

Christina Maria Sieg

**Zur Koinzidenz von dentalen Kompositen
und Kolorektalkarzinomen**

Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen
Universität München
Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff)

**Zur Koinzidenz von dentalen Kompositen
und Kolorektalkarzinomen**

Christina Maria Sieg

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Zahnheilkunde
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. H. Deppe
2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 22.10.2013 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.04.2015
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Fragestellung	1
1.2	Komposite	1
1.2.1	Gebrauch	2
1.2.2	Zusammensetzung und Polymerisation	2
1.2.3	Toxikologie	4
1.3	Kolorektalkarzinom.....	9
1.3.1	Definition	9
1.3.2	Epidemiologie.....	9
1.3.3	Ätiologie und Risikofaktoren.....	10
1.3.4	Kanzerogenese	13
1.3.5	Symptome, Therapie und Prävention.....	17
2.	Patienten und Methoden	20
2.1	Patienten	20
2.2	Untersuchungsmethode	20
2.3	Statistische Auswertung	21
2.4	Literaturrecherche	22
3.	Ergebnisse	23
3.1	Demographische Auswertung	23
3.2	Ergebnisse des zahnärztlichen Befundes	24

Inhaltsverzeichnis

3.2.1	Verteilung der Kompositfüllungen im Patientenkollektiv.....	25
3.2.2	Qualität der Kompositfüllungen	26
3.2.3	Größe der Kompositfüllungen	28
3.2.4	Lokalisation der Kompositfüllungen	29
3.3	Verteilung der Risikofaktoren	31
3.4	Vergleich der Füllungsversorgung bei Patienten mit und ohne Risikofaktoren	35
3.5	Statistik.....	40
3.5.1	Verteilung Patienten mit Füllungen auf Patientenkollektiv mit und ohne Risikofaktoren.....	40
3.5.2	Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Risikofaktoren wenn Patienten mindestens eine Füllung haben	40
3.5.2.1	Vergleich der medianen Anzahl an Füllungen pro Patient.....	41
3.5.2.2	Vergleich der medianen Anzahl okklusaler Füllungen pro Patient.....	41
3.5.2.3	Vergleich der medianen Anzahl großer Füllungen pro Patient.....	42
3.5.2.3	Vergleich der medianen Anzahl insuffizienter Füllungen pro Patient.....	42
3.5.3	Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Risikofaktoren mit Berücksichtigung des gesamten Patientenkollektives.....	42
3.5.3.1	Vergleich der medianen Anzahl an Füllungen pro Patient.....	43
3.5.3.2	Vergleich der medianen Anzahl okklusaler Füllungen pro Patient.....	43

3.5.3.3	Vergleich der medianen Anzahl großer Füllungen pro Patient.....	43
3.5.3.4	Vergleich der medianen Anzahl insuffizienter Füllungen pro Patient.....	44
4.	Diskussion.....	45
4.1	Ergebnisse der Studie.....	45
4.2	Schwächen der Studie	50
4.3	Vergleich mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten	52
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick	55
5.	Zusammenfassung	57
6.	Bibliografie	60
7.	Anhang	67
7.1	Tabellenverzeichnis.....	67
7.2	Abbildungsverzeichnis	67
7.3	Anamnesebogen	69
7.4	Befundbogen.....	70
8.	Abkürzungsverzeichnis	71
9.	Danksagung	73
10.	Lebenslauf.....	74

1. Einleitung

1.1 Fragestellung

Der Wunsch der Menschen nach weißen Zähnen und ästhetischer Zahnheilkunde wurde in den letzten 20 Jahren in der westlichen Welt immer größer. Statt Amalgam und Gold werden nun zum größten Teil hochwertige Komposite und Keramiken der Zahnfarbe entsprechend verarbeitet (Brunthaler et al., 2003, S.63). Dabei bezahlen die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland nur die „Regelversorgung Amalgam“. Die somit anfallenden privaten Zusatzkosten nehmen die Patienten gern in Kauf. Die Industrie trägt ihren Teil dazu bei und entwickelt die Komposite seit ihrer Entdeckung in den 60er Jahren durch *Bowen* immer weiter. So sind die Komposite mittlerweile besser zu verarbeiten, polierbarer, gesundheitsverträglicher und weisen zudem stabilere Werkstoffeigenschaften auf (Kunzelmann, 2007, S.15).

So wie die Anzahl der Kompositfüllungen über die letzten Jahre angestiegen ist, haben auch die Kolorektalkarzinome zugenommen. Jährlich erkranken etwa 70.000 Menschen in Deutschland an einem Kolorektalkarzinom. Der gleiche Trend lässt sich in allen westlichen Industrieländern erkennen (Schmiegel et al., 2008, S.1).

Aufgrund dieser gleichsinnigen Entwicklung soll in dieser Doktorarbeit die Fragestellung untersucht werden, ob die steigende Zahl an Kompositfüllungen einen Einfluss auf die Entstehung eines Kolorektalkarzinoms haben könnte. Als mögliche Hypothese für die Ätiologie könnte dabei gelten, dass abradierte Füllungsteile und ausgelöste Monomere über den Darmtrakt resorbiert werden und so einen kanzerogenen Effekt auf die Darmschleimhaut ausüben. Ziel dieser prospektiven Studie ist es deshalb zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung an einem Kolorektalkarzinom und der Anzahl und Qualität der Kunststofffüllungen besteht.

1.2 Komposite

Das Material der Wahl bei Kunststofffüllungen sind hochwertige Komposite. Im Folgenden soll auf deren Gebrauch und Zusammensetzung, sowie die Polymerisationsreaktion und Toxikologie eingegangen werden.

1.2.1 Gebrauch

Karies ist eine Erkrankung der Zähne, die nahezu 100 % der Erwachsenen betrifft. Bei Kindern sind 60-90 % betroffen. Insgesamt kann in den letzten Jahren ein Rückgang der Kariesinzidenz festgestellt werden, da mehr Zeit und Geld auf die Kariesprävention verwendet werden als im vergangenen Jahrhundert. Durch die bessere Zahnpflege kommt es auch zu einem Rückgang der zahnlosen Menschen, die auf eine Totalprothese angewiesen sind. Somit können heutzutage viele Menschen konservativ durch eine Füllungstherapie und Kronen versorgt werden (Petersen, 2010, S.8). Um Karies zu therapieren, muss die erkrankte Zahnhartsubstanz entfernt werden und durch ein anderes Material ersetzt werden. Etwa 150 Jahre lang war das Material der Wahl Amalgam. Seit der Entdeckung und Weiterentwicklung der Kunststoffe wird Amalgam aufgrund der bedenklichen gesundheitlichen Folgen und der dunklen Farbe, mehr und mehr durch die Komposite in der zahnärztlichen Therapie ersetzt (Van Meerbeek, 1991, S.207). Norwegen hat bereits im Januar 2008 ein Verbot der Amalgamfüllungen ausgesprochen und in Schweden und Dänemark wird der Gebrauch derzeit stufenweise verringert. In Finnland sind nur noch 5 % und in den Niederlanden 10 % der Füllungen aus Amalgam. Für Deutschland liegen jedoch keine aktuellen Zahlen vor (Petersen, 2010, S.28). Alternativ werden Kompositfüllungen oder Zementfüllungen angeboten. Neben der Verwendung für Füllungen dienen Komposite auch als Kleber zur Befestigung für Teilkronen und Kronen, sowie für Brackets in der Kieferorthopädie. Weiter werden sie als Modifikation von Glasionomorzementen genutzt, und in der präventiven Zahnheilkunde als Fissurenversiegler und Monomere als Bestandteile der Adhäsivsysteme eingesetzt (Bakopoulou et al., 2009, S.3862).

1.2.2 Zusammensetzung und Polymerisation

Komposite, von lat. *compositum*, zu deutsch zusammengestellt, bestehen, wie der Name bereits sagt, aus sehr vielen verschiedenen Bestandteilen, die unter Zuführung von Energie von außen, meist durch Licht, aushärten. Die drei Hauptanteile sind die organische Matrix, die disperse Phase und die Verbundphase. Hinzu kommen Initiatoren, die die Polymerisationsreaktion starten, Akzeleratoren, die die Reaktion beschleunigen, Inhibitoren,

die für die Lagerstabilität sorgen, Pigmente zur Farbgebung und weitere Additiva, wie Lichtschutzmittel, Weichmacher und Aufheller (Hellwig, 2010, S.183-6).

Die organische Matrix besteht aus Monomeren, von denen bis heute am häufigsten Bisphenol A-Glycidyl-methacrylat (Bis-GMA), ein Dimethacrylat, verwendet wird. An sich sind Monomere sehr hoch viskos (500.000-800.000 mPa s), weswegen Comonomere, wie Triethylen-glycol-dimethacrylat (TEGDMA) (100 mPa s), zur Verdünnung hinzugegeben werden müssen. Die Monomere werden dann bei der Aushärtung zu langen Ketten vernetzt. Die organische Phase ist vor allem für die Polymerisationsschrumpfung und für die Wasseraufnahme eines Komposits verantwortlich. In den letzten Jahren wurde die organische Matrix weiter entwickelt. So gibt es inzwischen auch säuremodifizierte Monomere, die Ormocere, welche mit größeren Monomermolekülen arbeiten und die Silorane, die aus Epoxiden bestehen (Kunzelmann, 2008, S.23-4).

Die disperse Phase besteht aus den Füllkörpern, die anhand ihrer Größe und Eigenschaften auch die Einteilung der Komposite bestimmen. So gibt es relativ große Füllkörper (10-100 µm), die in den Makrofüllerkompositen verwendet werden, und sehr kleinen Nanofüller (0,005 - 0.01 µm), die heute aufgrund der guten Polierbarkeit und der guten Verarbeitungseigenschaften am häufigsten Verwendung finden. Als Werkstoffe, die als Füller verwendet werden können, kommen Glaskeramiken, Siliziumoxid, Gläser, Quarze und Mischoxide in Frage. Die Füllkörper sind vor allem wichtig zur Verbesserung der mechanischen Eigenschaften, wie Härte und Druckfestigkeit, der optischen Eigenschaften, wie Transparenz und Fluoreszenz und zur Reduktion der Polymerisationsschrumpfung. Je nach dem wie hoch der Fülleranteil eines Komposits ist, verändert sich die Viskosität des Komposits. Sind wenige Füller und deshalb mehr Monomere enthalten, ist das Komposit fließfähig, ein sogenanntes Flowable. Sind mehr Füllkörper enthalten, wird das Komposit stopfbar (Kunzelmann, 2007, S.15-16, 19). Der Füllkörpergehalt liegt bei einem stopfbarem Komposit bei etwa 70-85 m% und bei einem Flowable bei 45-75 m% (Marxkors, 2008, S.225-7).

Um die organische Matrix und die Füllkörper miteinander zu verbinden, bedarf es der Verbundphase, die aus Silanen besteht. Am häufigsten wird heutzutage 3-Methacryloxypro-

pyltrimethoxysilanol verwendet. Diese Silane haben chemisch gesehen, jeweils zwei funktionelle Gruppen, wobei eine mit den Füllkörpern und die andere mit der Monomermatrix reagiert. Durch diesen Verbund der drei Phasen gewinnt das Komposit erheblich an mechanischer Stabilität (Schmidseder, 2009, S.89).

Um die Komposite gut verarbeiten zu können, sind sie bei Verwendung in plastischem Zustand. Durch die radikalische Polymerisation der Monomere zu Polymeren härten die Komposite aus. Zur Füllungstherapie werden lichthärtende Komposite verwendet. Dabei wird das Komposit mit Licht im Wellenbereich des blauen Lichts (400-500 nm) beleuchtet, welches den Photoinitiator, in der Regel Kampferchinon, aktiviert. Dieser bildet Radikale, welche die radikalische Polymerisation in Gang setzen, wodurch die Monomere zu langen Polymerketten vernetzt werden. Der Umsatz der Doppelbindungen der Monomere zu Einfachbindungen in der Polymerkette wird auch Polymerisationsgrad oder Konversionsgrad genannt. Je höher die Konversion, umso besser die Stabilität des Komposits (Hellwig, 2010, S.185, 192-3).

1.2.3 Toxikologie

Nachdem statt Amalgam, auf Grund der bedenklichen Folgen für die Gesundheit, immer mehr Komposite als Füllungsmaterial verwendet wurden, war und ist es immer noch wichtig auch die Biokompatibilität der Komposite zu testen (Geurtsen, 2000, S.333). Dabei fand man heraus, dass vor allem die organische Phase für den Großteil der Nebenwirkungen verantwortlich ist. Am meisten wurden Allergien und Hautirritationen beobachtet (Schweikl et al., 2006, S.870).

Ursächlich für diese Nebenwirkungen sind herausgelöste Bestandteile, die zum größten Teil aus nicht polymerisierten Monomeren bestehen. Die Konversionsrate liegt bei Kompositen zwischen 35 und 77 % (Seiss et al., 2009a, S.1190), was bedeutet, dass die Komposite einen relativ hohen Anteil an Restmonomeren haben, die über verschiedene Wege aus der Füllung herausgelöst werden können. Zum einen können die Monomere und andere Zusätze durch den Speichel direkt nach dem Legen der Füllung austreten, zum anderen können die Komposite mit der Zeit durch Erosion und Abrasion abgebaut werden oder durch chemische, thermische und mechanische Kräfte zersetzt werden (Geurtsen,

2000, S.334). Zusätzlich können die Komposite auch durch Enzyme wie Cholesterinesterase (CE) und Pseudocholesterinesterase (PCE) aufgelöst werden. Bei diesem biologischen Abbau entstehen verschiedene Derivate der Methacrylsäure (Bakopoulou et al., 2009, S.3865). *Goldberg (2008)* teilte diese Mechanismen in zwei Gruppen ein. Auf der einen Seite die Auslösung, die über eine sehr kurze Zeit, innerhalb weniger Stunden, direkt nach dem Legen der Füllung auftritt und auf der anderen Seite die anderen Mechanismen wie Erosion und Hydrolyse, die langsam und über eine lange Zeit fortschreiten (Goldberg, 2008, S.2-3). Den größten Einfluss auf die Menge der Monomere, die austreten, hat wohl die Konversionsrate. Hinzu kommt der Anteil der Füller im Komposit und deren Größe und Verteilung im Material. Je mehr Füller, um so widerstandsfähiger ist das Material gegen Hydrolyse und Abbau. Außerdem hat auch das Lösungsmedium, welches das Komposit umgibt, einen entscheidenden Einfluss. So wurde herausgefunden, dass durch Alkohol am meisten Monomere in Lösung gehen, da Ethanol das Polymernetzwerk durchdringen kann und so die Monomere aus dem Komposit diffundieren können (Polydorou et al., 2009b, S.68-9). Weitere Einflussgrößen sind das Molekulargewicht und die Löslichkeit der Monomere und die Dichte des Polymernetzwerks (Bakopoulou et al., 2009, S. 3863). Letztlich kommt es natürlich auch auf die Art des Komposits an. Lichthärtende Komposite haben eine höhere Konversionsrate als chemisch härtende Komposite und geben somit weniger Monomere ab. Tests, die herausfinden sollten, ob das Kauen einen Einfluss auf das Ausmaß der Monomerbelastung hat, konnten diese These nicht bestätigen (Durner et al., 2010a, S.e203).

Es wurden inzwischen eine Vielzahl an Tests durchgeführt, um herauszufinden, welche Stoffe und Monomere aus den Kompositen austreten. Dabei wurden mehr als 30 verschiedene Stoffe entdeckt, darunter Monomere, Comonomere, Additiva, Cointiatoren, Stabilisatoren, Inhibitoren und Ionen der Füller. Zu den Monomeren zählen unter anderem Bis-GMA und Urethan-dimethacrylat (UDMA), zu den Comonomeren Hydroxy-ethyl-methacrylat (HEMA), TEGDMA, Ethylen-glycol-dimethacrylat (EGDMA) und Diethylen-glycol-dimethacrylat (DEGDMA). Weitere Stoffe sind unter anderem Methylmethacrylat (MMA) und Kampferchinon (Spahl et al., 1998, S.141). Als Ionen wurden vor allem Strontium, Zink und Barium nachgewiesen (Oysaed et al., 1986, S.1317-8). In höchster Konzentration konnte TEGDMA nachgewiesen werden, da es ein sehr hydrophiles Molekül ist. In Wasser

waren 0,04-2,3 m% TEGDMA zu finden, wohingegen nur 0,03-0,07 m% Bis-GMA nachgewiesen werden konnte (Bakopoulou et al., 2009, S.3864). So wie TEGDMA ist auch HEMA ein sehr hydrophiles Monomer. Beiden Molekülen ist es möglich durch das Dentin in die Pulpa zu diffundieren, je dünner die verbleibende Dentinstärke, um so mehr. Konzentrationen von HEMA und TEGDMA könnten in der Pulpa bis zu 8 mmol/L bzw. 4 mmol/L betragen (Schweikl et al., 2006, S.871).

Nachdem die Monomere in Lösung gegangen sind können sie entweder über das Dentin und die Pulpa oder über den Speichel und den Magen-Darm-Trakt in den Körper aufgenommen werden (Reichl et al., 2002, S.582). Dort werden sie dann vom Körper weiter metabolisiert. Dabei ist der Abbauweg von HEMA und TEGDMA am meisten erforscht. *Seiss et al. (2009b)* beschreiben zwei Hauptmetabolisierungswege. HEMA und TEGDMA sind Methacrylsäureester und werden im Körper zuerst durch unspezifische Esterasen zu freier Methacrylsäure abgebaut. Danach gibt es zwei Möglichkeiten: den Valinweg oder den Epoxidweg (siehe Abbildung 1). Im Valinweg entsteht als Zwischenprodukt Pyruvat, welches weiter abgebaut wird und schließlich als Kohlenstoffdioxid abgeatmet wird. Beim Epoxidweg wird als Zwischenprodukt 2,3-Epoxymethacrylsäure (2,3-EMA) gebildet. Dieses wird dann weiter metabolisiert zu Pyruvat und letztlich Kohlenstoffdioxid. Epoxide sind hochreaktive Teilchen und können mit der DNS (Desoxyribonukleinsäure) reagieren, wodurch Mutationen und Replikationsfehler der DNS entstehen könnten (Seiss et al., 2009b, S.1045). In Experimenten von *Durner et al. (2010b)* wurde weiter herausgefunden, dass HEMA sehr viel schneller metabolisiert wird als TEGDMA. Weiter konnten sie entdecken, dass HEMA bis zu 79 % und TEGDMA bis zu 87 % über den Epoxidweg verstoffwechselt wird (Durner et al., 2010b, S.822). Obwohl generell alle Epoxide und Peroxide als toxisch eingestuft werden, gibt es für 2,3-EMA noch keine nachgewiesene Toxizität (Reichl et al., 2002, S.586).

1. Einleitung

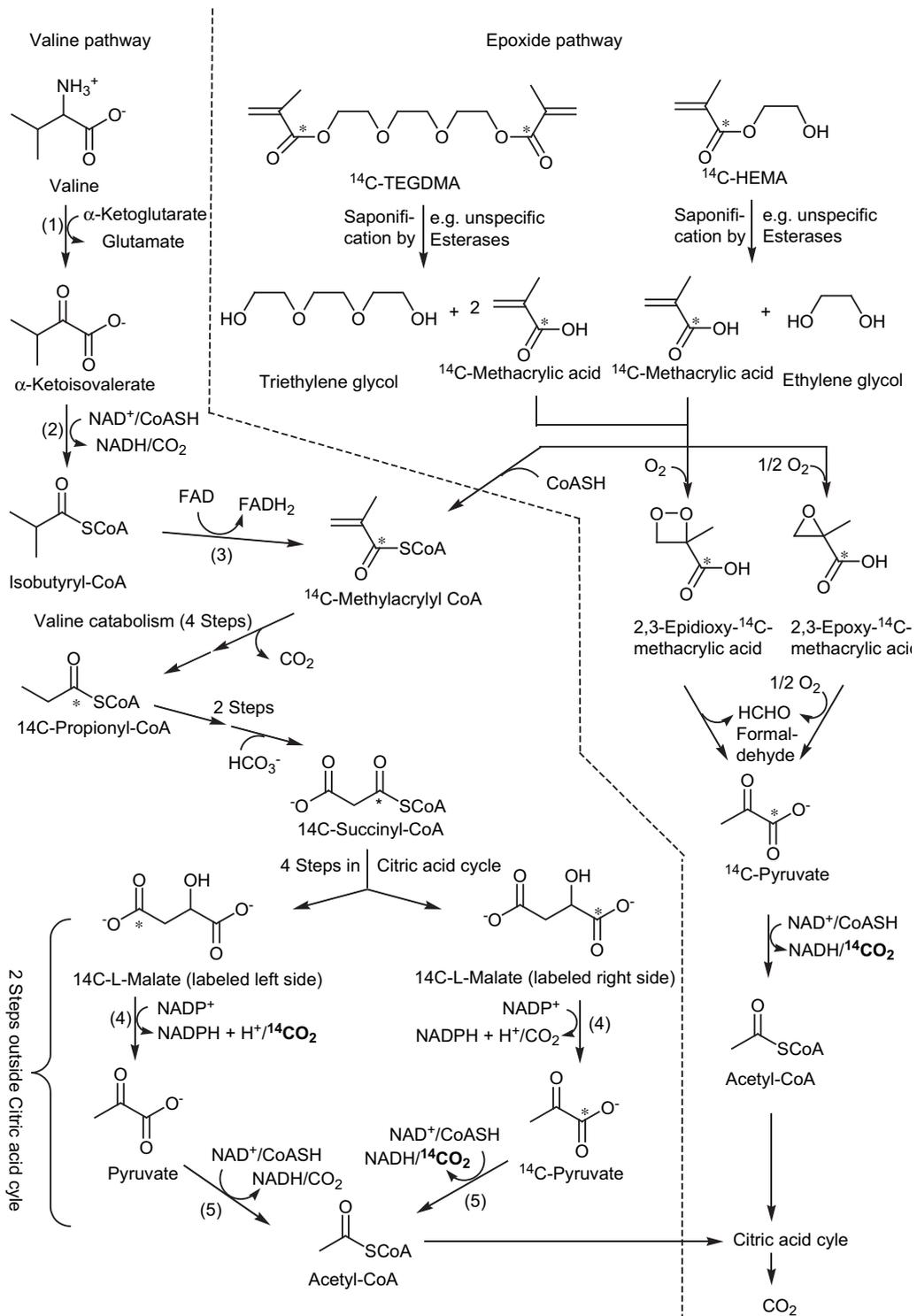


Abbildung 1: Hauptmetablosierungswege von TEGDMA und HEMA
(Durner et al., 2010b, S.821)

Alle Stoffe, die aus den Kompositen ausgespült werden und all ihre Stoffwechselprodukte bleiben natürlich nicht ohne Wirkung auf den Körper. Eine Vielzahl an Studien und Tests haben die Zytotoxizität, die Genotoxizität und andere Folgen der Einwirkungen der Monomere auf den Körper erforscht. Diese sollen nun im Folgenden kurz dargestellt werden.

Laut *Geurtsen (2000)* soll das eluierte TEGDMA einen Einfluss auf das Bakterienwachstum des *L. acidophilus* haben. Bei vielen freien Monomeren kommt es zu einer Proliferation der Bakterien, bei wenig Monomeren jedoch zu einer Wachstumshemmung. Folglich kann es bei vermehrtem Bakterienwachstum zu Sekundärkaries und Pulpairritationen kommen (Geurtsen, 2000, S.343). In neueren Entwicklungen werden den Kompositen antibakteriell wirksame Monomere wie Methacryloyloxydodecylpyridiniumbromid (MDPB) zugegeben (Izutani et al., 2011, S.175). Eine weitere Folge einer erhöhten Konzentration an TEGDMA und HEMA ist die vermehrte Synthese von Zytokinen, wie beispielsweise Interleukin 1 und 6 und Tumornekrosefaktor α (Durner et al., 2010b, S.818). Weiter wurde den Monomeren eine gewisse Genotoxizität nachgewiesen, was zu einer Mutation der DNS führen kann. Die Veränderungen der DNS ähneln jenen, die durch radioaktive Strahlen oder Chemotherapeutika verursacht werden. Der genaue Mechanismus, wie es zu den Mutationen kommt, ist jedoch noch nicht erforscht. Wahrscheinlich gehen TEGDMA und HEMA mit ihrer Carbonylgruppe eine direkte Reaktion mit den nukleophilen Zentren der DNS ein (Schweikl et al., 2006, S.871). TEGDMA hat in Experimenten durch die Veränderung der DNS außerdem eine Verzögerung des Zellzyklus verursacht. Eine normale Zelle durchläuft verschiedene Phasen, die jedoch bei einer defekten DNS gestoppt werden, um den Defekt zu reparieren. Die meisten Zellen, die mit TEGDMA versetzt worden waren, verblieben in der G2-Phase. Dieser Stopp war jedoch reversibel. Ein Problem wäre aber gegeben, sobald diese Reparaturmechanismen versagen würden (Schweikl et al., 2005, S.4112, 4115, 4117). Ein weiterer bewiesener Punkt ist, dass TEGDMA die intrazelluläre Konzentration von Glutathion reduziert. Das Glutathion ist im menschlichen Stoffwechsel zuständig für die Detoxifikation und ein wichtiges Antioxidans. Die Folge dieser verringerten Konzentration könnte den Selbstschutz der Zelle herabsetzen und sie so anfällig machen für die Angriffe der freien Radikale, Peroxide und andere chemische Xenobiotika (Engelmann et al., 2001, S.872-3). Durch die Erhöhung dieser reaktiven Sauerstoffspezien zusammen mit der Verringerung des Glutathion kann die Zelle über weitere Zellenmechanismen in die Apoptose getrieben werden (Janke et al., 2003, S.817).

Eine sehr offensichtliche Folge sind die vermehrten Allergien, die in letzter Zeit aufgetreten sind. Eine Studie in Norwegen fand heraus, dass von 296 Patienten 8 % eine Allergie gegen eines der Bestandteile der Komposite haben. 7 % der Zahnärzte sind von einer Allergie betroffen. Die Allergien können sich als Ekzeme, Dermatosen, lichenoiden Reaktionen der Mundschleimhaut, Fingerparästhesien oder einer allergischen Pharyngitis äußern (Goldberg, 2008, S.6).

1.3 Kolorektalkarzinom

1.3.1 Definition

Das Kolorektalkarzinom (KRK) ist eine maligne Neoplasie der Dickdarm- oder Rektumschleimhaut. Der Dickdarm unterteilt sich weiter in das Coecum und Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens und Sigmoid. Die Verteilung der Karzinome zwischen Kolon und Rektum liegt bei ungefähr 50:50 (Agis, 2006, S.3).

1.3.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des Kolorektalkarzinoms hat in den industrialisierten Staaten in den letzten Jahren zugenommen, wohingegen die Mortalität durch verbesserte medizinische Möglichkeiten gesunken ist. Die neuesten Zahlen stammen aus dem Jahr 2008 und wurden vom Robert Koch Institut erhoben. So erkrankten 2008 35.360 Männer und 30.040 Frauen in Deutschland an Darmkrebs. Die Prognose für 2012 waren steigende Zahlen, nämlich 38.300 Männer und 31.100 Frauen. Dabei liegt das Kolorektalkarzinom bei Männern nach dem Prostatakrebs und bei Frauen nach dem Brustkrebs an zweiter Stelle. Die Mortalität geht seit Jahren zurück. 2008 gab es 13.726 Sterbefälle bei den Männern und 12.936 bei den Frauen. Das kommt einer 5-Jahres-Überlebensrate von 63 % bzw. 62 % gleich. Obwohl die Mortalitätsrate in den letzten zehn Jahren um 20 % zurückgegangen ist, ist sie immer noch die zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland. Bei Erkrankung sind die meisten Patienten bereits älter als 70 Jahre. Durch den demographischen Wandel unserer Gesellschaft wird sich die Inzidenzrate weiterhin erhöhen, da nur circa 10 % jünger als 55 Jahre sind (Robert-Koch-Institut, 13.07.2012).

1.3.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ursachen für die Erkrankung an einem Kolorektalkarzinom kann man in drei Gruppen einteilen. Manche Erkrankungen entstehen aufgrund einer Erbkrankheit, andere sind auf eine entzündliche Darmerkrankung zurück zu führen und wieder andere bilden sich sporadisch aufgrund einer genetischen Disposition oder anderer Umweltfaktoren (Weitz, 2010, S.859).

Genetisch bedingte Erkrankungen, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einhergehen, dass Patienten an Darmkrebs erkranken, machen circa 2-5 % aller Erkrankungen aus. Am häufigsten kommen darunter das Hereditäre Non Polyposis Kolorektale Karzinom (HNPCC) und die Familiäre adenomatöse Polypose (FAP) vor. Beide werden autosomal dominant vererbt. Das HNPCC ist für 2-4 % aller Kolorektalkarzinome verantwortlich. Das Lebenszeitrisiko eines Patienten liegt zwischen 50 und 80 %. Auffallend beim HNPCC ist, dass die Patienten sehr früh erkranken und das Karzinom eine proximalere Lage im Darm hat als das sporadische Kolorektalkarzinom. Die Ursache der Erkrankung liegt in einer Keimbahnmutation mehrerer Gene, vor allem der Mismatch-repair Gene (Jasperson et al., 2010, S.2044-6). Die Prävalenz der FAP liegt bei 1:10.000. Charakteristisch für das FAP sind hunderte oder sogar bis zu tausende gleichzeitig auftretende Adenome der Kolonschleimhaut. Unbehandelt führt das FAP im 50. Lebensjahr mit 95 % zu einem Kolonkarzinom. Zu 25 % wird das FAP durch eine Keimbahnmutation des APC (adenomatosis-polyposis-coli) Gens ausgelöst (Jasperson et al., 2010, S.2048-9). Weitere syndromale Erkrankungen, die zu einem Kolorektalkarzinom führen können sind die MUTYH (MutY homologes Gen) assoziierte Polyposis (MAP), das Peutz-Jeghers Syndrom (PJS), das juvenile Polyposis Syndrom (JPS) und die Hyperplastische Polyposis (HPP) (Jasperson et al., 2010, S.2045).

Die zweite Gruppe besteht aus den entzündlichen Darmerkrankungen. Dazu zählen die Colitis ulcerosa und der Morbus Crohn. Das Risiko bei einer Colitis ulcerosa ein Kolorektalkarzinom zu entwickeln, steigt mit dem Alter bei Zeitpunkt der Erkrankung, der Erkrankungsdauer und dem Grad der Ausbreitung im Darm. Bei einer positiven Familienanamnese für Dickdarmkrebs ist das Risiko einer Erkrankung noch größer. Bei Morbus Crohn ist

das Risiko erhöht, aber geringer als bei Colitis ulcerosa, wobei Studien sehr unterschiedliche Ergebnisse erbracht haben (Schmiegel, 2008, S.78).

Die dritte Gruppe sind die sporadischen Kolorektalkarzinome, die durch Umweltfaktoren und prädisponierende Faktoren entstehen.

Einer der wichtigsten Einflussfaktoren auf die Entstehung eines Kolorektalkarzinoms soll nach mehreren Studien die Ernährung sein. Dabei wurde eine positive Korrelation zwischen Fett- und Fleischkonsum und der Entstehung eines Kolorektalkarzinoms nachgewiesen. Als Hauptrisikofaktor spielen dabei gesättigte Fettsäuren eine Rolle. Ballaststoffe hingegen sollen, trotz unterschiedlicher Ergebnisse in verschiedenen Studien, einen protektiven Effekt haben. Als Nachweis gilt dabei vor allem, dass in Ländern mit erhöhtem Konsum von Ballaststoffen die Inzidenzrate sehr gering ist. Andere Nahrungsbestandteile, die einen protektiven Effekt haben sollen, sind: Kalzium, und deshalb auch Milchprodukte, Folsäure, Karotinoide, Flavonoide, Phenole, Tannine, Thiolether und die Vitamine A, B6, C, D und E (Weitz, 2010, S.849-50). Eine weitere Studie belegt außerdem einen direkten Zusammenhang zwischen dem Body Mass Index (BMI) und dem Risiko an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken. Ab einem BMI von 30 kg/m² steigt das Krebsrisiko enorm an (Kuchiba et al., 2012, S.415). Weiter konnte nachgewiesen werden, dass fettleibige Patienten eine kürzere Lebenserwartung nach der Diagnose Darmkrebs haben als normalgewichtige Patienten (Haq et al., 2012, S.12561).

Ebenfalls einen großen Einfluss hat der restliche Lebenswandel wie Bewegung und der Konsum von Genussmitteln. Mangelnde körperliche Bewegung soll das Risiko erhöhen an Darmkrebs zu erkranken. Man nimmt an, dass sich bei verminderter sportlicher Aktivität die Darmperistaltik verlangsamt und somit der Faeces und andere karzinogene Substanzen länger im Darm verbleiben. Dadurch kann es zu einer vermehrten Irritation der Darmmukosa kommen (Hacker, 2002, S.7; Nomura, 1990, S.894).

Ein weiterer bewiesener Einfluss ist der Alkoholkonsum. Der Alkohol wird im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert und dann über das Blut ins Kolon transportiert. Dort wird der Alkohol von der Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd und weiter zu Acetat abgebaut.

Diese beiden Stoffe akkumulieren dann teilweise im Kolon oder werden über die Pfortader in die Leber weiter transportiert und dort metabolisiert. Die Akkumulation der Stoffe kann zu einer Irritation der Kolonmukosa führen und die Regeneration und Proliferation des Epithels negativ beeinflussen (Bode, 2005, S.199-201). In mehreren prospektiven Studien konnte dieser Zusammenhang nachgewiesen werden. Es zeigte sich ein 1,4-fach erhöhtes Risiko bei Patienten, die mehr als 50 Gramm Alkohol täglich zu sich nehmen (Seitz, 2007, S.37). Es konnte vor allem eine Korrelation zwischen Bierkonsum und Rektumkarzinomen nachgewiesen werden (Bode, 2005, S.200).

Rauchen gilt als ein weiterer erwiesener Risikofaktor, nicht nur für Kolorektalkarzinome, sondern für alle Karzinome des gesamte Gastrointestinaltrakts. Der karzinogene Effekt entsteht vor allem durch die Metabolite des Nikotins: 4-Methylnitrosamin-1,3-Pyridil-1-Butanon (NNK) und N-Nitrosornikotin (NNN) (Wu et al., 2004, S.352). Nikotin verursacht eine Steigerung der Proliferation der Mukosazellen. Wenn bereits eine Erkrankung an einem Kolorektalkarzinom besteht, führt Nikotin zu einer vermehrten Angiogenese und Neovaskularisierung des Karzinoms (Jensen et al., 2012, S.84).

Außerdem gibt es noch eine Reihe anderer zusätzlicher Risikofaktoren. Einer ist die Cholezystolithiasis oder die Cholezystektomie. Die Ursache der positiven Korrelation soll die Erhöhung der Konzentration der Gallensäure und damit auch der gleichzeitige Anstieg der Kanzerogene im Darm sein. Das Risiko ist auch nach einer Ureterosigmoidostomie um das 500-fache erhöht. Bei Frauen führen hormonelle Faktoren zu einer starken Erhöhung des Risikos an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken. Dazu gehören eine späte erste Geburt, Kinderlosigkeit oder auch eine frühe Menopause (Weitz, 2010, S.850).

Hinzu kommen Risikofaktoren, die direkt mit dem Kolorektalkarzinom oder anderen Karzinomerkrankungen zu tun haben. Adenome sind zu 90 % Präkanzerosen und können bei Nicht-Entfernung über die Adenom-Karzinom-Sequenz zu einem Kolorektalkarzinom führen. Je größer das Adenom und je höher der Dysplasiegrad um so stärker steigt das Risiko. Falls Blutsverwandtschaft zu Erkrankten mit Kolorektalkarzinom besteht, erhöht sich das Erkrankungsrisiko um das Dreifache. Das Risiko nach der Diagnose Darmkrebs ein Zweitkarzinom zu entwickeln liegt nach zehn Jahren bei 2 % und steigt mit der Anzahl der

Jahre. Bei 25 Jahren Latenzzeit liegt das Risiko bereits bei 5 %. Auch die Erkrankung an einem anderen Karzinom erhöht das Risiko für Darmkrebs (Hauser, 2004, S.7-8). Dazu zählen das Mamma-, Ovarial-, Endometrium- und das Dünndarmkarzinom (Weitz, 2010, S.851).

Ein weiterer Risikofaktor ist der Diabetes. In mehreren Studien konnte das erhöhte Risiko für Diabetiker nachgewiesen werden. Die Karzinome treten vor allem im proximalen oder distalen Kolon und im Rektum auf. Ursächlich für dieses erhöhte Risiko soll der hohe Insulinspiegel bei den Betroffenen sein (Giouleme et al., 2011, S.445).

1.3.4 Kanzerogenese

Bis der Tumor bei den Patienten entdeckt wird, können mehrere Jahre oder auch Jahrzehnte vergehen, was darauf schließen lässt, dass die Kanzerogenese, also die Tumorentstehung, ein sehr komplexer Prozess ist. Normale Körperzellen müssen sich zu malignen Zellen verwandeln und weiter wachsen (Tumorprogression). Man nimmt an, dass dies ein normaler Prozess in alternden Menschen ist. Oft bleiben die bösartigen Zellen jedoch in der Größe zu klein oder der Mensch stirbt, bevor sie entdeckt werden können (Weinberg, 2007, S.399).

Die Ätiologie der Tumorentstehung besteht aus einem mehrstufigen Prozess, wobei immer mehr Kontrollmechanismen der Zelle versagen und sich die Tumorzelle letztlich ungehindert ausbreiten und teilen kann. Meist versagen in den Zellen die Mechanismen der Wachstumsaktivatoren, in dem Sinne, dass sie sich nicht mehr inaktivieren lassen, und die Wachstumsinhibitoren im dem Sinne einer ständigen Inaktivierung dieser Zellen (Fuhrmann, 2006, S.368). Um sich von einer normalen Zelle in eine Krebszelle zu verwandeln sind drei entscheidende Schritte ausschlaggebend: die Initiation, die Promotion und die Progression. Bei der Initiation handelt es sich um eine irreversible Modifikation der DNS durch mehrere Mutationen, die identisch an die Tochterzellen übertragen wird. Damit ein Tumor entsteht, muss es aber auch zur Promotion kommen. Dabei wird über Wochen und Monate der Promotor aktiviert und so das Zellenwachstum übermäßig angeregt. Bei der Progression kommt es schließlich zu einer Ansammlung weiterer Mutationen, wobei es zu

einer weiteren Wachstumssteigerung und Erhöhung der Malignität kommt. Dieser Prozess kann Monate bis Jahre in Anspruch nehmen (Eisenbrand, 2005, S.116-7).

Die Zellen, die beim Kolorektalkarzinom betroffen sind, sind die Epithelzellen der Mukosa, die das Innere des Darmlumen auskleiden. Die Epithelzellen unterliegen in der Regel einer sehr hohen Zellumsatzrate. Es erleiden ungefähr 20 bis 50 Millionen Zellen pro Minute den Zelltod und werden durch neue Zellen ersetzt. Wenn es nun dort zu Mutationen kommt, geht diese Zellerneuerung verloren und die Mehrschrittkanzerogenese beginnt. Im Kolon wird dieser Ablauf auch als Adenom-Karzinom-Sequenz bezeichnet. Versagt die normale Zellerneuerung, kommt es initial zur Hyperplasie des Gewebes, was bedeutet, dass das Epithel dicker als gewöhnlich wird, die Zellen jedoch eine normale Morphologie aufweisen. Das Epithel kann dann auch sein normales Aussehen verlieren und die Zellstränge können in ungeordneten Lagen aufeinander liegen, was dann als Dysplasie bezeichnet wird. Der nächste Schritt ist das sogenannte Adenom, das aus sehr vielen und großen dysplastischen Zellen besteht. Diese Entwicklung dauert zwischen fünf und zwanzig Jahren. Wenn die Dysplasie zunimmt, wird der Tumor als Carcinoma in situ bezeichnet. Sobald er die Basalmembran durchbrochen hat und damit potentiell Metastasen streuen kann, gilt er als invasives Karzinom. Dies kann weitere fünf bis fünfzehn Jahre dauern. Manche Tumore können auch gewisse Schritte überspringen und sofort in ein invasives Karzinom übergehen.

Es gibt mehrere Gründe, die für diese Adenom-Karzinom-Sequenz Theorie sprechen. Zum einen sind Kolorektalkarzinome im Frühstadium oft mit einem Adenom assoziiert, was durch eine Histologie nachgewiesen werden kann. Außerdem konnte durch eine Studie bewiesen werden, dass es zu einem Rückgang des Kolorektalkarzinoms von 80 % kam, als bei einer bestimmten Gruppe von Patienten alle diagnostizierten Adenome sofort entfernt wurden.

Eine weitere Ursache ist bei an FAP erkrankten Patienten ersichtlich. Diese Patienten entwickeln in ihrem Leben tausende von Adenomen, die schließlich zu einer Krebserkrankung führen (Weinberg, 2007, S.404-7). *Hill et al.* formulierten die Hypothese, dass es eine Substanz geben müsse, welche die Entstehung der Adenome in Personen triggert, die an-

fällig für diese Erkrankung seien. Ein weiterer Einfluss müsse dafür verantwortlich sein, dass ein Adenom vermehrt wächst. Eine letzte Substanz schließlich verändert das Adenom zu einem malignen Karzinom (Hill et al., 1978, S.246).

Heute geht man davon aus, dass es zwei Hauptmechanismen gibt, die zur Karzinomentstehung führen: den „gatekeeper pathway“ und den „caretaker pathway“. Die „gatekeeper“ kontrollieren die Proliferation der Zellen und die „caretaker“ die Unversehrtheit des Erbgutes. Mutationen in den beiden Wegen führen schließlich zur Karzinomentstehung (Kinzler, 1997, S.761).

Die von *Fearon et al. (1990)* postulierte Adenom-Karzinom-Sequenz entspricht dabei dem „gatekeeper pathway“, der eine Sequenz aus Mutationen in Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen beschreibt. 85 % der sporadischen Kolorektalkarzinome entstehen über diesen Mechanismus (Weitz, 2010, S.855). Dabei kommt es zu einer vermehrte Aktivierung der Onkogene und einer Inaktivierung der Tumorsuppressorgene. Das Onkogen, das dabei mutiert, wird auch als K-ras Gen bezeichnet. Die Mutation kann durch Punktmutation, Amplifikation oder Rearrangement ausgelöst werden. Die Folge ist eine übermäßige Proliferation der Zelle. Dieses Onkogen kann in 50 % der Kolorektalkarzinome und der Adenome mit einem Durchmesser größer als einem Zentimeter nachgewiesen werden. Weitere mutierte Onkogene können das neu-Gen, c-myc oder c-myb Gen sein. Des Weiteren kommt es zu einem Verlust oder zu einer Mutation in den Tumorsuppressorgenen. Betroffen ist das APC-Gen auf dem Chromosom 5q, das auch für den genetischen Defekt bei FAP verantwortlich ist, außerdem das DCC (deleted in colorectal cancer) Gen auf dem Chromosom 18q und das p53-Gen auf dem Chromosom 17p. Durch die Inaktivierung dieser Gene kommt es zu einer ungehinderter Proliferation und einer Ansammlung von DNS-Schäden in der Zelle.

Des Weiteren konnte der Verlust einer Methylgruppe der DNS nachgewiesen werden. Die Folge dieses Verlusts ist die Verhinderung der Kondensation der Chromosome, wodurch ganze Chromosome verloren gehen können und die Genomveränderungen steigen. Man nimmt an, dass zu Anfang das APC-Gen verloren geht, was zu einem hyperplastischen Epithel führt. Durch die Hypomethylierung der DNS entsteht ein kleines Adenom. Zusätz-

lich werden die Zellen anfällig für weitere Mutationen. Durch die K-ras-Aktivierung entsteht zu erst ein Adenom mittlerer Größe und durch den Verlust des DCC vergrößert sich das Adenom weiter. Kommt es nun auch zur Mutation des p53, entwickelt sich daraus ein Karzinom. Über weitere Mutationen und Veränderungen des Genoms können Metastasen folgen. Normalerweise mutieren die Gene phasenweise, jedoch ist für die Tumorprogression die Ansammlung der Gendefekte wichtiger als deren fester Ablauf (Fearon, 1990, S. 759-63). Zu 90 % beginnt die Kanzerogenese mit einer Mutation im APC-Gen. Der weitere Weg jedoch zeigt viele Variationen. 40-50 % zeigen eine K-ras-Mutation, 50-70 % eine Mutation im Gen p53 und zu 60 % ist das DCC-Gen betroffen. Meist mutiert entweder das p53 Gen oder das ras-Gen, selten jedoch beide gleichzeitig (Weinberg, 2007, S.410).

Der „caretaker pathway“ ähnelt den Mutationen, die bei der HNPCC vorliegen, und macht etwa 15 % der Erkrankungen aus. Dabei kommt es zu einer Mutation und somit einer Mikrosatelliteninstabilität mehrerer Gene. Betroffen sind vor allem die Mismatch-Repair-Gene MSH2 und MLH1 und eine Reihe weiterer Gene (Arnold, 2005, S.2039-41). Dadurch entstehen Basenfehlpaarungen, sogenannte mismatches, besonders an den repetitiven Sequenzen, sprich den Mikrosatelliten (Dietmaier, 2010, S.269). Durch das Silencen oder der Mutation dieser Gene ist ein wichtiger Reparaturmechanismus der Zelle während der Replikation der DNS ausgeschaltet. Die Folge sind vermehrte Mutationen der Zelle und somit eine stärkere Anfälligkeit für die Entartung (Bronner, 1994, S.258). All diese verschiedenen Wege können in unterschiedlichem Ausmaß, unterschiedlicher Reihenfolge und auch gleichzeitig an der Entstehung eines Kolorektalkarzinoms beteiligt sein (Arnold, 2005, S. 2042).

In der folgenden Abbildung 1 sind die beiden Wege noch mal zusammen dargestellt.

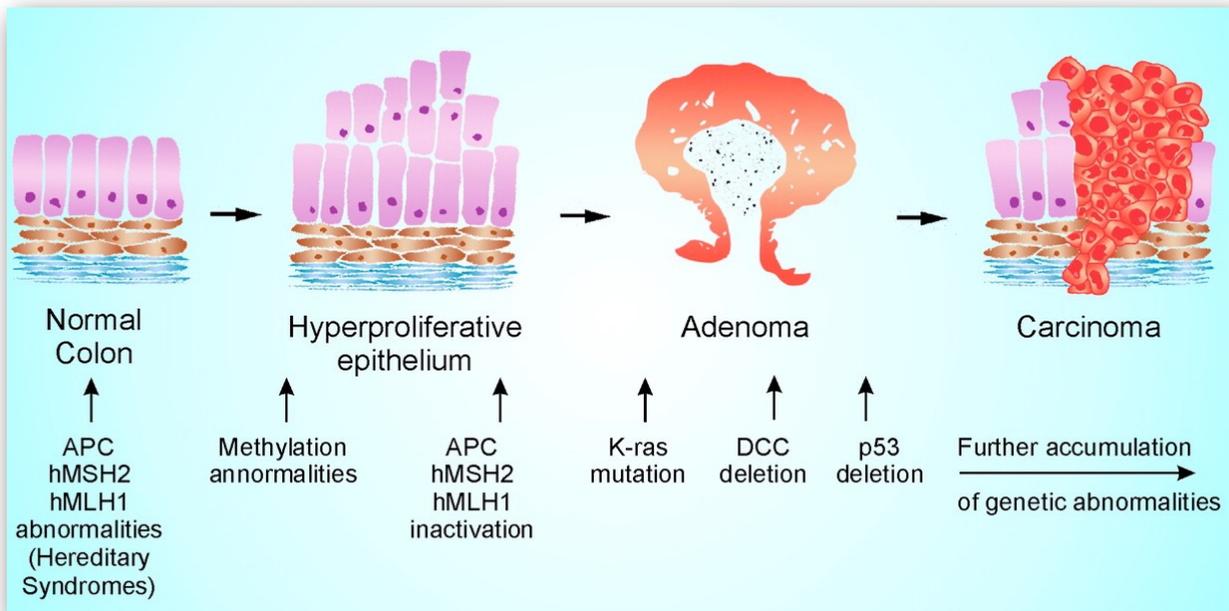


Abbildung 2: Adenom - Karzinom - Sequenz (Jain, 2012)

1.3.5 Symptome, Therapie und Prävention

Zu 77-92 % haben Patienten, die an einem Kolorektalkarzinom erkrankt sind, keinerlei Beschwerden, weswegen die Diagnose erst in einem späteren und manchmal sogar in einem inoperablen Stadium gestellt wird. Deshalb sollte bei dem leisesten Verdacht einer Erkrankung immer eine Abklärung erfolgen (Weitz, 2010, S.867). Wenn Symptome auftreten, können das Bauchschmerzen, Veränderung der Stuhlgewohnheiten wie Diarrhö oder Verstopfung, Erbrechen, Blutung aus dem Rektum und Gewichtsverlust sein. Manchmal kann auch eine Meläna auftreten, was aber kein typisches Symptom für ein Kolorektalkarzinom ist. Neueste Studien fanden heraus, dass Bauchschmerzen, Gewichtsverlust und Stuhlveränderung mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium assoziiert sind, wohingegen Blutungen aus dem Rektum zu einem früheren Stadium auftreten können. Bauchschmerzen seien vor allem mit einer höheren Mortalitätsrate verbunden (Ben-Ishay, 2013, S.107).

Die Therapie des Kolorektalkarzinoms richtet sich nach dem Tumorstadium und der Größe des Karzinoms, das bei der Diagnostik festgestellt wurde. Das Karzinom wird anhand des TNM-Schemas eingeteilt. T beurteilt die Größe des Tumors von 0, kein Tumor, bis zu 4, Infiltration von Nachbargewebe. Mit N wird der Lymphknotenbefall beschrieben. 0 bedeutet, kein Befall, 1, ein bis drei befallene Lymphknoten und 2, mehr als drei befallene

1. Einleitung

Lymphknoten. Fernmetastasen werden (vgl. Abbildung 2) durch M0 negativ und M1 positiv bewertet (Agis, 2006, S.9-10) . Therapie der Wahl ist, wann immer möglich, die chirurgische Resektion des befallenen Darmabschnitts.

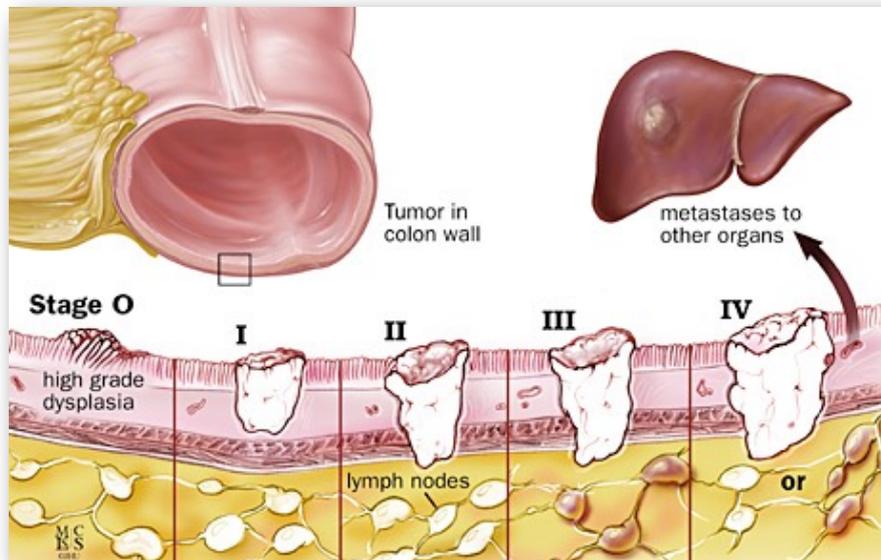


Abbildung 3: Einteilung der Tumorgroße T1-4 (Hopkins, 2013)

Durch die TNM-Einteilung kann bereits im Vorfeld das Operationsausmaß eingeschätzt werden. Die Resektionsgrenze wird maßgeblich durch die Tumorlokalisation und Größe bestimmt. Der Tumor sollte mit einem Sicherheitsabstand von zwei bis fünf Zentimetern zusammen mit den abfließenden Lymphgefäßen exzidiert werden. Zusätzlich werden alle Gefäße im Radius von zehn Zentimetern entfernt, um Metastasen entgegenzuwirken. Im Rektum muss zusätzlich das Mesorektum, ein Lymphfettgewebe, herausgetrennt werden (Hauser, 2005, S.37-8). Die Resektion in sano ist besonders wichtig, da das Karzinom sonst metastasieren kann. Fernmetastasen werden beim Kolorektalkarzinom meist in Leber, Lunge und Skelett nachgewiesen. Eine Infiltration der Nachbarstrukturen erfolgt meist in Magen, Pankreas, Leber, Peritoneum und Retroperitoneum (Bumm, 2010, S.287). Sobald ein Lymphknotenbefall oder das Stadium T4 vorliegt, sollte sich der Patient auch einer postoperativen Chemotherapie unterziehen. Falls Inoperabilität besteht, ist die einzige Möglichkeit der Therapie eine palliative Chemotherapie, um die Lebensqualität des Patienten zu verbessern und die Mortalität zu verringern (Agis, 2006, S.15).

Da die Therapie in der Regel ein sehr radikales Vorgehen fordert, sollten alle Möglichkeiten ergriffen werden, um die Entstehung eines solchen Tumors zu verhindern. Im Oktober 2002 wurde die Darmkrebsvorsorge in Deutschland als eine Regelleistung der Gesetzlichen Krankenkassen eingeführt. Zwischen dem 50. und 54. Lebensjahr hat jeder die Möglichkeit einen jährlichen Hämokultttest, auch fäkal okkultter Stuhlbluttest FOBT, vornehmen zu lassen. Ist das 55. Lebensjahr erreicht kann man alle zehn Jahre eine Koloskopie durchführen lassen. Besonders Risikopatienten wird empfohlen sogar früher mit den Vorsorgeuntersuchungen zu beginnen (Kolligs, 2012, S.506-7). Neuere Studien zeigen eine Risikosenkung bis zu 26 % bei Patienten, die an FAP oder HNPCC erkrankt waren, bei einer Medikation mit NSAR (COX1 und COX2 Inhibitoren). Andere Präventionsmaßnahmen können direkt vom Patienten durch eine Verbesserung des Lebensstils vorgenommen werden. Dazu zählen zum einen eine gesunde Ernährung, die reich an Vitaminen, wie Folsäure, Vitamin E und D ist und wenig rotes Fleisch, sowie ausreichend Ballaststoffe beinhaltet. Zum anderen sollte auf genügend körperliche Bewegung geachtet werden. Außerdem konnte den in der Natur vorkommenden Stoffen Kurkuma und Isoflavon ein protektiver Effekt zugeordnet werden (Haq et al., 2012, S.12560-1; 12566).

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Im Rahmen dieser prospektiven Studie wurde allen Patienten, die an einem Kolorektalkarzinom erkrankt waren und sich zur Therapie im Klinikum rechts der Isar befanden, eine kostenlose zahnärztliche Untersuchung angeboten. Davon unterzogen sich im Zeitraum von Februar 2011 bis Mai 2012 insgesamt 100 Patienten dieser Untersuchung, die einen zahnärztlichen Befund, die Erhebung einer Anamnese und einige allgemeine Fragen beinhaltete. Die Patienten gehörten zu dem Patientenkollektiv der Chirurgischen Klinik (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Friess) des Klinikums rechts der Isar, München, wobei einige Patienten auf der Station der Allgemeinen Chirurgie und einige Patienten im interdisziplinären Tumorthераpiezentrum des Klinikums rechts der Isar im Rahmen der Nachsorge untersucht wurden. Von den 100 Patienten waren 38 weiblich und 62 männlich. Der jüngste Patient war 33 Jahre, der Älteste 96 Jahre alt. Als Einschlusskriterium für die Studie galt die Diagnose Kolon- oder Rektumkarzinom mit eventuellen Folgeerkrankungen. Dabei wurden sehr viel mehr Patienten befragt als untersucht. Die Untersuchung vieler Patienten war aufgrund ihrer postoperativen körperlichen Schwachheit nicht möglich.

2.2 Untersuchungsmethode

Nachdem die Patienten in die Untersuchung eingewilligt hatten, wurde mit ihnen zusammen der allgemeine Anamnesebogen (im Anhang unter 7.3) des Klinikums rechts der Isar ausgefüllt. Besonders Wert wurde dabei auf die Diagnose, ein eventuelles Rezidiv, das Raucherverhalten, Cholezystektomien, Diabetes, andere maligne Erkrankungen (Mamma-Ca, Ovarial-Ca, Endometrium-Ca, Dünndarm-Ca), Erbkrankheiten (FAP und HNPCC) und chronische Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) gelegt. Zusätzlich wurden allgemeine Daten der Patienten erhoben wie Alter, Größe und Gewicht. Aus Größe und Gewicht wurde der Body-Mass-Index (BMI) errechnet. Dabei wurde die Formel: $BMI = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Größe in m})^2$ verwendet. Ab einem BMI von 30 kg/m^2 galten die Patienten als adipös, was mit einem erhöhten Risiko gleichzusetzen ist. Eine weitere zusätzliche Frage war, ob eine Erkrankung an Darmkrebs in der nahen Verwandtschaft bekannt sei.

Nach dieser ersten Befragung wurde mit der Untersuchung fortgesetzt. Alle Patienten, die stationär aufgenommen waren, wurden im Bett oder auf einem Stuhl untersucht, da es den Patienten aufgrund ihrer Erkrankung und der Notwendigkeit der venösen Zugänge nicht möglich war, das Krankenhaus zu verlassen. Die Patienten aus dem Tumortherapiezentrum wurden in einem separaten Zimmer des Tumorzentrums auf einer Liege untersucht.

Die Untersuchung beinhaltete einen zahnärztlichen Befund (im Anhang unter 7.4), bei dem die Zähne und die Mundschleimhaut inspiziert wurden. Als Instrumente wurden ein Holzspatel, zum Abhalten von Wange und Zunge, ein Mundspiegel und eine zahnärztliche Sonde verwendet. Die Instrumente stammten alle aus der Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff) des Klinikums rechts der Isar. Sie wurden von der Behandlerin steril verpackt, erst bei den Patienten entnommen und danach wieder zur Sterilisation in die MKG zurück gebracht.

Bei dem Befund wurden alle fehlenden, ersetzten, gefüllten und gesunden Zähne erfasst. Beim Zahnersatz wurden Teil-, Totalprothesen und Implantate erfasst. Bei Prothesen wurde auch das Alter der Prothese erfragt. Bei den einzelnen Kompositfüllungen wurden zusätzliche Befunde erhoben. Dazu zählten die Einteilung in okklusale Füllungen oder Füllungen am Zahnhals. Weiter die Einteilung in kleine Füllungen (bis zu zwei Flächen) und große Füllungen (ab drei Flächen). Dann wurde die Qualität der Füllung mit: ohne Befund oder insuffizient, bewertet. Als Kriterium für insuffizient galten Randspalten, fehlende Stücke und Sekundärkaries. Es konnte aufgrund der Immobilität der Patienten nur ein rein visueller Befund erhoben werden. Defekte, die nur im Röntgenbild zu sehen sind, konnten nicht erfasst werden. Hierzu zählen proximale Insuffizienzen und Kariesrezidive unter der Füllung.

2.3 Statistische Auswertung

Während der prospektiven Studie wurden die Daten erhoben und dann anschließend mit dem Programm Microsoft Excel (Microsoft Office für Mac) weiterverarbeitet. Dabei wurden alle Antworten der Patienten kodiert, um sie auswerten zu können. In der Microsoft Excel Tabelle wurden folgende Daten erfasst: Alter, Geschlecht, Prothese ja/nein, Alter der Prothese, Kompositfüllung ja/nein, Anzahl der Füllungen, Lokalisation der Füllung, Größe der

Füllung, Qualität der Füllung, Tumorrezidiv, Metastasen, Raucher, genetische Disposition, Darmerkrankung, Karzinomerkrankungen, BMI, Cholezystektomie, Diabetes und Risikofaktoren.

Die Werte, die für die deskriptive Statistik verwendet wurden, sind die absolute und relative Häufigkeit, der Minimal-, Maximal-, Median-, und Mittelwert. Weiter wurde die Standardabweichung berechnet. Diese wurden mithilfe von Microsoft Excel berechnet und in der Excel Tabelle vermerkt.

Für die induktive statistische Analyse wurde das Programm SPSS Statistics 20 von IBM verwendet. Zur Bestimmung der p-Werte wurde der Fisher exact Test und zum Vergleich der Medianwerte der Mann-Whitney U-Test angewandt. Aufgrund des multiplen Testens wurde ein p Wert $\leq 0,01$ als statistisch signifikant angenommen.

Um die gesammelten Daten grafisch zu veranschaulichen, wurden Kreis-, Baum- und Balkendiagramme und ein Punktdiagramm erstellt.

2.4 Literaturrecherche

Die Literatursuche erfolgte mithilfe von Datenbanken wie Medline, Pubmed und Google Scholar. Des Weiteren konnten über den Easy-Proxy-Zugang der Universität München Dissertationen und E-Books eingesehen werden. Außerdem wurde aus den Bibliotheken der Universität München Bücher zur Recherche entliehen. Als Literaturverwaltungsprogramm wurde Endnote verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Auswertung

Insgesamt wurden 100 Patienten untersucht. Aus dem Kreisdiagramm (Abbildung 3) geht deutlich hervor, dass mehr Männer als Frauen untersucht wurden. Es waren 38 weibliche Teilnehmer und 62 männliche Teilnehmer.

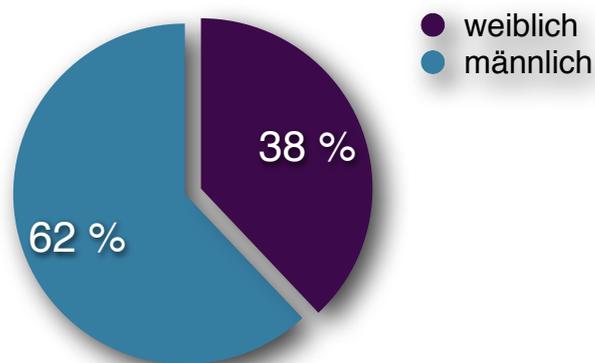


Abbildung 4: Anteil der männlichen und weiblichen Teilnehmer

Des Weiteren waren die Patienten zwischen 33 und 96 Jahren alt. Der Medianwert lag bei 67 Jahren und der Mittelwert bei 66,8 ($\pm 12,2$) Jahren. In der Graphik (Abbildung 4) kann man eine deutliche Streuung der Werte um den Median- und Mittelwert erkennen.

3. Ergebnisse

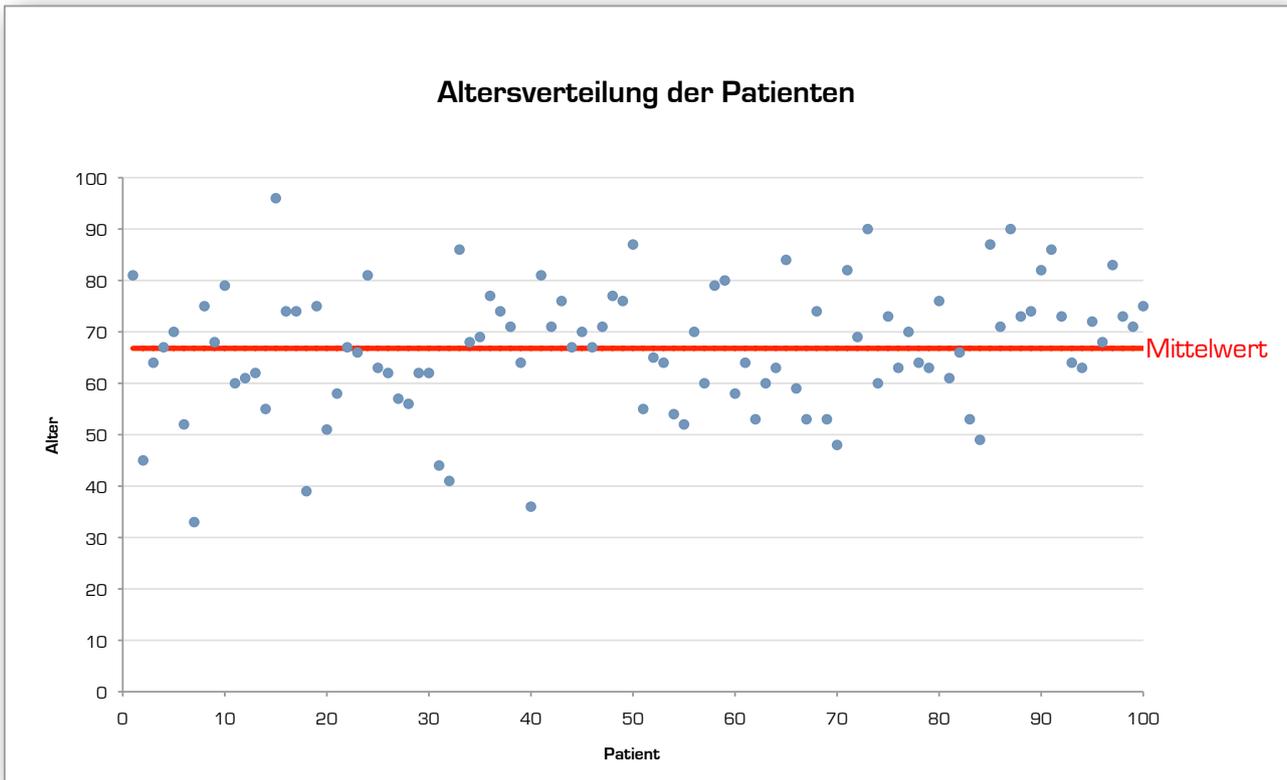


Abbildung 5: Verteilung des Alters

3.2 Ergebnisse des zahnärztlichen Befundes

Der zahnärztliche Befund wurde als erstes im Hinblick auf die allgemeine Verteilung von Kompositfüllungen, Teilprothesen und Totalprothesen ausgewertet. Das Ergebnis war, dass 23 Patienten mit einer Totalprothese versorgt waren, elf Patienten mit einer Teilprothese und ggf. zusätzlich konservierend und 66 Patienten nur konservierend im Sinne von Kronen, Füllungen und Brücken.

Daraufhin konnte das gesamte Kollektiv in zwei große Gruppen eingeteilt werden. Die 23 Patienten, die überhaupt keine Zähne mehr besaßen, gehörten somit zum Teilkollektiv „Unbezahnt“, da keine Zähne mehr vorhanden waren, die mit Kompositfüllungen versorgt hätten sein können. Die elf Patienten, die teilprothetisch versorgt waren, gehörten zusammen mit den 66 Patienten, die konservierend versorgt waren, zum Teilkollektiv „Bezahnt“ und hätten im Restgebiss mit Kompositfüllungen versorgt sein können. Im Folgenden Kreisdiagramm (Abbildung 5) sind die absoluten Häufigkeiten der einzelnen Gruppen noch einmal dargestellt.

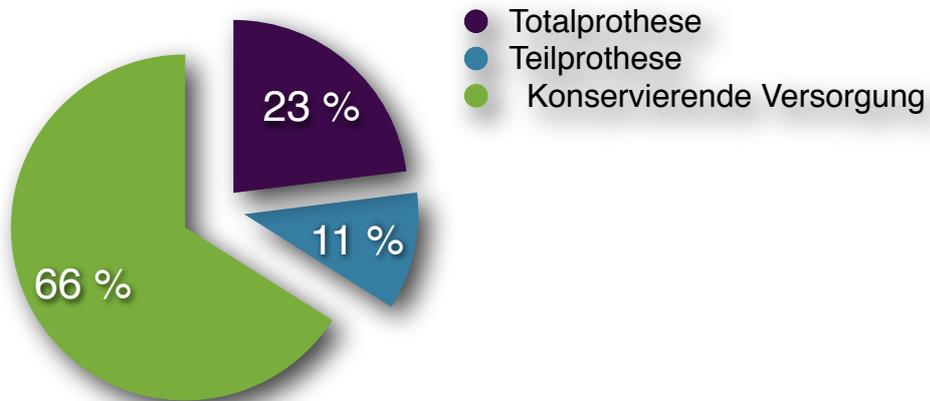


Abbildung 6: Verteilung der zahnärztlichen Versorgung

3.2.1 Verteilung der Kompositfüllungen im Patientenkollektiv

Die Tabellen 1 und 2 zeigen auf, wie sich die Kompositfüllungen auf das Teilkollektiv, „Bezahlt“ verteilen. Das waren insgesamt 77 Personen, bestehend aus den elf Personen, die teilprothetisch versorgt waren, und den 66 Personen, die nur konservierend versorgt waren. Insgesamt gab es 39 Personen, die Kompositfüllungen besaßen. Das bedeutet, dass 39 % des Gesamtkollektivs und 50,6 % des Teilkollektivs „Bezahlt“ mit Kompositfüllungen versorgt waren. Die Gesamtanzahl aller Kompositfüllungen lag bei 126. Die Minimalanzahl an Kompositfüllungen pro Patient war eine (1) und der Maximalwert lag bei acht Füllungen. Der Medianwert betrug somit drei Füllungen pro Patient und der Mittelwert 3,23 Füllungen pro Patient. Die Standardabweichung wurde mit 2,06 berechnet.

Kompositfüllungen	
Gesamtanzahl im Teilkollektiv	126
Minimalwert pro Patient	1
Maximalwert pro Patient	8
Medianwert	3
Mittelwert	3,23
Standardabweichung	2,06

Tabelle 1: Verteilung der Kompositfüllungen

Kompositfüllungen im ...	Patientenanteil
Gesamtkollektiv	39 %
Teilkollektiv	50,6 %

Tabelle 2: Anteil der Patienten mit Kompositfüllungen

3.2.2 Qualität der Kompositfüllungen

Jede einzelne Kompositfüllung wurde dann anhand ihrer Qualität bewertet. Die Kriterien für insuffizient waren Randspalten, Sekundärkaries und fehlende Stücke. Insgesamt waren bei acht der 39 Patienten insuffiziente Füllungen zu finden, was einen Anteil von 18,39 % des Teilkollektives „Bezahlt“ ausmacht. Die Anzahl der Füllungen betrug dabei 14. Das bedeutet, dass 11,1 % aller Füllungen insuffizient waren. Der Minimalwert bei den Patienten, bei denen insuffiziente Füllungen entdeckt wurden, war eine (1) Füllung. Der Maximalwert lag bei drei Füllungen. Das entspricht einem Medianwert von zwei und einem Mittelwert von 1,75 ($\pm 0,71$). In Tabelle 3 und 4 sind die Werte noch einmal zusammengefasst und in Abbildung 6 graphisch dargestellt.

3. Ergebnisse

insuffiziente Füllungen	
Gesamtanzahl	14
absolute Häufigkeit	11,1 %
Minimalwert pro Patient	1
Maximalwert pro Patient	3
Medianwert	2
Mittelwert	1,75
Standardabweichung	0,71

Tabelle 3: Verteilung der insuffizienten Kompositfüllungen

Insuffiziente Füllungen im ...	Patientenanteil
Gesamtkollektiv	8 %
Teilkollektiv	10,39 %

Tabelle 4: Patientenanteil mit insuffizienten Kompositfüllungen

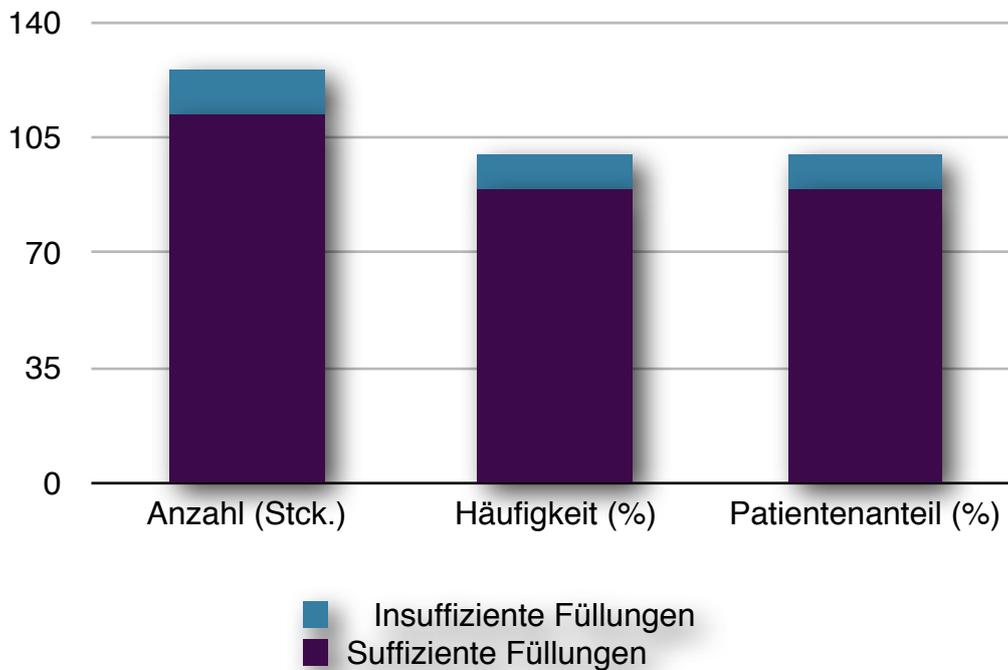


Abbildung 7: Verteilung der suffizienten und insuffizienten Füllungen

3.2.3 Größe der Kompositfüllungen

Außer nach der Qualität wurden die Füllungen auch nach der Größe eingeteilt. Kleine Füllungen waren ein- oder zweiflächige Füllungen. Ab drei Flächen wurden die Füllungen als groß eingestuft. Wie auch in Tabelle 5 und 6 ersichtlich, hatten von den 39 Patienten mit Kompositfüllungen 16 Patienten Füllungen, die mehr als zwei Flächen besaßen, also 20,78 % aller bezahnten Patienten. Viele der 16 Patienten hatten mehr als eine Füllung, die als groß einzustufen war und so kam es zu einer Gesamtanzahl von 41 großen Füllungen. Die Minimalanzahl der großen Füllungen pro Patient lag bei einer (1) Füllung, wohingegen die Maximalanzahl fünf betrug. Der Medianwert betrug 2,5 und der Mittelwert 2,56. Die Standardabweichung wurde mit 1,31 berechnet. Der Anteil der großen Füllungen an der Gesamtzahl der Füllungen lag bei 32,54 %. Eine graphische Darstellung ist in Abbildung 7 zu sehen.

große Füllungen	
Gesamtanzahl	41
absolute Häufigkeit	32,54 %
Minimalwert pro Patient	1
Maximalwert pro Patient	5
Medianwert	2,5
Mittelwert	2,56
Standardabweichung	1,31

Tabelle 5: Verteilung der großen Füllungen

große Füllungen im ...	Patientenanteil
Gesamtkollektiv	16 %
Teilkollektiv	20,78 %

Tabelle 6: Anteil der Patienten mit großen Füllungen

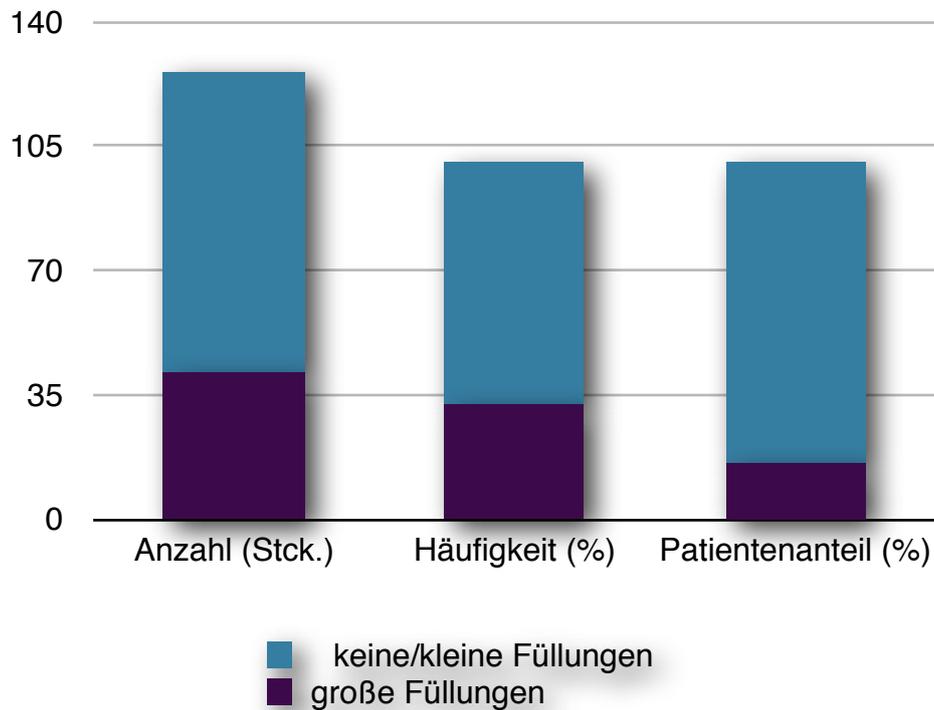


Abbildung 8: Verteilung von großen und kleinen Füllungen

3.2.4 Lokalisation der Kompositfüllungen

Als letztes wurden die Kompositfüllungen nach ihrer Lokalisation bewertet. Eingeteilt wurde in zwei Gruppen: solche die okklusal und solche die zervikal, also am Zahnhals, lagen. 33 Patienten hatten Füllungen, bei denen die Kaufläche mit beteiligt war. Das machte bei 39 Patienten 84,61 % der Patienten mit Füllungen und 42,86 % des Teilkollektives „Be-zahnt“ aus. Auf die 33 Patienten verteilten sich insgesamt 100 Füllungen, die im okklusalen Bereich lagen, was einem Anteil von 79,37 % aller Füllungen entspricht. Die minimale Anzahl pro Patient war eine (1) Füllung und der Maximalwert lag bei acht Füllungen pro Patient. Als Medianwert wurde zwei, als Mittelwert 3,03 ($\pm 1,90$) errechnet. Alle Ergebnisse sind in den Tabellen 7 und 8 und in der Abbildung 8 zusammengefasst.

3. Ergebnisse

okklusale Füllungen	
Gesamtanzahl	100
absolute Häufigkeit	79,37 %
Minimalwert pro Patient	1
Maximalwert pro Patient	8
Medianwert	2
Mittelwert	3,03
Standardabweichung	1,9

Tabelle 7: Verteilung der okklusal gelegenen Füllungen

okklusale Füllungen im ...	Patientenanteil
Gesamtkollektiv	33 %
Teilkollektiv	42,86 %

Tabelle 8: Patientenanteil mit okklusal gelegenen Füllungen

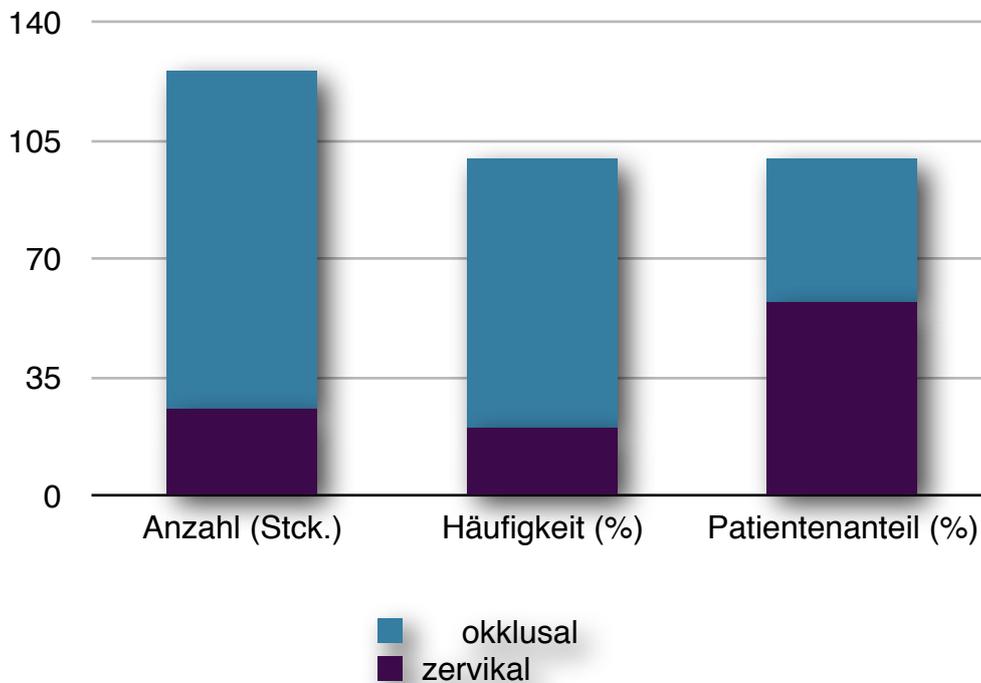
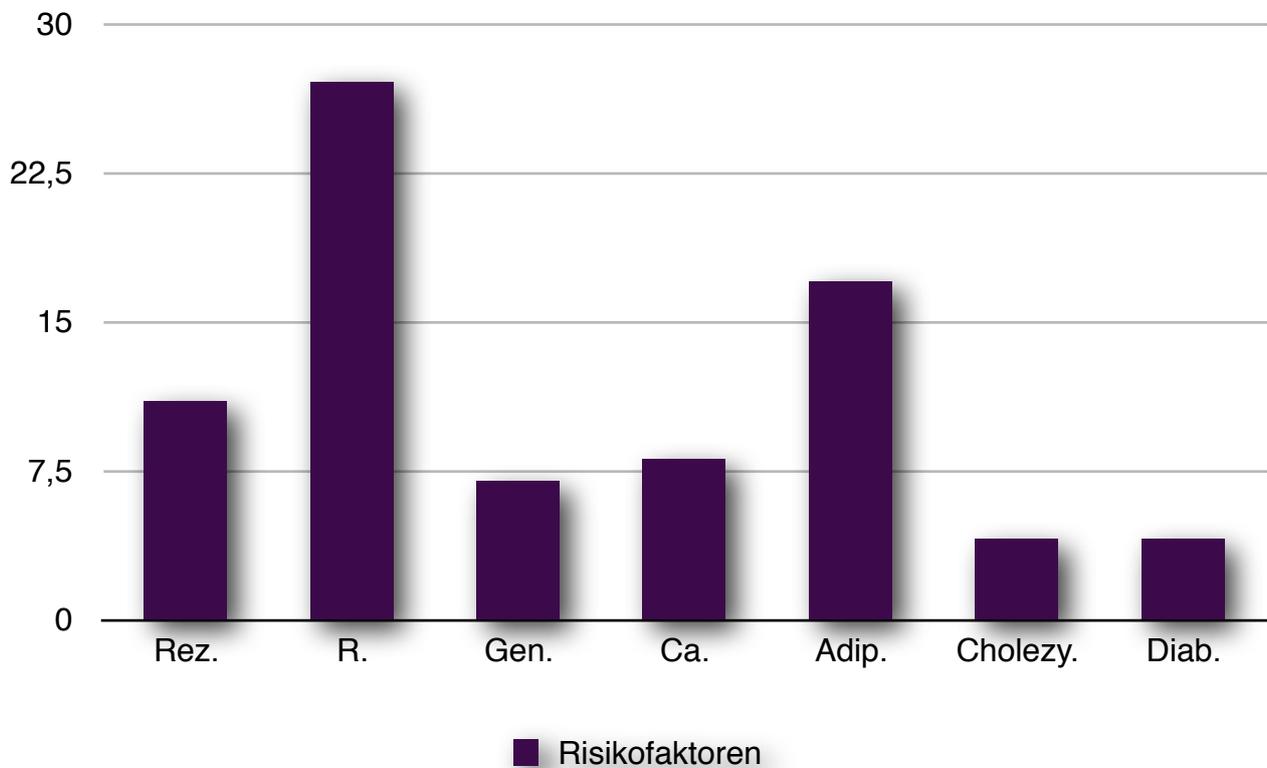


Abbildung 9: Verteilung der Füllungen zwischen zervikal und okklusal

3.3 Verteilung der Risikofaktoren

Neben den Kompositfüllungen wurde auch die Allgemeinanamnese der Patienten hinsichtlich der Risikofaktoren für die Entwicklung eines Kolorektalkarzinoms ausgewertet. Von den 100 untersuchten Patienten gaben 61 mindestens einen Risikofaktor an. Im Einzelnen gaben elf Patienten an, bereits einmal an einem Kolorektalkarzinom erkrankt gewesen zu sein. Als Raucher bekannten sich 27 Patienten, sieben Patienten gaben eine positive Familienanamnese an. Des Weiteren litt ein (1) Patient an der chronische Darmerkrankung Morbus Crohn. Die restlichen Angaben verteilten sich auf acht Patienten, die auch an einem anderen Karzinom erkrankt waren, das die Entstehung eines Kolorektalkarzinoms begünstigt. Dem BMI nach galten 17 Patienten als adipös, vier Patienten hatten sich einer Cholezystektomie unterziehen müssen und vier waren Diabetiker. In der folgenden Abbildung (Abbildung 9) sind die Ergebnisse noch einmal dargestellt.

3. Ergebnisse



- Rez. = Rezidiv
R. = Raucher
Gen. = genetische Vorbelastung durch positive Familienanamnese
Ca. = andere Karzinomerkkrankung
Adip. = Adipositas
Cholezy. = Cholezystektomie
Diab. = Diabetes

Abbildung 10: Verteilung der Risikofaktoren im Patientenkollektiv

3. Ergebnisse

Die genetische Disposition verteilte sich dabei auf sechs Patienten, die eine Blutsverwandtschaft zu Erkrankten an einem Kolorektalkarzinom angaben und einem (1) Patienten, der an HNPCC erkrankt war. In Abbildung 10 ist dies veranschaulicht.

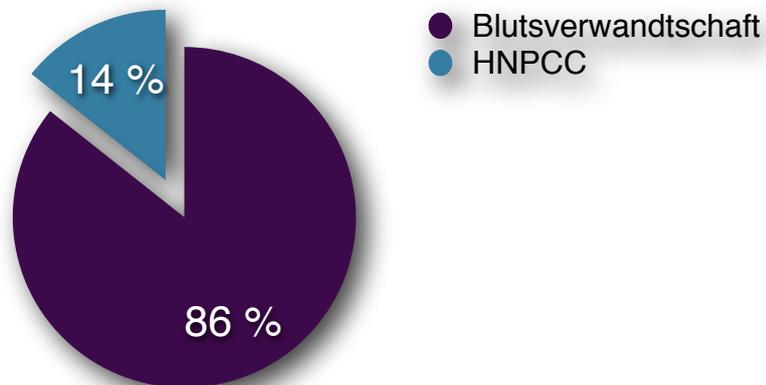


Abbildung 11: Verteilung der genetischen Disposition auf Blutsverwandtschaft und HNPCC

Weiter wurde auch genauer auf die vorhergehende Karzinomerkrankung der acht Patienten eingegangen. Das Ergebnis war, dass vier Patienten an einem Endometriumkarzinom, zwei Patienten an einem Ovarialkarzinom und zwei Patienten an einem Mammakarzinom erkrankt waren. Daraus ergab sich die folgende Aufteilung wie in Abbildung 11 dargestellt.

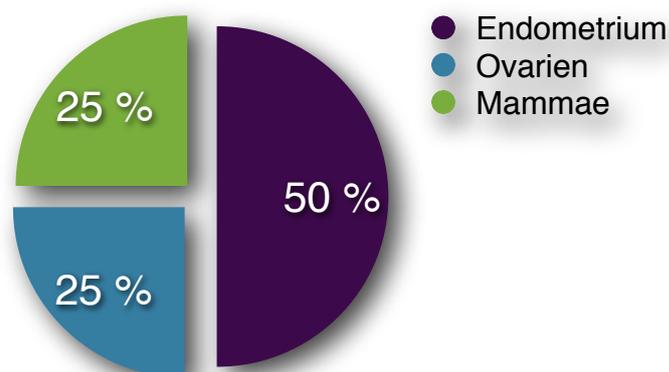


Abbildung 12: Verteilung der verschiedenen Karzinomerkrankungen unter den Patienten

3. Ergebnisse

Ein weiterer Faktor, der bei der Entstehung des Kolorektalkarzinoms wichtig ist, ist die Ernährung und das Gewicht. Deshalb wurde bei den Patienten der BMI statistisch ausgewertet. Wie bereits oben erwähnt, galten 17 Patienten als adipös. Weitere 39 Patienten waren jedoch auch übergewichtig. 41 Patienten waren normalgewichtig und drei Patienten hatten sogar Untergewicht. Der Minimalwert war 16,76 kg/m² und der Maximalwert lag bei 43,33 kg/m². Insgesamt ergab sich ein Mittelwert von 25,83 kg/m² (\pm 4,41 kg/m²) und ein Medianwert von 25,35 kg/m². In der Tabelle 9 und der Abbildung 12 sind die Werte zusammengefasst dargestellt.

BMI (kg/m ²)	
Minimalwert	16,76
Maximalwert	43,33
Mittelwert	25,83
Medianwert	25,35
Standardabweichung	4,41

Tabelle 9: Verteilung des BMI

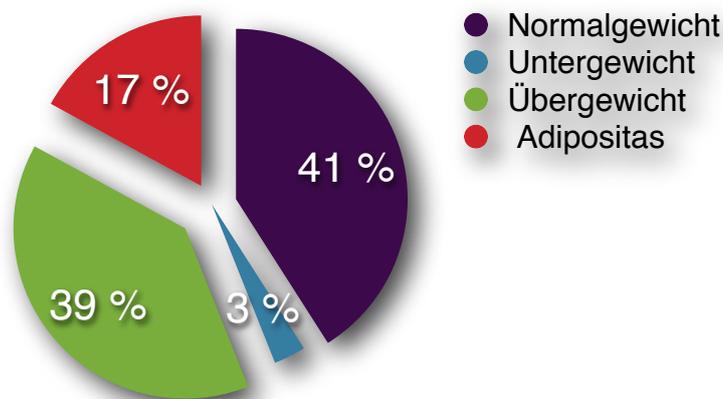


Abbildung 13: Verteilung des Körpergewichts der Patienten

3. Ergebnisse

Ein Gesamtüberblick über das Patientenkollektiv, mit Einteilung in mit und ohne Füllungen und mit und ohne Risikofaktoren, ist in Abbildung 13 gegeben.

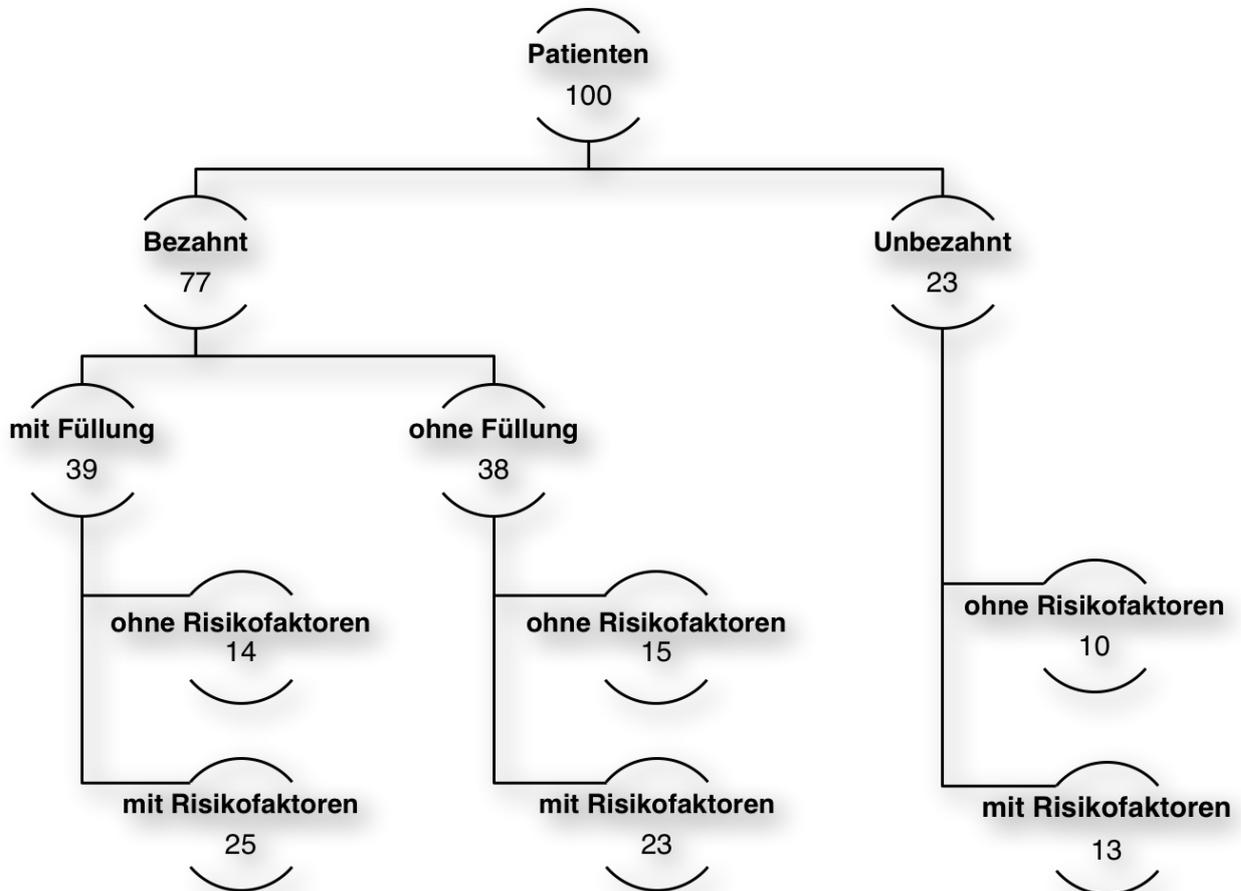


Abbildung 14: Einteilung des Patientenkollektivs

3.4 Vergleich der Füllungsversorgung bei Patienten mit und ohne Risikofaktoren

Um nun heraus zu finden, ob auch Kompositfüllungen als ein Risikofaktor zu sehen sind, wurden die Patienten ohne jeden herkömmlichen Risikofaktor in der Allgemeinanamnese dahingehend analysiert, ob sie überwiegend mit Kompositfüllungen versorgt waren, die vielleicht auch groß in ihrer Anzahl und Ausdehnung oder insuffizient waren.

Insgesamt gab es 39 Patienten, die keinen Risikofaktor in der Anamnese angaben. Davon waren 13 Patienten mit Kompositfüllungen versorgt, was einen Anteil von 33 % ergibt. Auf das Gesamtkollektiv gesehen sind das 13 % aller Patienten. Des Weiteren wurde die Ge-

3. Ergebnisse

samtanzahl der Füllungen bei diesen 13 Patienten berechnet, welche 36 Füllungen betrug und 28,6 % aller Füllungen ausmacht. Von diesen 36 Füllungen war bei 32 Füllungen, also 88,8 %, die Kaufläche beteiligt. Dies macht auf die Gesamtanzahl aller okklusalen Füllungen gesehen einen Anteil von 32 % aus. 18 Füllungen waren als „groß“ einzustufen. Das entspricht einem Anteil von 44 % auf die gesamte Füllungsanzahl, die mehr als zwei Flächen besitzen, und 50 % der Füllungen bei den Patienten ohne Risikofaktoren. Als letztes wurde noch die Anzahl der insuffizienten Füllungen berechnet. Insgesamt waren das acht Füllungen bei den 39 Patienten, was 22,2 % der 36 Füllungen und 57,2 % aller insuffizienten Füllungen entspricht. Die durchschnittliche Füllungsanzahl pro Patient ohne weiteren Risikofaktor wurde mit 2,7 errechnet. Zusammengefasst sind die Werte in den unten stehenden Tabellen 10 und 11 und in der Abbildung 14 dargestellt.

Auch bei den 61 Patienten mit mindestens einem Risikofaktor wurde die Versorgung der Zähne analysiert. Bei den 61 Patienten waren insgesamt 90 Kompositfüllungen zu finden, die sich auf 26 Patienten verteilten. Gesehen auf das Gesamtkollektiv sind das 26 % aller Patienten und 71,4 % aller Füllungen. Unter den Füllungen waren 68 Füllungen, bei denen die okklusale Fläche beteiligt war, was 53,9 % aller Füllungen und 68 % der okklusalen Füllungen ausmacht. Weitere 23 Füllungen waren als „groß“ einzustufen, was einem Anteil von 18,2 % an allen Füllungen und 56,1 % der großen Füllungen entspricht. An insuffizienten Füllungen konnten sechs Füllungen verzeichnet werden, was 4,7 % aller Füllungen und 42,8 % der insuffizienten Füllungen gleichkommt. Die durchschnittliche Füllungsanzahl pro Patient betrug bei den Patienten mit Risikofaktoren 3,5 Füllungen.

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 12, 13, 14 und der Abbildung 14 zusammengefasst dargestellt. Ein Gesamtüberblick über die Verteilung der Patienten mit und ohne Risikopatienten ist in Abbildung 15 gegeben.

3. Ergebnisse

	ohne Risikofaktor	ohne Risikofaktor, mit Füllung
Patientenanzahl	39	13
Patientenanteil der Patienten ohne Risikofaktor	100 %	33 %
Anteil im Gesamtkollektiv	39 %	13 %

Tabelle 10: Verteilung der Patienten ohne Risikofaktoren mit und ohne Füllung

Füllungen	Anzahl	Anteil an		
		Gesamtfüllungen	36 Füllungen	eigener Gruppe
alle	36	28,6 %	100 %	-
okklusal	32	25,3 %	88,8 %	32 %
groß	18	14,2 %	50 %	43,9 %
insuffizient	8	6,3 %	22,2 %	57,2 %

Tabelle 11: Verteilung der Füllungen der Patienten ohne Risikofaktoren

	mit Risikofaktor	mit Risikofaktor, mit Füllung
Patientenanzahl	61	26
Patientenanteil der Patienten mit Risikofaktoren	100 %	42,6 %
Anteil im Gesamtkollektiv	61 %	26 %

Tabelle 12: Verteilung der Patienten mit Risikofaktoren mit und ohne Füllung

3. Ergebnisse

Füllungen	Anzahl	Anteil an		
		Gesamtfüllungen	90 Füllungen	eigener Gruppe
alle	90	71,4 %	100 %	-
okklusal	68	53,9 %	75,5 %	68 %
groß	23	18,2 %	25,5 %	56,1 %
insuffizient	6	4,7 %	6,6 %	42,8 %

Tabelle 13: Verteilung der Füllungen der Patienten mit Risikofaktoren

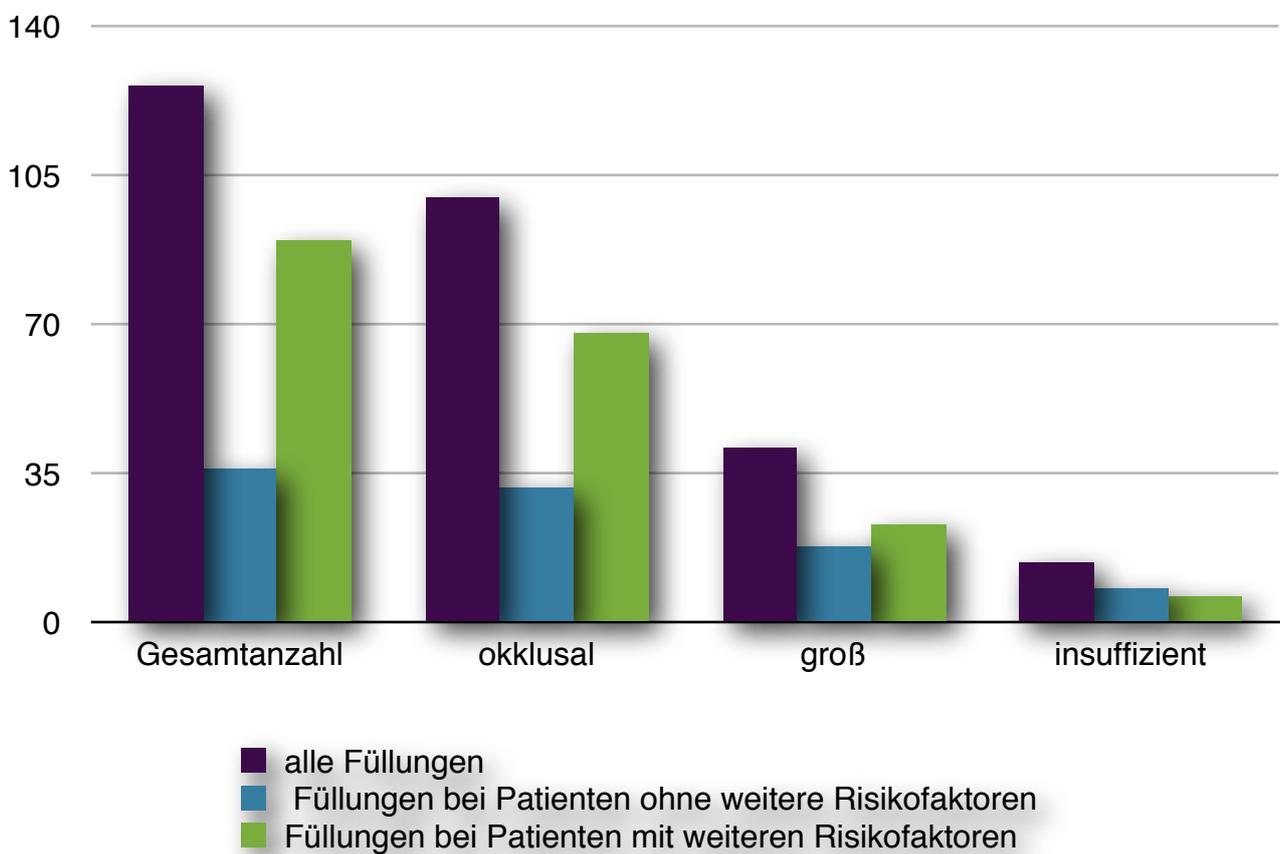


Abbildung 15: Verteilung der gesamten Füllungen im Vergleich zu Füllungen bei Patienten mit und ohne weitere Risikofaktoren

3. Ergebnisse

	Patienten mit Risikofaktoren	Patienten ohne Risikofaktoren
durchschnittliche Füllungsanzahl pro Patient	3,5	2,7

Tabelle 14: Durchschnittliche Füllungsanzahl pro Patient

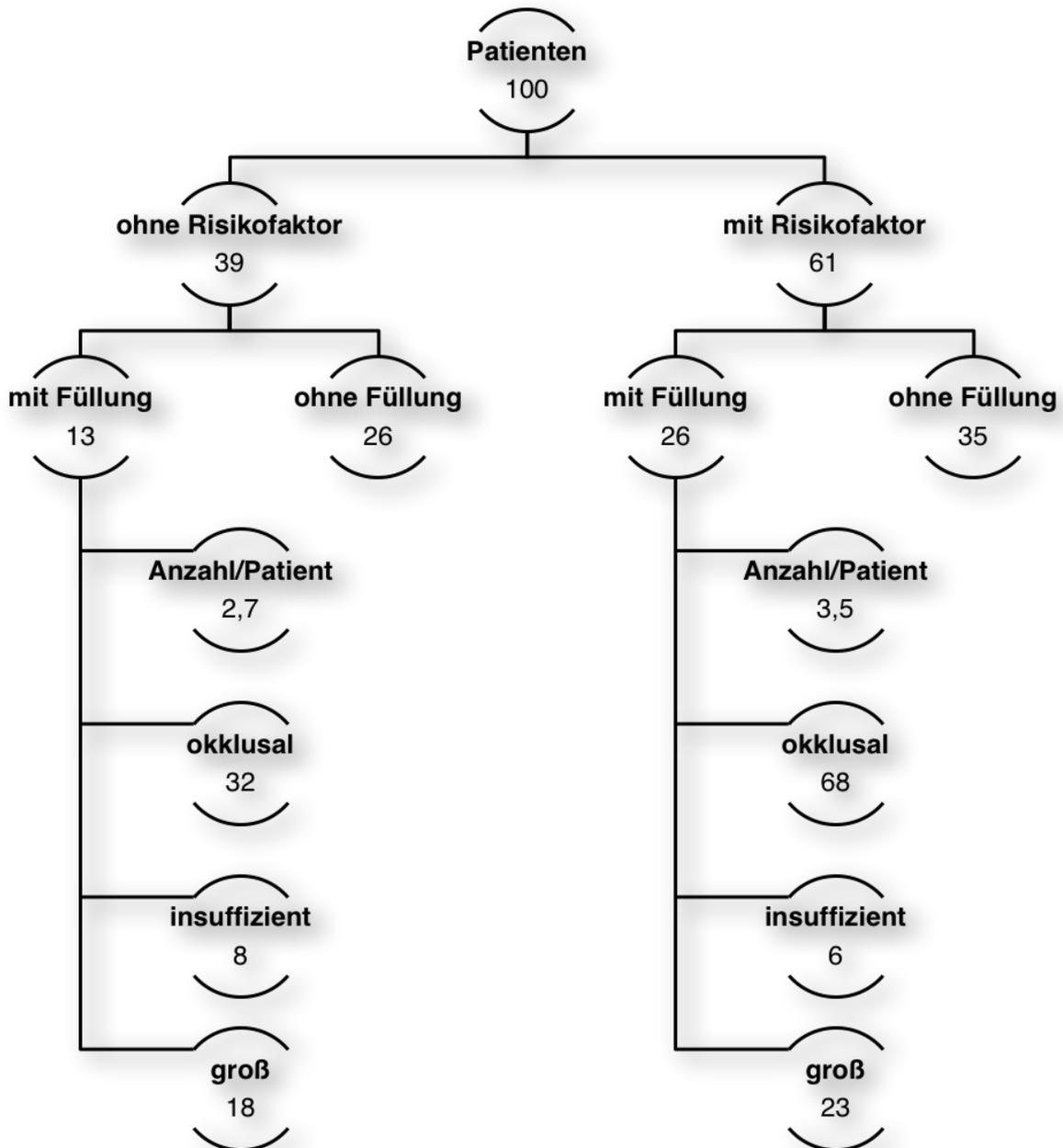


Abbildung 16: Aufteilung des Gesamtkollektives in Patienten mit und ohne Risikofaktoren

3.5 Statistik

Das Gesamtkollektiv konnte anhand der Risikofaktoren in zwei Untergruppen, nämlich mit oder ohne Risikofaktoren, eingeteilt werden. Ein statistischer Vergleich der beiden Gruppen sollte zeigen, ob eine Häufung von Kompositfüllungen in einer der beiden Gruppen besteht. Bei den Tests wurde ein Signifikanzniveau von 0,01 festgelegt. Um die Anzahl der verschiedenen Kompositfüllungen in den beiden Gruppen zu vergleichen, wurde jeweils die mediane Anzahl der Füllungen gegenüber gestellt.

3.5.1 Verteilung Patienten mit Füllungen auf Patientenkollektiv mit und ohne Risikofaktoren

Um die Verteilung der Anzahl der Patienten mit Kompositfüllungen zwischen den Gruppen mit Risikofaktoren und ohne Risikofaktoren zu vergleichen, wurde der Fisher exact Test angewandt. Wie in Tabelle 15 ersichtlich gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,4$).

	gesamte Pat	Pat ohne RF	Pat mit RF	statistisch signifikant
Pat mit Füllungen	39	13	26	NS ($p = 0,4$)

NS = nicht signifikant

RF = Risikofaktoren

Pat = Patienten

Tabelle 15: Patienten mit Füllungen in der Gruppe mit und ohne Risikofaktoren

3.5.2 Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Risikofaktoren wenn Patienten mindestens eine Füllung haben

Um die mediane Anzahl der Füllungen pro Patient hinsichtlich Anzahl großer okklusal gelegener und insuffizienter Füllungen der beiden Gruppen zu vergleichen wurde der Mann-

Whitney U-Test angewandt. Dabei wurden nur Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Füllung haben.

3.5.2.1 Vergleich der medianen Anzahl an Füllungen pro Patient

Beim Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der Anzahl der Füllungen pro Patient, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,26$) festgestellt werden (Tabelle 16).

	gesamte Pat	Pat ohne RF	Pat mit RF	statistisch signifikant
mediane Anzahl pro Pat	3	2	3	NS ($p = 0,26$)

Tabelle 16: Vergleich mediane Füllungsanzahl pro Patient

3.5.2.2 Vergleich der medianen Anzahl okklusaler Füllungen pro Patient

In Tabelle 17 ist die mediane Anzahl der okklusalen Füllungen pro Patient in beiden Gruppen dargestellt. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht bestätigt werden ($p=0,48$).

	alle Pat	Pat ohne RF	Pat mit RF	statistisch signifikant
mediane Anzahl pro Pat	2	2	2	NS ($p = 0,48$)

Tabelle 17: Vergleich mediane Anzahl okklusaler Füllungen pro Patient

3.5.2.3 Vergleich der medianen Anzahl großer Füllungen pro Patient

Auch die großen Füllungen wurden unter den Gruppen miteinander verglichen. Wie in Tabelle 18 ersichtlich, konnte jedoch kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p=0,91$).

	alle Pat	Pat ohne RF	Pat mit RF	statistisch signifikant
mediane Anzahl pro Pat	2,5	2	3	NS ($p = 0,91$)

Tabelle 18: Vergleich mediane Anzahl großer Füllungen

3.5.2.4 Vergleich der medianen Anzahl insuffizienter Füllungen pro Patient

Die insuffizienten Füllungen wurden ebenfalls statistisch für jede Gruppe ausgewertet. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,58$) (Tabelle 19).

	alle Pat	Pat ohne RF	Pat mit RF	statistisch signifikant
mediane Anzahl pro Pat	2	2	1,5	NS ($p=0,58$)

Tabelle 19: Vergleich mediane Anzahl insuffizienter Füllungen

3.5.3 Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Risikofaktoren mit Berücksichtigung des gesamten Patientenkollektives

Auch insgesamt wurde das gesamte Patientenkollektiv, also zusammen mit den unbezahnte Patienten, in zwei Gruppen (mit und ohne Risikofaktoren), eingeteilt und die Füllungen miteinander verglichen. Als Testmethode wurde der Mann-Whitney U-Test angewandt.

3.5.3.1 Vergleich der medianen Anzahl an Füllungen pro Patient

Die mediane Füllungsanzahl pro Patient lag, bei Berücksichtigung des gesamten Patientenkollektives, für jede Gruppe bei null. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,23$) (Tabelle 20).

	alle Pat	ohne RF	mit RF	statistisch signifikant
mediale Anzahl pro Pat	0	0	0	NS ($p = 0,23$)

Tabelle 20: Vergleich mediane Füllungsanzahl pro Patient

3.5.3.2 Vergleich der medianen Anzahl okklusaler Füllungen pro Patient

Weiter wurde die mediane Anzahl der okklusalen Füllungen pro Patient für das Gesamtkollektiv verglichen, wobei, wie in Tabelle 21 ersichtlich, kein signifikantes Ergebnis gefunden werden konnte ($p=0,35$).

	alle Pat	ohne RF	mit RF	statistisch signifikant
mediale Anzahl pro Pat	0	0	0	NS ($p = 0,35$)

Tabelle 21: Vergleich mediane Anzahl an okklusalen Füllungen pro Patient

3.5.3.3 Vergleich der medianen Anzahl großer Füllungen pro Patient

Vergleicht man die mediane Anzahl der großen Füllungen pro Patient im Gesamtkollektiv, so ergibt sich auch hier kein signifikanter Unterschied ($p=0,68$) (Tabelle 22).

	alle Pat	ohne RF	mit RF	statistisch signifikant
mediale Anzahl pro Pat	0	0	0	NS ($p = 0,68$)

Tabelle 22: Vergleich mediane Anzahl an großen Füllungen pro Patient

3.5.3.4 Vergleich der medianen Anzahl insuffizienter Füllungen pro Patient

Auch beim Vergleich der medianen Anzahl der insuffizienten Füllungen pro Patient ergab sich, gesehen auf das Gesamtkollektiv, kein signifikanter Unterschied ($p=0,02$) zwischen Patienten mit und ohne Risikofaktoren (Tabelle 23).

	alle Pat	ohne RF	mit RF	statistisch signifikant
mediane Anzahl pro Pat	0	0	0	NS ($p = 0,02$)

Tabelle 23: Vergleich mediane Anzahl insuffiziente Füllungen pro Patient

4. Diskussion

4.1 Ergebnisse der Studie

Das Kolorektalkarzinom ist ein maligner Tumor des Dickdarms und ist derzeit die zweithäufigste Tumorerkrankung der westlichen Welt. Durch die rasche Zunahme der Morbidität war die Erforschung der Risikofaktoren und der Karzinogenese des Kolorektalkarzinoms ein wichtiger Bestandteil der Forschung, weshalb bereits ein guter Überblick über die Tumorentstehung und dessen Risikofaktoren besteht. Nichtsdestotrotz bleiben einige Kanzerogene unbekannt (Ye et al., 2004, S.67). Gleichzeitig wurde in den letzten Jahren viel über die Toxikologie der Kunststoffe als Füllungsmaterial geforscht. In mehreren Studien konnte ein mutagener Effekt auf Zellkulturen nachgewiesen werden, wie beispielsweise die Veränderung oder die Beschädigung der DNS oder auch die Modifikation bestimmter Zellenzyme, wobei die genauen molekularen Mechanismen nicht ganz erforscht sind (Eckhardt et al., 2009, S.2006).

Bei dieser prospektiven Studie galt es nun herauszufinden, ob sich eine Koinzidenz von Kompositfüllungen und Kolorektalkarzinomen empirisch nachweisen lässt. Für die Studie wurden 100 Patienten des Klinikums rechts der Isar untersucht. Zur Untersuchung zählte die Erhebung einer allgemeinen und spezifischen Anamnese und die Erhebung eines klinischen zahnärztlichen Befundes. Die Rekrutierung der Patienten gestaltete sich oftmals, aufgrund der schweren Erkrankung der Patienten, als schwierig. Viele Patienten waren frisch operiert oder kurz vor der Operation und waren aufgrund dessen sehr geschwächt oder nervös. Bei der Anamnese wurde ein besonderes Augenmerk auf die Risikofaktoren des Kolorektalkarzinoms gelegt und bei dem Befund vor allem auf die Anzahl, Qualität und Größe der Kunststofffüllungen geachtet. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob die Patienten mit einer besonders großen Anzahl an Kompositfüllungen versorgt waren, die gegebenenfalls auch sehr groß oder insuffizient waren oder ob Patienten mit und ohne Risikofaktoren eine unterschiedliche Anzahl an Füllungen aufweisen.

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse diskutiert werden. Die demographische Verteilung entspricht in etwa den Ergebnissen anderer Studien wie der des Tumorregisters München. Im Mittel waren die Patienten etwa 67 Jahre alt, was dem Erkrankungsalter zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr entspricht. Bei der Studie des Tumorregisters München

waren die Patienten im Mittel 70,9 Jahre alt. Auffallend war der überwiegende Anteil von Männern mit 62 %. Im Tumorregister München liegt der Anteil der Männer etwas niedriger bei durchschnittlich 54 % (Engel, 2013, S.5, 7).

Der zahnärztliche Befund wurde zunächst ausgewertet, um die Verteilung der zahnärztlichen Versorgung der Patienten beurteilen zu können. 23 % waren mit einer Vollprothese versorgt. Weitere 11 % trugen eine Teilprothese und 66 % waren mit Füllungen, Kronen oder Brücken versorgt. Diese Verteilung entspricht in etwa der zahnärztlichen Versorgung der Senioren (65-74 Jahre alt) in Deutschland, welche 2005 bei der letzten Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS) durch die Bundeszahnärztekammer erhoben wurde. Dabei waren 30,5 % der Senioren mit einer Totalprothese versorgt, weitere 28,1 % trugen eine Teilprothese und die restlichen Teilnehmer hatten Kronen oder Brücken. (Kern et al., 2006, S.15). Man muss bei diesem Vergleich jedoch bedenken, dass die Altersspanne der Teilnehmer dieser Studie etwas größer bei 33-96 Jahre lag, was das leichte Abweichen dieser Studie von der DMS IV erklären kann.

Als nächstes wurden die Füllungen ausgewertet. Es wurden die Anzahl und Verteilung der Kompositfüllungen begutachtet, mit der Hypothese, dass die Patienten, die noch Zähne haben, fast alle mit Kompositfüllungen versorgt wären und ggf. auch die Anzahl pro Person relativ hoch sei. Klinisch zeigte sich jedoch ein anderes Bild. Insgesamt gab es 126 Kompositfüllungen, die sich auf 39 Personen verteilten. Der Anteil auf das Teilkollektiv, der noch bezahnten Patienten, betrug dabei 50,6 % und gesehen auf das Gesamtkollektiv 39 %. Auch die Anzahl der Füllungen pro Patient war nicht besonders hoch. Die mediane Anzahl der Kompositfüllungen pro Patient betrug bei den Patienten, die wenigstens eine Füllungen hatten, drei, und im Gesamtkollektiv null. Studien, die eine Häufigkeitsverteilung der Füllungsversorgungen in Deutschland detailliert darstellen, sind bislang noch nicht durchgeführt worden. Die Daten die über die KZBV erhoben werden, beinhalten nur vertragszahnärztliche Daten, sprich Amalgamfüllungen. Welches Füllungsmaterial der Zahnarzt letztlich verwendet, kann aus diesen Zahlen nicht abgelesen werden (Schiffner et al., 2010, S.194). In der DMS IV wurde versucht dieser Idee gerecht zu werden und es wurden die Zahnflächen, die mit Komposit versorgt waren notiert. Bei einem Senioren sind durchschnittlich 42,7 Zahnflächen mit Komposit versorgt (Schiffner et al., 2010, S.196). Ein

vollbezahntes Gebiss besteht bei 28 Zähnen aus 128 Flächen. Das bedeutet, dass bei 42,7 Zahnflächen zu 33 % Kompositfüllungen verwendet wurden. Insgesamt hat ein Senior durchschnittlich 7,7 gefüllte Zähne (Hoffmann et al., 2006, S.310), woraus man errechnen kann, dass somit durchschnittlich 2,5 Zähne mit Komposit versorgt sind. Folglich liegt der Medianwert des Gesamtkollektives (null) sogar unter dem Durchschnittswert und der Medianwert der Patienten mit Füllungen (drei) entspricht in etwa dem Durchschnittswert der DMS IV.

Um die Anzahl der Kompositfüllungen jedoch als Risikofaktor für die Entstehung eines Kolorektalkarzinoms zu sehen, hätten sehr viel höhere Werte als der Durchschnittswert der deutschen Bevölkerung nachgewiesen werden müssen.

Des Weiteren wurde die Qualität der Kompositfüllungen mit dem Gedanken beurteilt, dass aus insuffizienten Füllungen viel mehr Monomere oder sogar teilweise ganze Füllungsteile verloren gehen können und somit zu einer erhöhten Monomerbelastung führen. Insgesamt gab es 14 Füllungen, die erneuerungsbedürftig waren, was gesehen auf die Gesamtfüllungszahl einen Anteil von 11,1 % ausmacht. *Collins et al. (1998)* untersuchten in einer Studie 213 Kompositfüllungen nach acht Jahren Liegedauer und fanden dabei insuffiziente Kompositfüllungen zu 13,7 % (Collins et al., 1998, S.315). Eine weitere Studie von *Kopperud et al.* kamen auf erneuerungsbedürftige Füllungen nach 4,6 Jahren zu 11,2 % (Kopperud et al., 2012, S.542). *Laegreid et al.* kamen auf ein Ergebnis von 12,3 % nach einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren (Laegreid et al, 2012, S.348). Von insuffizienten Füllungen waren 8 % des Gesamtkollektives und 10,39 % des Teilkollektives betroffen. Wenn man die Ergebnisse der anderen Studien betrachtet, kann man davon ausgehen, dass der hier erhobene Anteil von insuffizienten Füllungen der normalen Versagensrate von Kompositfüllungen entspricht und deshalb eher nicht als eine Ursache für das Kolorektalkarzinom angenommen werden kann.

Als weiterer Punkt wurde die Größe der Füllung betrachtet, mit der Annahme, dass bei sehr großen Füllungen die Oberfläche und die Masse des Kunststoffes sehr viel mehr sei und somit eine größere Monomerbelastung herrschen könnte. Als groß galten Füllungen, die mehr als zweiflächig waren. Die Gesamtzahl der großen Füllungen betrug 41, was ei-

nen Anteil von 32,53 % aller Füllungen ausmacht. Diese verteilten sich auf 16 % aller Patienten und 20,78 % des Teilkollektives, wobei jeder Patient im Mittel mit 2,5 großen Füllungen versorgt war. Da der größere Anteil der Füllungen ein- bis zweiflächig sind, kann auch diese Hypothese eher verneint werden. Die Verteilung der Füllungen entspricht in etwa der durchschnittlichen Verteilung der Füllungen in Deutschland. Laut der KZBV wurden 2012 beispielsweise mehr als doppelt so viele ein- bis zweiflächige Füllungen gelegt als drei- oder mehrflächige Füllungen (Scheibe et al., 2013, S.90-1). Ein- bis zweiflächige Füllungen machten im Jahr 2012 laut der KZVB 68,5 % der gelegten Füllungen aus. Die restlichen 31,5 % waren drei- und vierflächige Füllungen (Scheibe et al., 2013, S.85). Dies entspricht in etwa den Ergebnissen dieser Studie, bei der 67,5 % der Füllungen ein- bis zweiflächig und 32,5 % dreiflächig oder größer waren. So entsprechen die erhobenen Daten ebenso der allgemeinen Situation in Deutschland.

Als letztes wurden die Füllungen dahingehend eingeordnet, ob sie okklusal oder zervikal am Zahn liegen. Der Gedanke dabei war, dass eine okklusale Füllung einer stärkeren Ab- rasion und Belastung unterliegt, als eine Füllung am Zahnhals und somit mehr Partikel aus der Füllung eluiert werden könnten. Insgesamt waren bei 100 Füllungen auch die okklusale Fläche des Zahnes betroffen, was einen Anteil von 79,37 % aller Füllungen entspricht. Wenn man aber nun die Patienten betrachtet, waren 33 % aller Patienten und 42,86 % der bezahnten Patienten betroffen, was einem relativ kleinen Anteil entspricht. Eine vergleichbare Studie konnte nicht gefunden werden, man kann aber davon ausgehen, dass bei dem Großteil der Füllungen im allgemeinen die Kaufläche mitbetroffen ist, was den hohen Anteil an der Gesamtfüllungszahl erklärt.

Da eine allgemeine und spezielle Anamnese erhoben wurde, wurden auch diese, speziell die Risikofaktoren, beschrieben. 61 Patienten gaben mindestens einen Risikofaktor an. Diese Patienten verteilten sich auf elf mit einem Lokalrezidiv, 27 Raucher, sechs Patienten mit einer positiven Familienanamnese, einem Patienten mit HNPCC, einem Patienten mit Morbus Crohn und acht weiteren Patienten, die an einem anderen Karzinom erkrankt waren, welches das Risiko für ein Kolorektalkarzinom erhöht. Weitere 17 Patienten waren adipös, vier Patienten hatten sich einer Cholezystektomie unterziehen müssen und vier Patienten waren Diabetiker. Vergleicht man diese Ergebnisse mit anderen Publikationen,

wie beispielsweise von *Weitz et al. (2010)*, kommen diese auf ähnliche Ergebnisse. Laut *Weitz et al.* entstehen 1-2 % der Kolorektalkarzinome im Rahmen einer entzündlichen Darmerkrankung, was den Zahlen der Studie dieser Arbeit entspricht. 1-5 % sollen durch das HNPCC entstehen. In dieser Studie waren 1 % davon betroffen. Für den genetischen Faktor, der positiven Familienanamnese, machen *Weitz et al.* circa 20 % der Kolorektalkarzinome verantwortlich (*Weitz, 2010, S.849-51*). In dieser Studie war das lediglich bei 6 % der Fall. Für die anderen Risikofaktoren liegen keine allgemeinen Zahlen vor. Für die Auswertung der Risikofaktoren wären vor allem auch der Alkoholkonsum und die Ernährungsweise wichtig gewesen. Diese beiden Faktoren sind jedoch nicht erhoben worden, da genaue Angaben in Gramm erforderlich gewesen wären, was den Patienten nicht möglich war. Zusätzlich ist bei dem BMI zu bedenken, dass die meisten Patienten, durch die Tumorerkrankung, Operationen, Chemotherapie und künstliche Ausgänge, bereits an Gewicht verloren haben, was bedeutet, dass wahrscheinlich mehr Patienten vor der Diagnose adipös oder übergewichtig waren und dieser entscheidende Risikofaktor nach der Diagnose weggefallen ist, wodurch er durch die vorliegende Studie nicht in seinem eigentlichen Ausmaß erfasst werden konnte.

Um nun heraus zu finden, ob Kompositfüllungen vielleicht ein Risikofaktor für die restlichen 39 Patienten sein könnte, die sonst keinerlei Risikofaktoren angegeben hatten, wurde bei diesen Patienten noch einmal speziell die Verteilung, Lokalisation, Größe und Qualität der Kompositfüllungen statistisch analysiert. Diese Hypothese wäre dann korrekt gewesen, wenn nahezu alle restlichen 39 Patienten mit Kompositfüllungen versorgt gewesen wären, oder sich eine Häufung von besonders schlechten, großen oder okklusalen Füllungen gefunden hätte. Insgesamt waren es aber nur 13 Patienten, also 33 % der Patienten ohne andere Risikofaktoren, die Kompositfüllungen besaßen. Im Vergleich dazu, besaßen rund 26 Patienten, mit weiteren Risikofaktoren in der Anamnese ebenfalls Kompositfüllungen. Die Anzahl der Füllungen, die sich auf die Patienten ohne Risikofaktoren verteilte, war 36 Stück, was einen Anteil von 28,5 % der Gesamtfüllungsanzahl ausmacht. Das bedeutet, dass der größere Anteil der Füllungen, nämlich zu 71,4 %, bei Patienten zu finden ist, die auch andere Risikofaktoren angegeben hatten. Auch bei den einzelnen Untergruppen, wie der Größe, Lokalisation und Qualität, fällt keine besondere Häufung bei den Patienten ohne Risikofaktoren auf. Lediglich die insuffizienten Füllungen lassen sich bis zu

57,2 % bei den Patienten ohne weiteren Risikofaktor finden und sind so im Vergleich etwas häufiger als bei den Patienten mit weiteren Risikofaktoren. Dort sind 42,8 % der insuffizienten Füllungen zu finden. Da an sich die Gesamtzahl der insuffizienten Füllungen aber zu gering ist und der durchschnittlichen Versagensrate entspricht, kann dies als Krankheitsursache wohl ausgeschlossen werden.

Um nun festzustellen, ob es bei einer der beiden Gruppen, Patienten mit und ohne Risikofaktoren, zu einer statistischen Häufung der Anzahl, Größe, Insuffizienz oder okklusal gelegenen Füllungen kam und um einen direkten Vergleich der beiden Gruppen vorzunehmen, wurde jeweils die mediane Anzahl der Füllungen statistisch mittels des Fisher-exact Test bzw. der Mann-Whitney U-Test miteinander verglichen. Es kam aber weder in der einen, noch in der anderen Gruppe zu einer signifikanten Häufung der Patienten mit Füllungen, der Anzahl oder auch der Größe, der Lage und der Qualität der Füllungen. Die Verteilung der Kompositfüllungen war im Mittel in jeder Gruppe gleich. Der Vergleich wurde einmal für die beiden Gruppen durchgeführt, bei dem nur bezahnte Patienten berücksichtigt wurden, und einmal für das Gesamtkollektiv. Doch auch dort konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auffällig für das Gesamtkollektiv war, dass die medianen Werte, für die Füllungsanzahl, -größe, -qualität und -lage, null betragen, was sogar unter der durchschnittlichen Füllungsanzahl für Kompositfüllungen in Deutschland liegt.

Wenn man nun die Auswertung der Verteilungen im Gesamten betrachtet, fällt auf, dass die Fallzahlen der einzelnen Untergruppen für die Erhärtung der Hypothese insgesamt zu gering ausfallen. Außerdem spiegeln die erhobenen Daten die allgemeine Füllungsversorgung der Menschen in Deutschland wieder.

4.2 Schwächen der Studie

Die Studie weist jedoch auch Schwachstellen auf. Diese werden im Folgenden erläutert.

Die meisten Patienten standen entweder kurz vor der Operation oder hatten sie gerade eben hinter sich gebracht und waren deshalb an ihr Bett gefesselt. Aufgrund der Bettlägerigkeit oder zumindest der Gebundenheit an das Krankenzimmer konnte keine Röntgenuntersuchung statt finden. Nur Röntgenaufnahmen lassen eine Beurteilung der Füllung im

approximalen Bereich zu. Die Kontrolle des interdentalen Anteils der Füllung hätte möglicherweise dazu geführt, dass viel mehr Füllungen als insuffizient einzustufen gewesen wären. Ein weiterer Punkt ist, dass nur große fehlende Stücke von der Behandlerin gesehen werden konnten. Wie viel also letztlich durch den normalen Abrieb oder Abrasion an Volumen von der Füllung bereits verloren war, ist nicht nachvollziehbar. Hinzu kommt, dass die Behandlerin die Füllungen nicht im Verlauf gesehen hat, sondern nur zum Zeitpunkt der Untersuchung. Wie lange eine insuffiziente Füllung bereits insuffizient war oder in wie weit andere insuffiziente Füllungen vorhanden waren, die durch neue Füllungen ersetzt worden waren konnte also nicht festgestellt werden. Des Weiteren könnten die Patienten zu einem früheren Zeitpunkt mit viel mehr Kompositfüllungen versorgt gewesen sein, die inzwischen durch Kronen ersetzt worden sind. Auch ist es nicht mehr nach zu vollziehen, wie die Zähne versorgt waren, die zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits extrahiert und gegebenenfalls durch Prothesenzähne ersetzt worden sind. Die meisten Patienten gaben an, ihre Prothese schon sehr lange zu tragen. Wie die Zähne jedoch zuvor versorgt waren, konnten sie nicht genauer beschreiben. In Anbetracht der Tatsache, dass die Entwicklung eines Kolorektalkarzinoms zwischen 10 und 20 Jahren dauert, wäre es eigentlich wichtig, den Zustand der Zähne vor 10-15 Jahren zu kennen. Dass das Bild, das sich bei der Erhebung des Befundes zeigt mit dem Befund zu einem früheren Zeitpunkt übereinstimmt, ist eher unwahrscheinlich. Auch muss man bedenken, dass vor 10-15 Jahren die Anzahl der Kompositfüllungen noch sehr viel geringer war als das heutzutage der Fall ist, da das Komposit einige Zeit gebraucht hat, um sich bei Zahnärzten, sowie bei den Patienten, als Füllungswerkstoff zu etablieren. Leider liegen keine konkreten Zahlen vor, die die Entwicklung der Anzahl der Kompositfüllungen in Deutschland in den letzten 20 Jahren beschreibt.

Weiter wäre gut zu wissen gewesen, welche Art von Kompositen für die Füllungen von den Zahnärzten verwendet wurden und wie lange die Lichthärtung betrug, da die Monomerauslösung von Komposit zu Komposit und mit der Dauer der Lichthärtung variiert (Polydorou et al., 2009b, S.71-2). Besonders groß ist der Unterschied, wenn lichthärtende und chemisch härtende Komposite miteinander verglichen werden. Chemisch härtende Komposite haben in der Regel immer eine größere Monomerfreisetzung als lichthärtende Komposite (Polydorou et al., 2009a, S.1091-3). Außerdem hat die Art von Licht, ob Halogen oder LED, einen Einfluss auf die Abgabe der Monomere aus der Füllung. *Manojlovic*

et al. konnten herausfinden, dass Komposite, außer Tetric Evo Ceram, mehr Monomere freigegeben, wenn sie mit Halogenlampen ausgehärtet werden und als mit LED Lampen (Manojlovic *et al.*, 2013, S.63). Ein weiterer Einfluss auf die Monomerabgabe ist der Speichel, der die Kompositfüllungen umgibt. Der Speichel variiert je nach Patient und Ernährung und führt somit zu einer höheren oder niedrigeren Abgabe. In Tests kann diese Situation nur annähernd wieder gegeben werden. Wie hoch die Elution dann letztlich im Mund ist, konnte noch nicht genau herausgefunden werden (Polydorou *et al.*, 2012, S.71-3).

All diese Punkte machen es schwierig, die Ist-Situation der Füllungen auf die Situation zum Zeitpunkt der Entstehung des Kolorektalkarzinoms zu beziehen, die höchstwahrscheinlich ein bis zwei Jahrzehnte zurückliegt.

4.3 Vergleich mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten

In der aktuellen Literatur gibt es keine anderen Publikationen, die sich direkt mit dem Zusammenhang zwischen Kompositen als Zahnfüllungsmaterial und dem Kolorektalkarzinom beschäftigen. Lediglich *Reichl et al. (2002)* nahmen mehrere Tierversuche vor, um die Verteilung und den Abbau der Monomere aus den Kompositen im menschlichen Körper nachvollziehen zu können. Eine Reihe weiterer Wissenschaftler untersuchten einige spezielle Zellen aus dem menschlichen Organismus auf ihre Reaktion, wenn sie mit modernen Kompositen versetzt werden. Bis heute waren noch keine Epithelzellen der Kolonmukosa unter diesen untersuchten Zellen.

Reichl et al. (2002) untersuchten die Distribution und Metabolisierung der Monomere in Tierversuchen mit Schweinen und Mäusen. Dabei wurde den Tieren die Monomere TEGDMA und HEMA entweder über eine Magensonde oder über eine Hautinjektion verabreicht. Die Dosen lagen jeweils bei den erwiesenen herausgelösten Mengen von TEGDMA und HEMA, wobei eine Konzentration verwendet wurde, die jener entsprach, die man vorfinden würde, wenn alle 32 Zähne mit Kompositfüllungen versorgt wären. TEGDMA und HEMA enthielten dabei das radioaktiv markierte Kohlenstoff Atom ^{14}C , über das die Stoffe und deren Metabolite weiterverfolgt werden konnten. Stuhl und Urin der Tiere wurden in regelmäßigen Abständen gesammelt und analysiert. 24 Stunden nach dem Start des Experiments wurden die Tiere eingeschläfert, alle Organe entnommen und untersucht. Über

den gesamten Zeitraum des Experiments wurde außerdem die Expirationsluft der Tiere gesammelt. *Reichl et al.* gehen aufgrund ihrer Ergebnisse davon aus, dass der Großteil der Monomere im Magen resorbiert wird, nachdem sie zusammen mit dem Speichel geschluckt wurden. Wenn man TEGDMA und HEMA vergleicht, wird TEGDMA aufgrund der hohen Lipophilie zu größeren Teilen resorbiert und das vor allem im Darmtrakt. Im Faeces selbst wurde aber nur maximal 0,5 % und in der Darmmukosa nur maximal 0,8 % der Ausgangskonzentration gefunden. Hauptsächlich wurden TEGDMA und HEMA über die Lungen als $^{14}\text{CO}_2$ abgeatmet. Wo jedoch genau im Organismus die Metabolisierung der Monomere zu $^{14}\text{CO}_2$ stattfindet, konnte nicht herausgefunden werden. *Reichl et al. (2002)* gehen allerdings nicht davon aus, dass dies im Gastrointestinaltrakt geschieht. Insgesamt waren die gefundenen Konzentrationen von TEGDMA 100.000 und von HEMA 1.000.000 mal kleiner als die bekannten Toxizitätsgrenzen, woraus die Schlussfolgerung gezogen wurde, dass die herausgelösten Monomere keine systemischen toxischen Nebenwirkungen zu haben scheinen (*Reichl et al., 2001, S.1412-4; Reichl et al., 2002a, S.582-8; Reichl et al., 2002b, 353-8*). Dieselbe These konnten *Reichl et al.* auch in einer anderen Studie bestätigen, welche die Toxizität von herausgelöstem HEMA und TEGDMA aus verschiedenen Adhäsivsystemen untersuchte (*Reichl et al., 2012, S.1124*). Bei einem Vergleich von Amalgam und Kompositen ziehen *Reichl et al.* die Schlussfolgerung, dass kein größeres gesundheitliches Risiko bei Patienten besteht, die mit Amalgam- oder Kompositfüllungen versorgt sind, als solche, die keinerlei Füllungen besitzen (*Reichl et al., 2006, S. 470*).

Die Zellen, die in diesem Zusammenhang bisher hauptsächlich untersucht worden sind, sind die Fibrozyten der Gingiva (*Theilig et al., 2000; Janke et al., 2003*), die Zellen der Pulpa (*About et al., 2002; Atsumi et al., 2004*), Zellen der Speicheldrüsen und Lymphozyten (*Kleinsasser et al., 2006*). Weiter wurden Experimente mit Monozyten (*Bouillaguet et al., 2000; Noda et al., 2002*), Fibroblasten aus Lungengewebe (*Walther et al., 2004*) und Zellen der Eierstöcke aus Hamstern (*Li et al., 2007*) vorgenommen. Dabei sind die Gingivafibroblasten die meist untersuchten Zellen, da sie als primärer Angriffsort für TEGDMA und andere Monomere gelten. Diese Studien kommen zu kontroversen Ergebnissen. Das liegt womöglich daran, dass jede Studie andere Laborbedingungen hat (*Volk et al., 2011, S.391; 397*). *Krifka et al.* untersuchten den Einfluss der Monomere auf das Pulpagewebe

und kamen zu dem Ergebnis, dass das die Pulpa nur in sehr tiefen Kavitäten durch ein Verschiebung des Redoxgleichgewichtes beeinträchtigt würde. Die Zellen der Gingiva wären von der Toxizität des TEGDMA jedoch nicht betroffen (Krifka et al., 2012, S.223). Andere Studien bestätigen allerdings eine gewisse Toxizität, die auch auf die Zellen der Gingiva einwirken könne und unter anderem Doppelstrangbrüche der DNS bewirken können (Durner et al., 2011, S.147; Urcan et al., 2010, S.2012-3).

Die kontroversen Ergebnisse der Studien resultieren aus den unterschiedlichen Zellarten, Kompositen und Konzentrationen, die bei den Experimenten verwendet wurden. Bei diesen Publikationen muss man immer bedenken, dass es sich dabei um in-vitro Experimente handelt, die nie exakt die in-vivo Situation nachahmen können. Die Tierversuche von *Reichl et al.* kommen noch am ehesten der Situation am Menschen gleich, können jedoch nicht mit dem menschlichen Organismus gleichgesetzt werden, der wirklich über Jahre mit Kompositfüllungen versorgt war. Die Möglichkeit, dass die Mukosazelle des Darms auf die gleiche Weise, wie beispielsweise eine Fibroblastenzelle der Gingiva, reagiert, besteht natürlich. So muss man jedoch bedenken, dass die Gingivazelle als erstes mit den Monomeren in Kontakt kommt, wohingegen die Zelle im Darm erst nach einer gewissen Latenzzeit und laut *Reichl et al.* in sehr viel geringeren Konzentrationen mit den Monomeren in Berührung kommt (Reichl et al., 2001, S.1413-4). Hinzu kommt, dass diese geringen Konzentrationen selbst nur über einen kleinen Zeitraum, bis zu drei Stunden, im Darm nachgewiesen werden konnten. Zu einem späteren Zeitpunkt konnte weder TEGDMA oder HEMA selbst oder ein Abbauprodukt nachgewiesen werden (Reichl et al., 2001, S.1413). Die Konzentrationen, die für die oben genannten Nebenwirkungen, wie Doppelstrangbrüche, verantwortlich sind, entstehen vermutlich erst gar nicht im Darm. Selbst kleinere Konzentrationen sind dort nur über einen sehr geringen Zeitraum nachweisbar.

Weiter ist zu bedenken, dass bei den Experimenten von *Reichl et al.* Konzentrationen der Monomere verwendet wurden, die einer Versorgung von 32 Zähnen mit Komposit entsprechen. Dies entspricht, wie auch in dieser Studie gezeigt, nicht der durchschnittlichen Versorgung der Zähne. Die Maximalanzahl an Kompositfüllungen, die bei einem Patienten in dieser Studie gefunden werden konnte lag bei acht. Im Mittel hatten die Patienten nur drei Kompositfüllungen. Deshalb muss man davon ausgehen, wenn man die Experimente von

Reichl et al. als annähernd übertragbar ansieht, dass die Konzentration, die dann letztlich im Darm vorherrscht noch sehr viel kleiner ist und somit in keinem toxischen Bereich liegt.

Wenn man nun den wissenschaftlichen Stand betrachtet, stellt man fest, dass die Komposite Nebenwirkungen zeigen, welche aber eher das pulpale Gewebe und die Gingiva betreffen. Einen direkten Nachweis, dass die Mukosazellen des Kolorektum von diesen Nebenwirkungen betroffen sein könnten, gibt es derzeit nicht.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Betrachtet man die Ergebnisse der Studie, unter Berücksichtigung ihrer Schwächen, und die aktuelle Literatur, so kann man die Schlussfolgerung ziehen, dass die aufgestellte Hypothese höchstwahrscheinlich nicht zutrifft, da die zahnärztliche Versorgung der Patienten der durchschnittlichen Versorgung in Deutschland, wie sie über die KZVB und die DMS aufgenommen wurde, entspricht.

Ein weiterer Punkt, der die Hypothese eher widerlegt, sind die Ergebnisse der Tierversuche von *Reichl et al. (2001;2002)*, die eindeutig zeigen, dass die Konzentrationen der Monomere nur sehr gering sind und nur kurz im Darm vorherrschen.

Um ein aussagekräftigeres Ergebnis in Bezug auf den Zusammenhang mit dem Kolorektalkarzinom, zu erhalten, müssten die zahnärztlichen Befunde von vor 10 bis 15 Jahren ausgewertet werden, da, falls doch ein Einfluss bestehen sollte, diese ausschlaggebend für die Kanzerogenese sind. Weiter könnte man auch direkt Experimente mit Mukosazellen der Kolorektalschleimhaut und Monomeren ausführen, um den Effekt den die Monomere auf die Zellen haben, zu überprüfen. Dafür müsste man aber genau wissen, wie viel letztlich von den Monomeren in welcher Konzentration im Darm ankommt. So gilt es weiterhin zu untersuchen, wo genau die Monomere metabolisiert werden, und welchen toxischen Effekt das Abbauprodukt 2,3-EMA wirklich hat. Dies alles ist heute noch nicht ganz bekannt, wäre aber sehr wichtig, um die Toxizität der Monomere richtig einschätzen zu können.

Die Ergebnisse der vielen Studien über eine gewisse lokale Toxizität und die Nebenwirkungen, die unter 1.2.3 beschrieben wurden, müssen auf jeden Fall ernst genommen werden und vor allem von Zahnärzten, welche die Komposite jeden Tag gebrauchen, berücksichtigt werden. Um die Nebenwirkungen möglichst gering zu halten, sollte man mit Kompositen auf keinen Fall eine direkte Überkappung der Pulpa vornehmen, die Gingiva vor direktem Kontakt mit den Monomeren beim Applizieren beispielsweise durch das Anlegen eines Kofferdams schützen, die Füllungen gut polieren um eine möglichst glatte Oberfläche zu erhalten und den Patienten nach dem Legen der Füllung und der Politur gut ausspülen lassen, um zu verhindern, dass zu viele Monomere geschluckt werden oder dauerhaft mit der Gingiva in Kontakt stehen. Da die größten Nebenwirkungen erwiesenermaßen von TEGDMA ausgehen, gilt es, die Forschung voran zu treiben, die sich mit dem Entwickeln von TEGDMA-freien Kompositen beschäftigt. Ein Ansatz ist durch die Silorane bereits gegeben. Diese haben sich jedoch, aufgrund mehrerer Nachteile noch nicht auf dem Markt durchgesetzt. Das Problem der Allergie betrifft vor allem die Zahnärzte und das zahnmedizinische Personal selbst. Deshalb ist es wichtig, beim Gebrauch und Verarbeiten des nicht ausgehärteten Komposits besondere Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen. Dazu zählen das Tragen eines Mundschutzes, einer Schutzbrille und Handschuhen, um den Kontakt mit den Monomeren möglichst gering zu halten.

Was das Kolorektalkarzinom betrifft, sollte die Untersuchung der Risikofaktoren weiter gefördert werden und vor allem den Patienten die Prävention ans Herz gelegt werden. Wichtig dafür sind dabei primär alle Faktoren, die man selbst beeinflussen kann, wie ausreichende körperliche Aktivität, was besonders für alle Personen, die einer sitzenden Tätigkeit nachgehen, von Bedeutung ist. Weiter sind Alkohol in Maßen, Tabakkarenz und eine gesunde, ausgewogene Ernährung mit wenig rotem Fleisch wichtig.

5. Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine klinische, prospektive Studie, deren Ziel es war zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Kompositfüllungen und der Diagnose Kolorektalkarzinom besteht.

Insgesamt wurden 100 Patienten untersucht, die alle mit Kolon- oder Rektumkarzinom diagnostiziert waren und sich entweder zur Nachsorge oder zur Therapie im der Chirurgischen Klinik (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Friess) des Klinikums rechts der Isar, München behandeln ließen.

Bei allen Patienten wurde ein klinischer zahnärztlicher Befund und eine allgemeine sowie spezielle Anamnese erhoben, die beide mit Hilfe einer deskriptiven Statistik ausgewertet wurden.

Das Durchschnittsalter betrug im Mittel 67 Jahre, was mit der gängigen Literatur übereinstimmt. Ebenso waren die bekannten Risikofaktoren für das Kolorektalkarzinom, wie etwa Rauchen, ein hoher BMI, genetische Vorbelastung, Diabetes, Tumorrezidiv, Cholezystektomie und frühere andere Karzinomerkrankungen, insofern weitere Daten vorhanden waren, mit diesen übereinstimmend. Es zeigte sich lediglich eine geringere Anzahl der Patienten, die eine Blutsverwandtschaft zu einer Person angaben, die ebenfalls an einem Kolorektalkarzinom erkrankt war. Insgesamt gaben 61 Patienten mindestens einen Risikofaktor in der Anamnese an.

Durch die Befunderhebung ergaben sich drei verschiedene Gruppen von Patienten. Solche die eine Vollprothese trugen, solche die mit einer Teilprothese versorgt waren, die am Restgebiss befestigt war und solche die nur mit Füllungen, Kronen oder Brücken versorgt waren. Die Verteilung lag dabei bei 23 % mit Vollprothesen, 11 % mit Teilprothesen und 66 % die keinen herausnehmbaren Zahnersatz besaßen. Diese Verteilung entspricht in etwa der durchschnittlichen Versorgung der Menschen in Deutschland, wie sie 2006 in der DMS aufgenommen worden ist.

Um die Verteilung der Kompositfüllungen besser zu bestimmen, wurden die Patienten in zwei große Teilkollektive eingeteilt. Das Teilkollektiv „Unbezahnt“, sprich alle Patienten, die mit zwei Vollprothesen versorgt waren, und das Teilkollektiv „Bezahnt“, das noch über Restzähne verfügte, wozu auch die Patienten zählten, die mit einer Teilprothese versorgt waren.

Insgesamt waren es 77 Patienten mit eigenen Zähnen, die Kompositfüllungen hätten tragen können. Um die oben genannte Hypothese zu bestätigen, hätte der Großteil dieser Patienten mit sehr vielen Kompositfüllungen versorgt sein müssen. Dies konnte jedoch nicht bestätigt werden.

Es wurden 126 Kompositfüllungen gezählt, die sich auf 39 % des Gesamtkollektivs und 50,6 % des Teilkollektivs „Bezahnt“ verteilten. Auch die Füllungsanzahl pro Patient war nicht besonders groß, sondern betrug im Mittel drei Stück. Die Überlegung, dass sich vielleicht eine Häufung von besonders großen, okklusal gelegenen oder insuffizienten Kompositfüllungen bei den Patienten finden könnte, konnte auch nicht nachgewiesen werden. Insuffiziente Füllungen waren nur bei 10,39 %, große Füllungen bei 20,78 % und okklusale Füllungen nur bei 42,86 % der Patienten im Teilkollektiv nachweisbar. Die Füllungsanzahl pro Patient entspricht in etwa der Füllungsanzahl bei den Senioren, die in der DMS verzeichnet wurden.

Neben den 61 Patienten, die einen Risikofaktor angaben, gab es 39 Patienten, die keinen bekannten Risikofaktor in ihrer Anamnese angaben. So wurden speziell bei diesen 39 Personen die Verteilung der Kompositfüllungen betrachtet, insbesondere die Häufung der Füllungen. Auch konnte eine Häufung der Füllungen bei diesen Patienten nicht bestätigt werden. Nur 13 Patienten waren mit Kompositfüllungen versorgt, was einem Anteil von 33 % entspricht. Insgesamt waren 36 Füllungen bei diesen 39 Patienten zu finden. Wenn man vergleicht, wie viele von den Untergruppen der jeweiligen Füllungen, also okklusale Füllungen, große und insuffiziente Füllungen, bei diesen Patienten zu finden waren und das Ergebnis mit den Gesamtzahlen für die jeweilige Gruppe vergleicht, findet sich keine Häufung. Bei den Patienten mit weiteren Risikofaktoren gab es, unter den 61 Patienten, 26 Patienten, die insgesamt 90 Kompositfüllungen hatten.

Bei einem Vergleich mit anderen Studien, wie etwa der DMS, entsprach die Anzahl der Füllungen, die Größe der Füllungen und der Anteil der insuffizienten Füllungen der normalen Prävalenz in Deutschland.

Statistisch wurden beide Gruppen, mit und ohne Risikofaktoren, einmal nur für die bezahnten und einmal im Gesamtkollektiv mittels des Fisher exact Test und des Mann-Whitney U-Test miteinander verglichen. Getestet wurden die mediane Anzahl der Patienten mit Kompositfüllungen, die mediane Anzahl aller Kompositfüllungen, die mediane Anzahl der Füllungsgröße, -qualität, und -lage. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die mediane Füllungsanzahl pro Patient entsprach im bezahnten Kollektiv, dem medianen Wert der im Rahmen der DMS erhoben wurde. Wenn man die mediane Füllungsanzahl pro Patient im Gesamtkollektiv betrachtet ist diese sogar weit aus niedriger, nämlich bei null.

Als Schlussfolgerung kann festgehalten werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem Kolorektalkarzinom und Kompositfüllungen aufgrund dieser Studie nicht nachgewiesen werden konnte.

6. Bibliografie

1. About, I., Camps, J., Mitsiadis, T.A., Bottero, M.J., Butler, W., Franquin, J.C., *Influence of resinous monomers on the differentiation in vitro of human pulp cells into odontoblasts*. J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater. 63 (2002) 418 -423.
2. Agis, H., Häfner, M., Kornek, G., *Kolorektalkarzinom*. Wiener Klinische Wochenschrift - The middle European Journal of Medicine. 1 (2006) 3-17.
3. Arnold, C.N., Goel, A., Blum, H.E., Boland, C.R., *Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer*. Cancer. 104 (2005) 2035-2047.
4. Atsumi, T., Ishihara, M., Kadoma, Y., Tonosaki, K., Fijisawa, S., *Comparative radical production and cytotoxicity induced by camphorquinone and 9-fluorenone against human pulp fibroblasts*. J Oral Rehabil. 31 (2004) 1155-1164.
5. Bakopoulou, A., Papadopoulos, T., Garefis, P., *Molecular toxicology of substances released from resin-based dental restorative materials*. Int J Mol Sci. 10 (2009) 3861-99.
6. Ben-Ishay, O., P. Z., Othman, A., Brauner, E., Kluger Y., *Clinical presentation predicts the outcome of patients with colon cancer*. World J Gastrointest Surg. 5 (2013) 104-109.
7. Bode, C., Bode, J.C., Parlesak, A., *Alkohol und Darm*. In: „Alkohol und Alkoholfolgekrankeheiten“, Singer, M.V., Teysen, S. (Hrsg.), Springer, Heidelberg, 2005, 2. Auflage, 193 - 202.
8. Bouillaguet, S., Wataha, J.C., Virgillito, M., Gonzalez, L., Rakich, D.R., Meyer, J.M., *Effect of sub-lethal concentrations of HEMA (2-hydroxyethyl methacrylate) on THP-1 human monocyte-macrophages in vitro*. Dent Mater 16 (2000) 213-7.
9. Bronner, C.E., B. S., Morrison, P.T., Warren, G. et al., *Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer*. Nature. 368 (1994) 258-261.
10. Brunthaler, A., Konig, F., Lucas, T. Sperr, W., Schedle, A., *Longevity of direct resin composite restorations in posterior teeth*. Clin Oral Investig. 7 (2003) 63-70.
11. Bumm, R., Harder, F., *Kolon*. In: „Basiswissen Chirurgie“. Siewert, J.R. (Hrsg.), Springer, 2010, 2. Auflage, 277-290
12. Collins, C.J., Bryant, R.W., Hodge, K.-L. V., *A clinical evaluation of posterior composite resin restorations: 8-year findings*. Journal of Dentistry. 26 (1998) 311-7.
13. Dietmaier, W., *Mikrosatelliteninstabilität - Ein neuer prädikativer Marker (?)*. Der Pathologe. 31 (2010) 268-273.

6. Bibliografie

14. Durner, J., Debiak, M., Burkle, A., Hickel, R., Reichl, F.X., *Induction of DNA strand breaks by dental composite components compared to X-ray exposure in human gingival fibroblasts*. Arch Toxicol. 85 (2011) 143-8.
15. Durner, J., Glasl, B., Zaspel, J., Kunzelmann, K.H., Hickel, R., Reichl, F.X., *Release of TEGDMA from composite during the chewing situation*. Dent Mater. 26 (2010a) e197-204.
16. Durner, J., Walther, U.I., Zaspel, J., Hickel, R., Reichl, F.X., *Metabolism of TEGDMA and HEMA in human cells*. Biomaterials. 31(2010b) 818-23.
17. Eckhardt, A., Gerstmayr, N., Hiller, K.A., Bolay, C., Waha, C., Spagnuolo, G., Caramo, C., Schmalz, G., Schweikl, H., *TEGDMA-induced oxidative DNA damage and activation of ATM and MAP kinases*. Biomaterials. 30 (2009) 2006-14.
18. Eisenbrand, G., M. M., Henncke, F.J., *Toxikologie - Für Naturwissenschaftler und Mediziner*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2005, 3. Auflage, 392 Seiten
19. Engel, J., *Tumorregister München. Basis-Statistiken C18-C20: Darmtumor*. (aktualisiert 02.04.2013), (http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C1820G.pdf). Stand: 02.07.2013
20. Engelmann, J., Leyhausen, G., Leibfritz, D., Geurtsen, W., *Metabolic effects of dental resin components in vitro detected by NMR spectroscopy*. J Dent Res. 80 (2001) 869-75.
21. Fearon, E.F., Vogelstein, B., *A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis*. Cell. 61 (1990) 759-767.
22. Fuhrmann, G.F., *Toxikologie für Naturwissenschaftler*, B. G. Teubner Verlag, 2006
23. Geurtsen, W., *Biocompatibility of resin-modified filling materials*. Crit Rev Oral Biol Med. 11 (2000) 333-55.
24. Giouleme, O., Diamantidis, M.D., Katsaros, M.G., *Is diabetes a causal agent for colorectal cancer? Pathophysiological and molecular mechanisms*. World J Gastroenterol. 17 (2011) 444-8.
25. Goldberg, M., *In vitro and in vivo studies on the toxicity of dental resin components: a review*. Clin Oral Investig. 12 (2008) 1-8.
26. Hacker, A., *Die prognostische Relevanz von 20q13.2 beim kolorektalen Karzinom*. Medizinische Dissertation. Universität München. 2002
27. Haq, S., Ali, S., Mohammad, R., Sarkar, F.H., *The complexities of epidemiology and prevention of gastrointestinal cancers*. Int J Mol Sci. 13 (2012) 12556-72.

6. Bibliografie

28. Hauser, H. *Das Kolorektale Karzinom Teil 1: Epidemiologie, Präkanzerosen, Primär- und Sekundärprävention*. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen. 2 (2004) 6-11.
29. Hauser, H., Kornprat, P., Mischinger, H.J., Thalhammer, M., Werkgarntner, G., *Das Kolorektale Karzinom – Teil 2: Diagnose und chirurgische Therapie*. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen. 3 (2005) 36-40.
30. Hellwig, E., Klimek, J., Attin, T. *Einführung in die Zahnerhaltung*, Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln, 2010
31. Hill, M.J., Morson, B.C., Bussey, H.J., *Aetiology of adenoma-carcinoma sequence in large bowel*. Lancet. 1 (1978) 245-7.
32. Hoffmann, T., John, M., Kerschbaum, T., Micheelis, W., Potthoff, P., Reich, E., Reis, U., Reiter, F., Schiffner, U., Schroeder, E., *Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV)*, Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln, 2006
33. Hopkins, J. (2013) *Staging of colorectal cancer*. (http://www.hopkinscoloncancer-center.org/CMS/CMS_Page.aspx?CurrentUDV=59&CMS_Page_ID=EEA2CD91-3276-4123-BEEB-BAF1984D20C7) Stand: 10.06.2013
34. Izutani, N., Imazato, S., Nakajo, K., Takahashi, N., Takahashi, Y., Ebisu, S., Russell, R.R., *Effects of the antibacterial monomer 12-methacryloyloxydodecylpyridinium bromide (MDPB) on bacterial viability and metabolism*. Eur J Oral Sci. 119 (2011) 175-81.
35. Jain, S. (2012) *Colon Tumor, Polyps - Adenoma-carcinoma sequence of colon* (<http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumoradenomacarcinoma.html>) Stand: 10.06.2013
36. Janke, V., von Neuhoff, N., Schlegelberger, B., Leyhausen, G., Geurtsen, W. *TEGDMA causes apoptosis in primary human gingival fibroblasts*. J Dent Res. 82 (2003) 814-8.
37. Jasperson, K.W., Tuohy, T.M., Neklason, D.W., Burt, R.W., *Hereditary and familial colon cancer*. Gastroenterology. 138 (2010) 2044-58.
38. Jensen, K., Afroze, S., Munshi, M.K., Guerrier, M., Glaser, S.S., *Mechanisms for nicotine in the development and progression of gastrointestinal cancers*. Transl Gastrointest Cancer. 1 (2012) 81-87.
39. Kern, R., Krämer, J., Wolfgang, M., *Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV) - Kurzfassung*. Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung/Bundeszahnärztekammer (Hrsg.), Druckhaus Boeken, Leverkusen, 2006

6. Bibliografie

40. Kinzler, K.W., Vogelstein, B., *Gatekeepers und Caretakers*. Nature. 386 (1997) 761-2.
 41. Kleinsasser, N.H., Schmid, K., Sassen, A.W., Harreus, U.A., Staudenmaier, R., Folwaczny, M., Glas, J., Reichl, F.X., *Cytotoxic and genotoxic effects of resin monomers in human salivary gland tissue and lymphocytes as assessed by the single cell microgel electrophoresis (comet) assay*. Biomater. 27 (2006) 1762-1770.
 42. Kolligs, F.T., *Screening auf kolorektale Neoplasien*. Der Radiologe, 6 (2012) 504-510.
 43. Kopperud, S.E., Tveot, A.B., Gaarden, T., Sandvik, L., Espelid, I., *Longevity of posterior dental restorations and reasons for failure*. European Journal of Oral Sciences. 120 (2012) 539-48.
 44. Krifka, S., Seidenader, C., Hiller, K.A., Schmalz, G., Schweikl, H., *Oxidative stress and cytotoxicity generated by dental composites in human pulp cells*. Clin Oral Investig. 16 (2012) 215-24.
 45. Kuchiba, A., Morikawa, T., Yamauchi, M., Imamura, Y., Liao, X., Chan, A.T., Meyerhardt, J.A., Giovannucci, E., Fuchs, C.S., Ogino, S., *Body mass index and risk of colorectal cancer according to fatty acid synthase expression in the nurses' health study*. J Natl Cancer Inst. 104 (2012) 415-20.
 46. Kunzelmann, K.H., *Komposite - komplexe Wunder moderner Dentaltechnologie; Teil 1: Füllkörpertechnologie*. Ästhetische Zahnmedizin. 10 (2007) 14-24.
 47. Kunzelmann, K.H., *Komposite - komplexe Wunder moderner Dentaltechnologie; Teil 2: Matrixchemie*. Ästhetische Zahnmedizin, 11(2008) 22-35.
 48. Laegreid, T., Gjerdet, N.R., Johansson, A.-K., *Extensive composite molar restorations: 3 years clinical evaluation*. Acta Odontologica Scandinavica. 70 (2012) 344-52.
 49. Li, Y.C., Huang, F.M., Lee, S.S., Lin, R.H., Chang, Y.C., *Protective effects of antioxidants on micronuclei induced by campherquinone/N,N-dimethyl-p-toluidie employing in vitro mammalian test system*. J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater. 82B (2007) 23-8.
 50. Manojlovic, D., Radisic, M., Lausevic, M., Zivkovic, S., Miletic, V., *Mathematical modeling of cross-linking monomer elution from resin-based dental composites*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 101(2013) 61-7.
 51. Marxkors, R., Geis.Gerstorfer, J., M.H., *Taschenbuch der zahnärztlichen Werkstoffkunde - Vom Defekt zur Restauration*, Deutscher Zahnärzte Verlag, 2008
 52. Van Meerbeek B., Vanherlea G., Lesaffre E., Braem M., Lambrechtsa P., *Trends in the selection of dental filling materials*. Journal of Dentistry. 19 (1991) 207-213
-

6. Bibliografie

53. Noda, M., Wataha, J.C., Kaga, M., Lockwood, P.E., Volkmann, K.R., Sano, H., *Components of dentinal adhesives modulate heat shock protein 72 expression in heat-stressed THP-1 human monocytes at sublethal concentrations.* J Dent Res. 81 (2002) 265-9
54. Nomura, A., *An International Search for Causative Factors of Colorectal Cancer.* J. Natl Cancer Inst. 82 (1990) 894-5.
55. Oysaed, H., Ruyter, I.E., *Water sorption and filler characteristics of composites for use in posterior teeth.* J Dent Res. 65 (1986) 1315-8.
56. Petersen, P.E., *Future Use of Materials for Dental Restoration.* Report of the meeting convened at WHO HQ, World Health Organization (Hrsg.). Geneva Switzerland. 2010
57. Polydorou, O., Hammad, M., Konig, A., Hellwig, E., Kummerer, K., *Release of monomers from different core build-up materials.* Dent Mater. 25 (2009) 1090-5.
58. Polydorou, O., Konig, A., Hellwig, E., Kummerer, K., *Long-term release of monomers from modern dental-composite materials.* Eur J Oral Sci. 117 (2009b) 68-75.
59. Polydorou, O., Huberty, C., Wolkewitz, M., Bolek, R., Hellwig, E., Kummerer, K., *The effect of storage medium on the elution of monomers from composite materials.* J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 100 (2012) 68-74.
60. Reichl, F.X., Durner, J., Hickel, R., Kunzelmann, K.H., Jewett, A., Wang, M.Y., Spahl, W., Kreppel, H., Moes, G.W., Kehe, K., Walther, U., Forth, W., Hume, W.R., *Distribution and excretion of TEGDMA in guinea pigs and mice.* J Dent Res 80 (2001) 1412-5.
61. Reichl, F.X., Durner, J., Hickel, R., Spahl, W., Kehe, K., Walther, U., Gempel, K., Liebl, B., Kunzelmann, K.H., Hume, W., *Uptake, clearance and metabolism of TEGDMA in guinea pigs.* Dent Mater. 18 (2002a) 581-9.
62. Reichl, F.X., Durner, J., Kehe, K., Manhart, J., Folwaczny, M., Kleinsasser, N., Hume, W.R., Hickel, R., *Toxicokinetic of HEMA in guinea pigs.* J Dent. 30 (2002) 353-8.
63. Reichl, F.X., Simon, S., Esters, M., Seiss, M., Kehe, K., Kleinsasser, N., Hickel, R., *Cytotoxicity of dental composite (co)monomers and the amalgam component Hg(2+) in human gingival fibroblasts.* Arch Toxicol, 80 (2006) 465-72.
64. Reichl, F.X., Lohle, J., Seiss, M., Furche, S., Shehata, M.M., Hickel, R., Muller, M., Dranert, M., Durner, J., *Elution of TEGDMA and HEMA from polymerized resin-based bonding systems.* Dent Mater, 28 (2012) 1120-5.

6. Bibliografie

65. Robert Koch Institut (13.07.2012) *Darmkrebs* (http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html) Stand: 14.05.2013 2013.
66. Scheibe, L., Mund, A., Thieme, R., Horbert, R., Salm, K., Jäckel, M., Köhl, A., Ramacher, B., Beckers, C., *Jahrbuch 2012 - statistische Basisdaten zur vertragszahnärztlichen Versorgung*. Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV) (Hrsg.), Köln, 2013
67. Schiffner, U., Micheelis, W., *Die Versorgung kariöser Defekte mit verschiedenen Füllungsmaterialien in Deutschland*. Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift. 65 (2010) 193-8.
68. Schmidseder, J., M.T., *Ästhetische Zahnmedizin*, Georg Thieme Verlag KG, 2009
69. Schmiegel, W., C.P., Reinacher-Schick, A., Adler, G., Fleig, W., Fclsch, U.R., Frühmorgen, P., Graeven, U., Hohenberger, W., Holstege, A., Junginger, T., Kopp, I., Kühlbacher, T., Porschen, R., Proppinger, P., Riemann, J.F., Rcdel, C., R.S., Sauerbruch, T., Schmitt, W., Schmoll, H.J., Zeitz, M., Selbmann, H.K., *S3-Leitlinie „Kolo- rektales Karzinom“*. Zeitschrift für Gastroenterologie. (2008) 1-75.
70. Schweikl, H., Altmannberger, I., Hanser, N., Hiller, K.A., Bolay, C., Brockhoff, G., Spagnuolo, G., Galler, K., Schmalz, G., *The effect of triethylene glycol dimethacrylate on the cell cycle of mammalian cells*. Biomaterials. 26 (2005) 4111-8.
71. Schweikl, H., Spagnuolo, G., Schmalz, G., *Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers*. J Dent Res. 85 (2006) 870-7.
72. Seiss, M., Langer, C., Hickel, R., Reichl, F.X., *Quantitative determination of TEGDMA, BHT, and DMABEE in eluates from polymerized resin-based dental restorative materials by use of GC/MS*. Arch Toxicol. 83 (2009a) 1109-15.
73. Seiss, M., Track, N., Hickel, R., Reichl, F.X., *In vitro stability of methylmethacrylic acid, TEGDMA and HEMA exposed to esterases*. Dent Mater. 25 (2009b) 1044-9.
74. Seitz, H.K., *Alkohol und Krebs*. FORUM – Offizielles Magazin der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.. 21 (2007) 36-37.
75. Spahl, W., Budzikiewicz, H., Geurtsen, W., *Determination of leachable components from four commercial dental composites by gas and liquid chromatography/mass spectrometry*. J Dent. 26 (1998) 137-45.
76. Theilig, C., Tegtmeier, Y., Leyhausen, G., Geurtsen, W., *Effect of BisGMA and TEGDMA on proliferation, migration, and tenascin expression of human fibroblasts and keratinocytes*. J Biomed Mater Res. 53 (2000) 632-9.
77. Urcan, E., Scherthan, H., Styllou, M., Haertel, U., Hickel, R., Reichl, F.X., *Induction of DNA double-strand breaks in primary gingival fibroblasts by exposure to dental resin composites*. Biomaterials. 31 (2010) 2010-4.

78. Volk, J., Leyhausen, G., Geurtsen, W., *Glutathione level and genotoxicity in human oral keratinocytes exposed to TEGDMA*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. (2011) 391-399.
79. Walther, U.I., Siagian, I.I., Walther, S.C., Reichl, F.X., Hickel, R., *Antioxidative vitamins decrease cytotoxicity of HEMA and TEGDMA in cultured cell lines*. Arch Oral Biol. 49 (2004) 125-31.
80. Weinberg, R.A., *The Biology of Cancer*, Garland Science, 2007
81. Weitz, J., S.A., Kadmon, M., Krempien, R., Büchler, M.W., Kolon- und Rektumkarzinom. In: *Die Onkologie*. Springer Medizin Verlag. Heidelberg. 2010.
82. Wu, W.K., Cho, C.H., *The pharmacological actions of nicotine on the gastrointestinal tract*. J Pharmacol Sci. 94 (2004) 348-58.
83. Ye, Y.N., Liu, E.S., Shin, V.Y., Wu, W.K., Luo, J.C., Cho, C.H., *Nicotine promoted colon cancer growth via epidermal growth factor receptor, c-Src, and 5-lipoxygenase-mediated signal pathway*. J Pharmacol Exp Ther. 308 (2004) 66-72.

7. Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verteilung der Kompositfüllungen
Tabelle 2:	Anteil der Patienten mit Kompositfüllungen
Tabelle 3:	Verteilung der insuffizienten Kompositfüllungen
Tabelle 4:	Patientenanteil mit insuffizienten Kompositfüllungen
Tabelle 5:	Verteilung der großen Füllungen
Tabelle 6:	Anteil der Patienten mit großen Füllungen
Tabelle 7:	Verteilung der okklusal gelegenen Füllungen
Tabelle 8:	Patientenanteil mit okklusal gelegenen Füllungen
Tabelle 9:	Verteilung des BMI
Tabelle 10:	Verteilung der Patienten ohne Risikofaktoren mit und ohne Füllung
Tabelle 11:	Verteilung der Füllungen der Patienten ohne Risikofaktoren
Tabelle 12:	Verteilung der Patienten mit Risikofaktoren mit und ohne Füllung
Tabelle 13:	Verteilung der Füllungen der Patienten mit Risikofaktoren
Tabelle 14:	Durchschnittliche Füllungsanzahl pro Patient
Tabelle 15:	Patienten mit Füllungen in der Gruppe mit und ohne Risikofaktoren
Tabelle 16:	Vergleich mediane Füllungsanzahl pro Patient
Tabelle 17:	Vergleich mediane Anzahl okklusaler Füllungen pro Patient
Tabelle 18:	Vergleich mediane Anzahl großer Füllungen
Tabelle 19:	Vergleich mediane Anzahl insuffizienter Füllungen
Tabelle 20:	Vergleich mediane Füllungsanzahl pro Patient
Tabelle 21:	Vergleich mediane Anzahl an okklusalen Füllungen pro Patient
Tabelle 22:	Vergleich mediane Anzahl an großen Füllungen pro Patient
Tabelle 23:	Vergleich mediane Anzahl insuffiziente Füllungen pro Patient

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Hauptmetabolisierungswege von TEGDMA und HEMA (Durner et al., 2010b, S.821)
Abbildung 2:	Adenom - Karzinom - Sequenz (Jain, 2012)
Abbildung 3:	Einteilung der Tumorgröße T1-4 (Hopkins, 2013)
Abbildung 4:	Anteil der Männer und Frauen der Teilnehmer der Studie

7. Anhang

- Abbildung 5: Verteilung des Alters
- Abbildung 6: Verteilung der zahnärztlichen Versorgung
- Abbildung 7: Verteilung der suffizienten und insuffizienten Füllungen
- Abbildung 8: Verteilung von großen und kleinen Füllungen
- Abbildung 9: Verteilung der Füllungen zwischen zervikal und okklusal
- Abbildung 10: Verteilung der Risikofaktoren im Patientenkollektiv
- Abbildung 11: Verteilung der genetischen Disposition auf Blutsverwandtschaft und HN-PCC
- Abbildung 12: Verteilung der verschiedenen Karzinomerkrankungen unter den Patienten
- Abbildung 13: Verteilung des Körpergewichts der Patienten
- Abbildung 14: Einteilung des Patientenkollektives
- Abbildung 15: Verteilung der gesamten Füllungen im Vergleich zu Füllungen bei Patienten mit und ohne weiteren Risikofaktor
- Abbildung 16: Aufteilung des Gesamtkollektives in Patienten mit und ohne Risikofaktoren

7.3 Anamnesebogen

Als Anamnesebogen wurde der Anamnesebogen des Klinikums rechts der Isar verwendet und um die beiden rechts stehenden Fragen erweitert.

Checkliste

Anamnese Vorerkrankungen

Name: _____

Geb. Datum: _____

Tel. Nr. priv.: _____ /

Tel. Nr. dienstlich: _____ /

Besteht bzw. bestand bei Ihnen eine der folgenden Erkrankungen? Falls Sie mit ja antworten, bitte ergänzende Angaben eintragen

	ja	nein
Allergie (welche?)		
Atemwegserkrankung		
Blutgerinnungsstörung		
Diabetes (welcher Typ)		
Anfallsleiden (z.B. Epilepsie)		
Grüner Star (erhöhter Augendruck)		
Atemnot		
Herz-Kreislaufkrankungen		
Herzinfarkt		
Herzschrittmacher		
Blutdruck (hoch/niedrig)		
Infektionskrankheiten (Hepatitis/HIV)		
Lebererkrankung		
Magen-Darmerkrankung		
Schilddrüsenerkrankung		
Tumorerkrankung		
Strahlentherapie		
Rheumaerkrankung		
Schlechte Wundheilung?		
Sind Sie Raucher (Anzahl pro Tag?)		
Besteht eine Schwangerschaft?		
Frühere Operationen?		
Nehmen Sie Medikamente?		
Wenn ja, welche?		

Bestehen Sie in ärztlicher Behandlung (Name, Adresse, Tel. Nr. des Arztes)?

Zusatzversicherung vorhanden? Ggfs. bitte Angabe der Versicherung:

Datum: _____

Unterschrift: _____

Erstellt von: PD Dr. Dr. F. Hölzle MKG_CL_Anamnese Vorerkrankungen_100301




Klinikum rechts der Isar
Anstalt des öffentlichen Rechts
Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
Direktor:
Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff
Ismaninger Straße 22
81675 München
www.mkg.med.tu-muenchen.de
Sekretariat:
Tel: (089) 41 40 - 2921
Fax: (089) 41 40 - 4993

Blutsverwandtschaft zu anderen Personen, die an Colon-Ca erkrankt sind?

HNPCC / FAP / RJS ... ?

Vorstand:
Univ.-Prof. Dr. Reiner Gradinger (Ärztlicher Direktor, Vorsitzender)
Dr. Philipp Ostwald (Kaufmännischer Direktor)
Anette Thoke-Colberg (Pflegedirektorin)
Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger (Dekan)

Bankverbindung:
Bayer. Landesbank Girozentrale
Kto-Nr. 20 272 Seite 1 von 1
BLZ 700 500 00

8. Abkürzungsverzeichnis

APC	Adenomatöses Polyposis Coli Gen
BMI	Body Mass Index
Bis-GMA	Bisphenol A-Glycidyl-methacrylat
¹⁴ C	radioaktives Isotop des Kohlenstoffatoms
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COX 1	Cyclooxygenase 1
COX 2	Cyclooxygenase 2
DCC	Deleted in Colorectal Carcinoma
DEGDMA	Diethylen-glycol-dimethacrylat
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EGDMA	Ethylen-glycol-dimethacrylat
2,3-EMA	2,3-Epoxy methacrylsäure
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
Fillg	Füllungen
HEMA	Hydroxyethylmethacrylat
HNPCC	Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom
kg/m ²	kg pro Quadratmeter (Einheit des BMI)
KZBV	Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung
MKG	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
MDPB	Methacryloyloxydodecylpyridiniumbromid
m%	Massenprozent (Einheit des Massenanteils)
mmol/L	Millimol pro Liter
mPa s	Millipascalsekunde (Einheit der Viskosität)
nm	Nanometer
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
Pat	Patienten
RF	Risikofaktoren
TEGDMA	Triethylen-glycol-dimethacrylat
UDMA	Urethan-dimethacrylat

μm Mikrometer

9. Danksagung

Ich danke Gott, dass Er mir die Fähigkeiten und die Gnade geschenkt hat, diese Arbeit zu schreiben. Vor allem bin ich Ihm dankbar für all die Menschen, die Er mir dabei als Hilfe zur Seite gestellt hat.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Herbert Deppe, der mir dieses interessante Thema überlassen hat und mir stets bei allen Fragen und Problemen behilflich war.

Herrn Univ.-Prof. Wagenpfeil für seine große Hilfe bei der statistischen Auswertung und seine genaue Überprüfung der Daten.

Allen Mitarbeitern der chirurgischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar und des interdisziplinären Tumortherapiezentrum der Klinikum rechts der Isar. Besonders Frau Dr. Werner für Hilfe beim Finden der passenden Patienten und Schwester Monika, sowie Schwester Gabriele.

Von ganzem Herzen bin ich vor allem meinen Eltern dankbar, dass sie mir mein Studium ermöglichen haben und mich auch bei der Fertigstellung dieser Arbeit weiterhin unterstützen haben.

Meinem Verlobten, der mir nicht nur eine mentale Stütze, sondern auch eine große Hilfe bei allen computertechnischen Fragen war.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Christina Maria Sieg
Geburtsdatum	7. Oktober 1986
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Ausbildung

seit 02/2015	Assistenz Zahnärztin in der Zahnarztpraxis Dr. Karg, Marktobendorf
02/2013 - 02/2014	Assistenz Zahnärztin in der Zahnarztpraxis Dres. Schmidtner, Gilching
seit 02/2011	Erstellung der Doktorarbeit am Klinikum rechts der Isar, München (Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie / Allgemeine Chirurgie) Thema: Zur Koinzidenz von dentalen Kompositen und Kolorektalkarzinomen
10/2007 – 02/2013	Studium der Zahnmedizin an der Ludwigs-Maximilians-Universität, München
09/1997 – 06/2006	Gymnasium Marktobendorf, Marktobendorf