

Über die Toxikologie des Tabakgenusses

Von Franz Borbély¹

I. Mißerfolg der Misokapnie

Die Bezeichnung «Misokapnie» für die Bekämpfung des Tabakgenusses entnehmen wir der Fehdeschrift: «Misocapnus sive de abusus Tobacci lusus regius» (Der Rauchgegner oder ein königliches Scherzstück gegen den Tabakgenuß), welche Jakob I., König von England, 1603 gegen die aus Amerika importierte Gewohnheit des Tabakrauchens drucken ließ. Seine Argumente waren noch unprofilert:

«Es müßten mit Recht jene Dinge mit dem Stempel der Schamlosigkeit gebrandmarkt werden, welche aus der Schande geboren, von Barbaren herstammend, sich einzig durch den Eindruck der Neuheit einbürgeren konnten» (*Conte Corti*).

Die Dekrete des Provinzialkonzils von Lima (Peru, 1588) und des Konzils von Mexiko (1589), die den Geistlichen vor dem Lesen der heiligen Messe und dem Laien vor der heiligen Kommunion verboten, Tabak in irgendeiner Form zu konsumieren, richteten sich in erster Linie gegen die einheimischen heidnischen Sitten; sie wurden zwar vom Heiligen Stuhl approbiert, ihre Geltung aber nur auf jene Kolonialgebiete beschränkt, die sie erlassen haben. Auch spätere Verbote der Kirche beschränkten sich nur auf einige Stätten der Andacht (Urban VIII., 1642, Dom von Sevilla; Innozenz X., 1650, Peterskirche in Rom) und sollten diese gegen die Verunreinigung durch Rauch und Tabak schützen. Ein allgemeines Rauchverbot für die ganze Christenheit ist niemals erlassen worden.

Die drakonischen Verordnungen des Zaren Michael (1613, Auspeitschung, Aufschlitzen von Nase und Lippen usw.) wurden zwar von der orthodoxen Geistlichkeit suggeriert, doch spielte dabei die Feuergefährdung der aus Holz gebauten Häuser die wichtigste Rolle. Ebenfalls mit der Brandgefahr (Feuersbrunst in Konstantinopel am 7. August 1633) wurden die grausamen Gesetze von Sultan Murad IV. motiviert; immerhin diente die Hinrichtung Tausender von Menschen in erster Linie zur Festigung seiner ins Schwanken geratenen Schreckensherrschaft.

¹ Adresse des Verfassers: PD Dr. med. F. Borbély, Gerichtl.-med. Inst. Univ. Zürich.

Für die im 17. Jahrhundert in Europa üblichen Tabakverbote waren Feuergefahr und finanzielle Erwägungen die Hauptbeweggründe. In einem Bericht aus der Grafschaft Kyburg (Zürich 1658, Staatsarchiv) lesen wir beispielsweise:

«(Der Mißbrauch des Tabaks) . . . so gar gemein werde, daß auch die jungen Buben von 12 Jahren mit . . . der pfeiffen in der Hand, bißweilen in den Scheuren gar angetroffen werden, draus leichtlich leidige Feuersbrunsten entstehen können. Neben deme disse Unseren Altvordern Unbekandte Wahr zu gegenwärtigen, je mehr und mehr wachsenden gelt-mangel auch nit wenig mithielt. Un solderlich junge ohnedas hitzige Leuth noch mehr alteriert, hitzig und durstig, vertrunken und liederlich machet» (*Conte Corti*).

Diese frühe Ablehnung des Tabakgenusses brachte wohl somatische und psychische Schädigungen als Argument heran, doch sind die gesundheitlichen Auswirkungen des Rauchens erst in den letzten Jahrzehnten systematisch untersucht worden. Bei der 1792 von *Georg Josef Beer* beobachteten Tabakambliopie (Raucherblindheit) beispielsweise, handelte es sich nach unserer heutigen Auffassung um eine kombinierte Alkohol- und Nikotinschädigung. Bösartige Geschwülste der Mundhöhle bei Tabakkauern und Pfeifenrauchern wurden 1874 von *Esmarch* und im gleichen Jahr auch von *Langenbeck* beschrieben; die gefäßschädigende Wirksamkeit des Rauchens wurde 1901 von *Wulff* in Erwägung gezogen, seine lungenkrebsfördernde Eigenschaft haben 1928 *Schönherr*, 1932 *Brockbank* und 1936 *Arkin* und *Wagner* an Hand einiger Fälle vermutet. Die ersten großangelegten epidemiologischen Untersuchungen wurden von *Schreck* und Mitarbeiter 1950, von *Wynder* und *Graham* 1950 und 1951 sowie von *Doll* und *Hill* 1950, 1952, 1953 und 1955 durchgeführt. Als 1953 die überzeugenden Ergebnisse von *Doll* und *Hill* publik wurden, hörten etwa 4% der amerikanischen Raucher zu rauchen auf. Seither haben in verschiedenen Ländern ausgedehnte retrospektive und prospektive epidemiologische Erhebungen (in der Schweiz durch *Gsell* 1951, 1954, 1956) den Zusammenhang zwischen Bronchialkrebs und Rauchen nahezu eindeutig bewiesen; der Verbrauch an Rauchwaren, vor allem an Zigaretten, ist aber pro Kopf der Bevölkerung überall weiterhin stark angestiegen: heute sind etwa 20–30% der weiblichen und 70–80% der männlichen erwachsenen Bevölkerung dem Rauchgenuß verfallen. Der Gewohnheitsraucher atmet während etwa zwei Dritteln seines Lebens täglich wiederholt mit Tabakrauch stark verunreinigte Luft ein; hinsichtlich Beteiligungszahl, Ausmaß der Verunreinigung und Zeitdauer der Einatmung ist dies die größte Exposition der Menschheit gegenüber Fremdstoffen in der Atmungsluft.

Es kann wohl festgestellt werden, daß sowohl die religiösen als auch die ästhetischen, politischen, strafrechtlichen, finanziellen und hygienischen Argumente der Tabakbekämpfung bis heute so gut wie wirkungslos geblieben sind, und es zeugte von Lebensfremdheit, anzunehmen, daß die Rauchgewohnheit in nächster Zukunft verschwinden werde.

2. Die Wandlungen des Tabakgenusses

Früher haben Seefahrer auf den feuergefährdeten Holzschiffen die Blätter des Tabakkrautes gekaut, eine Gewohnheit, der wir heute nur selten, zum Beispiel bei Arbeitern in Explosivstoffabriken, begegnen. Am französischen Kaiserhof kam die Mode auf, den Tabak zu schnupfen, sie beherrschte eine Zeitlang nicht nur die vornehme Welt, sondern auch bürgerliche Kreise; heute schnupfen nur noch einige Sonderlinge. Der draufgängerische Kolonisator bevorzugte die kurze englische Pfeife und huldigte damit unbewußt dem Andenken *Sir Oliver Raleighs*, dem großen englischen Kolonisator, der sogar das Schaffott mit einer brennenden Pfeife bestieg. Der passiven Lebenshaltung arabischer Völker entsprach die Wasserpfeife, eine mächtige Zigarre ist heute noch das Wahrzeichen eines erfolgreichen Geschäftsmannes; in Kleinasien und Südost-Europa, vor allem im russischen Lebensraum, entstand in Form von Zigaretten eine Vermassung des Tabakgenusses. Zwischen der proletarischen Zigarette und der kapitalistischen Zigarre hat sich in der Schweiz in Form des Stumpen eine Mittellösung entwickelt.

Der Tabakgenuß hat in toxikologischer Hinsicht drei wichtige Wandlungen erfahren:

1. *Übergang zur Aufnahme in Aerosolform.* Anstatt gekaut oder geschnupft, werden heute Tabakblätter fast ausschließlich geraucht, das heißt, daß die Produkte ihrer Pyrolyse in Aerosolform aufgenommen werden. Diese Aufnahmeart belastet in erster Linie die Atmungsorgane.

2. *Verminderung der auf einmal gerauchten Tabakmenge.* Der Rauminhalt der handelsüblichen Pfeifen und das Durchschnittsgewicht der Zigarren ist mit der Zeit kleiner geworden; die heute verbreiteten Zigaretten enthalten nur noch etwa 1g Tabak; dadurch wurde die Menge des auf einmal zur Verfügung stehenden Nikotins herabgesetzt.

3. *Verschiebung der Reaktion des Tabakrauches in die saure Richtung.* Der Rauch von langsam und natürlich getrockneten Tabakblättern weist eine ungefähr neutrale bis schwachsaure Reaktion auf, der Rauch von rasch und künstlich getrockneten Tabakblättern erfährt eine starke Verschiebung in die saure Richtung.

pH-Wert des Hauptstromrauches (nach K. Grob):

Virgin	künstlich getrocknet	pH 4,5 – 5,5
Orient	sonnengetrocknet	pH 5,0 – 6,0
Maryland	luftgetrocknet	pH 5,5 – 6,5
Burley	luftgetrocknet	pH 5,5 – 7,0
	kammerfermentiert	pH 6,5 – 7,5

Virgin	rauchgetrocknet, stapelfermentiert	pH 7,0 – 8,5
Schweizer	Inlandtabak, luftgetrocknet, kammerfermentiert	pH 6,0 – 7,5

Der sauerreagierende Tabakrauch kann von den meisten Personen ohne Hustenreiz tief eingeatmet werden. Der Dampfdruck des Nikotins wird im sauren Milieu herabgesetzt und durch die saure Reaktion das Nikotin aus der Gasphase in die Teilchenphase verdrängt; dementsprechend ist die Nikotinresorption durch die Schleimhäute bei saurer Reaktion des Rauches erschwert. Früher wurden die Tabakblätter langsam und natürlich getrocknet und darüber hinaus fermentiert; die auf diese Weise vorbereiteten Blätter, die heute vorab für Zigarren und Pfeifen gebraucht werden, ergeben einen alkalischen Rauch mit erheblicher Reizwirksamkeit für die Schleimhäute und mit erhöhtem Nikotingehalt in der Gasphase.

3. Zusammensetzung des Tabakrauches

Im Hauptstrom des Tabakrauches – als solchen bezeichnet man denjenigen Anteil des Rauches, der durch den Sog in die Mundhöhle gelangt – wurden bis heute etwa 100 Stoffe identifiziert (*Wynder, 1955*). In toxikologischer Hinsicht teilen wir diese, wenn auch etwas schematisch, in die vier folgenden Gruppen ein:

1. Nikotin und verwandte Alkaloide sowie ihre pyrolytischen Abbauprodukte.
2. Reizwirksame Stoffe (vor allem Aldehyde).
3. Anoxieverursachende Stoffe, wie Kohlenoxyd und Blausäure, die die Sauerstoffversorgung des Organismus stören.
4. Krebsfördernde Stoffe, wie Teerbestandteile und Metallspuren (Arsen, Chrom und Nickel).

Es stellt sich nun die Frage, welche dieser Stoffgruppen für den Rauchgenuß notwendig sind, was das eigentliche Wesen des Rauchgenusses sei.

4. Das Wesen des Rauchgenusses

Der Raucher beantwortet die Frage nach dem Wesen des Rauchgenusses unterschiedlich: Der eine glaubt, daß ihm der aufsteigende Rauch – dieses uralte Symbol himmelwärtsstrebender Gedanken – behage; ein anderer hat die Empfindung, die psychomotorischen Handlungen – das Anbieten, Anzünden und Halten einer Zigarette – befreien ihn von seiner Befangenheit. Ein dritter meint

in Geschmack und Aroma die Anziehungskraft des Rauchens gefunden zu haben; der eine sagt, daß er durch das Rauchen angeregt, der andere, daß er dadurch beruhigt werde.

Die Psychoanalyse betrachtet das Rauchen als Ersatzhandlung: Ersatz für unausgelebte Aggressivität gegen die Welt oder gegen sich selbst, wobei dem Beißen an der Pfeife, dem Wegwerfen eines Stummels oder dem «Töten» einer Zigarette eine symbolische Bedeutung zukäme. Einige Analytiker behaupten, daß das Saugen an der Rauchware die ewig vermißte Mutterbrust ersetze. Amerikanische Forscher (*McArthur* und Mitarbeiter, 1958) berichten sogar, experimentell nachgewiesen zu haben, daß Personen, die nicht an der Mutterbrust ernährt wurden, bei der Entwöhnung besonders schwere Abstinenzerscheinungen aufweisen.

Als wir während des Zweiten Weltkrieges in einer Munitionsfabrik, in welcher das Rauchen verboten war, Tausende von Arbeitern kontrollierten, fiel uns auf, daß ein Großteil von ihnen Kautabak gebrauchte; über eine ähnliche Beobachtung wird von *Robert* 1949 berichtet; diese Feststellungen sprechen für die entscheidende Rolle des Nikotins. *Johnston* konnte im Selbstversuch und außerdem an Versuchspersonen eindeutig beweisen, daß die subkutane Injektion von 2 mg Nikotin den Rauchgenuß vollkommen ersetzt; er behauptet sogar, daß diese Art der Nikotinaufnahme befriedigender sei als das Rauchen. Die treibende Kraft der Rauchgewohnheit ist also das Nikotin, und es ist nur eine Definitionsfrage, ob wir von einer Nikotingewohnheit oder von Nikotinsüchtigkeit sprechen wollen.

5. Die Wirkung des Nikotins

Wo entfaltet sich die gewünschte Wirkung des Nikotins? Die in anderen Genuß- und Suchtmitteln vorhandenen Wirkstoffe beeinflussen in erster Linie das Bewußtsein. Alkohol und andere Narkotika lähmen die Gehirnfunktionen nach deren entwicklungsgeschichtlichem Alter, wobei die jüngste Stufe – das Bewußtsein – zuerst betroffen wird. Bei sorgfältiger Dosierung kann man die Bewußtseinslage so weit senken, daß nur die unlustbetonten Bewußtseinsinhalte verblassen, was verständlicherweise angenehm ist. Bei höherer Dosierung klettert oder fällt der Betreffende tiefer auf der Leiter seiner persönlichen und kollektiven Entwicklung. Mit Hilfe von Narkotika regrediiert also der mit seiner Gegenwart unzufriedene Mensch in seine Onto- und Phylogenese und sucht mit untauglichen Mitteln das verlorene Paradies.

Andere Stoffe, die man als Phantastika bezeichnet, wie zum Beispiel Haschisch oder Mescaline, erzeugen bunte Halluzinationen; sie führen zum Verlust des Raum- und Zeitgefühls, der Süchtige kann in einer Art von Ekstase das fragwürdige Glück einer raum- und zeitlosen Existenz erleben.

Koffein und vor allem die neuerdings als Suchtmittel gebrauchten Weckamine, wie zum Beispiel Benzedrin, erhöhen die aktuelle Bewußtseinslage; Sinneseindrücke und Bewußtseinsinhalte werden intensiver, Müdigkeit und Schläfrigkeit aufgehoben. Eine solche Verlockung kann beim heutigen Lebensrhythmus zu einer großen Gefahr werden.

Das Nikotin verursacht keine Ekstase, es beeinflußt das Bewußtsein weder in regressiver noch in progressiver Richtung. Seine Wirkung beschränkt sich auf das vegetative Nervensystem, das vom Bewußtsein relativ unabhängig funktioniert. Die Zentren dieses Systems sind zwar mit dem Integrationszentrum des Bewußtseins eng verbunden, seine Nervenleitungen sind aber auf dem Wege vom Zentrum zum Erfolgsorgan durch Ganglienknotten unterbrochen, und mittels dieser Knoten, mittels dieser relaisartigen Nervenschaltungen, sichert das vegetative Nervensystem seine weitgehende Unabhängigkeit vom Bewußtsein. Es ist seit den klassischen Untersuchungen von *Langley* bekannt, daß das Nikotin auf eben diese Ganglien einwirkt: Durch niedrige Dosen werden sie erregt und von höheren gelähmt. Die einzelnen Ganglien mit ihrem differenzierten Wirkungsbereich sind ungleich nikotinempfindlich, und daraus folgt, daß im Wirkbild des Nikotins gleichzeitig Ganglionstimulation und Ganglionblockade vorhanden sind; so entsteht eine komplexe Wirkung, die bei jeder Person ein individuell gefärbtes Erlebnis hervorbringt. Die Nikotinwirkung wird darüber hinaus noch durch zwei quantitative Faktoren individuell abgestuft; der Organismus schützt sich gegen das Nikotin, indem er zwei Abwehrmaßnahmen ergreift: Die erste ist ein Schnellschutz, der darin besteht, daß die zweite Nikotindosis – insofern sie etwa zwei Stunden nach der ersten erfolgt – eine kleinere Wirkung als die erste hat; ein Phänomen, das Tachyphylaxie genannt wird (*Rosenthal* 1863; *Anrep* 1879; *Ruppert* 1942; *Thienes* 1929; *Richter* 1938; *Hazard* 1953); diese vorübergehende Giftfestigkeit erlischt nach etwa zwei Stunden. Fröhlichmorgens, beim Erwachen, ist die gestrige Tachyphylaxie bereits erloschen, und so verursacht die erste Morgenzigarette auch beim Rauchgewohnten manchmal Herzklopfen und Schwindel. Die zweite Schutz-einrichtung ist ein Dauerschutz: Der Rauchgewohnte wird relativ nikotinfest, seine Nikotintoleranz steigt mit der Zeit um das Zwei- und Dreifache (*Fühner* 1918; *Larson, Haag und Silvette* 1961; *Sollmann* 1957). Bei fieberhaften Erkrankungen verschwindet sie jedoch vorübergehend, um nach der Heilung wieder zu erscheinen; der Raucher wertet den Umstand, daß ihm das Rauchen wieder schmeckt, als sicheres Zeichen seiner Genesung. Nach Gehirntraumata, bei organischen Gehirnleiden oder schwerer Anämie kann auch diese dauernde Nikotinfestigkeit verlorengehen (*Hofstätter* 1934; *Lickint* 1939); der Mechanismus dieses Toleranzverlustes ist unbekannt.

Das Nikotin wirkt also vorwiegend auf das vegetative Nervensystem, verursacht aber auch hier kein abnormes Wohlbefinden, keine Euphorie; gewisse vegetative Funktionen werden diskret angeregt, andere gebremst; mit der

Zeit bilden sich zuerst einmal bedingte Reflexe, vor allem im Bereiche des psychomotorischen Nervensystems, später entwickelt ein jeder Raucher seinen eigenen Nikotinanspruch. Dieser Anspruch ist an der Wirkung gemessen keineswegs bescheiden. Registriert man zum Beispiel Herzschlagvolumen, Blutdruck, Hauttemperatur und Blutzuckerkurve während des Rauchens einer einzigen Zigarette, so sieht man oft eine überraschend gewaltige Wirkung. Mit Hilfe einer Zigarette kann der Alltagsmensch den Ablauf seiner vegetativen Funktionen wie ein indischer Yogi beeinflussen, mit Hilfe einer Zigarette hebt das Bewußtsein die Autonomie des autonomen Nervensystems gewissermaßen auf. In dieser illegalen Expansion des Bewußtseins liegt vielleicht das Geheimnis der außergewöhnlichen Verbreitung der Rauchgewohnheit in unserer Epoche, in einer Zeit, in der das übermächtige Bewußtsein nicht nur den Atomkern, sondern auch die Harmonie des Daseins spaltet.

6. Steuerung der Nikotinaufnahme

Das Nikotin ist biologisch hochaktiv und führt schon in relativ kleinen Dosen zu akuten Vergiftungen. Die selbstgewählte Aufgabe des Rauchers besteht darin, seinen Nikotinanspruch zu befriedigen, ohne eine akute Nikotinvergiftung erleiden zu müssen. So muß er die Nikotinaufnahme seinem wechselnden Anspruch und seiner wechselnden Toleranz ständig anpassen. Man könnte meinen, daß er bald mehr, bald weniger rauchen würde, dies ist aber selten der Fall; der Gewohnheitsraucher hält an seinem gewohnten Quantum fest, er reguliert seine Nikotinaufnahme vorwiegend durch eine unbewußte Veränderung seiner Rauchtchnik.

Die Rauchtchnik setzt sich aus folgenden sechs Komponenten zusammen:

1. Anzahl der Züge in der Zeiteinheit,
2. Zeitdauer der Züge in Sekunden,
3. Volumen der Züge in Kubikzentimeter,
4. Saugdruck im Wasser mm,
5. Länge des weggeworfenen Stummels in mm und
6. Tiefe der Inhalation. Diese letztere wurde bis jetzt zahlenmäßig nicht erfaßt, und man war ausschließlich auf die Angaben des Rauchers angewiesen.

Die Rauchdauer einer Zigarette beträgt in der Regel zehn Minuten, und einer Zigarette entnimmt man durchschnittlich zehn Züge (*Shepherd, J.T.*, 1951; *Chem. Lab. of the A.M.A.* 1953); ein Zug dauert 0,5 – 4 Sekunden (*Hilding A.C.* 1956), und damit wird eine Rauchmenge von 20–60 cm³ (*Pfyl* 1933) aufgenommen. Der Saugdruck wechselt zwischen 50–400 Wasser mm (*Hilding*). Die Länge des Stummels einer 70 mm langen Zigarette wird in den Vereinigten Staaten durchschnittlich auf 30 (*Hammond* 1958), in England auf 20 mm (*Doll* und Mitarb. 1959) geschätzt.

Die Rauchdauer einer Zigarette ist insofern von Bedeutung, als zwischen den einzelnen Zügen die Zigarette weiterbrennt und ihr im Nebenstrom viel Nikotin entweicht; raucht jemand eine Zigarette anstatt in zehn Minuten in deren fünf, so enthält der Hauptstrom zehnmal mehr Nikotin; bei Personen, die während eines Versuches ihren gewohnten Rauchrhythmus ungewollt beschleunigten, sind schon akute Nikotinvergiftungen beobachtet worden (*Shepherd* 1951). Die Stummellänge beeinflusst den Nikotingehalt des Hauptstromes: Der erste Drittel einer Zigarette gibt 24, der zweite 29 und der dritte 46 mg Nikotin ab.

Rauchrhythmus und Länge des Stummels regulieren demnach den Nikotingehalt des Hauptstromes. Die anderen Faktoren, wie Zeitdauer, Volumen und Druck der Züge, beeinflussen die Nikotinresorption, diese wird aber vorab durch die Tiefe der Inhalation bedingt. Durch die Schleimhäute der Mundhöhle, also im oberen Rauchweg, werden nur etwa 10% des vorhandenen Nikotins resorbiert; in Trachea und Bronchien, also in den unteren Luftwegen, erfolgt eine 90%ige Resorption (*Bodnar* 1935, *Wenusch* 1939, 1942; *Pierce* 1941; *Haag* 1944, *Greenberg* 1952); schon dieser Umstand beweist wie wichtig es wäre, die Tiefe der Inhalation erfassen zu können.

Der Rauchrhythmus beeinflusst die Nikotinaufnahme bei jeder Rauchware; bei Zigaretten wird sie vor allem durch die Tiefe der Einatmung, bei Zigarren und Pfeifen durch die Dauer und das Volumen der Züge bedingt.

So steuert also der Raucher seine Nikotinaufnahme durch die unbewußte Veränderung der sechs Komponenten seiner Rauchtechnik und kann sie etwa um das Zehnfache erhöhen bzw. herabsetzen. Durchschnittlich entnimmt der Raucher einer Zigarette während zehn Minuten 2,5 mg Nikotin, einer Zigarre etwa 10 mg, dies jedoch während einer Stunde. Bei einem Verbrauch von 20 Zigaretten pro Tag werden etwa 50 mg Nikotin aufgenommen, eine Menge, die als einmalige Gabe genügt, um eine nicht nikotinfeste Person zu töten oder eine nikotinfeste zu vergiften; in der Regel erfolgt aber keine Vergiftung, da der Organismus das Nikotin relativ rasch eliminiert: 10% werden durch die Nieren unverändert ausgeschieden und 80% vorwiegend durch die Leber abgebaut (*Werle* und *Uschold* 1948; *Miller* und *Larson* 1953); Nikotinaufnahme und -eliminierung halten sich so im Gleichgewicht.

7. Reizstoffe

Der Geschmack und das Aroma des Tabakrauches reizen adäquat die Endapparate des Geruch- und Geschmacksinnes. Die reizwirksamen Dämpfe, vor allem verschiedene Aldehyde, reizen darüber hinaus die ihnen zugänglichen Schleimhäute und können in Mund- und Nasenhöhle, bei tiefer Einatmung in Kehlkopf, Trachea und Bronchien akute und chronische katarrhalische Entzündungen hervorrufen und aufrechterhalten. Der alkalische Rauch von Zigar-

ren und Pfeifen hat eine stärkere Reizwirkung als der etwas sauer reagierende Zigarettenrauch; aus diesem Grunde verlockt die Zigarette zur tieferen Einatmung; eine gewisse Reizwirkung in der Mund- und Nasenhöhle ist übrigens dem Raucher erwünscht.

8. Anoxie verursachende Reizstoffe im Tabakrauch

In die dritte Gruppe gehören, wie erwähnt, Blausäure und Kohlenoxyd; der Blausäuregehalt ist minim und kann vernachlässigt werden, dem Kohlenoxyd dagegen kommt eine gewisse Bedeutung zu: Der Hauptstrom des Zigarrenrauches enthält davon 6%, ähnliche Werte findet man in den Abgasen von Benzinmotoren. Im Pfeifenrauch beträgt die CO-Konzentration 2%, wie in den Auspuffgasen eines Dieselmotors; im Zigarettenrauch ist eine CO-Konzentration von 1–3% vorhanden (*Fabricant* 1943, 1946). Würde sich jemand in einer Atmosphäre von solchen Sättigungen aufhalten, so würde er eine schwere, eventuell sogar tödliche Vergiftung erleiden. Der Kohlenoxydgehalt des Tabakrauches ist aber nur konzentrationsmäßig hoch, mengenmäßig ist er dagegen gering; eine Zigarre kann nur 50–100 cm³ und eine Zigarette nur 5–25 cm³ Kohlenoxyd entwickeln. Die Kohlenoxydaufnahme durch die Schleimhäute der oberen Rauchwege ist praktisch Null, von den unteren Rauchwegen wird aber das Gas leicht resorbiert. Im Blut eines täglich 20 Zigaretten inhalie-

ZENTRALGENERATOREN

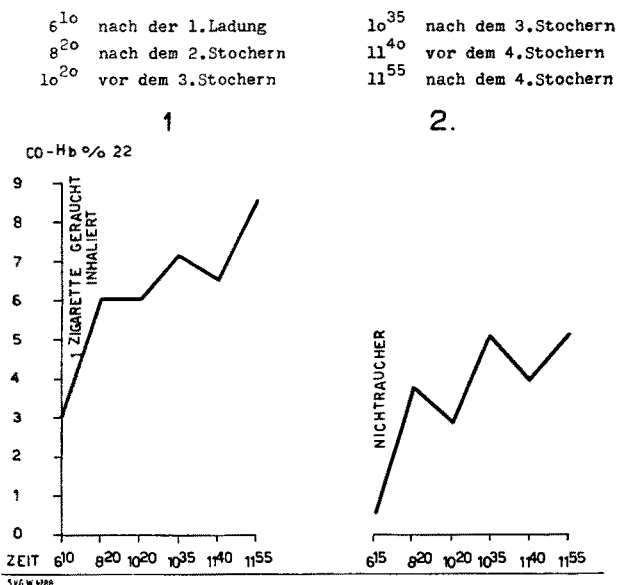


Abb. 1 CO-Hb-Gehalt des Blutes bei Gaswerkerarbeitern (Arbeitsplatz: Laden und Stochern an den Zentralgeneratoren)

renden Rauchers findet man etwa 5% COHb, dadurch werden 5% des Blutfarbstoffes von Sauerstofftransport ausgeschaltet, und er befindet sich hinsichtlich Sauerstoffversorgung in der gleichen Lage wie auf einer Höhe von 2300 Meter. Bei der Untersuchung größerer Belegschaften haben wir bei Zigaretten-, Pfeifen-, Zigarren- und Stumpenrauchern COHb-Sättigungen bis zu 10–14% festgestellt; solche Sättigungen können bei körperlicher Anstrengung, Höhengenaufenthalt oder bei geschädigtem Kreislauf schon schwere Folgen haben.

Besonders wichtig erscheint uns die Tatsache, daß bei beruflich CO einatmenden Arbeitern das Rauchen während der Arbeit die CO-Gefährdung stark erhöht (Abbildungen 1 und 2).

Eine 10% übersteigende COHb-Sättigung verursacht eine kaum merkliche Betäubung, diese leichte narkotische Wirkung gehört aber nicht zum Wesen des Rauchgenusses.

LÖSCHWAGEN-KOKSKÜHLANLAGE

6⁰⁰ vor der Arbeit
 6¹⁰ nach der 1. Ladung
 8⁴⁵ vor der 9. Ladung
 9⁰⁵ nach der 9. Ladung
 11⁰⁵ vor der 14. Ladung
 11¹⁷ nach der 14. Ladung
 13⁰⁷ vor der 19. Ladung
 13²⁰ nach der 19. Ladung

5⁵⁰ vor der Arbeit
 6²⁰ nach der 1. Ladung
 9⁰⁰ nach der 12. Ladung
 9³⁵ nach der Zünipause
 11⁰⁸ vor der 16. Ladung
 11²⁷ nach der 16. Ladung
 13⁰⁰ vor der 24. Ladung
 13¹⁵ nach der 24. Ladung

CO-Hb%

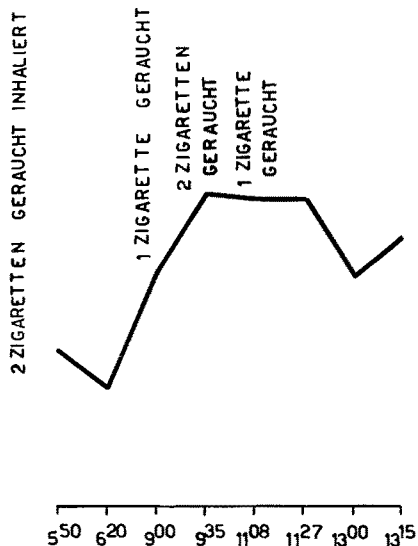
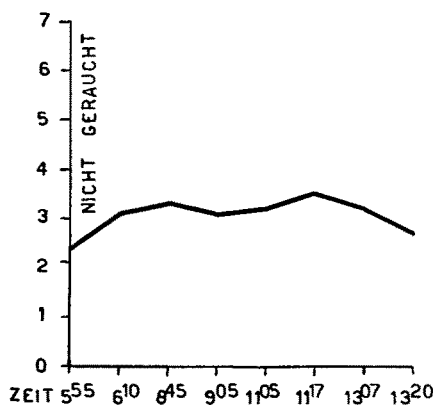


Abb. 2 CO-Hb-Gehalt des Blutes von Gaswerkerarbeitern (Arbeitsplatz: Laden an Löschwagen und Kokskühlanlage)

Wir haben bereits erwähnt, und es soll noch einmal betont werden, daß das CO von den oberen Rauchwegen praktisch nicht, von den unteren hingegen weitgehend resorbiert wird, demnach können wir mit der Bestimmung des COHb-Gehaltes die Tiefe der Inhalation zahlenmäßig erfassen; mit dieser einfachen Überlegung glauben wir eine Lücke geschlossen zu haben. Dieses Vorgehen ist von uns in zahlreichen Fällen angewandt worden: Manche Zigarettenraucher, die angaben, den Rauch tief zu inhalieren, haben niedrige, einige Pfeifen- und Zigarettenraucher, die den Rauch nicht zu inhalieren glaubten, hohe Werte aufgewiesen.

9. Karzinogene Stoffe im Tabakrauch

Im Hauptstrom des Tabakrauches sind vier, in der Gewerbetoxikologie als krebserzeugend bekannte Stoffe – Arsen, Chrom, Nickel und Teer – vorhanden. Arsen führt nach gewerbetoxikologischen Erfahrungen vor allem zu Hautkrebs; bei Arsenarbeitern wurde aber auch eine Häufung an Lungenkrebs beobachtet (*Hueper* 1961). Bei Nickelarbeitern ist die Nasenkrebsfrequenz etwa 200fach, die des Lungenkrebses etwa 10fach erhöht (*Hueper* 1961). Chromarbeiter weißer Rasse weisen eine vierzigfache, diejenigen farbiger Rasse, wie zum Beispiel amerikanische Neger, eine 80fache Erhöhung der Lungenkrebssterblichkeit auf (*Hueper* 1961). Die Rolle dieser im Tabakrauch vorhandenen Metallsuren ist oft diskutiert worden, doch haben wir bis heute keinen Anlaß, anzunehmen, daß sie in der Verursachung des Bronchialkrebses eine maßgebliche Rolle spielen; dagegen sprechen alle bisherigen Erfahrungen an Menschen sowie Tierversuche für die Annahme, daß der Raucherkrebs mit dem Teergehalt des Tabakrauches in ursächlichem Zusammenhang steht. Der Hauptstrom einer Zigarette enthält 17,8 mg Teer; ein Raucher, der täglich 20 Zigaretten inhaliert, nimmt also 356 mg Teer auf (Chem. Lab. of the A. M. A. 1953).

Die karzinogene Wirksamkeit der Teerdämpfe wurde bei japanischen Generatorgas-Arbeitern von *Kuroda* und *Kawahata*, bei kanadischen von *Cunningham* und bei schweizerischen Gaswerkerarbeitern von uns beobachtet und beschrieben (*Borbély* 1956). Die Bronchialkrebssterblichkeit betrug bei Arbeitern, die beruflich Teerdämpfe einatmeten, das 10–15fache derjenigen der allgemeinen Bevölkerung der gleichen Altersklasse; die Erkrankungen traten nach 10–15 Jahren beruflicher Exposition auf. Die gleiche Frequenzerhöhung und die gleiche Latenzzeit wurden auch bei Rauchern festgestellt.

Teerdämpfe verursachen an der Haut und an den ihnen zugänglichen Schleimhäuten durch direkte Kontaktwirkung bösartige Geschwülste; der resorbierte Teer kann eventuell auch am Wege seiner Ausscheidung, vor allem in der Harnblase, Krebs erzeugen. Eine Teerausscheidung durch die Lungen konnte nicht nachgewiesen werden; ein Ausscheidungskrebs in Lungen und Bronchien ist demnach als unwahrscheinlich zu bezeichnen. Für Teerkrebs sind die Schleimhäute der Mund-, Rachen- und Nasenhöhle gering empfindlich,

diejenigen der Bronchien dagegen hochanfällig; der Raucherkrebs kann also praktisch nur dann entstehen, wenn der teerhaltige Rauch die Schleimhäute der Bronchien von außen her erreicht (direkter Kontaktkrebs, *Hueper*), also wenn der Raucher den Rauch inhaliert.

Um seinen Nikotinanspruch zu befriedigen, muß der Raucher eine gewisse Menge Nikotin aufnehmen. Will er seinen Nikotindurst mit einer einzigen Zigarette löschen, so muß er sie entweder schnell rauchen oder den Rauch tief einatmen, da er sonst nicht genügend Nikotin aus dem einen Gramm Tabak bezieht; die milde Reizwirkung des Zigarettenrauches hindert ihn nicht daran, er inhaliert aber gleichzeitig auch Teerdämpfe und gefährdet somit die Schleimhäute der Bronchien. Zigarren, Stumpen oder Pfeifentabak enthalten prozentual ebensoviel Nikotin wie eine Zigarette; ihrer größeren Gewichtsmenge zufolge geben sie aber so viel mehr Nikotin ab, daß der Nikotinanspruch schon durch die spärliche Resorption der Mundhöhle befriedigt wird. Würde man beispielsweise den Rauch einer Zigarre ähnlich wie denjenigen einer Zigarette inhalieren, würde selbst der Rauchgewohnte eine akute Nikotinvergiftung erleiden.

Unserer Überzeugung nach hängt der Raucherkrebs nahezu ausschließlich mit der Inhalation des Rauches zusammen; und wenn wir die Bestimmung der CO-Aufnahme als Indikator für die Inhalationstiefe auswerten, sind wir in der Lage, die individuelle Bronchialkrebsgefährdung eines Rauchers vorauszuermessen. Künftige epidemiologische Untersuchungen sollten diese Kontrollmethode anwenden.

10. Herzinfarkt

Großangelegte epidemiologische und gezielte Untersuchungen, zum Beispiel diejenigen von *Hegglin* und *Keiser*, haben bei Rauchern auch eine Frequenzerhöhung des Herzinfarktes nachgewiesen. Man unterscheidet im Verlaufe dieser Krankheit drei Phasen. In der ersten, stillen Phase entwickelt sich heimtückisch die Sklerose der Koronargefäße; als zweite Phase wird die dramatische Episode des Herzinfarktes bezeichnet, bei Überlebenden beginnt dann die dritte, die postepisodische Phase.

Die Ursache der Koronarsklerose, oder der Arteriosklerose schlechthin, ist nicht eindeutig abgeklärt; verschiedene Faktoren, wie rassisch und familiär bedingte Konstitution, Lues, Hochdruckkrankheit, Zuckerkrankheit, Fettsucht, cholesterinreiche Ernährung, Bewegungsmangel sowie Alkohol- und Nikotinabusus, sind als Teilursachen zu betrachten. Um die ursächliche Rolle des Rauchens abzuklären, müßte eine Population untersucht werden, bei welcher einzig die Rauchgewohnheit von allen übrigen Faktoren abweichen würde. Dieser Anforderung haben am besten die Untersuchungen von *Spain* und *Nathan* entsprochen: Es wurden von ihnen 3000 Männer einer jüdischen Bruderschaft mit nahezu gleicher Ernährungs- und gleicher (sitzender) Lebensweise

auf Anzeichen von Koronarsklerose untersucht. Bei Pfeifen- und Zigarrenrauchern oder bei weniger als 40 Zigaretten im Tag Rauchenden wurde die gleiche Koronarsklerosefrequenz wie bei Nichtrauchenden festgestellt; eine zweifache Frequenzerhöhung zeigte sich nur bei exzessiven Zigarettenrauchern. Für die Verursachung dieser Frequenzerhöhung können wir nach unserem heutigen Wissen nur das Nikotin beschuldigen; man muß also mit größerer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die langdauernde übermäßige Nikotinaufnahme eine Teilursache für die Arteriosklerose und vor allem für die Koronarsklerose darstellt. Weiterhin konnten dieselben Untersucher nachweisen, daß bei schon vorhandener Koronarsklerose das Nikotin für den Herzinfarkt die Rolle des auslösenden Faktors spielt. Die klinische Erfahrung lehrt, daß jene Herzinfarktpatienten, die das Rauchen nicht aufgeben, in erhöhter Frequenz weitere Herzinfarkte erleiden: hier muß das Nikotin als Verschlimmerungsursache betrachtet werden.

Beim Herzinfarkt ist demnach das Nikotin teilweise als *Causa causans*, aber voll als *Causa manifestationis* und *Causa aggravationis* zu bezeichnen; eine ähnliche Rolle kommt ihm ebenfalls bei gewissen peripheren Gefäßkrankungen, vor allem bei der Buergerschen Thromboangiitis obliterans zu. Darüber hinaus weisen neueste unfallmedizinische Erfahrungen darauf hin, daß beim Gewohnheitsraucher Gefäßverletzungen schlecht heilen.

11. Allgemeine und spezielle Kontraindikationen für das Rauchen

Die epidemiologischen Erhebungen lassen wenig Zweifel darüber aufkommen, daß der Gewohnheitsraucher gewissermaßen seinen Sterbetag vorversetzt und seine Todesart, vor allem in Form von Bronchialkrebs und Herzinfarkt, selbst wählt; da auch andere krankhafte Störungen durch den Rauchgenuß verursacht werden, leitet sich aus diesen Feststellungen eine *allgemeine Kontraindikation* für das Rauchen ab.

Spezielle Kontraindikation besteht bei Krankheiten, bei welchen die Rolle des Rauchens als verursachender, auslösender oder verschlimmernder Faktor (*Causa causans*, *Causa manifestationis*, *Causa aggravationis*) bestätigt wurde.

Vor allem beim Bronchialkrebs muß das Rauchen als *Causa causans* betrachtet werden. Nach operativer Entfernung eines Bronchialkrebses, aber auch bei der Lokalisation der Geschwulst in Nase, Mund und Kehlkopf, ist das Rauchen kontraindiziert. Arbeitern, die beruflich karzinogene Stoffe, wie Teer, Arsen, Nickel und Chrom, einatmen, ist das Rauchen unseres Erachtens unbedingt abzuraten.

Bei körperlicher Anstrengung in Höhenlagen ist die Inhalierung des Tabakrauches wegen seines Kohlenoxydgehaltes gefährlich.

Bei Verdacht auf die sogenannte Nikotinambliopie ist das Rauchen, aber vor allem der Alkohol, zu verbieten.

Das Rauchen als *Causa manifestationis* für gewisse Krankheiten tritt vor allem bei bestehenden Gefäßveränderungen in Erscheinung, insbesondere sind Koronarsklerotiker oder an Buerger'scher Krankheit leidende durch Herzinfarkt bzw. Gangrän der Extremität gefährdet; in solchen Fällen ist das Rauchen absolut kontraindiziert.

Das Rauchen kann bei gewissen Krankheiten als *Causa aggravationis* auftreten. Akute und chronische katarrhalische Erkrankungen der Atmungsorgane werden durch das Rauchen verschlimmert; das ständige Husten (Raucherhusten) kann bei bestehender Neigung eine Erweiterung der Bronchien und Lungen (Bronchiektasie, Emphysem) fördern. Die heilungsverzögernde bzw. verhindernde Wirkung des Rauchens bei Magen- und Duodenalgeschwüren ist allgemein bekannt. Besonders schwerwiegend ist die verschlimmernde Wirkung des Rauchens nach Herzinfarkt; verlässliche statistische Erhebungen weisen bei den das Rauchen nicht unterlassenden Herzinfarkt-Patienten eine außerordentlich hohe Sterblichkeit auf.

12. Entwöhnung

Die Abstinenzerscheinungen sind bei der Tabakentwöhnung so mild, daß man Hemmungen hat, den Tabakgenuß als Nikotinsüchtigkeit zu bezeichnen. Die erhöhte Reizbarkeit zu Beginn der Entwöhnung kann durch harmlose Beruhigungsmittel gemildert werden; das Lobelin, ein nikotinverwandtes Alkaloid, ist fähig, den Nikotinanspruch gewissermaßen zu befriedigen und kann in Form von Tabletten (Lobidan) zur Erleichterung des Nikotinentzuges manchmal mit Erfolg herbeigezogen werden.

13. Entschärfung des Tabakgenusses

Da eine Anzahl von Personen ihre Rauchgewohnheit aufzugeben nicht imstande ist, muß – abgesehen von Fällen, in welchen das Rauchen speziell kontraindiziert ist – versucht werden, die schädliche Wirksamkeit des Rauchens zu entschärfen. Diese Entschärfung könnte durch Veränderungen der Rauchwaren oder der Rauchtechnik gewährleistet werden.

Die Herabsetzung des Nikotingehaltes des Tabaks (Verwendung von speziell gezüchteten Tabakpflanzen niedrigen Nikotingehaltes, nachträgliche Entnikotinisierung der Tabakblätter) stellt nach dem Gesagten eine fragwürdige Entschärfung dar. Der Raucher will seinen Nikotinanspruch befriedigen und wird seine Rauchtechnik dem herabgesetzten Nikotingehalt anpassen, indem er den Rauch um so tiefer einatmet.

Es wird von verschiedenen Fabriken angegeben, daß der Filter am Mundstück der Zigarette etwa 20–30% des Rauch-Nikotin- und Teergehaltes zu ab-

sorbieren vermag; diese Entschärfungsmaßnahme erscheint uns ebenso fragwürdig wie die oben erwähnte Herabsetzung des Nikotingehaltes, da sie zwangsweise ebenfalls zu einer vertieften Inhalation führt. Nach unserem Dafürhalten sollte erstrebt werden, die karzinogenen Substanzen des Rauches ohne Herabsetzung des Nikotingehaltes zu vermindern oder zu eliminieren.

Die Verschiebung der Rauchreaktion in die saure Richtung erschwert einerseits die Nikotinresorption der Mundhöhle (Verminderung des Nikotin-Dampfdruckes) und erleichtert andererseits die Inhalierung des Rauches (niedrigere Reizwirksamkeit). Die wirkliche Entschärfung des Zigarettenrauches wäre unseres Erachtens die Herstellung von Zigaretten mit alkalischem Rauch und relativ hohem Nikotingehalt; nur dadurch könnte der Nikotinanpruch durch die Mundresorption befriedigt und die Inhalierung des Rauches vermieden werden. Diesen Anforderungen entsprechen heute nur die in Pfeifen, Stumpen und Zigarren vorkommenden Tabaksorten, und so ist einem jeden inhalierenden Zigarettenraucher zu empfehlen, auf jene Form des Tabakgenusses hinüberzuwechseln. Die Tiefe der Inhalation können wir mittels COHb-Bestimmung im Blut zahlenmäßig erfassen und somit die individuelle Bronchialkrebsgefährdung eines jeden Rauchers indirekt feststellen.

Zusammenfassung

1. Die allgemeine Bekämpfung des Tabakgenusses ist bis heute erfolglos geblieben.
2. Die Art des Tabakgenusses hat sich in drei Richtungen entwickelt: a) Aufnahme in Aerosolform, b) Verminderung der auf einmal gerauchten Tabakmenge (vorab bei Zigaretten), c) Verschiebung der Reaktion des Tabakrauchs in die saure Richtung (vorab bei Zigaretten).
3. Toxikologisch teilen wir die Tabakrauchbestandteile in vier Gruppen ein: a) Nikotin und verwandte Alkaloide, b) reizwirksame Stoffe, c) anoxieverursachende Stoffe, d) krebsfördernde Stoffe.
4. Das Wesen des Rauchgenusses ist die Befriedigung des erworbenen Nikotinanpruches.
5. Die Nikotinaufnahme wird durch unwillkürliche Veränderungen der Rauchtechnik gesteuert.
6. Die Reizwirksamkeit des Tabakrauches entfaltet sich vor allem parallel zu seiner Alkalizität.
7. Unter den im Tabakrauch enthaltenen anoxieverursachenden Stoffen ist Kohlenoxyd im Blut leicht nachweisbar und kann zur Bestimmung der Inhalationstiefe herangezogen werden.
8. Gewebetoxikologische Analogien weisen darauf hin, daß die karzinogene Wirksamkeit des Tabakrauches vor allem aus seinem Teergehalt herzuleiten ist. Für die karzinogene Wirksamkeit des Teers sind vor allem die Schleimhäute der Bronchien empfindlich. Voraussetzung für die Ausbildung eines Raucherkrebses ist der direkte Kontakt des Rauches mit der Bronchialschleimhaut, also die Inhalation des Rauches.
9. Die Nikotinaufnahme kann einen bestehenden Herzinfarkt ungünstig beeinflussen (Causa aggravationis), bei bestehender Koronarsklerose einen Herzinfarkt auslösen (Causa manifestationis); als Ursache (Causa causans) für die Koronarsklerose stellt die Nikotinaufnahme nur einen Faktor unter vielen anderen dar.

10. Sowohl prophylaktisch wie therapeutisch ergeben sich für das Rauchen allgemeine und spezielle Kontraindikationen.

11. Gewisse Medikamente sind geeignet bei der Entwöhnung auftretende Abstinenzerscheinungen zu mildern.

12. Die Entschärfung des Tabakgenusses muß vom Standpunkt des Raucherkrebses und Herzinfarktes betrachtet werden. Hinsichtlich Raucherkrebs ist der saure Tabakrauch mit milder Reizwirkung und niedrigem Nikotingehalt in der Gasphase (Rauch der modernen Zigaretten) am gefährlichsten, da er zwangsweise zu tiefer Inhalation verleitet; aus dem selben Grunde erscheint uns auch die Einführung noch so wirksamer Filter nicht zufriedenstellend. Pfeifen- und Zigarrenrauch sind fähig, den Nikotinspruch schon mit der Mundresorption zu befriedigen, sie zwingen den Raucher zwecks Befriedigung des Nikotinspruches nicht zur Inhalation; diese wird durch den stark reizwirksamen alkalischen Rauch gewissermaßen sogar verhindert. Auf den Raucherkrebs bezogen, ist demnach ein «milder Tabak» als stark und ein «starker Tabak» als mild zu betrachten. Die Tiefe der Rauchinhalation und somit die individuelle Krebsgefährdung eines Rauchers können wir mittels COHb-Bestimmung zahlenmäßig erfassen.

Die Förderung des Herzinfarktes oder anderer unerwünschter Gefäßreaktionen bei vorbeschädigten Personen hängt mit dem Wesen des Rauchens, mit der Nikotinaufnahme, zusammen. Pathologische Gefäßreaktionen können durch gezielte Untersuchungen erfaßt werden, indem das Rauchen als Belastung benutzt wird. In solchen Fällen ist das Rauchen speziell kontraindiziert.

Résumé

1. La lutte contre la fumée du tabac est restée sans succès jusqu'à ce jour.

2. Trois formes de l'usage du tabac se sont développées: a) absorption sous forme d'aérosol, b) diminution de la quantité de tabac fumé à la fois (surtout avec les cigarettes), c) déplacement vers l'acidité de la réaction de la fumée de tabac (surtout avec les cigarettes).

3. Quatre composants sont importants pour la toxicologie de la fumée de tabac: a) nicotine et alcaloïdes apparentés, b) substances irritantes, c) substances causant l'anoxie, d) substances cancérogènes.

4. On cherche dans la fumée la satisfaction d'un besoin de nicotine acquis.

5. L'absorption de nicotine est réglée par des modifications involontaires de la manière de fumer.

6. L'action irritante de la fumée de tabac est en relation directe avec son alcalinité.

7. L'oxyde de carbone – une des substances causant l'anoxie – est aisément décelable dans le sang et permet de déterminer la profondeur d'inhalation.

8. Par analogie avec la toxicologie professionnelle on voit que l'action cancérogène de la fumée de tabac est due principalement au goudron. Ce sont avant tout les muqueuses des bronches qui sont sensibles à l'action cancérogène du goudron. Le contact de la fumée avec les muqueuses des bronches dû à l'inhalation est à l'origine du cancer du fumeur.

9. L'absorption de nicotine peut aggraver un infarctus cardiaque préexistant (causa aggravationis) et peut le provoquer dans un cas de sclérose coronaire (causa manifestationis). La nicotine n'est qu'une des causes directes (causa causans) de la sclérose coronaire.

10. Sur les plans prophylactique et thérapeutique il existe des contre-indications générales et spéciales pour la fumée.

11. Il existe certains médicaments diminuant les manifestations d'abstinence.

12. La réduction des effets toxiques du tabac doit être considérée sous l'angle de l'infarctus cardiaque et du cancer du fumeur. En ce qui concerne ce dernier, la fumée de tabac acide, peu irritante et contenant peu de nicotine dans sa phase gazeuse (cela concerne les cigarettes modernes), est la plus dangereuse car elle incite forcément à une inhalation pro-

fonde; pour cette même raison l'introduction de filtres – même efficaces – n'est pas satisfaisante. Lorsqu'on fume la pipe ou le cigare la résorption au niveau de la bouche suffit à satisfaire le besoin de nicotine. L'inhalation est même entravée par l'action irritante de l'alcalinité de la fumée de la pipe et du cigare. Du point de vue du cancer du fumeur, un « tabac doux » doit donc être considéré comme fort, et un « tabac fort » plutôt comme doux. On peut connaître la profondeur d'inhalation de la fumée, et par conséquent évaluer le danger de cancer du fumeur, en déterminant le taux de CO-Hb.

L'action de provoquer l'infarctus cardiaque et d'autres réactions vasculaires indésirables chez des personnes déjà atteintes dépend de la manière de fumer et de l'absorption de nicotine.

Les réactions vasculaires pathologiques peuvent être étudiées par des expériences spécifiques. Dans le cas de résultat positif la fumée est particulièrement contre-indiquée.

Literatur

- Anrep, B.*: Arch. Anat. Physiol., 167 (1879). – *Arkin, A. und Wagner, D.H.*: J. A. M. A. 106, 587 (1936). – *Beer*: 1792, zit. nach Dun P., Lancet, London. – *Bodnar, J., Nagy, V. L. und Dickmann, A.*: Biochem. Zschr. 276, 317 (1935). – *Borbély, F.*: Zschr. f. prophyl. Med. 57 (1956). – *Chem. Lab. A. M. A., Rep.*, J. A. M. A. 101, 385 (1933). – *Brockbank, W.*: Q. J. Med., Oxf. 25, 31 (1932). – *Conte Corti, E.C.*: Die trockene Trunkenheit, Insel-Verlag, Leipzig 1930. – *Cunningham, J.G.*: Rep. Div. Indust. Hyg. Ontario, Canada, 1941. – *Doll, R. und Hill, A.B.*: Brit. M. J. 2, 739 (1950). – *Doll, R. und Hill, A.B.*: Brit. Med. J. 2, 1271, 1952. – *Doll, R. und Hill, A.B.*, Brit. Med. J. 1, 505, 1953. – *Doll, R. und Hill, A.B.*: Lancet 1, 1278, (1955) – *Doll, R. und Hill, A.B.*: Brit. M. J. 2, 1071, (1956). – *Esmarch*: Verh. deut. Ges. Chir., 3. Kongreß, p. 6, (1874). – *Fabricant, N.D.*: A. M. A. Arch. Otolaryng. 37, 404, (1943). – *Fabricant, N.D.*: Am. J. M. Sc. 211, 505 (1946). – *Fuhrer, H.*: Biochem. Zschr. 92, 355 (1918). – *Greenberg, L.A.: Lester, D. und Haggard, H.W.*: J. Pharm. Exp. Ther. 104, 162 (1952). – *Grob, E.*: persönliche Mitteilung, Zürich (1962). – *Gsell, O.*: Schweiz. med. Wschr. 28, 662 (1951). – *Gsell, O.*: Méd. et Hyg. 12, 429 (1954). – *Gsell, O.*: Deutsch. med. Wschr. 81, 496, 553 (1956). – *Haag, H.B. und Larson, P.S.*: Virginia M. Month. 71, 235 (1944). – *Hammond, E.C. und Horn, D.*: J. A. M. A. 166, 1159 (1958). – *Hazard, R. und Savini, E.*: Arch. intern. pharm. dyn. 92, 471 (1953). – *Hegglin, R. und Keiser, G.*: Schweiz. med. Wschr. 85, 53 (1955). – *Hilding, A.C.*: New Engl. J. Med. 254, 775 (1956). – *Hoffstätter, v. R.*: Münchn. med. Wschr. 81, 439 (1934). – *Hueper, W.C.*: Berufskrebse, Handbuch d. gesam. Arbeitsmed., Urban & Schwarzenberg, München 1961. – *Johnston, L.*: Brit. M. J. 2, 682 (1944). – *Johnston, L.*: Brit. M. J. 1, 827 (1947) – *Kuroda, S. und Kawahata, K.*: Z. Krebsforsch. 45, 36 (1936). – *Langenbeck v.*: Verh. deut. Ges. Chir., 3. Kongr., pp. 6–7 (1874). – *Langley, J.N.*: The autonomic nervous system, Part I, Cambridge Univ. Press, New York 1921. – *Larson, P.S., Haag, H.B. und Silvette, H.*: Tobacco, Exp. and clin. studies, The Williams & Wilkins Co., Baltimore 1961. – *Lickint, F.*: Tabak und Organismus. Stuttgart, Hippokrates-Verlag-Marquardt & Co. (1939). – *Lickint, F.*: Munch. med. Wschr. 88, 1045 (1941). – *McArthur, C., Waldron, E. und Dickinson, J.*: J. abnorm. soc. psychol. 56, 267 (1958) (zit. nach Proosdij van C., Smoking, Elsevier Publ. Co., 1960). – *Miller, A.W. Jr. und Larson, P.S.*: J. Pharm. Exp. Ther. 109, 218 (1953). – *Pierce, I.H.*: J. Labor. Clin. Med. 26, 1322 (1941). – *Pfjyl, B.*: Z. Untersuch. Lebensm. 66, 501 (1933). – *Richter, R.*: Arch. exp. Path. 190, 280 (1938). – *Robert, J.C.*: The story of tobacco in America, Alfred A. Knopf, New York 1949. – *Rosenthal, J.*: Cbl. med. Wissensch. 737 (1863). – *Ruppert, H.*: Arch. exp. Path. 199, 497 (1942). – *Schönherr, E.*: Zschr. Krebsforsch. 27, 436 (1928). – *Schrek, R., Baker, L.A., Ballard, G.P. und Dolgoff, S.*: Cancer Res. 10, 49 (1950). – *Shepherd, J.T.*: Brit. M. J. 2, 1007 (1951). – *Sollmann*: Manual of Pharmacol., ed. 8. W.B. Saunders & Co., Philadelphia-London 1957. – *Spain, D.V. und Nathan, D.J.*: J. A. M. A. 177, 683 (1961). – *Thienes, C.H.*: Proc. Soc. Exp. Biol. 26, 845 (1929). – *Wenusch, A.*: Der Tabakrauch, seine Entstehung, Beschaffenheit und Zusammensetzung, Arthur Geist, Bremen 1939. – *Wenusch, A.*: Fortschr. dtsch. Wiss. 18, 77 (1942). – *Werlé, E. und Uschold, E.*: Biochem. Zschr. 318, 531 (1948). – *Wulf, P.*: Über Spontangangrän jugendlicher Individuen. Deutsch. Zschr. Chir. 58, 478 (1901). – *Wynder, E.L. und Graham, E.A.*: J. A. M. A. 143, 329 (1950). – *Wynder, E.L. und Graham, E.S.*: A. M. A. Arch. Indust. Hyg. Occup. Med. 4, 221 (1951). – *Wynder, E.L.*: The biologic effects of tobacco, Little, Brown & Co., Boston 1955.