale Krankheiten und Störungen. Bei Betelkäuern sind peridontale Schädigungen häufiger als bei Kontrollen. Der typischerweise rote Speichel färbt die oralen Strukturen an, die Zähne können

einen rotbraunen bis schwarzen Farbton annehmen (Abb. 1a, b) [18]. Durch den gesteigerten Speichelfluss spuckt der Betelkauer – ähnlich wie Kautabakkonsumenten – häufig aus. Dieses Verhalten ist nicht allein sozial problematisch, es werden durch das Spucken allerorten auch Infektionskrankheiten übertragen, wie z. B. die Tuberkulose. Die Versuche, dieses Verhalten zu korrigieren, sind frustrierend. Gelegentlich werden religiöse Darstellungen genutzt, um zumindest innerhalb von Gebäuden das Spucken einzudämmen (Abb. 2).

Betelkauen führt zu einer charakteristischen Mukositis mit bräunlich-rötlichen Verfärbungen und einer irregulär gestalteten Oberfläche vorwiegend der bukkalen Schleimhaut. Bis zu 60% der Betelkauer sind hiervon betroffen. Histologisch findet man ein hyperplastisches Schleimhautepithel, z. T. mit hydropischer Degeneration von Keratinozyten. Trotz der histologischen Gemeinsamkeiten zum Lichen planus wird diese Mukositis als eigenständig angesehen. Sie stellt per se keine Präkanzerose dar [21].

Die orale submuköse Fibrose (OSF) ist eine präkanzeröse Schleimhautveränderung, bei der sich weißliche, derbe Bänder ausbilden. Am Beginn sind häufiger die Gaumensegel betroffen. Im Gegensatz zur Sklerodermie gehen die submukösen Drüsen anfänglich nicht verloren, sondern treten teils maulbeerartig hervor. Im weiteren Verlauf können auch

© Springer-Verlag 2002

Prof. Dr. Uwe Wollina
Hautklinik Dresden-Friedrichstadt,
Städtisches Krankenhaus,
Friedrichstraße 41, 01067 Dresden
E-Mail: Wollina-Uw@khd.f.d

U. Wollina · S. Verma · D. Parikh · A. Parikh

Oral and extraoral disease due to betel nut chewing

Abstract

Background and Objective. Betel chewing is common in India and southeast Asia. It shows mild psychostimulatory effects but with prolonged use there is a risk of oral and extraoral disease. Surprisingly, betel nut associated disorders are rarely discussed in the dermatological literature.

Methods. A review about betel nut associated disease is given based on a literature review and our own experiences.

Results. Both benign and malignant diseases can be induced by betel nut chewing. Betel causes reddish discoloration of teeth, periodontitis and buccal mucositis. Submucous fibrosis is a precancerous disease that may eventually develop into oral squamous cell cancer (OSCC). Among malignant diseases induced by betel quid, OSCC is the most important but esophageal cancer and hepatocellular cancer can also be observed. The available treatments are of limited value.

Conclusions. Betel nut chewing has its own morbidity and mortality due to the induction of benign and malignant diseases. There is a lack of controlled trials although both betel nut chewing and the associated diseases are common.

Keywords

Betel · Oral submucous fibrosis · Squamous cell carcinoma · Hepatocellular carcinoma · Treatment

Originalien

die vorderen Abschnitte des Cavum oris einbezogen werden. Dann stellt sich eine zunehmende Behinderung der Mundöffnung ein (s. Abb. 1b), jetzt kann auch eine Xerostomie hinzutreten.

Die Wirkung des Betelkauens auf die orale Mukosa und Submukosa ist komplex. Das feingewebliche Bild weist frühzeitig auf Störungen des Bindegewebsstoffwechsels mit quantitativen und qualitativen Veränderung des Kollagens hin. Arecanuss-Alkaloide (Arecolin, Arecaindin) hemmen die Phagozytose und Proliferationsaktivität von Fibroblasten [2, 4, 13, 27]. Zusätzlich ist der hohe Gehalt an Kupfer in den Nüssen von Bedeutung für die Fibrosierung: Kupfer tritt in die Schleimhaut über und reichert sich im Bindegewebe an. Mittels Massenabsorptionsspektroskopie wurden Kupferkonzentrationen von $5,5 \pm 2,9 \mu\text{g/g}$ Gewebe gemessen. Kupfer stimuliert in Konzentrationen zwischen $0,1 \mu\text{M}$ und $50 \mu\text{M}$ die Kollagensynthese der oralen Fibroblasten [25].

Betelalkaloide sind für Fibroblasten und das orale Epithel zytotoxisch, Sauerstoffradikalfänger wie Gluthathione werden reduziert [2, 3, 4]. Betel induziert p53 in Abhängigkeit vom Schweregrad der epithelialen Dysplasie in bis zu 60% der Schleimhautproben [5], c-myc [1] und andere tumorassoziierte Gene und Proteine in oralen Keratinozyten. Mutationen des p53-Tumorsuppressorgen wurden bei ca. 20% der oralen Plattenepithelkarzinome festgestellt [12, 20]. Damit verbunden ist eine Hochregulierung der Expression von Transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) und des epidermalen Wachstumsfaktorzep-tors (EGFR) vorwiegend im Stratum spinosum.

Wesentlicher Risikofaktor der OSF ist die Frequenz des Betelkonsums. Gleichzeitiges Rauchen oder der Genuss

von tabakhaltigem Betel erhöht das Risiko zusätzlich [10, 22]. Die Prävalenz der OSF ist zumindest in Indien zunehmend. Lag die Prävalenz 1967 im Bhavnagar-District, Gujarat, noch bei 0,16% stieg sie bis 1998 auf 10,9% der Betelkauer an [8].

Das Mundhöhlenkarzinom ist in Indien und Südostasien häufig. Unter den bekannten ätiologischen Faktoren stehen Betel und Tabak ganz oben [7, 15, 18, 19]. Beide stellen unabhängige Risikofaktoren dar. In einer pakistanischen Untersuchung zeigte sich ein 19,1fach erhöhtes Karzinomrisiko für Patienten mit OSF [15]. Der Übergang von OSF mit Epitheldysplasien zum oralen Plattenepithelkarzinom (OSCC) ist ein Mehrschrittprozess. Mutationen des p53-Gens sind etwa doppelt so häufig beim OSCC wie bei OSF. Mutationen von anderen Tumorsuppressorgen wie p21 und p16 finden sich weniger häufig bei OSCC. Eine fortgesetzte Stimulation von Protoonkogenen oraler Keratinozyten durch Arecolin könnte an der Tumorinduktion beteiligt sein [20].

Extraorale Erkrankungen

Am häufigsten ist der Ösophagus betroffen – bis zu 2/3 der Patienten mit OSF zeigen Veränderungen der Speiseröhre. Es können dabei Epithelschädigungen unterschiedlicher Qualität bis hin zu Dysplasien auftreten. Zusätzlich wird z. T. eine submuköse Fibrose beobachtet [16]. Je länger und je häufiger Betel konsumiert wird, umso größer ist das Risiko der Entartung. Das Risiko für den Speiseröhrenkrebs ist mindestens 5fach erhöht [19].

Betel führt offenbar auch zu Störungen der Dünndarmmukosa und damit zur Malabsorption [14]. Umgekehrt ist eine Malnutrition ein Risikofaktor für die Entwicklung des oralen Plattenepithelkarzinomes. Ein weiterer durch Betelkonsum geförderter Tumor ist das hepatocelluläre Karzinom (HCC). Es bestehen synergistische Wirkungen des Betels zu Hepatitis-C- und -B-Infektionen in Bezug auf das Entartungspotenzial [26].

Behandlung

Es liegen keine „harten“ Daten für die Therapie betelassoziierter Krankheiten vor. Prospektiv kontrollierte, multizentrische Studien stehen nicht zur Verfügung. Für die Therapie der initialen OSF



Abb. 1 ► Spuren des Betelkonsums in einem Treppenhaus und der Versuch, dies mit der Abbildung des Gottes Ganesh zu verhindern

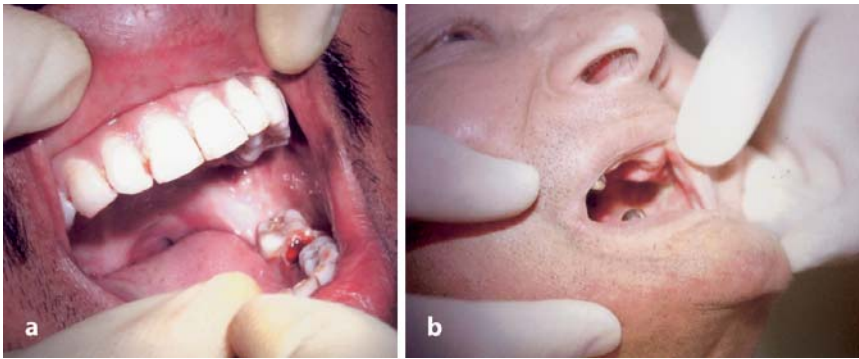


Abb. 2a,b ▲ **Orale Symptome des Betelkauens. Submuköse Fibrose: a weißes Band am Gaumensegel. b Mikrostomie. Die rötliche Zahnverfärbung ist in (a) zu erkennen**

werden topische Steroide und Antioxidanzien empfohlen [27]. In fortgeschrittenen Stadien werden Enzyminjektionen (Chymotrypsin, Hyaluronidase) eingesetzt, die in retrospektiven Untersuchungen zur Verbesserung der Mundöffnung und zur teilweisen Rückbildung der Fibrosierung führen können. Die chirurgische Exzision der fibrösen Bänder stellt eine Ultima Ratio dar, verhindert jedoch nicht mögliche Entartungen [9]. Interferon-gamma besitzt einen antifibrotischen Effekt und wurde in einer unkontrollierten Studie intraläsional mit Erfolg angewendet [11]. Eine weite Verbreitung dieser Behandlung ist allein aus Kostengründen nicht anzunehmen.

Kürzlich wurde über positive Wirkungen einer Behandlung mit „immunisierter Milch“ berichtet. Dabei handelt es sich um Milch von Kühen, die mit humanen Darmbakterien immunisiert wurden. Nach einer mehrmonatigen peroralen Anwendung wurde bei ca. 70% der OSF-Patienten eine Verbesserung der Mundöffnung festgestellt. Leukoplakien und Erythroplasien seien teilweise abgeheilt [24]. Der Wirkmechanismus ist letztlich spekulativ, soll allerdings auf einer antiinflammatorischen Aktivität beruhen.

Ist Malignität eingetreten, entspricht die Therapie den allgemeinen Empfehlungen zur Tumortherapie des oralen Plattenepithelkarzinoms. Wichtigste Ansätze sind jedoch Prävention und Aufklärung, um den Gebrauch von Betel einzuschränken und auf die gesundheitlichen Risiken hinzuweisen. Mit dem wachsenden Internetmarkt für Lifestyle- und Genussmittelprodukte ist auch in Deutschland mit betelassozierten Gesundheitsrisiken zu rechnen.

Literatur

1. Baral R, Patnaik S, Das BR (1998) Co-overexpression of p53 and c-myc proteins linked with advanced stages of betel- and tobacco-related oral squamous cell carcinomas from eastern India. *Eur J Oral Sci* 106:907–913
2. Chang MC, Kuo MY, Hahn LJ, Hsieh CC, Lin SK, Jeng JH (1998) Areca nut extract inhibits the growth, attachment, and matrix protein synthesis of cultured human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 69:1092–1097
3. Chang YC, Hu CC, Lii CK, Tai KW, Yang SH, Chou MY (2001) Cytotoxicity and arecoline mechanisms in human gingival fibroblasts in vitro. *Clin Oral Investig* 5:51–56
4. Chang MC, Ho YS, Lee PH et al. (2001) Areca nut extract and arecoline induced the cell cycle arrest but not apoptosis of cultured oral KB epithelial cells: association of glutathione, reactive oxygen species and mitochondrial membrane potential. *Carcinogenesis* 22:1527–1535
5. Chiang CP, Lang MJ, Liu BY, Wang JT, Leu JS, Hahn LJ, Kuo MY (2000) Expression of p53 protein in oral submucous fibrosis, oral epithelial hyperkeratosis, and oral epithelial dysplasia. *J Formos Med Assoc* 99:229–234
6. Chu NS (2001) Effects of Betel chewing on the central and autonomic nervous systems. *J Biomed Sci* 8:229–236
7. Cox S (2000) Oral cancer in Australia – risk factors and distribution. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 15:261–263
8. Gupta PC, Sinor PN, Bhonsle RB, Pawar VS, Mehta HC (1998) Oral submucous fibrosis in India: a new epidemic? *Natl Med J India* 11:113–116
9. Gupta D, Sharma SC (1988) Oral submucous fibrosis – a new treatment regimen. *J Oral Maxillofac Surg* 46:830–833
10. Haider SM, Merchant AT, Fikree FF, Rahbar MH (2000) Clinical and functional staging of oral submucous fibrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 38:12–15
11. Haque MF, Meghji S, Nazir R, Harris M (2001) Interferon gamma (IFN-gamma) may reverse oral submucous fibrosis. *J Oral Pathol Med* 30:12–21
12. Kannan K, Munirajan AK, Krishnamurthy J et al. (1999) Low incidence of p53 mutations in betel quid and tobacco chewing-associated oral squamous carcinoma from India. *Int J Oncol* 15:1133–1136
13. Kaur J, Rao M, Chakravarti N, Mathur M, Shukla NK, Sanwal BD, Ralhan R (2001) Co-expression of colligin and collagen in oral submucous fibrosis: plausible role in pathogenesis. *Oral Oncol* 37:282–287
14. Kumar M, Kannan A, Upreti RK (2000) Effect of betel/areca nut (Areca catechu) extracts on intestinal epithelial cell lining. *Vet Hum Toxicol* 42:257–260
15. Merchant A, Husain SS, Hosain M et al. (2000) Paan without tobacco: an independent risk factor for oral cancer. *Int J Cancer* 86:128–131
16. Misra SP, Misra V, Dwivedi M, Gupta SC (1998) Oesophageal subepithelial fibrosis: an extension of oral submucosal fibrosis. *Postgrad Med J* 74:733–736
17. Nelson BS, Heischouer B (1999) Betel nut: a common drug used by naturalized citizens from India, Far East Asia, and the South Pacific Islands. *Ann Emerg Med* 34:238–243
18. Norton SA (1998) Betel: consumption and consequences. *J Am Acad Dermatol* 38:81–88
19. Phukan RK, Ali MS, Chetia CK, Mahanta J (2001) Betel nut and tobacco chewing; potential risk factors of cancer of oesophagus in Assam, India. *Br J Cancer* 85:661–667
20. Ralhan R, Agarwal S, Nath N, Mathur M, Waslylyk B, Srivastava A (2001) Correlation between p53 gene mutations and circulating antibodies in betel- and tobacco-consuming North Indian population. *Oral Oncol* 37:243–250
21. Reichart PA, Phillipsen HP (1998) Betel chewer's mucosa – a review. *J Oral Pathol Med* 27:239–242
22. Shah N, Sharma PP (1998) Role of chewing and smoking habits in the etiology of oral submucous fibrosis (OSF): a case-control study. *J Oral Pathol Med* 27:475–479
23. Srinivasan M, Jewell SD (2001) Evaluation of TGF-alpha and EGFR expression in oral leukoplakia and oral submucous fibrosis by quantitative immunohistochemistry. *Oncology* 61:284–292
24. Tai YS, Liu BY, Wang JT, Sun A, Kwan HW, Chiang CP (2001) Oral administration of milk from cows immunized with human intestinal bacteria leads to significant improvements of symptoms and signs in patients with oral submucous fibrosis. *J Oral Pathol Med* 30:618–625
25. Trivedy C, Meghji S, Warnakulasuriya KA, Johnson NW, Harris M (2001) Copper stimulates human oral fibroblasts in vitro: a role in the pathogenesis of oral submucous fibrosis. *J Oral Pathol Med* 30:465–470
26. Tsai JF, Chuang LY, Jeng JE, Ho MS, Hsieh MY, Lin ZY, Wang LY (2001) Betel quid chewing as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Br J Cancer* 84:709–713
27. Tsai CC, Ma RH, Shieh TY (1999) Deficiency in collagen and fibronectin phagocytosis by human buccal mucosa fibroblasts in vitro as a possible mechanism for oral submucous fibrosis. *J Oral Pathol Med* 28:59–63