

# Rauchloser Tabak (*smokeless tobacco*): Ein neues Gesundheitsrisiko in der Zahnmedizin?

Eine Übersichtsarbeit

MALTE SCHULZ<sup>1</sup>  
PETER A. REICHART<sup>1</sup>  
CHRISTOPH A. RAMSEIER<sup>2</sup>  
MICHAEL M. BORNSTEIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Oralchirurgie und  
Stomatologie, Zahnmedizinische  
Kliniken der Universität Bern

<sup>2</sup> Klinik für Parodontologie,  
Zahnmedizinische Kliniken  
der Universität Bern

#### Korrespondenzadresse

PD Dr. med. dent.  
Michael M. Bornstein, OA  
Klinik für Oralchirurgie und  
Stomatologie  
Zahnmedizinische Kliniken  
der Universität Bern  
Freiburgstrasse 7, 3010 Bern  
Tel. 031 632 25 45 (66)  
Fax 031 632 98 84  
E-Mail:  
michael.bornstein@zmk.unibe.ch



**Bild oben:** Snus-bedingte leukoplakische Läsionen im Vestibulum der Oberlippe beidseits bei einem 20-jährigen Rekruten der Schweizer Armee.

**Zusammenfassung** Die Migration verschiedenster Ethnien, vor allem aus Afrika und Asien, in die Schweiz bringt eine Vielzahl von traditionellen Produkten und Gebräuchen (habits) in die Gesellschaft mit, die uns bisher unbekannt waren. Dazu gehört auch der rauchlose Tabak (RT), über dessen Konsum in der Schweiz bis heute keine epidemiologischen Daten vorliegen. In zahlreichen klinischen und epidemiologischen Studien aus Nordamerika, Schweden, Asien und Afrika konnte nachgewiesen werden, dass RT kanzerogene Substanzen enthält, die Präkursorläsionen, Mundhöhlenkrebs und gar systemische Erkrankungen wie kardiovaskuläre Patholo-

gien verursachen können. Rauchloser Tabak wird nicht eingeatmet, sondern direkt mit der Mundhöhlen- oder Nasenschleimhaut durch Auflegen, Kauen oder Schnupfen in Kontakt gebracht, wo das Nikotin über die Mukosa absorbiert wird. Für das zahnärztliche Team ist es wichtig, RT-assoziierte Veränderungen der Mundschleimhaut zu erkennen und Patienten über Folgeerkrankungen aufzuklären. Unter Berücksichtigung der vermehrten Migration ist es möglich, dass in Zukunft gehäuft orale Manifestationen, die RT-assoziiert sind und bisher untypisch für Westeuropa waren, in der zahnmedizinischen Praxis in der Schweiz beobachtet werden können.

## Einleitung

Zu rauchlosen Tabakprodukten (RT) gehören hauptsächlich zwei Formen (WARNAKULASURIYA 2004): Schnupftabak (engl. *snuff*), der zum Einsaugen in die Nase produziert wird, und der Kau- oder Lutschtabak (*chewing tobacco*) für den oralen Konsum. RT werden nicht verbrannt, sondern direkt auf die oralen oder nasalen Schleimhäute appliziert und verbreiten so ihre Wirkung. Geografisch-kulturelle Unterschiede bestehen in der Zusammensetzung der Produkte und in den charakteristischen Applikationsorten in der Mundhöhle (z.B. Mundboden, Vestibulum, Oberlippe etc.).

Beim Schnupftabak (*snuff*) handelt es sich im ursprünglichen Sinn um durch die Nase aufgenommenen Tabak. In englischsprachigen Ländern wird *snuff* jedoch auch für Oraltabak aus fein gemahlenem Tabak verwendet, der in feuchter Konsistenz (*moist snuff*) mit 20%–50% Feuchtigkeitsgehalt (DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM 2006) oder in trockener Konsistenz (*dry snuff*) hergestellt wird und eigentlich mit dem Kau- oder Lutschtabak (*chewing tobacco*) gleichzusetzen ist.

Kautabak wird gekaut und nicht geschluckt. Die Tabakblätter werden luftgetrocknet, zermahlen, teils fermentiert sowie mit Aroma- und Farbstoffen versetzt. Der Kautabak kann entweder als loses Blatt (*loose leaf*), gedreht oder gerollt im Mund verwendet werden. Kautabak wird meistens hinter die Oberlippe (Schweden, Europa) oder hinter die Unterlippe oder die Wangenfalte (USA) eingelegt und dort für mehrere Stunden in situ behalten. Eine besonders in europäischen Ländern und vor allem Schweden konsumierte Form des RT ist das salzhaltige Snus, welches in der Anwendung den anderen *chewing tobacco*-Produkten ähnelt.

Für alle rauchlosen Tabakprodukte gilt, dass sie Nikotin enthalten und damit Suchtpotenzial haben (BENOWITZ ET AL. 1988). Der Konsum von Kautabak führt zu einer ähnlich hohen Nikotinaufnahme wie das Rauchen von Zigaretten (BENOWITZ ET AL. 1997). Die Nikotinkonzentration im Blut wird dagegen vergleichsweise langsamer gesenkt (BENOWITZ ET AL. 1997). Die Entstehung und Konzentration tabakspezifischer Nitrosamine (TSNA) in rauchlosen Tabakprodukten und deren kanzerogene und toxische Wirkung auf die orale Schleimhaut konnte wissenschaftlich nachgewiesen werden (COGLIANO ET AL. 2004). Zu den entsprechenden prämaligen bzw. malignen Tabak-assoziierten Veränderungen in der Mundhöhle zählen das Plattenepithelkarzinom (PEK), das verruköse Karzinom, die orale Leukoplakie (OL) und die Erythroplakie (WARNAKULASURIYA ET AL. 2007). Als gesonderte orale Schleimhautveränderungen werden die Snus-induzierten und die Tabak- sowie Kalk-assoziierten Läsionen beschrieben (AXELL ET AL. 1976, GREER & POULSON 1983).

Weltweit gibt es eine Vielzahl an verschiedenen Namen für unterschiedliche RT-Produkte, von denen in der vorliegenden Arbeit auf folgende Produkte näher eingegangen werden soll: Shammah, Snus und Tombaak. Zusätzlich werden verwandte tabakhaltige Produkte wie Schischa (Wasserpfeife) und Betel erläutert, die aus unterschiedlichen Kulturkreisen stammen und ähnliche gesundheitsschädliche Folgen aufweisen.

Gemäss den Tabakrichtlinien der Europäischen Union (EU) ist der gewerbmässige Handel mit bestimmten, rauchlosen Tabakprodukten (Snus) in der EU mit Ausnahme von Schweden verboten, für den Eigengebrauch jedoch gestattet (Richtlinie 2001/37/EG des Europäischen Parlamentes und Rates). Gleiches gilt ebenso für die Schweiz, in der gemäss dem BUNDESAMT FÜR GESUNDHEIT (2004) 1,2 kg Mundtabak als Eigengebrauch zur oralen Anwendung alle 60 Tage importiert werden

dürfen. Aufgrund der Vielfältigkeit der vorhandenen Tabakprodukte weltweit und der juristischen Grauzone bei Mundtabakprodukten ist es in der Schweiz jedoch inzwischen möglich, rauchlose und eventuell gar schädlichere Tabakprodukte, ursprünglich aus Nordafrika, aber meist in Belgien produziert, trotz geltendem Verbot für schwedischen Snus öffentlich einzukaufen.

Diese Übersichtsarbeit soll die Wirkungsweise und gesundheitlichen Folgeschäden von oralem, rauchlosem Tabak beschreiben, die unterschiedlichen rauchlosen Tabakprodukte weltweit und deren Verbreitung in der Schweiz eruieren und RT als Alternative bzw. Ausstiegshilfe für Zigarettenraucher kritisch diskutieren.

## Historischer Überblick

Tabak wurde in Europa erstmals im 17. Jahrhundert konsumiert, zunächst als Heilmittel, später als populärer Schnupftabak im europäischen Hochadel. Anfang des 19. Jahrhunderts wurde das Zigarettenrauchen beliebter, der Schnupftabak verlor an Popularität (NORDGREN & RAMSTÖRM 1990). In Europa wurde das Konsumverhalten für rauchlosen Tabak am intensivsten in Schweden untersucht. Weltweit hat sich der Konsum von RT vor allem in den USA, England, Schweden und den nordöstlich gelegenen afrikanischen Ländern (Saudi-Arabien, Jemen) und dem Sudan durchgesetzt. In Schweden wurde ab 1970 aufgrund forcierter Werbung der rauchlose Tabak Snus wieder vermehrt produziert und verkauft (NORDGREN & RAMSTÖRM 1990). Dies führte zur höchsten Prävalenz von rauchlosem Tabak in der EU (BOLINDER 1997). Heute benutzen 20% der männlichen Bevölkerung in Schweden täglich Snus (HOLM ET AL. 1992). Dessen Dosierung von Nikotin entspricht der von 17 Zigaretten pro Tag (HOLM ET AL. 1992). Snus ist unter Männern in Schweden inzwischen populärer geworden als gewöhnliches Zigarettenrauchen (GILLJAM & GALANTI 2003). Der Verbrauch von Zigaretten und Snus ist in Schweden momentan sogar gegenläufig zugunsten eines höheren Konsums von Snus (LUNDQUIST ET AL. 2009). Der Verkauf von Snus ist in allen anderen Ländern der EU und in der Schweiz verboten, kann jedoch legal aus Schweden importiert werden (BUNDESAMT FÜR GESUNDHEIT 2004), oder es können ähnliche Produkte aus den USA oder Afrika direkt in der Schweiz erworben werden. Schwedisches Snus und einige US-amerikanische Produkte werden kommerziell hergestellt und Daten wie deren pH- und TSNA-Werte werden gar ausgewiesen (OSTERDAHL ET AL. 2004, RODU & JANSSON 2004).

Über in der Schweiz erhältliche RT-Produkte aus afrikanischen Ländern gibt es nur unzureichende Kenntnisse, besonders auch über deren Inhaltsstoffe und Konzentrationen. In afrikanischen Ländern, insbesondere aus Jemen, Saudi-Arabien und Sudan, geht die Kultur des Gebrauchs von RT wie in Europa bis in das 17. Jahrhundert zurück. Aus diesen Ländern liegen auch epidemiologische Studien über die Entstehung von oralen Tumoren und anderen systemischen Erkrankungen assoziiert mit dem Verbrauch von RT vor (IDRIS ET AL. 1995, AHMED ET AL. 2007).

## Inhaltsstoffe von RT-Produkten

Das Risiko von Mundhöhlenkrebs und oralen präkanzerösen Läsionen durch den Langzeitgebrauch von RT ist eng assoziiert mit der Wirkungsweise von TSNA (= Tabak-spezifische N-Nitrosamine) (RODU & JANSSON 2004). Diese setzen sich zusammen aus vier Komponenten: N-Nitrosornikotin (NNN), 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-Pyridyl)-1-Butanon (NNK), N-Nitro-

sanatabin (NAT) und N-Nitrosanabasin (NAB). Zusätzlich sind bestimmte Aldehyde (Formaldehyd, Acetaldehyd), anorganische Substanzen (Arsen, Nickel) und radioaktive Elemente (Uranium, Polonium) enthalten (BRUNNEMANN & HOFFMANN 1992). Die Produkte werden mit Aroma- und Farbstoffen versetzt, um sie so dem Konsumenten attraktiver zu präsentieren. Dadurch können sie auch das Suchtpotenzial erhöhen (BRUNNEMANN ET AL. 2002). Gemäss der Klassifikation kanzerogener Stoffe für den Menschen der International Agency for Research on Cancer (IARC) sind nur zwei der TSNA möglich kanzerogen (Gruppe 2b): NNN und NNK (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER 2007). NAB und NAT gehören nach der IARC zur Gruppe 3 (*not classifiable as to carcinogenicity to humans*). Die radioaktiven Bestandteile, Aldehyde und anorganischen Substanzen (Arsen, Nickel) werden hingegen zur Gruppe 1 gerechnet (*carcinogenic to humans*). Mögliche Wechselwirkungen zwischen bestimmten Inhaltsstoffen sowie unbekannte Herstellungs- und Fermentierungsprozesse können die Kanzerogenität von RT noch erhöhen (LI ET AL. 2003).

Das TSNA-Level in rauchlosen Tabakprodukten der USA und Schweden konnte seit 1970 aufgrund standardisierter Herstellungsmethoden deutlich reduziert werden (RODU & JANSSON 2004) und liegt nun weit unter dem Niveau von herkömmlichen Zigaretten (2,0–2,2 ppm vs. 6,5–7,0 ppm). RT aus afrikanischen Ländern zeigt jedoch im Vergleich zu Europäischem RT eine bis zu 100-fach höhere Dosierung von TSNA (IDIRS ET AL. 1998). Ein weiterer Unterschied von RT-Produkten besteht im pH-Wert. Der schwedische Snus weist einen pH-Wert von 7,8–8,5 auf (ANDERSSON 1991), Produkte aus dem Sudan haben einen pH-Wert zwischen 11,0–11,4 (IDRIS ET AL. 1995) und in der Schweiz erhältlicher RT aus Afrika 10,4 (Makla Ifrikia, eigene Messung, pH-Messgerät Mettler-Toledo, Schweiz). Der hoch alkalische pH-Wert beschleunigt auf der Mundhöhlenschleimhaut die Absorption von Nikotin, führt zu mukosalem Schleimhautbrennen und zur Ausbildung weisslicher Schleimhautläsionen, die Verätzungen ähnlich sehen (AXELL 1993, IDRIS ET AL. 1998, WARNAKULASURIYA 2004, ZHANG ET AL. 2001) (Tab. I). Das Schleimhautbrennen ist eine zusätzliche Differenzialdiagnose zur klassischen, nicht Tabak-assoziierten oralen Leukoplakie (VAN DER WAAL ET AL. 1997). Die Auswirkungen von anderen Zusatzstoffen in afrikanischem RT wie Kalk, Natriumkarbonat und Asche auf die orale Schleimhaut sind nicht bekannt.

### Rauchlose Tabakprodukte und deren Auswirkung auf die orale Schleimhaut

#### Shammah (synonym: Makla Ifrikia, Yemeni snuff)

Shammah ist ein in Nordafrika verbreitetes, tabakhaltiges Genussmittel, welches Leukoplakie-ähnliche Läsionen und Mundhöhlenkarzinome hervorrufen kann. Es besteht aus einem Ge-

misch von Tabakpulver, Kalziumkarbonat, Natriumkarbonat, Asche, schwarzem Pfeffer, Ölen und Aromastoffen (ALLARD ET AL. 1999). Es hat eine bräunlich-schwarze Farbe und liegt als Pulver mit beissendem Geruch vor. Wegen des hoch alkalischen pH-Wertes ist es stark ätzend. Es ist unter dem Namen Makla Ifrikia (Fa. Sifaco Benelux, Belgien) auch in der Schweiz in vielen Tabakgeschäften erhältlich (Abb. 1–3).

Shammah wird in der Mundhöhle im Mundboden, hinter der Unterlippe oder in der Wangenfalte positioniert. Gelegentlich wird es in Zigarettenpapier eingewickelt (ALLARD ET AL. 1999). In Fallberichten wird von einer intraoralen Liegedauer von 11–14 Stunden pro Tag berichtet (ZHANG ET AL. 2001, BETHKE & REICHAERT 2004). Epidemiologische Studien aus der arabischen Halbinsel zeigen eine hohe Inzidenzrate von malignen und prämaligen Läsionen bei Patienten mit täglichem Shammah-Konsum (SALEM ET AL. 1984, ALLARD ET AL. 1999, SCHEIFELE ET AL. 2007). Die Prävalenz von OL-ähnlichen Läsionen in einer Population aus Jizan (Saudi-Arabien; n=661)



Abb. 1 Ein in der Schweiz erhältlicher rauchloser Tabak (Makla Ifrikia). Er entspricht dem afrikanischen Shammah.



Abb. 2 Inhalt einer Box von Makla Ifrikia. Sichtbar ist ein loses, bräunlich-schwarzes Pulver.



Abb. 3 Mit Wasser angereichert ist es möglich, das Pulver zu einer viskösere Masse zu formen und so im Mund zu applizieren.

Tab. I Kriterien für die Klassifikation durch rauchlosen Tabak induzierter Mundschleimhautläsionen (AXELL ET AL. 1976, GREER & POULSON 1983)

Grad 1	Dezente, oberflächliche Faltenbildung der Mukosa. Farbe der Mukosa kann variieren von normal bis schwach weiss oder grau. Die Mukosa erscheint nicht verdickt.
Grad 2	Eindeutig weisslich-gräuliche oder gelegentlich rötliche Farbveränderung. Faltenbildung ist erkennbar ohne Verdickung der Mukosa.
Grad 3	Die Mukosa ist verdickt mit eindeutig weisslich-gräulicher Farbveränderung. Eine tiefe Furchenbildung ist nachweisbar.

wurde auf 14–51% geschätzt (SALEM ET AL. 1984). In dieser untersuchten Population lag die Prävalenz von Shammah-Benutzern bei 28,3%, die Prävalenz von OL betrug 68% innerhalb dieser Gruppe. Sieben Patienten hatten dabei bereits ein histologisch gesichertes Carcinoma in situ an den entsprechenden oralen Applikationsstellen.

Eine Assoziation von Shammah mit PEK ist anhand diverser Untersuchungen gut dokumentiert (ALLARD ET AL. 1999, BAIG 1999, IBRAHIM ET AL. 1986). Die Kanzerogenität von Shammah wurde auch mittels In-vitro-Bioassays (biologische Untersuchung zum Nachweis des Effekts einer Substanz auf den Organismus) nachgewiesen (HANNAN ET AL. 1986). Ibrahim und Mitarbeiter (IBRAHIM ET AL. 1986) zeigten in ihrer Fallstudie, dass 38 (59%) Patienten ein orales, pharyngeales oder laryngeales PEK nach einem durchschnittlichen Shammah-Gebrauch von 15 Jahren aufwiesen. Nur wenige der Patienten waren Raucher, niemand konsumierte zusätzlich Alkohol. In einer Fall-Kontroll-Studie konnte nachgewiesen werden (SCHEIFELE ET AL. 2007), dass ein signifikanter dosisabhängiger Zusammenhang zwischen der Prävalenz von OL und dem täglichen Gebrauch von Shammah bestand. Homogene OL (27%, n=54) waren vor allem im Vestibulum und der bukkalen Mukosa sichtbar, inhomogene OL (7%, n=14) hauptsächlich an den ventralen Zungenrändern. Bei 31% aller OL trat simultan auch ein mukosales Schleimhautbrennen an gleicher Stelle auf. Eine weitere Fallpräsentation (ZHANG ET AL. 2001) beschreibt zusätzlich zur Manifestation einer OL mit Hyper- und Parakeratose bei einem Shammah-Benutzer gingivale Rezessionen. Die Shammah-induzierte leukoplakische Veränderung war nach Abstinenz von 4–6 Wochen wieder rückläufig, die Rezession sistierte. In einer tierexperimentellen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Minze als Geschmacksstoff die Shammah-induzierte Kanzerogenität reduzieren kann (SAMMAN ET AL. 1998).

#### Snus (synonym: Swedish snus)

Snus ist ein ursprünglich aus Schweden stammender Kautabak, der in Form von kleinen Beutelchen (*portioned*, Abb. 4) oder als feuchtes Pulver aus Dosen (*loose*) hinter die Oberlippe appliziert wird. Die Absorption der Inhaltsstoffe erfolgt durch die bukkale Mukosa. Aufgrund standardisierter Herstellungsverfahren sind Snus-Produkte gut miteinander vergleichbar. In zahlreichen epidemiologischen und Fall-Kontroll-Studien wurden die oralen Auswirkungen von Snus untersucht. SUNDSTROM ET AL. (1982) beschrieben die klinischen Befunde von 23 oralen Karzinomen bei schwedischen männlichen Snus-Nutzern. Es wurden verruköse Karzinome, Plattenepithelkarzinome und schwer dysplastisch veränderte OL diagnostiziert. Die Läsionen befanden sich an den mit Snus belegten Stellen in der Mundhöhle. Ebenso konnten HIRSCH ET AL. (2002) und ZATTERSTROM ET AL. (2004) in ihren Untersuchungen bestätigen, dass PEK genau an Snus-exponierten Arealen entstanden. Andere schwedische Studien beschrieben jedoch keinen Zusammenhang zwi-



Abb. 4 In Beuteln verpackter, portionierter schwedischer (Göteborg) Snus, der in die Wangenfalte oder hinter die Oberlippe appliziert wird.

schen Snus und dem Auftreten von oralen Karzinomen (LEWIN ET AL. 1998, SCHILD ET AL. 1998, ODENBRO ET AL. 2005). So konnten ODENBRO ET AL. (2005) in einer Kohortenstudie mit einem Follow-up von 30 Jahren keinen Zusammenhang zwischen der Ausbildung eines oralen PEK und der Verwendung rauchlosen Tabaks bestätigen.

Das in der Literatur einheitlich beschriebene klinische Bild von Snus-induzierten leukoplakischen Veränderungen zeigt eine typisch homogene Faltenbildung mit Verdickung der Mukosa an der Applikationsstelle, unscharf begrenzt zur umgebenden Schleimhaut. Vereinzelt sind auch gingivale Rezessionen an korrespondierenden Zähnen sichtbar (ANDERSSON & AXELL 1989, MÖRNSTAD ET AL. 1989) (Abb. 5–7). Histologische Auswertungen beschreiben eine Hyperorthokeratose, Hyperparakeratose, Basalzellhyperplasien und Plattenepitheldysplasien an betroffenen Arealen. AXELL (1993) berichtete über eine rein lokal-spezifische Involvierung der oralen Schleimhaut und eine Rückbildung der OL bei Beendigung dieses habits. Er unterscheidet zwischen



Abb. 5 Vestibuläre Schleimhaut regio 13 mit korrespondierender gingivaler Rezession am Zahn 13 nach regelmässigem Snus-Gebrauch (16 Jahre an unterschiedlichen oralen Stellen) bei einem 32-jährigen Patienten (Eishockeytrainer). Es fällt eindeutig die weisslich-faltige Mukosa im rechten Oberkiefer-Vestibulum auf.



Abb. 6 Nach Abstinenz von Snus für vier Wochen zeigt sich eine völlige Regredienz der Schleimhautläsion bei sistierender Rezession.



**Abb. 7** Snus-bedingte leukoplakische Läsionen im Vestibulum der Oberlippe links (A) und beidseits (B) bei 20-jährigen Rekruten der Schweizer Armee. Seit Beginn der militärischen Grundausbildung hatte sich im betreffenden Zug der Konsum von Snus als kameradschaftliches Ritual verbreitet.

der durch Zigarettenrauchen induzierten OL und der durch rauchlosen Tabak induzierten OL. In einer Übersichtsarbeit von RODU (2004) und in einer Langzeit-Follow-up-Studie von ROOSAAR ET AL. (2007) wurde beschrieben, dass der US-amerikanische RT mit minimalem Krebsrisiko assoziiert war und beim schwedischen Snus kein Entartungsrisiko für die oralen Schleimhäute demonstriert werden konnte.

Auch systemische Auswirkungen von RT wurden untersucht. So konnte unter norwegischen Snus-Nutzern nachgewiesen werden (BOFFETTA ET AL. 2005), dass das relative Risiko (RR) für Pankreaskarzinome signifikant erhöht war (1,67 bei 95% Konfidenz-Intervall [KI] = 1,12–2,50). Das RR für Oesophaguskarzinome lag bei 1,40 (95% KI = 0,61–3,24), für Lungenkarzinome war dagegen kein erhöhtes Risiko nachweisbar (BOFFETTA ET AL. 2005). Der Einfluss von RT auf kardiovaskuläre Erkrankungen erscheint nach der heutigen Datenlage nicht gesichert. Während eine schwedische Fall-Kontroll-Studie (HERGENS ET AL. 2005) kein erhöhtes Herzinfarktrisiko bei Snus-Nutzern feststellen konnte, stellte eine andere Kohortenstudie an schwedischen Bauarbeitern einen Kausalzusammenhang zwischen Snuskonsum und kardiovaskulären Erkrankungen her (BOLINDER 1997).

#### **Toombak (synonym: Sudan snuff)**

Toombak ist ein im Sudan weit verbreiteter rauchloser Oraltabak, der ähnlich wie Shammah an die untere labiale Mukosa oder das Vestibulum des posterioren Unterkiefers eingelegt wird. Die Dosis von TSNA ist allerdings zwischen 100- bis

200-mal höher als in Snus (IDRIS ET AL. 1998, AHMED & MAHGOOB 2007). Ebenso erscheint das RR für das orale PEK bei Toombak im Vergleich zu Snus aufgrund der unkontrollierten Menge von TSNA in Toombak stark erhöht (RR 5,0–6,0 vs. 7,3–73) (IDRIS ET AL. 1998). Durch Toombak erzeugte orale prä-maligne oder maligne Läsionen sind jedoch aufgrund der geringen Anzahl von Studien nur unzureichend dokumentiert. Eine Fall-Kontroll-Studie von AHMED & MAHGOOB (2007) bestätigte ein PEK bei 39 Patienten, von denen 38,5% keinen Tabak konsumierten und 61,5% Toombak-Nutzer waren. Mit 54,2% war die Unterlippe die am häufigsten betroffene Region. Eine andere Untersuchung zeigte nur eine geringe Prävalenz von Epitheldysplasien ohne erhöhtes Risiko einer malignen Transformation bei der Anwendung von Toombak (IDRIS ET AL. 1996).

#### **Andere durch Migration importierte orale Habits**

RT-Produkte wie Shammah und Snus können in die Schweiz eingeführt oder käuflich erworben werden. Somit kann es durchaus vorkommen, dass Patienten mit RT-induzierten Läsionen in der zahnärztlichen Praxis angetroffen werden. Zusätzlich können auch Mundschleimhautveränderungen einschliesslich oraler Präkanzerosen oder maligner Transformationen beobachtet werden, die durch Produkte hervorgerufen werden, die aufgrund von Migration vor allem indisch- oder tamilischstämmiger Familien in die Schweiz mitgebracht werden. Dieses Phänomen ist vor allem in Einwanderungsländern wie England, Südafrika, Malaysia oder Singapur seit Langem bekannt, in denen sich asiatische – insbesondere indische – Bevölkerungsgruppen angesiedelt und ihre Lebensgewohnheiten mitgebracht haben (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER 2004).

Die traditionellen Kaugewohnheiten dieser Migranten (Indier, Bangladeschi, Pakistani, Südasiaten), insbesondere das Kauen von Betel, sind in den entsprechenden Ländern meist nicht durchführbar, da die frischen Produkte, die dazu nötig wären, nicht zur Verfügung stehen. Das traditionelle «Betelkauen» basiert auf einer Komposition von Betel«nuss» (Areca catechu) der Betelpalme, einem frischen Blatt, dem Betelpfeffer (Piper betle) und Kalk (Calciumhydroxid) sowie verschiedener Gewürze. Eine Vielzahl von Variationen ist bekannt. Das Kauen von Betel führt zu Schwarzfärbung der Zähne, der sogenannten *chewer's mucosa*, Mundhöhlenkarzinomen, oralen Leukoplakien und der submukösen Fibrose, einer oralen Präkanzerose (REICHART & PHILIPSEN 1998). Andere, industriell gefertigte Produkte sind vor allem als Pan Masala und Guthka bekannt (Abb. 8, 9). Diese enthalten Betel«nuss», Kalk, Katechu (geronnener Saft bestimmter Baumarten, stark adstringierend) und Gewürze. Guthka enthält darüber hinaus auch gemahlene Tabak. Diese Produkte führen insbesondere zu der oralen submukösen Fibrose, einer Erkrankung des Submukosa mit Fibrosierung des Bindegewebes und nachfolgender Einschränkung der Mundöffnung und Zungenbeweglichkeit. Es besteht eine deutlich höhere maligne Transformationsrate als bei der oralen Leukoplakie (Abb. 10, 11). Insbesondere aus Südafrika und England wurden epidemiologische Studien über den Gebrauch dieser Produkte (Pan Masala, Guthka) durch vor allem indische Migranten und deren Auswirkungen auf die Mundhöhle publiziert (VAN DER BIJL & VAN WYK 1995, WARNAKULASURIYA 2002).

Da in der Schweiz vor allem Migranten aus Sri Lanka leben und diese ebenfalls zu den südasiatenischen Bevölkerungen des «Betelgebietes» zählen, ist durchaus denkbar, dass Produkte wie Pan Masala ebenfalls benutzt werden. Untersuchungen darüber liegen allerdings bisher nicht vor. Aus Deutschland wurde



Abb. 8 Pan Masala, ein indisches Produkt zum Kauen, das in der Schweiz in jedem «Sri Lanka»-Shop erhältlich ist. Es enthält (Inset oben rechts) Betelnuss, Fenchel- und Melonensamen mit Menthol als Geschmacksstoff (Vergrößerung des Inhalts im Inset unten links) und wird vor allem zur Reduzierung von Mundgeruch benutzt. Bei Bedarf kann Tabak hinzugemischt und so als rauchlose Tabakware benutzt werden.



Abb. 9 Ein dem Pan Masala entsprechendes Produkt (Pan Parag), ebenfalls aus Indien.



Abb. 10 Verruköses Karzinom des linken Unterkiefers bei einer 37-jährigen Betelkauerin (Warda, Indien).



Abb. 11 Nach extraoral durchgebrochenes Plattenepithelkarzinom der linken Wange bei einem 52-jährigen Mann (Warda, Indien).

kürzlich der erste Fall einer oralen submukösen Fibrose bei einer 31-jährigen Inderin beschrieben, die Pan-Masala-Produkte «gekaut» hatte. Diese Patientin berichtete, dass das Pan Masala in Asien-Geschäften der Stadt Berlin erhältlich sei, was zutrif (REICHART & PHILIPSEN 2006).

Obwohl nicht zu den rauchlosen Tabakvarianten gehörig, soll hier noch kurz auf das Rauchen der Wasserpfeife (synonym: Shisha, hubble-bubble) eingegangen werden. Diese Form des Rauchens stammt vor allem aus Indien, Pakistan und den östlichen mediterranen Regionen und findet in Westeuropa, einschliesslich der Schweiz, zunehmend Akzeptanz bei Jugendlichen. Aufgrund der unterschiedlichsten Anwendungsverfahren von Wasserpfeifen, den unterschiedlich verwendeten Temperaturen und Tabaksorten ist die Beurteilung von gesundheitlichen Folgeschäden durch den Gebrauch von Wasserpfeifen für den Menschen schwierig (MAZIAK ET AL. 2004a). Erschwerend kommt hinzu, dass die meisten Benutzer von Wasserpfeifen zusätzlich Zigarettenraucher sind (MAZIAK ET AL. 2004b). Wasserpfeifen haben jedoch ein ähnliches Abhängigkeitspotenzial wie Zigarettenrauchen (MAZIAK ET AL. 2004a). Das Rauchen einer Wasserpfeife dauert in der Regel 50 Minuten (7 Minuten pro Zigarette), Temperaturen in der Glutzone betragen ca. 400 °C (800–900 °C bei Zigaretten). In vielen ara-

bischen Ländern und in Indien wird die Wasserpfeife unter mehreren Benutzern geteilt. Dies kann zur Übertragung ansteckender Krankheiten wie Tuberkulose, Hepatitis und Herpeserkrankungen führen. Auch über Pilzinfektionen durch mangelnde Hygiene beim Gebrauch der Wasserpfeife wurde berichtet (SHIHADAH 2003). Nichtsdestotrotz nimmt die Präferenz von Wasserpfeifen unter Studenten in westlichen Ländern zu, nicht zuletzt in der Überzeugung, dass es ungefährlich bzw. weniger gefährlich als Zigarettenrauchen sei (JACKSON & AVEYARD 2008).

## Schlussfolgerungen

Die vorliegende Übersichtsarbeit beschreibt die in der Schweiz erhältlichen rauchlosen Tabakwaren und deren Auswirkungen auf die orale Schleimhaut. Aufgrund der vorliegenden Datenlage muss davon ausgegangen werden, dass rauchloser Tabak Präkursorläsionen in der Mundhöhlenschleimhaut hervorrufen kann. Allerdings wird in der Literatur kontrovers diskutiert, ob der Gebrauch von RT in der Mundhöhle auch Karzinome entwickeln kann. Während schwedische Studien weitgehend kein erhöhtes Risiko für Mundhöhlenkrebs durch RT bestätigen konnten (AXELL ET AL. 1993, LEWIN ET AL. 1998, SCHILDT ET

AL. 1998, ODENBRO ET AL. 2005), wurde in Studien aus Saudi-Arabien (AHMED ET AL. 2007, SCHEIFELE ET AL. 2007) ein erhöhtes Risiko bestätigt. Nur unzureichende Evidenz liegt für einen Zusammenhang von RT und Karzinomen des oberen Respirationstraktes vor. Einigkeit besteht jedoch darin, dass rauchlose Tabakwaren leukoplakische Veränderungen induzieren können, die nach Abstinenz zumindest teilweise reversibel sind (ANDERSSON ET AL. 1989, WARNAKULASURIYA & RALHAN 2007).

In der Öffentlichkeit sind leider die durch RT verursachten Komplikationen weniger bekannt als die durch Zigarettenrauchen verursachten Folgeschäden. Im Vergleich zu gerauchten Tabakprodukten führen rauchlose Tabakwaren jedoch zu deutlich geringeren lokalen und systemischen Gesundheitsschäden als gerauchte Tabakwaren (RODU ET AL. 2004). Dies suggeriert den Nutzern von rauchlosen Tabakwaren jedoch ein zu harmloses Bild von den Langzeitfolgen dieser Produkte (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER 2007). Es gibt gar Bestrebungen im Rahmen einer Strategie der *tobacco harm reduction*, rauchlose Tabakprodukte für schwer Nikotinsüchtige Raucher als Ersatz- und Entwöhnungsmittel einzusetzen (SAVITZ ET AL. 2006). In einer schwedischen Studie anhand des schwedischen Zwillingsregisters wurde gezeigt, dass Männer, die Snus nutzten und auch rauchten, das Zigarettenrauchen häufiger zugunsten des Snus beendeten (FURBERG ET AL. 2006). Allerdings wurde festgestellt, dass der Konsum von Snus und damit eine Nikotinabhängigkeit öfter beibehalten wurde als den Gebrauch von Snus und die Nikotinabhängigkeit zu beenden (FUHRBERG ET AL. 2006). Die «WHO STUDY GROUP ON TOBACCO PRODUCT REGULATION (TOBREG)» empfiehlt eindeutig keinen Einsatz von RT als Rauchersatzmittel. Gemäss KOZLOWSKI ET AL. (2001) hatte sich bereits die Einführung von sogenannten «Light»-Zigaretten als ein Public-Health-Desaster erwiesen.

Obwohl es staatliche Regulationen in der Schweiz für Snus gibt (kein Verkauf, nur Import möglich), sind andere rauchlose und vermutlich viel schädlichere Tabakwaren frei erhältlich

(z. B. Shammah). Über das Rauchverhalten und den Konsum von RT in der Schweiz liegen momentan keine Daten vor. Es scheint aber ein vermehrter Verbrauch von RT vor allem bei Sportlern aus verschiedenen Mannschaftssportarten vorhanden zu sein. Um dies aber zu belegen, sollten epidemiologische Studien mehr über die Prävalenz von rauchlosen Tabakwaren und deren Verbreitung in verschiedenen Kulturen oder auch bestimmten Risikogruppen (Sportler wie zum Beispiel Eishockeyspieler) in Erfahrung bringen.

## Verdankung

Für die Abbildungen 5 und 6 möchten wir Frau Dr. M. Schulz-Katterbach, Klinik für Zahnerhaltung, Präventiv- und Kinderzahnmedizin der Universität Bern, herzlich danken.

## Abstract

SCHULZ M, REICHART P A, RAMSEIER C A, BORNSTEIN M M: **Smokeless Tobacco: A new risk factor for oral health? A review** (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed 119: 1095–1102 (2009)

Due to migration of different ethnic groups, mainly from Africa and Asia, into Switzerland, many traditional products and habits that have not been seen before were also introduced. Smokeless tobacco (ST) – as one of those habits – is a product of increased use in Switzerland, although no sound epidemiological data are presently available. Numerous studies from North-America, Sweden, Asia and Africa could verify the carcinogenic potency of smokeless tobacco and its effects in the development of oral cancer and different systemic disorders. For dental professionals and their team it is important to detect ST-associated lesions, and to tell the patients about the potential harmful sequelae of ST products. The present review focusses on the different types of RT products and their effects on oral health.

## Literatur

- AHMED H G, MAHGOOB R M: Impact of Toombak dipping in the etiology of oral cancer: gender-exclusive hazard in the Sudan. *J Cancer Res Ther* 3: 127–130 (2007)
- ALLARD W F, DeVOL E B, Te O B: Smokeless tobacco (shamma) and oral cancer in Saudi Arabia. *Community Dent Oral Epidemiol* 27: 398–405 (1999)
- ANDERSSON G, AXELL T: Clinical appearance of lesions associated with the use of loose and portion-bag packed Swedish moist snuff: a comparative study. *J Oral Pathol Med*. 18: 2–7 (1989)
- ANDERSSON G: Snuff-induced changes associated with the use of loose and portion-bag-packed Swedish moist snuff. A clinical, histological and follow-up study. *Swed Dent J* 75: 1–89 (1991)
- AXELL T, MÖRNSTAD H, SUNDSTRÖM B: The relation of the clinical picture to the histopathology of snuff dipper's lesions in a Swedish population. *J Oral Pathol* 5: 229–236 (1976)
- AXELL T E: Oral mucosal changes related to smokeless tobacco usage: research findings in Scandinavia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 29B: 299–302 (1993)
- BAIG M: "Qat" and "Shamma": Oral Carcinogens in the Middle East and Africa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28 (Suppl. 1): 29 (1999)
- BENOWITZ N L: Systemic absorption and effects of nicotine from smokeless tobacco. *Advances in Dental Res* 11: 336–341 (1997)
- BETHKE G, REICHART P A: Shammah-assoziierte leukoplakieartige Veränderungen. *Mund Kiefer Gesichtschir* 8: 261–263 (2004)
- BOFFETTA P, AAGNES B, WEIDERPASS E, ANDERSEN A: Smokeless tobacco use and risk of cancer of the pancreas and other organs. *Int J Cancer* 114: 992–995 (2005)
- BOLINDER G: Long-term use of smokeless tobacco: cardiovascular mortality and risk factors. Ph.D. thesis, University of Stockholm, Stockholm (1997)
- BRUNNEMANN K D, HOFFMANN D: Chemical composition of smokeless tobacco products. National Cancer Institute and National Institutes of Health. *Smokeless Tobacco or Health. An International Perspective*. NIH Publication No. 98.3461: NCI Smoking and Tobacco Control Monograph No. 2 Bethesda Maryland, US-Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health (1992)
- BRUNNEMANN K D, QI J, HOFFMANN D: Chemical profile of two types of oral snuff tobacco. *Food Chem Toxicol* 40: 1699–1703 (2002)
- BUNDESAMT FÜR GESUNDHEIT: Infoschreiben Nr. 96. Eigengebrauch von Tabak zum oralen Gebrauch (2004)
- COGLIANO V, STRAIF K, BAAN R, GROSSE Y, SECRETAN B, EL GHISSASSI F: Smokeless tobacco and tobacco-related nitrosamines. *Lancet Oncol* 5: 708 (2004)
- DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM: Rauchlose Tabakprodukte: Jede Form von Tabak ist gesundheitsschädlich. Band 6. Heidelberg, Deutsches Krebsforschungszentrum. Rote Reihe Tabakprävention und Tabakkontrolle (2006)
- FURBERG H, LICHTENSTEIN P, PEDERSEN N L, BULIK C, SULLIVAN P F: Cigarettes and oral snuff use in Sweden: Prevalence and transitions. *Addiction*. 101: 1509–1515 (2006)
- GREER R O JR, POULSON T C: Oral tissue alterations associated with the use of smokeless tobacco by teen-agers. Part I. Clinical findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 56: 275–284 (1983)
- HANNAN M A, EL-YAZIGI A, PAUL M, GIBSON D P, PHILLIPS R L: Genotoxicity of "shamma", a chewing material suspected of causing oral cancer in Saudi Arabia. *Mutat Res* 169: 41–46 (1986)
- HERGENS M P, AHLBOM A, ANDERSSON T, PERSHAGEN G: Swedish moist snuff and myocardial infarction among men. *Epidemiol* 16: 12–16 (2005)

- HIRSCH J M, SLOBERG K, ADELL R, ZATTERSTROM U, WALLSTROM M: Snuff induced cancer in Sweden. In: Proceeding of 3<sup>rd</sup> International Conference on smokeless tobacco. Sept. 22–25. Stockholm, Schweden (2002)
- HOLM H, JARVIS M, RUSSELL M A, FEYERABEND C: Nicotine intake and dependence in Swedish snuff takers. *Psychopharmacology* 108: 507–511 (1992)
- IBRAHIM E M, SATTI M B, AL IDRISSEI H Y, HIGAZI M M, MAGBOOL G M, AL QUORAIN A: Oral cancer in Saudi Arabia: the role of alqat and alshammah. *Cancer Detect Prev* 9: 215–218 (1986)
- IDRIS A M, AHMED H M, MUKHTAR B I, GADIR A F, EL-BESHIR E I: Toombak dipping and cancer of the oral cavity in the Sudan: a case-control study. *Int J Cancer*. 63: 477–480 (1995)
- IDRIS A M, WARNAKULASURIYA K A AS, IBRAHIM Y E, NILSEN R, COOPER D, JOHNSON N W: Toombak-associated oral mucosal lesions in Sudanese show a low prevalence of epithelial dysplasia. *J Oral Pathol Med* 25: 239–244 (1996)
- IDRIS A M, IBRAHIM S O, VASSTRAND E N, JOHANNESSON A C, LILLEHAUG J R, MAGNUSSON B, WALLSTROM M, HIRSCH J M, NILSEN R: The Swedish snus and the Sudanese toombak: are they different? *Oral Oncol* 34: 558–566 (1998)
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Betel-quid and Areca-nut Chewing and Some Areca-nut-derived Nitrosamines. Vol 85, WHO, Lyon, Frankreich (2004)
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-Nitrosamines. Vol 89, WHO, Lyon, Frankreich (2007)
- JACKSON D, AVEYARD P: Waterpipe smoking in students: prevalence, risk factors, symptoms of addiction, and smoke intake. Evidence from one British university. *BMC Public Health* 8: 174 (2008)
- KOZLOWSKI L T, STRASSER A A, GIOVINO G A, ERICKSON P A, TERZA J V: Applying the risk/use equilibrium: use medicinal nicotine now for harm reduction. *Tob Control* 10: 201–203 (2001)
- LEWIN F, NORELL S E, JOHANSSON H, GUSTAVSSON P, WENNERBERG J, BIÖRKLUND A, RUTQVIST L E: Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-reference study in Sweden. *Cancer* 82: 1367–1375 (1998)
- LUNDQVIST G, SANDSTRÖM H, ÖHMANN A, WEINEHALL L: Patterns of tobacco use: A 10-year follow-up study of smoking and snus habits in a middle-aged Swedish population. *Scand J Public Health* 37: 161–167 (2009)
- MAZIAK M, WARD K D, AFIFI SOWEID R A, EISSENBERG T: Tobacco smoking using a waterpipe: a re-emerging strain in a global epidemic. *Tob Control* 13: 327–333 (2004a)
- MAZIAK W, RASTAM S, EISSENBERG T: Gender and smoking status-based analysis of views regarding snuff dipping and cigarette smoking in Aleppo, Syria. *Prev Med* 38: 479–484 (2004b)
- MÖRNSTAD H, AXELL T, SUNDRÖM B: Clinical picture of snuff dipper's lesion in Swedes. *Community Dent Oral Epidemiol* 17:97–101 (1989)
- NELSON D E, MOWERY P, TOMAR S, MARCUS S, GIOVINO G, ZHAO L: Trends in smokeless tobacco use among adults and adolescents in the United States. *Am J Public Health* 96: 897–905 (2006)
- NORDGREN P, RAMSTRÖM L: Moist snuff in Sweden – tradition and evolution. *Br J Addict* 85: 1107–1112 (1990)
- ODENBRO A, BELLOCCO R, BOFFETTA P, LINDELÖF B, ADAMI J: Tobacco smoking, snuff dipping and the risk of cutaneous squamous cell carcinoma: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 92: 1326–1328 (2005)
- OSTERDAHL B G, JANSSON C, PACCOU A: Decreased levels of tobacco-specific N-nitrosamines in moist snuff on the Swedish market. *J Agric Food Chem* 52: 5085–5088 (2004)
- REICHART P A, PHILIPSEN H P: Betel chewer's mucosa – a review. *J Oral Pathol Med* 27: 239–242 (1998)
- REICHART P A, PHILIPSEN H P: Orale submuköse Fibrose bei einer 31-jährigen Inderin. *Erster Fallbericht aus Deutschland. Mund Kiefer Gesichtschir* 3: 192–196 (2006)
- RODU B, JANSSON C: Smokeless tobacco and oral cancer: a review of the risks and determinants. *Crit Rev Oral Biol Med* 15: 252–263 (2004)
- ROOSAAR A, YIN L, JOHANSSON A L, SANDBORGH-ENGLUND G, NYREN O, AXELL T: A long-term follow-up study on the natural course of oral leukoplakia in a Swedish population-based sample. *J Oral Pathol Med* 36: 78–82 (2007)
- SALEM G, JUHL R, SCHIÖDT T: Oral malignant and premalignant changes in Shammah-users from the Gizan region, Saudi-Arabia. *Acta Odontol Scand* 42: 41–45 (1984)
- SAMMAN M A, BOWEN I D, TAIBA K, ANTONIUS J, HANNAN M A: Mint prevents shammah-induced carcinogenesis in hamster cheek pouch. *Carcinogenesis* 19: 1795–1801 (1998)
- SAVITZ D A, MEYER R E, TANZER J M, MIRVISH S S, LEWIN F: Public health implications of smokeless tobacco use as a harm reduction strategy. *Am J Public Health* 96: 1934–1939 (2006)
- SCHEIFELE C, NASSAR A, REICHART P A: Prevalence of oral cancer and potentially malignant lesions among shammah users in Yemen. *Oral Oncol* 43: 42–50 (2007)
- SCHILDT E B, ERIKSSON M, HARDELL L, MAGNUSON A: Oral snuff, smoking habits and alcohol consumption in relation to oral cancer in a Swedish case-control study. *Int J Cancer* 77: 341–346 (1998)
- SHIHADAH A: Investigation of mainstream smoke aerosol of the argileh water pipe. *Food Chem Toxicol* 41: 143–152 (2003)
- SUNDRÖM B, MÖRNSTED H, AXELL T: Oral carcinomas associated with snuff dipping. Some clinical and histological characteristics of 23 tumours in Swedish males. *J Oral Pathol* 11: 245–251 (1982)
- WARNAKULASURIYA S: Areca nut use following migration and its consequences. *Addict Biol* 7: 127–132 (2002)
- WARNAKULASURIYA S: Smokeless tobacco and oral cancer. *Oral Diseases* 10: 1–4 (2004)
- WARNAKULASURIYA K A, RALHAN R: Clinical, pathological, cellular and molecular lesions caused by oral smokeless tobacco – a review. *J Oral Pathol Med* 36: 63–77 (2007)
- WHO STUDY GROUP ON TOBACCO PRODUCT REGULATION (TOBREG): Recommendation on smokeless tobacco products. WHO (2009)
- VAN DER BIJL P, VAN WYK C W: Estimation of areca nut consumption among South African Indians. *J Int Dent Ass* 66: 52–54 (1995)
- VAN DER WAAL I, SCHEPMAN K P, VAN DER MEIJ E H, SMEELE L E: Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol* 33: 291–301 (1997)
- ZATTERSTROM U K, SVENSSON M, SAND L, NORDGREN H, HIRSCH J M: Oral cancer after using Swedish snus (smokeless tobacco) for 70 years – a case report. *Oral Dis* 10: 50–53 (2004)
- ZHANG X, SCHMITZ W, GELDERBLUM H R, REICHART P A: Shammah-induced oral leukoplakia-like lesions. *Oral Oncol* 37: 609–612 (2001)