

## Rauchen als Ursache von Lungenkrebs

Stützen und Lücken der Beweisführung

Von Th. Abelin

Das Zigarettenrauchen wurde in den letzten Jahren mehrfach beschuldigt, schädliche Spätwirkungen zu haben und für das vermehrte Vorkommen verschiedener «moderner Krankheiten» verantwortlich zu sein. Da durch das Inhalieren des Tabakrauches unphysiologische und zu keiner Lebensfunktion notwendige Stoffe in den Körper eindringen, erscheint der Gedanke, Rauchen könne schädlich sein, nicht abwegig.

Einfache Versuche zeigen, daß beim Rauchen verschiedene Körperfunktionen unmittelbar in meßbarer Weise beeinflußt werden. In einer anderen Arbeit dieses Hefts (*Gsell*, 1961) wird darauf näher eingegangen. *Larson*, *Haag* und *Silvette* (1961) zitieren in ihrer Monographie über den Tabak mehrere Hundert entsprechender Arbeiten.

Weniger leicht läßt sich entscheiden, ob Rauchen auch Spätfolgen habe. Ein kontrollierter Versuch am Menschen, die sicherste Untersuchung zum Beweis eines ursächlichen Zusammenhangs, läßt sich der langen Dauer und der möglichen gesundheitlichen Folgen wegen nicht durchführen. Man ist daher auf indirekte Beweise angewiesen (*Hill*, 1956).

Es wird leider oft unterlassen, darauf hinzuweisen, wie beschränkt der Auswertungswert auch eines statistisch gesicherten Untersuchungsergebnisses sein kann. Im Folgenden sollen die besonders zahlreichen und vielseitigen Arbeiten über Zigarettenrauchen und Lungenkrebs dazu dienen, eine solche indirekte Beweisführung kritisch zu beurteilen.

### 1. Laboratoriumsversuche mit Tabak

#### a) Erzeugung von Krebs bei Laboratoriumstieren

Schon im Jahre 1900 teilte *Brosch* mit, daß er versucht hatte, mit Tabaksaft experimentelle Krebse zu erzeugen. *Roffo* (1931) berichtete als erster von einem erfolgreichen Versuch. Er bestrich bei 30 Kaninchen ein Ohr mit Tabakrauchlösung. Eines dieser 30 Tiere entwickelte einen Krebs. *Wynder* und seine

Mitarbeiter am Sloan Kettering Institut bestrichen die Rückenhaut von Mäusen mit Tabakteerextrakten und erhielten bei 59% Papillome und bei 44% epitheliale Karzinome (*Graham, Wynder u. Croninger, 1952; Wynder, Graham u. Croninger, 1953*). Die Arbeiten wurden seither weitergeführt und bestätigt. Die Autoren betonen, daß einzelne Mäuserassen verschieden stark mit Tumorbildung reagieren. Die Art der Gewinnung des Tabakteers, die Häufigkeit und Methode der Anwendung sowie möglicherweise die Sorte der benützten Zigaretten scheinen für den erfolgreichen Ausgang der Versuche entscheidend zu sein (*Wynder, Lupberger u. Grener, 1956; Wynder, 1959*).

Obwohl die Versuche von *Wynder* zu beweisen scheinen, daß durch Tabakrauchkondensat Krebs erzeugt werden kann, muß darauf hingewiesen werden, daß dieser Beweis vielen Forschern nicht oder nur ungenügend gelang.

Um die Versuchsbedingungen denen beim Menschen anzugleichen, wurde versucht, Laboratoriumstiere Tabakrauch inhalieren zu lassen und so Lungenkrebs zu erzeugen. Die meisten Autoren hatten dabei keinen Erfolg, und einzig *Essenberg* (1952, 1954) berichtet wiederholt von erfolgreicher Erhöhung der Lungentumorrate bei bestimmten Mäusearten. Bei angemessener Dosierung, die derjenigen bei einem starken Raucher entsprach, bei genügend langer Exposition und unter Einhaltung verschiedener anderer Maßnahmen gelang es ihm, bei 91,3% der Tiere Lungentumoren zu erzielen, während in einer Kontrollgruppe 59,4% spontane Lungentumoren bildeten. Das Resultat habe einer statistischen Überprüfung standgehalten. Allerdings kamen vor allem vermehrt Papillome vor, und die Karzinome entsprachen histologisch nicht den bei Rauchern vermehrt vorkommenden Arten.

Die meisten Autoren, die experimentell mit Tabakprodukten Krebs zu erzeugen versuchten, weisen auf große Unterschiede zwischen Tierarten, Tierstämmen und Einzelindividuen hin (*Essenberg, 1954; Wynder, Lupberger und Grener, 1956*). Damit wird es auch fraglich, ob gerade der Mensch Tabakrauchwirkung mit Tumorbildung beantworten kann.

*Lasnitzki* (1955, 1956, 1958) versuchte, diese Schwierigkeit zu umgehen, indem sie mit Gewebekulturen menschlicher fötaler Lungen arbeitete. Zugaben kleiner Mengen Tabakrauchkondensats zur Nährflüssigkeit bewirkte nach vierzehn Tagen in 62% der Explantate eine Proliferation der Epithelien der größeren Bronchiolen mit Zellvergrößerung und abnormen Mitosen.

*Nakamishi, Mizutani und Pomerat* (1959) führten in den Vereinigten Staaten ähnliche Versuche durch: Sie fügten der Nährflüssigkeit von Gewebekulturen von Katzen- oder menschlichen embryonalen Lungen eine 10 000fach verdünnte Lösung von Tabakrauchkondensat bei und beobachteten nach acht Tagen eine Verminderung der Chromosomenzahl von 46 bis 48 auf 43 bis 46, während auch bis nach 30 Tagen keine morphologischen Veränderungen festzustellen waren.

Hier stellt sich die Frage nach dem Aussagewert solcher Beobachtungen.

Wenn wir annehmen, daß die Versuche zuverlässig durchgeführt worden sind, so müssen wir als bewiesen betrachten, daß sich in Anwesenheit von Tabakrauch eher Tumoren ausbilden als bei dessen Fehlen. Bereits die vereinfachte Formulierung, daß Tabakrauch Tumoren *erzeugen* kann, ist ungenau und sagt mehr aus als wir wissen.

Wichtig ist, daß jeweils nur ein Teil der Versuchstiere Tumoren gebildet haben. Es reagiert also nicht jedes Individuum gleich auf die zugeführte Noxe. Diese Feststellung könnte als Analogon zu der Tatsache aufgefaßt werden, daß nicht jeder Raucher an Lungenkrebs erkrankt.

#### *b) Karzinogene Bestandteile des Tabakrauchs*

*Cooper* und *Lindsey* (1955) gelang es, in Zigarettenrauchkondensat verschiedene als karzinogen bekannte aromatische Kohlenwasserstoffe nachzuweisen und zu bestimmen. Der bekannteste war das 3,4-Benzopyren, das in Tierexperimenten regelmäßig Hautkrebs zu erzeugen imstande ist, dessen karzinogene Wirkung beim Menschen allerdings nicht bewiesen ist. *Wynder* und Mitarbeiter wiederholten ihre oben erwähnten Mäuseversuche mit einzelnen Fraktionen von Tabakteer. Zuerst fanden sie beinahe die ganze karzinogene Aktivität in der neutralen Fraktion, die 1,7% des gesamten Teers ausmachte, konzentriert. Sie stellten fest, daß die hier aktiven Karzinogene in Tetrachlorkohlenstoff löslich sind. Eine Analyse ergab wiederum 3,4-Benzopyren und andere polyzyklische Kohlenwasserstoffe. In der Schweiz befaßten sich *Neukomm* und *Bonnet* mit entsprechenden Untersuchungen. Sie konnten dieselben Stoffe nachweisen und zeigen, daß sie krebserzeugende Wirkung hatten (*Bonnet* u. *Neukomm*, 1957; *Neukomm*, 1957).

Allerdings weisen *Wynder* und *Wright* (1956) darauf hin, daß sich die erwähnten Karzinogene im Tabakrauch nur in sehr geringen Konzentrationen nachweisen lassen, und daß entweder noch weitere karzinogen wirkende Stoffe gefunden werden müssen, oder eine einander potenzierende Wirkung der verschiedenen Substanzen anzunehmen sei.

Verschiedene Autoren zeigten, daß die aromatischen Kohlenwasserstoffe vor allem bei hohen Verglimmungstemperaturen entstehen (*Ermala* und *Holsti*, 1956; *Wynder*, *Wright* und *Lam*, 1958).

Andere Arbeiten suchen Unterschiede zwischen verschiedenen Zigarettenmarken (*Staberg*, 1959, 1960; *Wynder* und *Hoffmann*, 1960) oder untersuchen den Rauch bei verschieden weit (*Lindsey*, 1959; *Wynder* und *Hoffmann*, 1960) oder verschieden schnell (*Hilding*, 1956) gerauchten Zigaretten.

Neben den polyzyklischen Kohlenwasserstoffen werden auch andere Stoffe für die krebserzeugende Wirkung von Zigarettenrauch verantwortlich gemacht. So wurde in den amerikanischen Zigaretten Arsenoxyd gefunden. Der Arsengehalt der amerikanischen Zigaretten habe mit der Zeit zugenommen, so daß die Zunahme des Lungenkrebses leicht zu erklären sei (*Satterlee*, 1956). Neuerdings sind auch Nickelverbindungen im Tabakrauch nachgewiesen worden. In Tierversuchen mit diesen Stoffen seien sogar Lungenkrebs erzeugt worden (*Méd. et Hyg.* 19, 478 (1961)).

Ein weiterer Faktor, über den man noch wenig weiß, sind die Ko-Karzinogene: Stoffe, deren Anwesenheit die Bildung von Karzinomen begünstigt, die aber allein keine Krebse zu verursachen imstande sind. Im Zigarettenrauch scheinen bestimmte Phenole in dieser Weise zu wirken (*Commins und Lindsey, 1956; Roe, Salaman und Cohen, 1959*).

Die bis hier erwähnten Laboratoriumsergebnisse beweisen nur die *Möglichkeit* eines Zusammenhanges von Rauchen und Lungenkrebs beim Menschen. Sie machen eine kausale Beziehung «biologisch plausibel» und erfüllen damit ein von *Lilienfeld* (1959) aufgestelltes Postulat für die Anerkennung eines ursächlichen Zusammenhanges bei chronischen Krankheiten.

Hier wird es nötig, auch den Menschen in die Untersuchungen miteinzubeziehen. Die Versuchsanlage kann dabei nicht vorüberlegt und gelenkt werden. Gegebene Verhältnisse müssen auf Zusammenhänge hin untersucht werden. Die Frage eines kausalen Zusammenhanges zwischen Rauchen und Lungenkrebs hat sich im letzten Jahrzehnt zum *Musterbeispiel einer epidemiologischen Problemstellung* entwickelt.

## 2. Epidemiologische<sup>1</sup> Untersuchungen

### a) Die absolute Zunahme des Lungenkrebses

Schon früh ist den Pathologen und Klinikern aufgefallen, daß der Lungenkrebs bei Männern immer häufiger vorkam, während er bei der Frau nur wenig zunahm. *Staehein* (1930) schreibt im Handbuch der Inneren Medizin von einem Verhältnis von 1,9 Männern zu 1 Frau und weist darauf hin, daß andere Autoren zum Teil ein noch deutlicheres Verhältnis gefunden hätten. *Staehein* betont, daß die Zunahme beim Mann so deutlich sei, daß sie nicht nur durch eine verbesserte Diagnostik vorgetäuscht werden könne. Die pathologischen Institute mit ihren seit der Jahrhundertwende fast gleich zuverlässigen Untersuchungsmethoden hätten zudem dieselbe Entwicklung festgestellt.

Seither wurde die Zunahme immer deutlicher. 1956 betrug das Verhältnis der erkrankten Männer zu den Frauen in der Schweiz 6,5:1.

Parallel zu dieser Zunahme fanden bedeutende Umweltsveränderungen statt: der Konsum an Zigaretten stieg steil an, die Motorisierung nahm bedeutend zu, die Straßenteerung wurde allgemein üblich, weite Gegenden wurden industrialisiert.

Für die relative und absolute Zunahme des Lungenkrebses muß ein äußerer Faktor im Spiele sein. Es wäre kaum denkbar, daß sich die konstitutionelle Empfänglichkeit für eine einzelne Krankheit in so kurzer Zeit so deutlich verändert hätte. Ob gerade der Tabak der verantwortliche äußere Faktor ist, läßt sich nur durch differenzierte epidemiologische Methoden abklären.

---

<sup>1</sup> Früher definierte man die Epidemiologie als «Seuchenlehre». Heute versteht man unter dem Ausdruck mehr allgemein die Erforschung der Verbreitung irgendeiner Krankheit, irgendeines Symptoms, irgendeiner Eigenschaft.

### b) Retrospektive epidemiologische Studien<sup>1</sup>

1950 veröffentlichten *Wynder* und *Graham* die Resultate einer Studie über 605 Fälle von Plattenepithelbronchialkrebs bei Männern. Von diesen Patienten hatten 86,5% während mindestens zwanzig Jahren täglich 20-40 Zigaretten geraucht (Kontrollgruppe: 54,7%). Nur 1,3% waren Nichtraucher (Kontrollgruppe: 14,9%). Die Resultate wurden seither in vielen Ländern oftmals bestätigt (Angabe von über 40 ähnlichen Arbeiten bei *Larson*, *Haag* und *Silvette*, 1961). Die große Anzahl der durchgeführten Untersuchungen und die Tatsache, daß die Kontrollgruppen nach den verschiedensten Gesichtspunkten ausgewählt wurden (zum Beispiel *Schwartz* und *Denoix*, 1957; *Lombard* und *Snegireff*, 1959), lassen kaum einen Zweifel offen, daß im Durchschnitt Patienten mit Lungenkrebs in ihrem Leben mehr geraucht haben als Leute ohne Lungenkrebs.

Die retrospektiven Studien beweisen aber nicht, daß der Lungenkrebs durch Rauchen *verursacht* wurde. Es wäre denkbar, daß ein entstehender Lungenkrebs im Patienten das Bedürfnis weckt, zu rauchen. Die retrospektiven Studien würden dabei gleich ausfallen. Es muß also untersucht werden, ob gesunde Raucher mit der Zeit eher an Lungenkrebs erkranken als Nichtraucher.

### c) Prospektive epidemiologische Studien<sup>2</sup>

1952 ließen *Hammond* und *Horn* durch 20 000 Mitarbeiter 187 783 Männer von 50 bis 69 Jahren über ihre Rauchergewohnheiten befragen. Nach 44 Monaten waren von den Befragten 11 870 gestorben, und die Todesursache war den Autoren mitgeteilt worden. Es zeigte sich, daß die Sterblichkeit an Lungenkrebs für reine Zigarettenraucher 23,1 mal größer war als für Nichtraucher. Für Raucher von eins bis zwei Paketen täglich war sie 42 mal, für solche von über zwei Paketen 64 mal so groß (*Hammond* und *Horn*, 1958; *Carr*, 1960). Für histologisch verifizierte Plattenepithelkarzinome war das Verhältnis noch deutlicher. Die Resultate von *Hammond* und *Horn* finden ihre Bestätigung in entsprechenden Untersuchungen von *Doll* und *Hill* (1954, 1956), die auf ähnliche Weise 40 000 englische Ärzte erfaßten, und von *Dorn* (1959), der mit fast 250 000 amerikanischen Kriegsveteranen arbeitete.

Angesichts der Deutlichkeit der Resultate muß als sicher angenommen werden, daß gesunde Raucher mit größerer Wahrscheinlichkeit später einmal an Lungenkrebs erkranken werden als Nichtraucher, und daß sich dieses Risiko mit zunehmendem Tabakkonsum erhöht. Auf den ersten Blick scheinen diese Studien einer Versuchsanlage im Laboratorium zu entsprechen, und man wäre versucht, sie als sicheren Beweis eines kausalen Zusammenhanges zwischen Zigarettenrauchen und Lungenkrebs zu werten.

---

<sup>1</sup> Betrachtung des Zusammenhanges zwischen festgestellter Krankheit und früheren Gegebenheiten.

<sup>2</sup> Betrachtung des Zusammenhanges zwischen festgestellten Gegebenheiten und allfälliger späterer Erkrankung.

Dem steht entgegen, daß sich hier die Versuchsgruppen bereits spontan gebildet hatten. Es wäre möglich, daß Menschen eines bestimmten Konstitutionstyps eher zu rauchen beginnen und daß die gleichen Menschen – erblich bedingt – ebenfalls eher an Lungenkrebs erkranken (*Fisher*, 1958; *Berkson*, 1958).

Es müssen daher Verhältnisse gesucht werden, die eher einem echten Laboratoriumsversuch entsprechen. Die Kategorien von Rauchern und Nichtrauchern müssen durch äußere Faktoren gebildet worden sein, unter Umgehung der persönlichen Neigung.

#### *d) Epidemiologie spezieller Populationen*

##### *Nichtrauchende Gemeinschaften*

Es gehört zu den Eigenheiten der in Amerika lebenden Religionsgemeinschaft der Adventisten, daß sie nicht rauchen. *Wynder*, *Lemon* und *Bross* (1959) machten sich dies zunutze und verglichen das Vorkommen des Lungenkrebses bei Adventisten mit dem der restlichen Bevölkerung. Bei den Adventisten, die 9,4% der Patienten eines Spitals in Los Angeles ausmachten, war Lungenkrebs bedeutend seltener als bei den restlichen Patienten. Die Morbidität betrug nur etwa ein Siebentel der durchschnittlichen Lungenkrebshäufigkeit, und die Fälle verteilten sich gleichmäßig auf Männer und Frauen.

In Bombay leben die Parsi als abgeschlossene Minderheit mit einem relativ hohen Lebensstandard. Sie haben weniger Kinder, erreichen ein höheres Alter und unterscheiden sich von der übrigen Bevölkerung dadurch, daß sie nicht rauchen. Auch hier erkrankten Männer und Frauen gleich häufig an Lungenkrebs, der bei ihnen, wie bei den Frauen der restlichen Bevölkerung, 3% aller Krebsfälle ausmacht. Bei den Männern der restlichen Bevölkerung, unter denen sich viele Raucher befinden, beträgt der Anteil des Lungenkrebses unter allen Krebsfällen aber 12% (*Rele*, 1960).

*Wynder* schreibt zu seinen Feststellungen bei den Adventisten, es sei kaum wahrscheinlich, daß sich die Neigung, Adventist zu werden, zugleich vererbt mit dem Bedürfnis zu rauchen und dem Hang zu Lungenkrebs. Tatsächlich dürfen wir solche Minderheiten, die aus religiösen Gründen nicht rauchen, wie zufällig ausgelesene Populationen betrachten. Zu beachten bleibt, daß die Adventisten im Gegensatz zu ihrer Umgebung keinen Alkohol und wenig Fleisch, Fisch, Kaffee und Tee einnehmen. Ferner umfassen die bisher erschienenen Berichte über solche Minderheiten nur kleine Untersuchungsgruppen. So stützen sich *Wynder* und Mitarbeiter auf die Analyse von 12 000 Krankengeschichten von Patienten mit Koronarleiden oder Krebs, von denen nur wenig über 1100 Adventisten waren. Unter diesen beobachteten sie zwei Männer und drei Frauen mit Lungenkrebs. Es wäre wünschenswert, daß umfassendere Studien mit solchen natürlichen Versuchsgruppen durchgeführt würden.

### *Ehemalige Raucher*

In der prospektiven Studie von *Doll* und *Hill* (1956) wird berichtet, daß Männer, die das Rauchen aufgegeben hatten, um so seltener an Lungenkrebs erkrankten, je länger sie bereits nicht mehr geraucht hatten. *Hammond* und *Horn* (1958) kamen zum gleichen Ergebnis. *Cornfield* et al. (1959) betrachten diese Feststellung als wichtigen Pfeiler in ihrer Beweisführung gegen die bestimmende Rolle eines gemeinsamen konstitutionellen Faktors für Rauchen und Lungenkrebs.

Die amerikanische «*Study Group on Smoking and Health*» (1957) schlägt vor, diese Beobachtung zu einem echten Versuch auszubauen. Eine Gruppe von Freiwilligen, alles Raucher, solle durch Auslosung in zwei Gruppen geteilt werden. Die eine Hälfte muß zu rauchen aufhören, während die andere weiterhin rauchen soll.

Falls sich die Resultate von *Doll* und *Hill* auch unter diesen Voraussetzungen bestätigen, wäre der Beweis einer ursächlichen Rolle des Rauchens weitgehend erbracht.

### **3. Andere Gründe für die Verursachung von Lungenkrebs**

#### *a) Die Rolle der Konstitution*

Eine grobe Berechnung nach dem Zahlenmaterial von *Hammond* und *Horn* (1958) ergibt, daß von 1000 50jährigen Männern, die 20 und mehr Zigaretten pro Tag rauchen, im Verlaufe der nächsten 20 Jahre 470 sterben werden, davon etwa 40 an Lungenkrebs. 960 erkranken also nicht an Lungenkrebs, und über die Hälfte erreicht das Alter von 70 Jahren, ohne daß ihre täglichen «Teerungen des Bronchialbaums» (*Schinz*, zit. bei *Gsell*, 1957) einen Krebs verursachen würden. Aus diesen Zahlen läßt sich schließen, daß zum mindesten die individuellen Reaktionen auf die zugeführten Substanzen sehr unterschiedlich sind.

*Fisher* (1958) und *Berkson* (1958) schreiben der Konstitution eine viel bedeutendere Rolle zu: sie glauben, daß es zufällig derselbe Konstitutionstyp sei, der Raucher werde und der an Lungenkrebs erkrankte, ohne daß zwischen den beiden Erscheinungen eine kausale Beziehung bestehe. *Fisher* zitiert als Illustration der Bedeutung der Konstitution in der Wahl der Rauchergewohnheiten Untersuchungen, nach denen bei eineiigen Zwillingen die Rauchergewohnheiten genauer übereinstimmen als bei den als Kontrolle dienenden zweieiigen Zwillingen. *Todd* und *Mason* (1959), *Friberg* et al. (1959) sowie *Raaschou-Nielsen* (1960) kommen zum gleichen Ergebnis. Auch die Feststellungen von *Seltzer* (1958), *Heath* (1958), *Lilienfeld* (1959) und *Eysenck* et al. (1960), wonach sich Raucher von Nichtraucher physisch und psychisch unterscheiden, sprechen in diesem Sinne.

*Lilienfeld* betont zu diesen Befunden, daß das Rauchen bisher mit keiner Eigenschaft auch nur annähernd so eng in Beziehung gebracht werden konnte wie mit Lungenkrebs. Die Wahrscheinlichkeit einer zufälligen erblichen Kopplung sei daher so gering, daß ihrer Diskussion nur akademische Bedeutung zukomme.

#### b) Die Luftverunreinigung

Es ist immer wieder aufgefallen, daß in den Städten mehr Lungenkrebs vorkommt als auf dem Lande (*Stocks* u. *Campbell*, 1955; *Hammond* und *Horn*, 1958; *Howe*, 1959). Da aber in den Städten mehr Raucher und mehr starke Raucher wohnen als auf dem Lande (*Gsell*, 1958; *Agnese*, 1958; *Waller*, 1959) wurde dieser Unterschied häufig als unbedeutend bezeichnet. *Stocks* und *Campbell* in England und *Hammond* und *Horn* in den Vereinigten Staaten haben aber gezeigt, daß auch innerhalb der gleichen Rauchergruppen mehr Lungenkrebsfälle aus den großen Städten stammten. Besonders deutlich war der Unterschied bei den Nichtraucherern, die auf dem Lande außerordentlich selten an Lungenkrebs erkrankten.

Luftanalysen zeigen, daß auch in der durch den Motorfahrzeugverkehr, durch Oelheizungen und industrielle Abgase verunreinigten Stadtluft 3,4-Benzopyren und ähnliche Stoffe vorkommen (*Stocks* und *Campbell*, 1955; *Lyons* und *Johnston*, 1957; *Stocks*, 1958; *Kreyberg*, 1959; *Sawicki* et al., 1960; *Falk*, *Kotin* u. *Miller*, 1960).

Die zum Teil bedeutenden Unterschiede der Lungenkrebshäufigkeit zwischen Stadt und Land machen es schon an und für sich sehr wahrscheinlich, daß bei der Entstehung dieser Krankheit ein spezifischer Faktor beteiligt ist. Die Tatsache, daß im Zigarettenrauch und in der Stadtluft dieselben karzinogenen Stoffe nachgewiesen werden können, spricht dafür, daß es diese Stoffe sind, die beim Menschen einwirken. Dem Rauchen kommt dabei die größere Bedeutung zu, da man – nach Berechnungen von *Sawicki* et al. (1960) – bereits mit fünf bis sieben Zigaretten pro Tag die gleiche Menge 3,4-Benzopyren einatmet wie bei ständigem Leben in Großstädten wie Los Angeles oder San Franzisko.

#### c) Berufliche Faktoren

Es erregte großes Aufsehen, als 1878 *Härtig* und *Hesse* (zit. bei *Hamilton* und *Hardy*, 1949) erkannten, daß die bei den Arbeitern der Kobaltbergwerke von Schneeberg und Joachimsthal im Erzgebirge seit Jahrhunderten gefürchtete «Bergsucht» ein kleinzelliges Lungenkarzinom war. Später konnte gezeigt werden, daß seine Ursache in der in diesen Minen herrschenden radioaktiven Strahlung lag. Mit der Zeit stellte sich heraus, daß auch die Beschäftigung mit Nickel, Chromat, Asbest und die Arbeit in Gasfabriken zu Lungenkrebs führen kann (Übersicht bei *Doll*, 1959). *Roussel* et al. (1960) fanden bei Eisenmineuren über Erwartungen oft Lungenkrebs. *Breslow* et al. (1954) zeigten, daß Schweißer

besonders gefährdet sind. Eine signifikante Häufung von Lungenkrebsfällen fanden *Dunn*, *Linden* und *Breslow* (1960) bei Köchen und Malern.

Die gesicherte Tatsache, daß Menschen durch Umgang mit bestimmten Stoffen an Lungenkrebs erkrankt sind, ist ein zusätzlicher Beweis für die Wichtigkeit äußerer Faktoren in der Genese dieser Krankheit. Die starke Vermehrung des Lungenkrebses in den letzten Jahrzehnten kann aber nicht allein auf die berufliche Exposition zurückgeführt werden, da die Lungenkrebsrate auch unabhängig von den Berufsverhältnissen angestiegen ist.

#### 4. Andere durch Rauchen verursachte Krankheiten

In ihrer großen prospektiven Untersuchung fanden *Hammond* und *Horn* (1958), daß nicht nur Lungenkrebs mehr bei Rauchern als bei Nichtrauchern vorkam, sondern daß die Raucher auch an anderen Krankheiten häufiger starben. So bestand eine deutliche Beziehung zwischen Rauchen und Karzinomen der oberen Luft- und Verdauungswege, anderen Lungenkrankheiten, Koronarerkrankungen, Blasenkrebs usw. In einer anderen Arbeit dieses Hefts (*Gsell*, 1961) wird auf diese Zusammenhänge näher eingegangen.

*Berkson* (1958, 1959) betrachtet es als sehr unwahrscheinlich, daß ein Stoff mehrere voneinander unabhängige Krankheiten erzeugen könne. Er ist der Ansicht, daß sich hinter den Zahlen von *Hammond* und *Horn* ein methodischer Fehler verstecke. *Hammond* (1958), *Cornfield* et al. (1959), *Carr* (1960) und andere Autoren halten dem gegenüber, daß häufig ein Stoff verschiedene pharmakologische Wirkungen habe. Tabakrauch bestehe zudem aus vielen Einzelkomponenten, die sicher verschieden wirken. Weiter wird darauf hingewiesen, daß der Lungenkrebs von allen Krankheiten weitaus am deutlichsten mit dem Rauchen zusammenhänge. Die Tatsache, daß in den beiden anderen großen prospektiven Studien von *Doll* und *Hill* und von *Dorn* fast übereinstimmende Verhältniszahlen gefunden wurden, spricht gegen die Vermutung, das Untersuchungsgut von *Hammond* und *Horn* sei nicht repräsentativ gewesen. Im vergangenen Jahr ist zudem in den Vereinigten Staaten eine neue große prospektive Untersuchung begonnen worden, bei der über eine Million Menschen erfaßt werden und die sechs Jahre dauern soll. Die ersten Resultate bestätigen und erweitern bereits die früheren Befunde. Sie zeigen, daß Zusammenhänge bestehen zwischen Klagen über Husten, Heiserkeit, Kurzatmigkeit, Appetitmangel, Durchfall, leichte Ermüdbarkeit usw. einerseits und der Menge der gerauchten Zigaretten, deren Nikotin- und Teergehalt und den Inhaliergewohnheiten andererseits (*Hammond*, 1961).

Einige Autoren versuchten, die Rolle des Tabaks in der Pathogenese der verschiedenen Krankheiten aufzuklären, um zu zeigen, daß seine Wirkungen unabhängig voneinander erfolgen.

So gelang es *Lilienfeld, Levin und Moore* (1956), bei Kaninchen nach oralen Gaben von Tabaktee Blasenpapillome zu erzeugen (Ausscheidung durch Nieren und Blase).

*Auerbach et al.* (1957, 1961) untersuchten bei 117 resp. 402 Autopsien verschieden starker Raucher in je 208 histologischen Präparaten die Häufigkeit und Verteilung präkanzeröser Veränderungen im Bronchialbaum. Es gelang ihnen, die ganze Kette der Krebsvorstufen zu identifizieren. Während eine konstante Beziehung zwischen deren Ausbreitung und den Rauchergewohnheiten bestand, fanden sie keinen Zusammenhang zwischen den Überresten einer Entzündung in der Bronchialwand und den atypischen Epithelveränderungen. Ulzerationen in der Schleimhaut waren am häufigsten bei Nichtrauchern und am seltensten bei stärksten Rauchern und Lungenkrebsfällen. Man kann daraus schließen, daß es falsch wäre, sich den Bronchialkrebs als maligne Entartung eines Geschwürs vorzustellen, und daß der Lungenkrebs eine eigene, von der Raucherbronchitis unabhängige pathogenetische Einheit darstellen muß.

## 5. Widersprüche

Obschon die Beweiskraft der bisher erwähnten Untersuchungen gesichert erscheinen mag, verbleiben gewisse Widersprüche, die im Folgenden besprochen werden sollen.

### a) Lungenkrebs bei Frauen

Frauen erkranken bedeutend seltener an Lungenkrebs als Männer. Dieses Phänomen erfordert eine Erklärung, und es ist interessant zu wissen, ob Unterschiede in den Rauchergewohnheiten dazu genügen.

*Lickint* (1956) und *Gsell* (1958) fanden in ihren Untersuchungen über die Rauchergewohnheiten bei über 40jährigen Frauen in Dresden und bei Frauen auf dem Lande einen so geringen Anteil an Raucherinnen, daß eine geringe Lungenkrebsanfälligkeit bei Frauen nicht verwundern muß.

*Little* (1961) nimmt andererseits im Einklang mit verschiedenen anderen Statistiken (*Doll und Hill*, 1952; *Gsell*, 1956; *Haenszel, Shimkin und Mantel*, 1958) an, daß die Frauen im Durchschnitt nicht so wenig rauchen. Trotz der Zunahme des Tabakkonsums bei Frauen habe bei ihnen der Lungenkrebs nur unbedeutend zugenommen. Die Frauen müßten daher konstitutionell weniger anfällig sein. Dies würde, nach *Little*, für eine wichtige Rolle erblicher Faktoren auch beim Manne sprechen.

*Haenszel, Shimkin und Mantel* (1958) führten zur Aufklärung dieser Frage eine retrospektive Studie bei 158 Frauen mit Lungenkrebs durch. Die Untersuchung zeigte, daß auch bei den Frauen Plattenepithelkrebs der Bronchien und Rauchergewohnheiten statistisch signifikant in Beziehung standen. Das Risiko war am größten bei Raucherinnen von über 20 Zigaretten pro Tag und größer bei gelegentlichen Raucherinnen als bei Nichtraucherinnen. Die Resultate stimmten im Prinzip mit denen von *Doll und Hill* (1952), *Watson und Conte* (1955) und *Wynder et al.* (1956) überein.

Nach *Doll und Hill* (1952), *Lickint* (1954) und Angaben des *Eidgenössischen Statistischen Amtes* (1959) erkrankten Nichtraucher unter den Männern und Frauen praktisch gleich häufig an Lungenkrebs.

Man darf also annehmen, daß die Beziehung zwischen Tabakrauchen und Lungenkrebs bei der Frau eine ähnliche ist wie beim Mann.

## b) Die Rolle des Inhalierens

Wenn man annimmt, daß die lokale «Teerung» mit Tabakrauchbestandteilen zur Bildung von Tumoren führt, so muß man folgern, daß Raucher, die inhalieren, bedeutend häufiger an Bronchialkrebs erkranken als Nichtinhalierer.

Aus der 1950 veröffentlichten retrospektiven Studie von *Doll* und *Hill* geht aber hervor, daß unter den rauchenden Patienten mit Lungenkrebs 61,6% inhalierten, während sich in der Kontrollgruppe 67,2% der Raucher als Inhalierer bezeichneten. Das Resultat war schwach signifikant. In einer erweiterten Untersuchung (*Doll* und *Hill*, 1952) war der Anteil der Inhalierer bei rauchenden Lungenkrebspatienten und rauchenden Kontrollen gleich groß.

Zu einem anderen Ergebnis kamen *Schwartz* und *Dencix* (1957) in ihrer französischen Untersuchung. Unter den starken Rauchern befanden sich mehr Inhalierer. Unter den leichten Rauchern mit Lungenkrebs aber inhalierten ausnehmend viele. Die Nichtinhalierer der Lungenkrebsgruppe rauchten im Durchschnitt mehr als die Nichtinhalierer der Kontrollgruppen.

*Hammond*, der es in seiner prospektiven Studie unterlassen hatte, nach den Inhaliergewohnheiten zu fragen, berichtet 1959 über eine entsprechende Umfrage. Auch er fand unter den starken Rauchern mehr, die inhalierten als unter den mäßigen und schwachen Rauchern. Ältere Männer inhalierten weniger als Leute unter 40 Jahren.

Es mag Zufall sein, wenn einmal die Kontrollen mehr inhalieren als die Lungenkrebspatienten und sich bei anderen Untersuchungen das Gegenteil ergibt. Sicher ist aber, daß auch nicht inhalierende Zigarettenraucher häufiger an Lungenkrebs erkranken als Nichtraucher. Wenn der Lungenkrebs wirklich durch eine lokale «Teerung» erzeugt wird, so muß gezeigt werden können, daß auch ohne Inhalation ein Teil des Rauchs bis in die Bronchien dringt.

*Doll* und *Hill* (1952) haben in ihrer retrospektiven Studie gefunden, daß unter den Patienten mit peripher gelegenen Tumoren signifikant mehr Inhalierer waren als bei zentraler Lokalisation und bei Kontrollpatienten. Die Resultate bestätigen die Überlegung, daß sich die lokale Einwirkung bei aktiver Inhalation bis in peripherere Bezirke erstrecken kann als bei oberflächlichem Rauchen. Allerdings waren auch unter den Patienten mit peripheren Tumoren 37,4% Nichtinhalierer. Ob bei ihnen ebenfalls genügend Rauch bis in die kleineren Bronchien dringen konnte, oder ob andere, indirekte Mechanismen mitgespielt haben, ist noch ungeklärt.

## c) Unterschiede zwischen Pfeifen-, Zigarren- und Zigarettenrauchern

Aus den bekannten prospektiven Studien ergibt sich, daß Zigarren- und Pfeifenraucher nur wenig häufiger an Lungenkrebs erkranken als Nichtraucher. Der Unterschied zu den Zigarettenrauchern wurde damit erklärt, daß der alkalische Rauch der Zigarre und Pfeife weniger inhaliert wird, daß die Rauchpartikelchen schlechter resorbiert werden (*Hayek*, zit. bei *Lauda*, 1961) und daß bei den tieferen Verbrennungstemperaturen weniger polyzyklische Kohlenwasserstoffe gebildet werden (*Ermala* und *Holsti*, 1956). Es finden sich aber in der Literatur einzelne Angaben, die diese Argumente in Frage stellen.

*Gilbert* und *Lindsey* (1956) fanden im Rauch maschinell gerauchter Pfeifen größere Konzentrationen polyzyklischer Kohlenwasserstoffe als im Rauch von Zigaretten, obwohl in den Pfeifen niedrigere Verglimmungstemperaturen gemessen wurden.

Da auch viele nicht inhalierende Zigarettenraucher an Lungenkrebs erkranken, wäre anzunehmen, daß ebenso bei Pfeifen- und Zigarrenrauchern eine karzinogene Wirkung vorliegen müsse.

Nach Angaben des *Eidgenössischen Statistischen Amtes* (1959) sind in der Schweiz zwischen 1951 und 1954 ebensoviele Pfeifen- und Zigarrenraucher wie Zigarettenraucher an Lungenkarzinom gestorben. Diese Zahlen stehen im Widerspruch zu den meisten Angaben aus anderen Ländern, entsprechen aber weitgehend den Befunden von *Gsell* (1956). Es wäre möglich, daß der erhebliche Stumpfen- und Brissagokonsum in der Schweiz einen direkten Vergleich mit anderen Ländern erschwert.

Daneben fällt auf, daß die für 1951/54 angegebene Zahl von 270 an Lungenkrebs gestorbenen Pfeifen- und Zigarrenrauchern pro Jahr wesentlich höher ist als die jährliche Gesamtzahl der an Lungenkrebs Gestorbenen der Jahre 1901/02 (7 Fälle), 1909/12 (19 Fälle), 1919/22 (39 Fälle), 1929/32 (125 Fälle), und daß sie der Zahl der totalen Lungenkrebsfälle von 1940/43 (275 Fälle pro Jahr) gleichkommt. Obwohl der Konsum nicht zugenommen hat (*Statistisches Jahrbuch der Schweiz*, 1945, 1959/60), sterben also heute bedeutend mehr Raucher von Zigarren und Pfeifentabak an Lungenkrebs als früher.

Es handelt sich hier um eine einzelne Statistik, und es wäre möglich, daß bei der Festlegung der Rauchergewohnheiten unklare Fälle und Alles-Raucher zu den Zigarren- und Pfeifenrauchern eingeteilt worden sind. Eine andere Erklärung wäre, daß diese Zahlen eine Verbesserung der Diagnosestellung seit 1901/02 widerspiegeln. Sind die Angaben aber richtig, so beweisen sie das Vorhandensein eines weiteren, vom Rauchen unabhängigen äußeren Faktors. Daß damit die Rolle des Zigarettenrauchens nicht in Frage gestellt wird, zeigt die stetige Zunahme der Lungenkrebsfälle bei Zigarettenrauchern (Jahresdurchschnitt 1951/54 266 Fälle, 1955/56 376 Fälle, 1957 431 Fälle) bei nicht mehr zunehmenden Fällen bei Zigarren- und Pfeifenrauchern.

#### d) Andere Widersprüche

*Little* (1961) weist darauf hin, daß die von *Auerbach* (1957) beschriebenen histologischen Veränderungen des Bronchialbaumes zum Teils schon bei Säuglingen und Kindern anzutreffen seien. Sie würden auch durch verschiedene Krankheiten verursacht, und es müßte untersucht werden, ob nicht andere Faktoren für deren Bildung in Betracht kämen. Es sei zudem auffällig, daß solche Veränderungen auch in der Trachea zu finden seien, während Trachealkrebse eine große Seltenheit bildeten.

*Auerbach et al.* (1961) gehen in ihrer erweiterten Untersuchung auf solche Vorwürfe ein. Es ist ihnen gelungen, sichere morphologische Unterschiede zwischen den Vorstufen des Karzinoms und den schon bei Kindern vorkommenden Epithelveränderungen festzustellen. Die als Präkanzerosen erkannten Formen sind in der Trachea ebenso selten wie der Trachealkrebs selbst. Die Atypien kommen gehäuft in nächster Nähe der Bifurkationsstellen vor, an den Stellen, an denen nach Modellversuchen die Rauchpartikel in erster Linie haften bleiben.

*Berkson* (1960) fragt sich, warum bei starken Rauchern an den täglich mit Zigaretten-teeer gebräunten Fingern nicht auch Krebse auftreten.

Es ist unmöglich, mit dem heutigen Wissen solche Fragen zu beantworten. Erst genaue Kenntnisse des Vorgangs der Krebsbildung mit seinen biochemischen, immunologischen und virologischen Problemen werden es erlauben, die genaue Rolle des Tabaks aufzudecken und unterschiedliche Reaktionen bei verschiedenen Geweben und verschiedenen Individuen zu erklären.

Ein Teil der aufgeworfenen Fragen zeigt, daß bestimmte Beobachtungen, für sich allein betrachtet, auch anders erklärt werden könnten. Wir haben aber keine Arbeiten gefunden, in denen auf Grund gezielter Untersuchungen ein kausaler Zusammenhang zwischen Rauchen und Lungenkrebs widerlegt oder weniger einleuchtend gemacht werden kann.

## 6. Diskussion

Die Beschäftigung mit Fragen, die die Spätwirkungen des Rauchens betreffen, hat verschiedenen Autoren Anlaß gegeben, Überlegungen über die Methodik bei der Lösung solcher Probleme anzustellen.

*Berkson* (1955) nimmt zu den Tierversuchen Stellung. Er verlangt, daß mit einer größeren Anzahl von Tieren gearbeitet werde, damit die Resultate nach den Gesichtspunkten der Epidemiologie beurteilt werden können. Positive Resultate in Einzelfällen hält er nicht für stichhaltig, auch wenn sie sich nach den üblichen Prüfungsmethoden als signifikant erweisen.

*Kröning* (1958) hält dem gegenüber, daß alle Tiere eines Inzuchtstammes erbgleich seien und daher nur mit einzelnen Menschen oder eineiigen Zwillingen, nicht aber mit menschlichen Bevölkerungsgruppen verglichen werden dürfen.

*Wynder* (1961) stellt zum epidemiologischen Beweis eines ursächlichen Zusammenhanges folgende Postulate auf:

1. Je stärker und längerdauernd die Exposition ist, desto größer muß das Risiko der betreffenden Population sein.
2. Eine Verringerung oder ein Abbrechen der Exposition sollte von einer Verringerung des Vorkommens der Krankheit gefolgt sein.
3. Die Verteilung der Krankheit muß mit der Verbreitung des Faktors übereinstimmen.

Er weist darauf hin, daß bei einem solchen Beweis die Kenntnis des Wirkungsmechanismus entbehrlich sei.

*Yerushalmy* und *Palmer* (1959) knüpfen an die bekannten Postulate von *Koch* für Infektionskrankheiten an und verlangen:

1. Der Faktor muß häufiger bei Personen mit der betreffenden Krankheit gefunden werden.
2. Personen mit dem Faktor müssen die Krankheit öfter entwickeln als Personen ohne diesen Faktor (Postulat der richtigen Reihenfolge).
3. Die zu beweisende Beziehung muß spezifisch für Faktor und Krankheit sein. Bewirken auch andere Faktoren dieselbe Krankheit oder bewirkt der in Frage stehende Faktor auch andere Krankheiten, so müssen diese anderen Beziehungen physiologisch, pathologisch, experimentell oder epidemiologisch erklärbar sein.

Die Autoren unterscheiden zwischen verursachenden *Vektoren* (für Salmonellen: infizierte Milch, unreines Wasser, Eier; für Lungenkrebs: Tabakrauch, verunreinigte Luft) und einem in allen diesen Vektoren vorkommenden gemeinsamen *Faktor* (Salmonellen; 3,4-Benzopyren).

*Lilienfeld* (1959) ergänzt die rein epidemiologischen Postulate von *Yerushalmy* und *Palmer*. Als wichtige Beifügung betrachtet er die Forderung nach «biologischer Plausibilität». Während zum Beispiel eine Beziehung zwischen Rauchen und eingewachsenen Nägeln auf Grund des naturwissenschaftlichen Wissens a priori als unwahrscheinlich abzulehnen wäre, sei eine Beziehung zwischen Rauchen und Lungenkrebs einleuchtend. Er stellt bereits das Gerüst auf zu den Formulierungen von *Wynder* (1961). *Lilienfeld* geht besonders auf

die Prüfung gemeinsamer Denominatoren ein und verlangt, daß diese zur Krankheit in einer ebenso engen direkten Beziehung stehen müßten wie der in Frage stehende Faktor.

*Larson, Haag und Silvette* (1961) stellen die Frage zur Diskussion, ob Probleme wie das vorliegende überhaupt mit quantitativen Methoden und statistischer Auswertung gelöst werden dürfen. Zwischen «sehr seltenem Vorkommen bei Nichtrauchern» und «vollständigem Fehlen» bestehe ein prinzipieller biologischer Unterschied, dem in den epidemiologischen Postulaten nicht Rechnung getragen werde. Diese Überlegung ist jedoch nur berechtigt, wenn dem Faktor eine echte *verursachende* Wirkung zugeschrieben wird. Wenn er eine auch sonst mögliche Entwicklung *fördert*, so ist eine quantitative Betrachtungsweise zulässig.

Wir verzichten darauf, die in den vorangehenden Kapiteln besprochenen Arbeiten einzeln den verschiedenen Postulaten gegenüberzustellen. Die vielfältigen epidemiologischen Erhebungen erfüllen mit ihren eindeutigen Resultaten die Forderungen von *Wynder* und die beiden ersten von *Yerushalmy* und *Palmer*. Auch das dritte Kriterium dieser Autoren über die Spezifität des Zusammenhangs betrachten wir auf Grund der zitierten Untersuchungen als weitestgehend erfüllt. Der Forderung nach biologischer Plausibilität ist dadurch Rechnung getragen worden, daß es gelungen ist, bei Tieren mit Tabakrauchextrakt die Tumorräte zu erhöhen.

### *Schlußfolgerungen und Zusammenfassung*

Wir haben die über das Tabakproblem vorliegenden Arbeiten auf ihre Beweiskraft hin geprüft. Eine kleine Anzahl ausgelesener Untersuchungen erlauben heute einen weitgehenden Einblick in die Art der Beziehung zwischen Rauchen und Lungenkrebs. Daneben sind Erhebungen zur Klärung von Unstimmigkeiten gemacht worden. Die meisten Arbeiten sind Bestätigungen bereits bekannter Resultate. Sie erhöhen deren Signifikanz, ohne aber deren Beweiskraft zu verbessern.

Die große Mehrheit aller Untersuchungen sind so ausgefallen, wie bei Annahme eines kausalen Zusammenhanges zwischen Rauchen und Lungenkrebs erwartet werden mußte. Die noch verbleibenden Widersprüche sind nicht prinzipieller Art und sollten durch Fortschritte der allgemeinen Krebsforschung geklärt werden können.

Aus dem Gesagten folgern wir, daß *das Zigarettenrauchen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auf die Ausbildung von Lungenkrebs fördernd wirkt.*

Damit betrachten wir den ersten Schritt in der Vorbeugung des Lungenkrebses als abgeschlossen. Die nächste Aufgabe ist die Entfernung der schädlichen Stoffe. Es müssen karzinogenarme Zigaretten entwickelt werden. Zur wirksamen Einschränkung des Tabakkonsums müssen die physiologischen, psychologischen und soziologischen Aspekte des Rauchens erforscht werden. Es wäre daher vom Standpunkt der Präventivmedizin aus Verschwendung, wenn Mittel und Zeit weiterhin vorwiegend zur Illustrierung des praktisch bewiesenen Zusammenhanges zwischen Rauchen und Lungenkrebs verwendet würden.

### Conclusions et résumé

Nous avons étudié les travaux traitant le problème du tabac et examiné leur valeur démonstrative. Seul un petit nombre de ces recherches permet de pénétrer la nature des relations qui existent entre la fumée et le cancer du poumon. A côté de ces travaux, plusieurs enquêtes ont été faites pour éclaircir certains points litigieux. La plupart des travaux ne sont que la confirmation de résultats déjà connus. Ils en augmentent la force significative sans en améliorer la valeur explicative.

La grande majorité des investigations ont donné les résultats que l'on pouvait attendre en admettant une relation de cause à effet entre la fumée et le cancer du poumon. Quelques contradictions subsistent; elles ne concernent pas le fond du problème et ne seront résolues que grâce aux progrès futurs dans l'étude générale du cancer.

En conséquence il semble être permis de se prononcer « avec une probabilité qui confine à la certitude » pour un effet de la fumée favorisant la formation du cancer du poumon.

Nous pouvons ainsi estimer que le premier pas vers la prophylaxie a été fait. La tâche suivante est de supprimer l'agent nocif. Il faut créer des cigarettes pauvres en éléments cancérigènes. Pour réduire d'une manière effective la consommation de tabac, tous les aspects du problème, aussi bien physiologiques que psychologiques et sociologiques devraient être l'objet d'une étude approfondie.

### Literaturverzeichnis

- Agnese G.*: Sui rapporti fra mortalità per tumori maligni del polmone in Italia ed alcuni sospetti fattori favorenti. *Igiene mod.* 51, 821 (1958).
- Auerbach O., Gere J.B., Forman J.B., Petrick Th.G., Smolin H.J., Muehsam G.E., Kassouny D.Y.* u. *Stout A.P.*: Changes in the bronchial epithelium in relation to smoking and cancer of the lung. *New Engl. J. Med.* 256, 97 (1957).
- Auerbach O., Stout A.P., Hammond E.C.* u. *Garfinkel L.*: Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *New Engl. J. Med.* 265, 253 (1961).
- Berkson J.*: The statistical study of association between smoking and lung cancer. *Proc. Mayo Clin.* 30, 319 (1955).
- Berkson J.*: Smoking and lung cancer: some observations on two recent reports. *J. Amer. Statist. Ass.* 53, 28 (1958).
- Berkson J.*: The statistical investigation of smoking and cancer of the lung. *Proc. Mayo Clin.* 34, 206 (1959).
- Berkson J.*: Smoking and cancer of the lung. *Proc. Mayo Clin.* 35, 367 (1960).
- Bonnet J.* u. *Neukomm S.*: Résultats actuels des recherches chimiques sur la composition de la fumée du tabac. *Oncologia (Basel)* 10, 124 (1957).
- Breslow L., Hoaglin L., Rasmussen G.* u. *Abrams H.K.*: Occupation and cigarette smoking as factors in lung cancer. *Amer. J. publ. Hlth* 44, 171 (1954).
- Brosch A.*: Theoretische und experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese und Histogenese der malignen Geschwülste. *Arch. path. Anat.* 162, 32 (1900).
- Carr D.T.*: Is cigarette smoking a cause of carcinoma of the bronchus? *Proc. Mayo Clin.* 35, 358 (1960).
- Commins B.T.* u. *Lindsey A.J.*: Some phenolic constituents of cigarette smoke. *Brit. J. Cancer* 10, 504 (1956).
- Cooper R.L.* u. *Lindsey A.J.*: 3:4-Benzpyrene and other polycyclic hydrocarbons in cigarette smoke. *Brit. J. Cancer* 9, 304 (1955).
- Cornfield J., Haenszel W., Hammond E.C., Lilienfeld A.M., Shimkin M.B.* u. *Wynder E.L.*: Smoking and lung cancer: recent evidence and a discussion of some questions. *J. nat. Cancer Inst.* 22, 173 (1959).
- Doll R.*: Occupational lung cancer: a review. *Brit. J. industr. Med.* 16, 181 (1959).
- Doll R.* u. *Hill A.B.*: Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *Brit. med. J.* 1950/2, 739.
- Doll R.* u. *Hill A.B.*: A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Brit. med. J.* 1952/2, 1271.
- Doll R.* u. *Hill A.B.*: The mortality of doctors in relation to their smoking habits. A preliminary report. *Brit. med. J.* 1954/1, 1451.
- Doll R.* u. *Hill A.B.*: Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. A second report on the mortality of British doctors. *Brit. med. J.* 1956/2, 1071.

- Dorn H.F.*: Tobacco consumption and mortality from cancer and other diseases. Publ. Hlth. Rep. (Wash.) 74, 581 (1959).
- Dunn J.E., Jr., Linden G. u. Breslow L.*: Lung cancer mortality experience of men in certain occupations in California. Amer. J. publ. Hlth. 50, 1475 (1960).
- Eidg. Statistisches Amt*: Bevölkerungsbewegung in der Schweiz 1949–1956/57. Statistische Quellenwerke der Schweiz, Heft 275, Bern 1959.
- Ermala P. u. Holsti L.R.*: On the burning temperatures of tobacco. Cancer Res. 16, 490 (1956).
- Essenberg J.M.*: Cigarette smoke and the incidence of primary neoplasm of the lung in the albino mouse. Science 116, 561 (1952).
- Essenberg J.M.*: Effect of cigarette smoke on lung tumors of laboratory animals. J. Amer. med. Ass. 156, 909 (1954).
- Essenberg J.M.*: Incidence of lung tumors in albino mice exposed to smoke of cigarette paper. Science 120, 1000 (1954).
- Eysenck H.J., Tarrant M., Woolf M. u. England L.*: Smoking and personality. Brit. med. J. 1960/1, 1456.
- Falk H.L., Kotin P. u. Miller A.*: Aromatic polycyclic hydrocarbons in polluted air as indicators of carcinogenic hazards. Int. J. Air Poll. 2, 202 (1960).
- Fisher R.A.*: Lung cancer and cigarettes? Nature (Lond.) 182, 108, 596 (1958).
- Friberg L., Kaij L., Dencker S.J. u. Jonsson E.*: Smoking habits of monozygotie and dizygotie twins. Brit. med. J. 1959/1, 1090.
- Gilbert J.A.S. u. Lindsey A.J.*: Polycyclic hydrocarbons in tobacco smoke: pipe smoking experiments. Brit. J. Cancer 10, 646 (1956).
- Graham E.A., Wynder E.L. u. Croninger A.B.*: Cigarette smoking and cancer of the lung. Science 116, 521 (1952).
- Gsell O.*: Die Raucherghewohnheiten der Angestellten und Arbeiter der Sandoz AG., Basel. «Unser Weg und Werk» 10, 105 (1956).
- Gsell O.*: Klinische Studien zur Ätiologie des Bronchialkarzinoms. Dtsch. med. Wschr. 81, 496 (1956).
- Gsell O.*: Tabak und Krebs. Klinische und statistische Erhebungen, unter besonderer Berücksichtigung der Schweiz. Oncologia (Basel) 10, 157 (1957).
- Gsell O.*: Raucherghewohnheiten einer Landgemeinde der Schweiz. Schweiz. med. Wschr. 88, 349 (1958).
- Gsell O.*: Krankheiten durch Tabakrauchen. Z. Präventivmed. 6, Nr. 6, (1961).
- Haenszel W., Shimkin M.B. u. Mantel N.*: A retrospective study of lung cancer in women. J. nat. Cancer Inst. 21, 825 (1958).
- Hamilton A. u. Hardy H.L.*: Industrial Toxicology. New York, P.B. Hoeber Inc. 1949, p. 481.
- Hammond E.C.*: The association between smoking habits and death rates. Amer. J. publ. Hlth. 48, 1460 (1958).
- Hammond E.C.*: Inhalation in relation to type and amount of smoking. J. Amer. Statist. Ass. 54, 35 (1959).
- Hammond E.C.*: Smoking in relation to physical complaints. Arch. Environm. Hlth. 3, 146 (1961).
- Hammond E.C. u. Horn D.*: Smoking and death rates. Report on forty-four months of follow-up of 187 783 men. J. Amer. med. Ass. 166, 1159, 1294 (1958).
- Heath C.W.*: Differences between smokers and nonsmokers. Arch. intern. Med. 101, 377 (1958).
- Hilding A.C.*: On cigarette smoking, bronchial carcinoma and ciliary action. New Engl. J. Med. 254, 775, 1155 (1956).
- Hill A.B.*: Die Statistik in der medizinischen Forschung. Triangel 2, 208 (1956).
- Howe G.M.*: The geographical distribution of disease with special reference to cancer of the lung and stomach in Wales. Brit. J. prev. soc. Med. 13, 204 (1959).
- Kreyberg L.*: 3,4-Benzopyrene in industrial air pollution. Some reflexion. Brit. J. Cancer 13, 618 (1959).
- Kröning F.*: Statistische und experimentelle Grundlagen zum Lungenkrebsproblem. Naturwissenschaften 45, 73 (1958).
- Larson P.S., Haag H.B. u. Silvette H.*: Tobacco – Experimental and Clinical Studies. Baltimore, Williams & Wilkins, 1961.
- Lasnitzki I.*: The effect of tobacco tars on explants of human foetal lung. A.R. Brit. Emp. Cancer Campgn. 33, 242 (1955).
- Lasnitzki I.*: The effect of 3,4-Benzopyrene on human foetal lung grown in vitro. Brit. J. Cancer 10, 510 (1956).
- Lasnitzki I.*: The effect of cigarette smoke condensates on organ cultures of human foetal bronchus. A.R. Brit. Emp. Cancer Campgn. 36, 307 (1958).
- Lauda E.*: Nikotinschäden. Öst. Ärztezgt. 16, 182 (1961).

- Lickint F.*: Der Bronchialkrebs der Nichtraucher. Münch. med. Wschr. 96. 1366 (1954).
- Lickint F.*: « Krebs kommt nicht vom Rauchen. » Untersuchungen über das Ausbleiben des Lungenkrebsanstieges bei rauchenden Frauen. Medizinische 2, 85 (1956).
- Lilienfeld A.M.*: On the methodology of investigations of etiologic factors in chronic diseases – some comments. J. chronic Dis. 10, 41 (1959).
- Lilienfeld A.M.*: Emotional and other selected characteristics of cigarette smokers and nonsmokers as related to epidemiological studies of lung cancer and other diseases. J. nat. Cancer Inst. 22, 259 (1959).
- Lilienfeld A.M., Levin M.L. u. Moore G.E.*: The association of smoking with cancer of the urinary bladder. Arch. intern. Med. 98, 129 (1956).
- Lindsey A.J.*: The composition of cigarette smoke: studies on stubs and tips. Brit. J. Cancer 13, 195 (1959).
- Little C.C.*: Some phases of the problem of smoking and lung cancer. New Engl. J. Med. 264, 1241 (1961).
- Lombard H.L. u. Snegireff L.S.*: An epidemiological study of lung cancer. Cancer (Phila.) 12, 406 (1959).
- Lyons M.J. u. Johnston H.*: Aromatic hydrocarbons from vehicular exhausts. Brit. J. Cancer 11, 60 (1957).
- Nakanishi Y.H., Mizutani M. u. Pomerat C.M.*: Smoke condensates on lung cells in tissue culture with special reference to chromosomal changes. Tex. Rep. Biol. Med. 17, 542 (1959).
- Neukomm S.*: Recherches expérimentales sur le pouvoir cancérogène de la fumée du tabac et d'autres polluants de l'atmosphère. Oncologia (Basel) 10, 137 (1957).
- Raaschou-Nielsen E.*: Smoking habits in twins. Danish med. Bull. 7, 82 (1960).
- Rele J.R.*: Demographic approach to the problem of the connexion between lung cancer and smoking. Brit. J. prev. soc. Med. 14, 181 (1960).
- Roe F.J., Salaman M.H. u. Cohen J.*: Incomplete carcinogens in cigarette smoke condensate: tumour promotion by a phenolic fraction. Brit. J. Cancer 13, 623 (1959).
- Roffo A.H.*: Durch Tabak beim Kaninchen entwickeltes Carcinom. Z. Krebsforsch. 33, 321 (1931).
- Roussel, Pernot, Schoumacher, Mme Pernot u. M. Pierson*: Cancer bronchique et pneumoconiose des mineurs de fer. Arch. Mal. prof. 21, 755 (1960).
- Satterlee H.S.*: The problem of arsenic in American cigarette tobacco. New Engl. J. Med. 254, 1149 (1956).
- Sawicki E., Elbert W.C., Hauser T.R., Fox F.T. u. Stanley T.W.*: Benzo(a)pyrene content of the air of American communities. Amer. industr. Hyg. Ass. J. 21, 443 (1960).
- Schwartz D. u. Denoix P.F.*: L'enquête française sur l'étiologie du cancer bronchopulmonaire Rôle du tabac. Sem. Hôp. Paris 33, No 62/7, 2-15 (1957).
- Seltzer C.C.*: Masculinity and smoking. Science 130, 1706 (1959).
- Staberg E.M.*: Tjär- och nikotinhalten i cigarettök. Nord. hyg. T. 40, 71 (1959), 41, 199 (1960).
- Stahelin R.*: in Hdb. d. inn. Med., 2. Bd., 2. Teil, Berlin, J. Springer, 1930.
- Stocks P.*: Air pollution and cancer mortality in Liverpool hospital region and North Wales. Int. J. Air Poll. 1, 1 (1958).
- Stocks P. u. Campbell J.M.*: Lung cancer death rates among nonsmokers and pipe and cigarette smokers. An evaluation in relation to air pollution by Benzpyrene and other substances. Brit. med. J. 1955/2, 923.
- Study Group on Smoking and Health.*: Smoking and health. Science 125, 1129 (1957).
- Todd G.F. u. Mason J.J.*: Concordance of smoking habits in monozygotic and dizygotic twins. Heredity 13, 417 (1959).
- Waller R.E.*: Air pollution as an aetiological factor in lung cancer. Acta Un. int. Cancr. 15, 437 (1959).
- Watson W.L. u. Conte A.J.*: Lung cancer and smoking. Amer. J. Surg. 89, 447 (1955).
- Wynder E.L.*: Laboratory contributions to the tobacco-cancer problem. Brit. med. J. 1959/1, 317.
- Wynder E.L.*: An appraisal of the smoking-lung-cancer issue. New Engl. J. Med. 264, 1235 (1961).
- Wynder E.L. u. Graham E.A.*: Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. A study of 684 proved cases. J. Amer. med. Ass. 143, 329 (1950).
- Wynder E.L. u. Hoffmann D.*: Some practical aspects of the smoking-cancer problem. New Engl. J. Med. 262, 540 (1960).
- Wynder E.L. u. Wright G.*: Studies on the identification of carcinogens in cigarette tar. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 2, 159 (1956).
- Wynder E.L., Graham E.A. u. Croninger A.B.*: Experimental production of carcinoma with cigarette tar. Cancer Res. 13, 855 (1953).
- Wynder E.L., Lemon F.R. u. Bross J.J.*: Cancer and coronary artery disease among Seventh-Day-Adventists. Cancer (Phila.) 12, 1016 (1959).

- Wynder E.L., Lupberger A. u. Grener C.: Experimental production of cancer with cigarette tar: strain differences. *Brit. J. Cancer* 10, 507 (1956).
- Wynder E.L., Wright G. u. Lam J.: A study of tobacco carcinogenesis. V. The role of pyrolysis. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 2, 357 (1958).
- Wynder E.L., Bross I.J., Cornfield J. u. O'Donnell W.E.: Lung cancer in women. A study of environmental factors. *New Engl. J. Med.* 255, 1111 (1956).
- Yerushalmy J. u. Palmer C.E.: On the methodology of investigations of etiologic factors in chronic diseases. *J. chronic Dis.* 10, 27 (1959).

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel  
Direktor: Prof. Dr. O. Gsell

## Krankheiten durch Tabakrauchen

von Otto Gsell

Die *Gesundheitsschädigungen* des menschlichen Organismus durch Inhalation von Tabakrauch sind in den letzten Jahren in zahlreichen Studien untersucht worden. Experimentelle Versuche an den üblichen Kleintieren, wie Mäusen, Ratten, Kaninchen, können nur für die Erforschung einer Teilkomponente des Tabakrauchs, des Nikotins, gut verwertbare Daten geben, dagegen entsprechen die Testversuche über eventuelle krebserzeugende Wirkung des Tabaks in den Atemwegen der Kleintiere, die dem Tabakrauch ausgesetzt werden oder die Pinselungen der Haut mit Tabakrauchbestandteilen erhalten, nicht den menschlichen Raucherbedingungen mit jahrelangem, täglich vielmal wiederholtem Inhalieren des bei 760° verbrannten Tabaks mit sogleich erfolgender Einatmung. Die Beurteilung wird auch deshalb erschwert, da es sich beim Tabak um ein Genußmittel handelt, bei dem Anhänger wie auch Bekämpfer sich subjektiv beeinflußt für oder gegen mögliche Schädigungen aussprechen, und da ferner große finanzielle Interessen der Tabakindustrie wie auch des durch Zoll- und Tabaksteuer beteiligten Staates mit im Spiele sind. Eine sachliche Stellungnahme ist deshalb nicht leicht.

Hier sollen zuerst die Grundlagen für Zusammenhänge zwischen Rauchen und Krankheit am Beispiel des Tabakkonsums in der Schweiz für verschiedene Berufsklassen und getrennt für beide Geschlechter anhand eigener Erhebungen dargelegt werden (I), kurz die wesentlichen Bestandteile des Rauches, die für eine Schädigung in Frage kommen (II), und dann die Tabakschädigungen in den einzelnen Organsystemen mit Angabe über neuere Erhebungen geschildert werden (III).